

Received: 2011.12.28
Accepted: 2012.04.25
Published: 2012.06.21

Wybrane mysie modele oparte na mutacji genów *APP*, *MAPT* oraz presenilin wykorzystywane w badaniach nad patogenezą choroby Alzheimera*

Selected mice models based on *APP*, *MAPT* and presenilin gene mutations in research on the pathogenesis of Alzheimer's disease

Magdalena Więdoła¹, Bartłomiej Stańczykiewicz^{1,2}, Marta Jakubik^{1,2},
Joanna Rymaszewska^{1,2}

¹ Projekt POIG pn. „Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj (OVOCURA)”

² Pracownia Psychiatrii Konsultacyjnej i Medycyny Behawioralnej. Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych choroby Alzheimera (AD) dostarczyły wiele cennych informacji dotyczących patogenezы tej choroby oraz występujących w niej zaburzeń behawioralnych, poznawczych, a także zmian anatomicznych i histopatologicznych mózgu. Technologie transgeniczne pozwoliły na stworzenie modeli zwierzęcych, ze względów ekonomicznych głównie mysich, opartych na mutacji genów *APP*, *MAPT*, *apoE*, genów białek tau oraz preseniliny. Tkanka mózgowa w zależności od zastosowanej mutacji charakteryzuje się zmianami histopatologicznymi, takimi jak: obecność płytek amyloidowych, złogi białka tau oraz dystroficzne neuryty, glejoza, atrofia hipokampa czy akumulacja amyloidu w naczyniach. Zaburzenia poznawcze i zachowania zwierząt ujawniające się w testach behawioralnych dotyczą przede wszystkim pamięci roboczej i referencyjnej, alternacji oraz lęku. Jednak mimo wprowadzania do genomu zwierząt wielu modyfikacji, nie udało się badaczom stworzyć modelu zwierzęcego, charakteryzującego się wszystkimi zmianami patologicznymi, jakie występują w chorobie Alzheimera. Jednak uzyskane wyniki badań, przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, wskazują na ważną rolę zwierząt transgenicznych w badaniach zarówno nad neuropatologią AD, jak i w testowaniu nowych terapii, np. immunoterapii. Mimo istnienia licznych mysich modeli choroby Alzheimera, praca jest poświęcona wybranym modelom zawierającym mutację w genach *APP*, *MAPT* oraz w genie kodującym presenilinę, a także ich zastosowaniu w badaniach behawioralnych.

Słowa kluczowe:

choroba Alzheimera • modele zwierzęce • myszy transgeniczne • testy behawioralne

Summary

The research conducted on animal models of Alzheimer's disease (AD) has provided valuable information about the pathogenesis of this disease and associated behavioral and cognitive deficits

* Publikację wykonano w ramach projektu: pn. „Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj (OVOCURA)”, nr POIG.01.03.01-00-133/08 finansowanym ze środków UE w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, lata 2007-2013, Priorytet 1. Badania i Rozwój Nowoczesnych Technologii, Działanie 1.3. Wsparcie projektów B+R na rzecz przedsiębiorców realizowanych przez jednostki naukowe, Poddziałanie 1.3.1 Projekty rozwojowe.

as well as the disease-associated anatomical and histopathological lesions of the brain. Transgenic technologies have enabled the creation of animal models based on mutations in *APP*, *MAPT*, presenilin genes, tau protein and *apoE*. Due to economic reasons studies are mainly conducted on mice. Their brain tissue, depending on the mutation, is characterized by histopathological changes, such as the presence of amyloid plaques, tau protein deposits and dystrophic neurites, gliosis, hippocampal atrophy and amyloid accumulation in vessels. Animal cognitive impairment and behavior, which can be demonstrated in behavioral tests, primarily relate to the working and reference memory, alternation and anxiety. Unfortunately, despite the various modifications specific to AD in the genome of animals, scientists have failed to create an animal model characterized by all the pathological changes that can occur in Alzheimer's disease. Nevertheless, the role of transgenic animals is undeniable, both in research on AD neuropathology and for testing new therapies, such as immunotherapy. Despite the occurrence of abundant Alzheimer's disease mice models this article is dedicated to selected models with mutations in the *APP*, *MAPT* and presenilin genes and their application for behavioral studies.

Key words: Alzheimer's disease • animal models • transgenic mice • behavioral tests

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1001098>

Word count: 6257

Tables: 1

Figures: –

References: 155

Adres autorki: prof. dr hab. n.med. Joanna Rymaszewska, Pracownia Psychiatrii Konsultacyjnej i Medycyny Behawioralnej, Katedra i Klinika Psychiatrii, AM, Wybrzeże L. Pasteura 10; 50-367 Wrocław; e-mail: Joanna.Rymaszewska@am.wroc.pl

PATOGENEZA CHOROBY ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera (Alzheimer's disease – AD) jest najczęściej występującym schorzeniem neurodegeneracyjnym wieku podeszłego – stanowi 50–80% wszystkich przypadków demencji starczej [43,83]. Dotyka prawie 15% osób powyżej 65 roku życia i niemalże połowę w wieku 85 lat, co stanowi 35 milionów ludzi w skali światowej [138,155]. Przewidywany wzrost występowania choroby AD w 2050 roku mówi, że na 85 zdrowych osób może przypadać nawet 1 osoba cierpiąca z powodu otępienia o tej etiologii [15,45]. Dane epidemiologiczne wskazują także na zwiększoną zapadalność na AD u kobiet, jakkolwiek przyczyny tego zjawiska ani czynniki ryzyka nie zostały jeszcze jednoznacznie określone [138]. Głównymi objawami AD są zaburzenia poznawcze z postępującym upośledzeniem pamięci, uczenia się, mowy, orientacji w czasie i przestrzeni, a także spowolnienie ruchowe, napady lęku, zaburzenia osobowości i zachowania [15,120,138]. Zmiany neurodegeneracyjne dotyczą przede wszystkim kory mózgowej i hipokampa, a ponadto ciała migdałowatego, układu cholinergicznego przodomózgowia oraz jąder pnia mózgu [11,19,105,120,144,146]. Wiąże się również z obniżeniem poziomu swoistych markerów synaptycznych (np. synaptofizyny), a także markerów presynaptycznych (np. acetylocholino, receptorów M2, aktywności acetylocholinesterazy) w uszkodzonych rejonach mózgu [53,120]. Zaburzenia pamięci są szczególnie związane z uszkodzeniem hipokampa oraz kory skroniowej przyśrodkowej. Defekt kory nowej skutkuje patologią wyższych funkcji poznawczych, zaburzeniami lękowymi, które zależą głównie od funkcji ciała migdałowatego, podczas gdy uszkodzenie układu cholinergicznego przodomózgowia prowadzi do zaburzeń uwagi i uczenia się [23,120].

Chociaż większość (94–96%) postaci AD pojawia się spontanicznie, to w latach 90 ub.w. określono podłoże genetyczne rodzinnej postaci choroby (familiar Alzheimer's disease – FAD). Odpowiedzialne są za nią autosomalne mutacje dominujące w 3 genach: *APP* (amyloid precursor protein), preseniliny 1 (*PS1*) i preseniliny 2 (*PS2*) [26,43]. Najważniejszą różnicą kliniczną między postacią spontaniczną a rodzinną jest wiek, w którym ujawnia się choroba. W przypadku FAD pierwsze objawy pojawiają się przed 60 rokiem życia [26,43]. Gen *APP* znajduje się na chromosomie 21, którego trisomia jest przyczyną zespołu Downa, dlatego też u osób cierpiących na ten zespół, choroba Alzheimera rozwija się już w czwartej dekadzie życia [26,54].

Podstawowymi zmianami histopatologicznymi obserwowanymi w AD są zewnątrzkomórkowe blaszki starcze składające się z β -amyloidu ($A\beta$) oraz wewnątrzkomórkowe sploty neurofibrylarne (neurofibrillary tangles – NFT), których liczba często koreluje ze stopniem zaawansowania otępienia [15,44,96,120]. Mnogość zjawisk związanych z gromadzeniem się w mózgu złogów amyloidowych została na początku lat 90 ub.w. ujęta w hipotezie kaskady amyloidowej [15,43,62,89]. β -amyloid ($A\beta$), powstający w wyniku proteolizy białka transbłonowego APP (amyloid precursor protein) katalizowanego przez β -, a następnie γ -sekretazę, składa się z peptydów o różnej liczbie aminokwasów (39–42), przy czym blaszki starcze zawierają głównie $A\beta_{40}$ oraz $A\beta_{42}$ [15,43,44]. Za aktywność katalityczną kompleksu γ -sekreazy odpowiedzialne są białka zwane presenilinami (presenilina 1 – PS1 oraz presenilina 2 – PS2) [23,26,43].

Fukumato i wsp. zauważyli statystycznie istotną dodatnią korelację między starzeniem się organizmu i wzrostem

aktywności β -sekreazy (β -site APP-cleaving enzyme – BACE), co przekłada się na wzrost poziomu $A\beta$. Prawidłowość ta występuje u ludzi, myszy transgenicznych (Tg2576) i nietransgeniczynej kontroli. Oznacza to, że w mózgach zdrowych myszy również odkłada się $A\beta$. Wzrostu aktywności β -sekreazy nie zauważono u małp [48].

Zidentyfikowane mutacje genu *APP* umiejscowione są w pobliżu miejsc hydrolizy białka przez sekreazy, czyli albo w punktach przyległych do domeny $A\beta$ (są to miejsca działania β -sekreazy oraz γ -sekreazy) albo też w obrębie domeny $A\beta$ (miejsce działania α -sekreazy). W zależności od miejsca występowania mutacji, obserwuje się inną postać neuropatologii. Mutacje w pobliżu miejsca działania γ -sekreazy powodują zwiększone wytwarzanie $A\beta_{42}$, a mutacje związane z miejscem działania β -sekreazy skutkują wzrostem poziomu zarówno $A\beta_{42}$, jak i $A\beta_{40}$. Natomiast mutacje w obrębie sekwencji $A\beta$ są przyczyną gromadzenia amyloidu w ścianach naczyń mózgowych [15,26,61].

Beta-amyloid jest białkiem hydrofobowym, ma więc tendencję do tworzenia dimerów, które asocjują w większe agregaty tworząc złoże fibrylarne [15,44]. Od połowy pierwszej dekady XXI wieku zwraca się uwagę również na białko $A\beta$, nietworzące złożeń w postaci wydłużonych włókien. Białko $A\beta$ na tej drodze łączy się w trimery następnie w heksamery oraz $A\beta^{*56}$, co prowadzi do powstania pierścieni fibrylarnych (annular protofibrils – APFs). Wszystkie postaci beta-amyloidu współistnieją w dynamicznej równowadze. Hipotezę tę potwierdza dodatnia korelacja między występowaniem trimerów i formy $A\beta^{*56}$. Taka zależność nie występuje między formą dimeryczną i $A\beta^{*56}$. W modelach zwierzęcych wykazano, że forma $A\beta^{*56}$ koreluje z zaburzeniami pamięci [88]. Larson i Lesné po analizie tkanek mózgu ludzkiego stwierdzili, że pojawienie się trimerów jest charakterystyczne dla łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI), natomiast ilość formy dimerycznej $A\beta$ wzrasta w mózgach osób z rozpoznaną chorobą Alzheimera. Pojawienie się MCI i AD następuje po wcześniejszym wykryciu formy $A\beta^{*56}$ w piątej dekadzie życia u zdrowych osób [88].

Neurotoksyczność różnych postaci $A\beta$ jest niepodważalna, a jej mechanizm tłumaczy się dysfunkcją mitochondriów, stresem oksydacyjnym oraz zaburzeniem funkcji błon biologicznych związanym z rozregulowaniem kanałów wapniowych [10,14,89,155]. Gromadzenie się amyloidu, zwłaszcza w korze limbicznej (starej) oraz kojarzeniowej pociąga za sobą takie zmiany histopatologiczne jak: utrata neuronów i gęstości synaptycznej, dystrofia neurytów, odpowiedź zapalna związana z aktywnością mikrogleju i obecnością reaktywnych astrocytów oraz glejosa [43,44,83,106].

Dla AD charakterystyczna jest również patologia białka tau odpowiadającego za stabilizację mikrotubul w neuronach, jakkolwiek nie jest to patologia swoista. Tautopatologia charakterystyczna jest także dla innych postaci otępień, takich jak choroba Picka, postępujące porażenie nadjądrowe czy demencja czołowo-skroniowa oraz parkinsonizm, które określane są jako otępienie czołowo-skroniowe i parkinsonizm sprzężony z chromosomem 17 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 – FTDP-17) [13,43,44,90].

W tautopatiach dochodzi do hiperfosforylacji i polimeryzacji białka tau oraz następującej utraty jego powinowactwa do mikrotubul, co prowadzi do destabilizacji cytoszkieletu [15,26]. Ponadto hiperfosforylowane białko tau (microtubule associated protein tau – MAPT) ma tendencję do agregacji i tworzenia splotów neurofibrylarnych (NFT) [73]. Rejony mózgu szczególnie dotknięte tautopatią to kora kojarzeniowa, śródwęchowa, hipokamp, zakręt przyhipokampowy oraz ciało migdałowate [44]. Wiedza na temat mechanizmów prowadzących do zmian neurodegeneracyjnych nie jest jednak kompletna, a AD z powodu braku skutecznego leczenia pozostaje chorobą nieuleczalną i śmiertelną [43,83,155].

MODELE ZWIERZĘCE AD

W ciągu ostatnich kilkunastu lat dzięki udanym próbom stworzenia zwierzęcych modeli choroby Alzheimera, zaszły ogromne postępy w rozumieniu patogenyzy choroby [43,44]. Najpowszechniej stosowane są modele mysie, ze względu na ich relatywnie niewysoką cenę, stosunkowo krótki czas życia i pojawienia się objawów AD oraz zaawansowanie technik modyfikacji genetycznych w tych organizmach. Dostępność technologii transgeniczynej dla innych zwierząt jest ograniczona, opisano jednak także modele AD szczurze, a nawet bezkręgowców, takich jak *Drosophila* czy *Caenorhabditis elegans* [46,96,149]. Aby organizmy transgeniczne były przydatnymi modelami choroby, muszą być spełnione określone kryteria. Patologia powinna mieć podłoże genetyczne, a organizm transgeniczny musi być zdolny do ekspresji fenotypowych cech choroby ludzkiej, zarówno fizjologicznych jak i behawioralnych [23,43]. Ze względu na dokładnie rozpoznaną patologię związaną m.in. z amyloidowymi płytkami starczymi i białkiem tau, określone zmiany histopatologiczne oraz towarzyszące im objawy spowodowały, że technologie transgeniczne są niezwykle użyteczne w badaniu AD [43,83]. Modele mysie pozwalają skrupulatnie badać rozwój choroby, nieoceniona jest również ich rola w pracach badawczych nad nowymi sposobami terapii [23,44]. Identyfikacja genów mających bezpośredni związek z rozwojem choroby umożliwiła konstruowanie modeli zwierzęcych z różnymi mutacjami i obserwację zależności między konkretnym defektem genetycznym a jego objawem fenotypowym, na poziomie biochemicznym, morfologicznym, anatomicznym oraz behawioralnym [44,120].

TESTY BEHAVIORALNE WYKORZYSTYWANE W BADANIACH

Do badań funkcji poznawczych, pamięci, zdolności uczenia się oraz zaburzeń lękowych wykorzystuje się testy behawioralne przeprowadzane na transgeniczynej mysich modelach AD [23,44].

W początkowej ocenie zwierząt zalecane jest wykonanie przynajmniej części zestawu testów protokołu SHIRPA, który pozwala na kompleksową ocenę zachowania myszy w celu wyeliminowania z testów funkcji poznawczych osobników wykazujących inne, niezwiązane z AD nieprawidłowości np. ruchowe, zmysłowe, które mogłyby pogarszać ich wyniki w testach pamięci [23,126].

Do badania pamięci przestrzennej służą testy, takie jak: labirynt wodny Morrisa (Morris water maze – MWM)

oceniający pamięć roboczą oraz jego odwrotna wersja określająca sprawność pamięci referencyjnej, labirynt ramion promienistych (radial arm maze – RAM) pozwalają na jednoczesną ocenę pamięci roboczej i referencyjnej oraz wodny labirynt ramion promienistych (radial arm water maze – RAWM) łączący cechy MWM – brak deprywacji wody i pożywienia oraz RAM – możliwość równoległego oceniania obu składowych pamięci [23,44]. Gordon i wsp. udowodnili szczególną czułość RAMW na zaburzenia pamięci krótkotrwałej [56].

Zaburzenia lękowe charakterystyczne dla AD oraz zdolność uczenia się związanego z emocjami można ocenić za pomocą testu warunkowania lękowego (fear conditioning) oraz testu pasywnego unikania (passive-avoidance learning) [23]. W pierwszym z nich zwierzę uczy się kojarzyć bodziec bólowy (bezwartunkowy) z bodźcem warunkowym – sygnałem dźwiękowym (context conditioning) lub miejscem, w którym doświadczyło tego bodźca awersyjnego (cue conditioning). Natomiast w teście pasywnego unikania gryzoń uczy się przewycięzać instynkt nakazujący mu przebywanie w ciemnym pomieszczeniu i przechodzić do kompartamentu jasnego w celu uniknięcia bodźca awersyjnego [23,44,134]. Mimo że proces uczenia się związanego z emocjami jest zależny od hipokampa, powyższe testy mogą wypadać różnie od testów badających pamięć przestrzenną [23].

Labirynty Y oraz T pozwalają na ocenę spontanicznej alternacji gryzonia, która koreluje ze zdolnościami poznawczymi. Są to testy bardzo czułe na zaburzenia funkcji hipokampa [23,134]. Deficyty poznawcze oraz pamięci zwierzęcia są także dobrze ukazane w teście rozpoznawania nowego obiektu (object recognition – OR), bazującym na wrodzonej tendencji gryzoni do badania nowych przedmiotów [23,44].

Obserwowanie zwierzęcia w teście otwartego pola (open field test) umożliwia analizę funkcji motorycznych, a także zachowania i poziomu lęku [23,44].

MODELE TRANSGENICZNE OPARTE NA MUTACJI GENU *APP*

Mimo stosowania różnych promotorów, różnych konstrukcji genu *APP* i różnych mutacji, profil histopatologiczny wszystkich typów mysich modeli o nadekspresji *APP* jest bardzo podobny, a ponadto wszystkie wykształcają neuropatologię z wiekiem, podczas gdy w chwili urodzenia są zdrowe [26].

PDAPP – pierwszy transgeniczny model myszy wykształcający płytki zbudowane z ludzkiego *APP* skonstruowali Games i wsp. w 1995 r. przez wprowadzenie do genomu gryzonia wektora z genem ludzkiego *APP* (*hAPP*, *APP* minigene) z mutacją V717F (Indiana) pod kontrolą promotora PDGFβ [49]. Mutacja ta związana jest z postacią rodzinną AD o wczesnym początku (FAD) [43,44,49]. Myszy PDAPP wytwarzają 5–14 razy więcej Aβ40 oraz Aβ42 ludzkiego niż mysiego [23,83]. Zmiany neuropatologiczne są wykrywalne w 6–9 miesiącu życia i polegają na pojawieniu się płytek amyloidowych, dystroficznych neurytów, glejozy, atrofii hipokampa oraz zmniejszeniu gęstości synaptycznej [26,49,83]. Hiperfosforylowane białko tau jest wytwarzane, ale sploty neurofibrylarne NFT nie są

wykształcane [44,83]. Około pierwszego roku życia, kiedy zmiany neurodegeneracyjne postępują niezwykle szybko, kora i hipokamp myszy PDAPP są histopatologicznie bardzo podobne do ludzkich zmian w AD, struktury te wykazują też immunoreaktywność z przeciwciałami p/Aβ [43,83]. Stopień redukcji rozmiarów hipokampa, sklepienia i ciała modzelowatego koreluje z poziomem ekspresji genu i jest największy u myszy homozygotycznych względem transgenu PDAPP [23,39]. Najwcześniej, bo już w 3–4 miesiącu ujawniają się zaburzenia pamięci przestrzennej roboczej oraz referencyjnej w teście MWM oraz RAM, przy czym w badaniach Dodarta i wsp. tylko osobniki homozygotyczne wykazywały deficyty pamięci referencyjnej w RAM, podczas gdy pamięć robocza była uszkodzona zarówno u osobników homozygotycznych jak i heterozygotycznych [23,40,44,83]. Zależność deficytów przestrzennej pamięci referencyjnej od wieku nie była zrozumiała. Dodart i wsp. we wspomnianych badaniach stwierdzili brak takiej zależności, ale doniesienia Chena i wsp. wskazują, że zależność ta jednak istnieje, co jest potwierdzone przez obniżony wskaźnik uczenia się oraz zaburzone używanie strategii przestrzennych [22,29,40,44,68]. W teście rozpoznawania obiektu w badaniach Dodarta uzyskane wyniki dla myszy PDAPP były gorsze niż dla myszy kontrolnych, jednak w mniejszym stopniu niż w przypadku testów pamięci przestrzennej, przy czym defekt pamięci zależał od wieku oraz od poziomu ekspresji genu. Natomiast Chenowi i wsp. nie udało się wykazać znaczących zaburzeń w teście OR [29,40]. Ponadto ten typ myszy charakteryzuje się neofobią, podwyższonym poziomem lęku, stereotypowymi, powtarzalnymi wzorcami szukania, obniżoną długością snu REM, a w teście otwartego pola wykazuje zwiększoną aktywność motoryczną [40,52,83]. Bardzo wczesny wiek ujawniania się u myszy PDAPP zaburzeń behawioralnych nasuwa jednak pytanie czy upośledzenie pamięci i uczenia jest u nich bezpośrednio związane z obecnością złogów amyloidu, czy też defekty te są wrodzone i nie korelują z patologią Aβ [41,65,102]. Wyniki Zhanga i wsp. sugerują, że wczesne oswojenie zwierząt z wodą redukuje stres i przekłada się na poprawę wyników myszy PDAPP w teście MWM w późniejszym wieku [153].

Rok później Hsiao i wsp. używając genu *hAPP*₆₉₅ z podwójną mutacją K670N, M671L (mutacja Szwedisk) oraz promotora chemicznego prionu PrP, skonstruowali model **Tg2576** – jeden z najszerzej stosowanych obecnie modeli AD [43,44,66,145]. Wytwarzanie ludzkiego Aβ jest w tym przypadku 5 razy większe niż mysiego i rozpoczyna się od 6 miesiąca życia, a złogi amyloidu pojawiają się w 9–12 miesiącu życia w korze czołowej, skroniowej, śródwęchowej, hipokampie i mózdzku [44,79,145]. W 6 miesiącu życia pojawia się Aβ nierozpuszczalny w wodzie, natomiast rozpuszczalną postać peptydu stwierdza się przez całe życie myszy [79,145]. Obecne są również inne cechy charakterystyczne dla AD, takie jak astroglejoza, mikroglejoza, wytwarzanie cytokin, zwiększony stres oksydacyjny, dystroficzne neuryty [43,44,83,95,115]. Podobnie jak w innych modelach o nadekspresji *APP* nie dochodzi do utraty neuronów, natomiast widoczna patologia MAPT oraz tworzenie NFT nie są jednoznacznie udowodnione, a nawet są one wykluczane przez niektórych badaczy [44,71,83,106]. Tomidokoro i wsp. w 2001 donieśli jednak, że hiperfosforylowane białko tau występuje w rejonach mózgu, w których znajdują się płytki amyloidowe [41]. Cechy

odróżniające model Tg2576 od PDAPP to brak mierzalnej utraty gęstości synaptycznej, redukcji objętości hipokampa oraz liniowego skrócenia ciała modelowego, a także porównywalny wzrost poziomu A β 40 oraz A β 42 (jako że mutacja Swedish związana jest z miejscem działania β -sekreazy), w przeciwieństwie do dominującego wzrostu poziomu A β 42 u PDAPP [26,43,44,79,83]. Choć wśród badaczy nie ma zgody co do wieku początku zaburzeń poznawczych, wiele badań wskazuje na to, że w 9–10 miesiącu życia w testach MWM, OR, labiryntie T oraz Y, a także w teście warunkowania lęku ujawniają się zaburzenia pamięci zależnej od funkcji hipokampa (przestrzennej, związanej z emocjami), stwierdzane są także zaburzenia lękowe oraz zwiększona aktywność [12,34,37,66,87]. Westerman i wsp. w 2002 roku, zbadawszy zależność pomiędzy pojawieniem się i nasileniem zaburzeń poznawczych a poziomem nierozpuszczalnych złogów amyloidu donieśli, że przed 6 miesiącem życia, mimo wykrywalnej obecności rozpuszczalnego A β , myszy nie wykazywały deficytów pamięci przestrzennej w badaniu MWM, później natomiast odnotowywano postępujące upośledzenie [145]. Zastrzeżenia co do interpretacji testów behawioralnych myszy Tg2576 nasuwa praca Arendasha i Kinga z 2002 roku, w której stwierdzono, że istnieje korelacja, między zależną od wieku wydajnością myszy w testach sensomotorycznych a wynikami testów funkcji poznawczych wykorzystujących aktywność motoryczną. Podważa tym samym jednoznaczność wniosków na temat zaburzeń pamięci płynących z zadań powiązanych z aspektem motorycznym. Badacze stwierdzili także, że poza postępującymi deficytami sensomotorycznymi, do których zaliczają też korzystanie ze wskazówek wizualnych w MWM, u myszy Tg2576 nawet w 19 miesiącu życia nie występują istotne zaburzenia poznawcze [8]. Za biochemicznym podłożem zaburzeń przemawiają badania Lesné i wsp. z 2006 r. Wyizolowali oni wspomniane wcześniej białko A β *56 z mózgu myszy Tg2576, a następnie wprowadzili je do mózgu szczurów. Stwierdzili, że obecność A β *56 powoduje zaburzenia pamięci przestrzennej w porównaniu z grupą kontrolną [91]. Późniejsze badania potwierdziły, że A β *56 istotnie zaburza procesy zapamiętywania w modelach zwierzęcych [91,92,123]. Rozbieżność ta może wynikać z wielu czynników np. kryteriów włączania zwierząt do badań, różnic technicznych w badaniu, dryfu genetycznego w linii Tg2576, szczególnie biorąc pod uwagę to, że myszy te są najczęściej spośród modeli APP stosowane w badaniach [83].

Myszy typu **APP23** opisane przez Sturchler-Pierrat i wsp. w 1997 są pierwszymi modelami, u których obserwowana jest utrata neuronów oraz patologia naczyń mózgowych (cerebral amyloid angiopathy – CAA) w największym stopniu dotycząca naczyń opon mózgowych, kory oraz wzgórza mózgu [24,137]. W modelu tym badacze wykorzystali gen *hAPP* (APP751) z mutacją Swedish pod kontrolą promotora mysiego białka Thy-1.2. Typowe płytki amyloidowe pojawiły się tu w 6 miesiącu życia, charakterystyczna jest siedmiokrotna nadekspresja ludzkiego APP w porównaniu do mysiego [137]. Sturchler-Pierrat i wsp. opisują następujące zmiany neuropatologiczne modelu APP23: glejoza, astrocytoza, neuryty dystroficzne, spadek gęstości synaptycznej, deficyty cholinergiczne, obecność hiperfosforylowanego białka tau, wspomniana utrata neuronów, a ponadto pojawiające się w 12 miesiącu życia złogi amyloidu

w naczyniach mózgowych, czego skutkiem jest zmniejszenie przepływu korowego, zmiany morfologiczne naczyń, a nawet udar krwotoczny [137]. Utrata neuronów w 14–25% dotyczy głównie rejonu CA1 hipokampa i dochodzi do niej w 14–18 miesiącu życia [18,24]. U myszy tego typu dysfunkcje uwiadcniają się już w testach protokołu SHIRPA i są to nieprawidłowe odruchy kończyn, mioklonie, drgawki, a także obniżona masa ciała [44,126]. Ponadto ujawniły się ruchy i zachowania stereotypowe, zaburzenia przestrzennego uczenia się w MWM w małym (poniżej 60 cm średnicy) basenie, deficyty w teście pasywnego uniki, zależne od wieku upośledzenie przestrzennej pamięci referencyjnej, zmniejszona aktywność w teście otwartego pola oraz hiperaktywność w nocy [80,86,107]. Van Dam i wsp. zauważyli, że myszy wykazywały znaczące zaburzenia pamięci i uczenia się już 3 miesiące przed powstaniem wykrywalnych złogów amyloidowych, co sugeruje że rozpuszczalne rodzaje A β także mogą oddziaływać na funkcje poznawcze [143]. Deficyty pamięci przestrzennej w modelu APP23 mają także związek z zasadniczymi nieprawidłowościami sensomotorycznymi oraz zaburzeniami lękowymi [81,143]. Należy pamiętać, że zmiany funkcji poznawczych u tego typu myszy mogą być spowodowane zaburzeniami krążenia mózgowego, a nie bezpośrednim działaniem hAPP na aktywność neuronów [137].

TgCRND8 to model AD o wczesnym początku, skonstruowany przez wprowadzenie do mysiego genomu genu *hAPP* (APP695) z mutacją K670N, M671L (Swedish) i V717F (Indiana) pod kontrolą promotora chomiczego prionu PrP [31]. Ekspresja ludzkiego APP jest pięciokrotnie większa niż mysiego, a złogi amyloidu pojawiają się już w 3 miesiącu życia i związana jest z nimi wzmożona odpowiedź zapalna oraz glejowa w okolicy płytek [28,31]. Obecność płytek amyloidowych i dystroficznych neurytów jest początkowo stwierdzana w korze i hipokampie, bez widocznego zmniejszenia jego objętości. Gromadzenie się A β nasila się z wiekiem, w 8–9 miesiącu życia obejmując także inne regiony mózgu, takie jak mózdzek czy rdzeń przedłużony [31]. Stwierdzono również zmniejszone wydzielanie noradrenaliny w hipokampie, korze czołowej i mózdzku [47]. W 3 i 6 miesiącu życia w MWM oraz 6-ramiennym RAWM ujawniają się zaburzenia przestrzennej pamięci referencyjnej i roboczej. Obserwowane jest też zwiększone tempo wygaszania odruchu nieprzyjemnych bodźców smakowych w teście warunkowej awersji smaku (conditioned taste aversion – CTA), którego brak lub osłabienie wskazują na uszkodzenie drogi smakowej składającej się z kory wyspy, tylnoprzyśrodkowego jądra części brzusznej wzgórza oraz ciała migdałowatego [23,31,75,98]. Ponadto ujawnia się wzmożona, ale niezależna od wieku reakcja zaskoczenia w odpowiedzi na bodziec słuchowy (auditory startle response), a także deficyty w teście PPI (pre-pulse inhibition), charakterystyczne nie tylko dla AD, ale także dla innych chorób, takich jak schizofrenia czy choroba Huntingtona [20,100,139]. Model TgCRND8 cechuje się też nasilonymi zachowaniami stereotypowymi oraz zwiększoną podatnością na indukcyjne drgawki [5,35]. Chishti i wsp. wspominają o wysokiej śmiertelności pourodzeniowej oraz o mniejszym wskaźniku przeżywalności myszy w porównaniu do zwierząt kontrolnych. Większa jest także wrażliwość tego modelu na nadekspresję APP i neurotoksyczność A β w porównaniu do innych modeli hAPP z tą samą mutacją Swedish, pod kontrolą tego samego promotora (np. Tg2576). Badacze podkreślają

także przydatność modelu TgCRND8 do szybkich testów w terapiach eksperymentalnych AD [31].

Modele TgAPP/Fl i TgAPP/Du z mutacjami flamandzką (APPA692G) oraz duńską (APP E693Q) z użyciem promotora mysiego białka Thy-1 charakteryzują się występowaniem CAA oraz następczych krwotoków mózgowych [85]. Są przydatne do badania następstw immunizacji przeciw A β w modelach z przewagą patologii naczyniowej związanej z akumulacją złogów amyloidu bogatych w A β 40 zwłaszcza w naczyniach podjączynówkowych [62,85].

Model J20, opisany przez Hsia i wsp. w 1999 roku, cechuje się wysoką nadekspresją hAPP w stosunku do mysiego APP, co jest skutkiem wprowadzenia do mysiego genomu genu *hAPP* z podwójną mutacją Swedish i Indiana pod kontrolą promotora PDGF β . W 5–7 miesiącu życia myszy w zakręcie zębatym hipokampa oraz głębszych warstwach kory (neocortex) pojawiają się rozproszone złogi amyloidu, a w 8–10 miesiącu życia stwierdzone są już płytki amyloidowe i towarzysząca im glejoza [65]. W zakręcie zębatym jeszcze przed pojawieniem się widocznych złogów A β , obniżony jest poziom markera funkcjonalności synaps – synaptofizyny, a także zależnych od wapnia białek c-fos i kalbindyny d28k, co sugeruje, że zaburzenie homeostazy wapniowej odgrywa znaczącą rolę w patogenezie zmian neurodegeneracyjnych modelu J20 z następczym upośledzeniem funkcji poznawczych, w szczególności pamięci referencyjnej [65,113]. Badania ostatniego dziesięciolecia sugerują, że neurotoksyczność A β jest związana nie tylko z obecnością jego złogów. Upośledzenie transmisji synaptycznej występuje już u młodych myszy, u których płytki amyloidowe nie są jeszcze wykształcone [65]. Obecność postaci A β *56 może odgrywać rolę w tym procesie zwłaszcza, że w modelach zwierzęcych obecność A β *56 koreluje z zaburzeniami pamięci [88,91,92,123].

Warto także zwrócić uwagę na opisany w 2001 r. przez Nilsbertha i wsp. model z mutacją Arctic (APP E693G) skutkującą klasycznym fenotypem AD, bez wykrywalnego CAA ani wzrostu poziomu A β 42 w porównaniu do A β 40 [108]. Cheng i wsp. w 2004 skonstruowali model z potrójną mutacją APP: Swedish, Indiana oraz Arctic oraz porównali go z modelem J20, co doprowadziło ich do wniosku, że mutacja Arctic powoduje wcześniejszą i bardziej nasiloną akumulację A β w postaci płytek, mimo że w linii Arc6 stosunek A β 42 do A β 40 był niższy niż w przypadku J20. W linii Arc48, w której stosunek A β 42 do A β 40 był wyższy niż w linii Arc6, płytki amyloidowe pojawiły się w 2 miesiącu życia. Wyniki te sugerują, że ani poziom poszczególnych postaci A β ani stosunki w jakich występują, mogą nie mieć znaczenia dla rozwoju objawów klinicznych [30]. Doniesienia Philipson i wsp. mówią o odpornej na detergenty postaci A β , przypominającej złogi w mózгах osób chorych na AD, która została wykryta w mózгах myszy APP z mutacją Arctic. Może być to ważne kryterium decydujące o wyborze właśnie tego modelu mysiego w testowaniu nowych terapii [117].

Skonstruowany przez Zhenga w 1995 r. model APP KO z niedoborem APP wykazał, że mimo niekorzystnych skutków nadmiernego wytwarzania APP, obecność tego białka jest konieczna do prawidłowego rozwoju układu nerwowego [154]. Model APP KO, powstały z wykorzystaniem

homologicznej rekombinacji w zarodkowych komórkach macierzystych, charakteryzował się obniżoną zdolnością poruszania się, siłą uchwytu przedniej kończyny oraz masą ciała [154]. Steinbach i wsp. zwrócili uwagę na zwiększoną podatność myszy na indukcję drgawek oraz wyższą śmiertelność [136]. W kolejnych badaniach ujawniły się swoiste zaburzenia anatomii i plastyczności hipokampa. W rejonie hipokampa CA1 zaobserwowano zmniejszoną gęstość synaptyczną oraz ilość dendrytów, a także glejozę [133]. Myszy APP KO były zdolne do życia i płodne, brak APP nie uniemożliwił też rozwoju układu nerwowego, przyczynił się natomiast do zaburzeń nerwowo-mięśniowych oraz funkcji poznawczych [133,154].

MODELE TRANSGENICZNE OPARTE NA MUTACJI GENÓW PRESENILIN

Transbłonowe białko APP jest cięte przez β -sekretazę, a następnie γ -sekretazę, co prowadzi do uwolnienia silnie hydrofobowej domeny A β . Na drodze nieamyloidogennej białko APP jest cięte przez α -sekretazę w obrębie domeny A β , uniemożliwiając powstanie A β 42 [15,43]. Preseniliny są enzymami należącymi do kompleksu γ -sekreazy i bezpośrednio warunkującymi jej aktywność. Mutacje genów presenilin *PS1* i *PS2* znajdujących się na chromosomach odpowiednio 14 i 1, mogą prowadzić do zwiększonego uwalniania A β 42 i oprócz mutacji genu *APP* należą do genetycznych przyczyn rodzinnej postaci AD o wczesnym początku [23,26,83].

W 1997 r. Shen i wsp. stworzyli model **PS1 KO** z deficytem *PS1*. Myszy tego typu umierały wkrótce po urodzeniu, a badacze stwierdzili u nich deformacje kośćca oraz mózgu, utratę neuronów znacznego stopnia, a także występowanie krwotoków mózgowych. Yu i wsp. w 2001 r. ograniczyli utratę genu *PS1* do przodomózgowia myszy, w wyniku czego powstałe organizmy były zdolne do życia i nie wykazywały anomalii anatomicznych [151]. Wszystkie modele charakteryzujące się brakiem genu *PS1* lub *PS2* ujawniają zaburzenia funkcji poznawczych w testach MWM czy OR. Jednakże zaburzenia te są mniej nasilone niż u Tg2576 [23,151]. Ze względu na podłoże genetyczne model *PS1 KO* znalazł zastosowanie przede wszystkim w badaniach elektrofizjologicznych [51,82,119].

Mysie modele o nadekspresji genu *PS1* zarówno typu dziki (*hPS1*) jak i z mutacją (M146L lub M146V) wykazywały zwiększone wytwarzanie A β , które nie powodowało jednak powstawania płytek amyloidowych, co więcej, nie zostały wykryte zaburzenia sensomotoryczne ani pamięci przestrzennej [42,63,64,76]. Upośledzenie funkcji poznawczych wykryto natomiast w modelu skonstruowanym przez Huang i wsp. przez wprowadzenie bezpośredniej mutacji L235P do mysiego genu *PS1* [67]. Nie dotyczyło ono jednak pamięci przestrzennej, a polegało na deficytach w teście OR, co może świadczyć o tym, że zmiany w genie *PS1* prowadzą do zaburzeń w systemach pamięci niezwiązanych z hipokampem. Neuropatologia w modelu tym wyrażona była jedynie przez znaczący wzrost wytwarzania A β 42, nie odnotowano natomiast obecności płytek amyloidowych ani zmian w aktywności acetylotransferazy cholinowej [67].

MODELE TRANSGENICZNE OPARTE NA MUTACJI GENÓW PRESENILIN ORAZ APP

Pierwszy model z mutacją obu genów: *APP* i *PS1* (model $PS1_{M146L}, APP_{K670N}$) stworzyli Holcomb i wsp. w 1998 roku

Tabela 1. Przegląd wybranych mysich modeli wykorzystywanych w badaniach nad chorobą Alzheimera

Nazwa modelu	Mutacja, promotor	Zaburzenia	Neuropatologia	Wiek ujawnienia się neuropatologii	Pochodzenie	Piśmiennictwo
PDAPP	APP-Indiana (V717F), PDGFβ	– uszkodzona pamięć przestrzenna referencyjna i robocza w MWM i RAM – deficyty w OR – nadaktywność w teście otwartego pola – zwiększony poziom lęku	płytki amyloidowe, atrofia hipokampa, dystroficzne neuryty, glejoza, zmniejszenie gęstości synaptycznej,	6–8 miesiąc życia	C57/ B6JxD2xSW	[29,40,49,130]
Tg2576	APP Swedish (K670N i M671L), chomiczy PrP	– uszkodzona pamięć przestrzenna i referencyjna i robocza w MWM – zmniejszona alternacja w labiryncie T i Y – zaburzenia lęku	płytki amyloidowe, dystroficzne neuryty, astroglejoza, mikroglejoza, zwiększony stres oksydacyjny	9–12 miesiąc życia	C57/B6JxSJL	[12,34,37,66,79,87, 95,114,130,145]
APP23	APP Swedish (K670N i M671L), mysi Thy-1	– nieprawidłowe odruchy – drgawki – zachowania stereotypowe – pamięć przestrzenna referencyjna w MWM – deficyty w teście pasywnego unikania	płytki amyloidowe, glejoza, dystroficzne neuryty, obniżenie gęstości synaptycznej, utrata neuronów w rejonie CA1 hipokampa, CAA	6 miesiąc życia	C57BL/6J	[18,23,80,86, 126,130,137]
TgCRND8	APP Swedish (K670N i M671L), Indiana (V717F), chomiczy PrP	– uszkodzona pamięć przestrzenna robocza i referencyjna – zwiększone tempo zanikania odruchu unikania nieprzyjemnych bodźców smakowych (CTA), – deficyty w PPI – zachowania stereotypowe – podatność na indukcję drgawek	płytki amyloidowe, dystroficzne neuryty, glejoza, wzmożona odpowiedź zapalna	3 miesiąc życia	Hybryda: C3H/ He-C57BL/6	[4,28,31, 75,98,100]
TgAPP/FI	APP Flemish (A692G)	– drgawki – zwiększona agresja	akumulacja Aβ w naczyniach, CAA		FVB/N	[4,62,85]
TgAPP/Du	APP Dutch (E693Q), mysi Thy-1					
J20	APP Swedish (K670N i M671L), Indiana (V717F), PDGFβ	– uszkodzona pamięć przestrzenna referencyjna w MWM	rozproszone złogi Aβ w zakręcie zębatym hipokampa i korze	5–7 miesiąc życia	C57BL/6x DBA/2 F1	[4,65,113]
APP KO	brak genu APP; homologiczna rekombinacja	– obniżona zdolność poruszania się – obniżona masa ciała – zwiększona podatność na indukcję drgawek	zaburzenia anatomii i plastyczności hipokampa, zmniejszona gęstość synaptyczna w CA1, glejoza	8–10 miesiąc życia	C57BL/6	[133,136,151]

Tabela 1 c.d. Przegląd wybranych mysich modeli wykorzystywanych w badaniach nad chorobą Alzheimera

Nazwa modelu	Mutacja, promotor	Zaburzenia	Neuropatologia	Wiek ujawnienia się neuropatologii	Pochodzenie	Piśmiennictwo
TgPS1	PS1 L235P	– deficyty w OR	wzrost wytwarzania A β 42	6 miesiąc życia	Balb/c samiec i samica C57BL/6J \times A2G z pokolenia F1	[67]
PS1 ^{M146L} APP ^{K670N,M671L}	APP Swedish (K670N i M671L), PS1 M146L, PDGF β , PrP	– zmniejszona alternacja w labiryncie Y – pamięć przestrzenna robocza i referencyjna	nasilona akumulacja A β , glicjoza, dystroficzne neuryty	6 miesiąc życia	podwójnie transgeniczna linia Tg2576 (APP ^{K670N,M671L}) \times PS1 ^{M146L}	[4,63,148]
APP ⁶⁹⁵ Line C3-3 Symbol: App695	APP695 Swedish (K670N i M671L) mysi PrP	– zaburzenia pamięci	depozyty A β w korze i hipokampie	18–20 miesiąc życia	(C57BL/6J \times C3H/HeJ)F2	[4]
PSAPP	APP Swedish (K670N i M671L), PS1 A246E, PDGF β , PrP	– uszkodzona pamięć przestrzenna robocza i referencyjna – zaburzenia w teście kontekstowego warunkowania lękowego	płytki amyloidowe, dystroficzne neuryty	7 miesiąc życia	50% C57B6, 50% SJL	[4,37,97]
JNPL3	tau – P301L, mysi PrP	– postępujące z wiekiem zaburzenia motoryczne uniemożliwiły poddanie myszy testom behawioralnym	NFT w rdzeniu kręgowym, atrofia rdzenia kręgowego, astrocytoza w OUN		SW/B6D2F1 lub C57BL/DBA2/SW	[4,94]
pR5-183	tau – P301L, mysi Thy-1	– zwiększona aktywność poszukiwawcza – zwiększone tempo zanikania odruchu unikania nieprzyjemnych bodźców smakowych (CTA)	NFT w obrębie kory		DBA/2, SW	[57,116]
Tau P301L Line: pR5-182	izoforma tau 40 z czterema powtórzeniami eksonu 2 i 3 mutacja P301L/ mysi promotor Thy1.2	– atrofia mięśniowa, osłabienie mięśni	akumulacja białka i tau, splątki neurofibrylarne w korze, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym		C57BL/6, DBA/2, SW)	[4]
Tau V337M	tau – V337M, PDGF β	– zwiększona aktywność w teście otwartego pola	NFT oraz degeneracja neuronów w obrębie hipokampa		B6SJL	[4,140]
Tau R406W	tau - R406W, α CaMk-II	– zaburzenia w teście warunkowania lękowego – deficyty w PPI	akumulacja białka tau szczególnie w obrębie hipokampa		B6SJL/F1 krzyżówka wsteczna C57BL/6J	[141]
Tau ^{thw}	G272V, P301L, R406W Thy-1		nadekspresja ludzkiego białka tau		C57Bl6J \times CBA, krzyżówka wsteczna C57Bl/6J 10 generacja	[4]

Tabela 1 c.d. Przegląd wybranych mysich modeli wykorzystywanych w badaniach nad chorobą Alzheimera

Nazwa modelu	Mutacja, promotor	Zaburzenia	Neuropatologia	Wiek ujawnienia się neuropatologii	Pochodzenie	Piśmiennictwo
Tau R406W	R406W αCaMk-II	– osłabiona pamięć asocjacyjna – nieprawidłowości w teście wymuszonego pływania	nagromadzenie nierozpuszczalnego białka i inkluzje tau tylko w neuronach przodomózgowia u starych myszy	początki w 6 miesiącu	B6SJL/F1 krzyżówka wsteczna z C57BL/6J	[4,70]
P301S	tau - P301S, mysi Thy-1	– ostry paraliż kończyn dolnych uniemożliwił poddanie myszy testom behawioralnym	NFT oraz utrata neuronów w obrębie rdzenia kręgowego i pnia mózgu	5–6 miesiąc życia	(C57BL/6J × CBA/ca)	[3,57]
P301S tau (linia PS19)	mutacje HuP301S Prnp -MAPT/Mo	– średni czas życia – 9 miesięcy	utrata połączeń synaptycznych i neuronów w hipokampie	8–9 miesiąc	(C57BL/6 x C3H) F1; pochodzenie hemizygota B6C3F1; generacja ?+N1F0	[4]
PS1 KO	brak genu <i>PS1</i> lub <i>PS2</i>	– zaburzenia funkcji poznawczych i przestrzennych MWM	deformacja kośćca oraz mózgu, utrata neuronów znacznego stopnia, występowanie krwotoków mózgowych	bardzo wczesne objawy	<i>fPS1 x CaM-Cre</i>	[4,23,151]
rTg(tauP301L) 4510	tau – P301L, aktywator TET-off, αCaMk-II	– zaburzenia pamięci przestrzennej w MWM	NFT, utrata neuronów w obrębie hipokampa, ogólnie zmniejszenie masy mózgu	2,5 miesiąc życia	129S6,	[4,23,44,58,131]
TAPP	APP Swedish (K670N, M671L), tau – P301L, PrP, PrP	– zaburzenia ruchowe uniemożliwiły przeprowadzenie testów behawioralnych	płytki amyloidowe, nasilone wytwarzanie NFT, glejoza		JNPL3 x Tg2576	[72,93]
APP(Tg2576)-VLW	APP Swedish (K670N, M671L), tau - G272V, P301L, R406W, PrP, mysi Thy-1	– uszkodzona pamięć przestrzenna – zaburzenia uczenia się	pięciokrotnie wyższa u osobników żeńskich akumulacja amyloidu, utrata neuronów w układzie limbicznym, NFT w hipokampie		Tg2576xVLW	[124,147]
Htau	V337M i R406W promotor Thy-1	– nasilenie neuropatologii koreluje z wiekiem i zaburzeniami behawioralnymi – nie występują deficyty motoryczne	patologia tau we wczesnym wieku	4 miesiąc	KO mice C57BL/6J	[118]
APP E693G	mutacja Arctic (E w pozycji 693 na G) genu APP pod kontrolą promotora Thy1.2	– późno 15 miesiąc życia Różnice w uczeniu się pomiędzy samicami transgenicznymi i WT brak różnic pomiędzy samcami	pogłębiająca się patologia Aβ obejmującą co raz większy obszar mózgu	od 3 miesiąca	C57BL6/CBA	[128,129]
3xTg-AD	APP Swedish (K670N i M671L), PS1 M146V, tau P301L, mysi Thy1.2	– uszkodzona pamięć przestrzenna – deficyty w teście pasywnego unikania	płytki amyloidowe NFT, postępująca z wiekiem dysfunkcja synaps	3 miesiąc życia 12 miesiąc życia	PS1M146V	[110,111,130]

wykorzystując mutacje charakterystyczne dla modelu Tg2576 (K670N, M671L) oraz M146L genu *PS1*. Badacze opisali postępującą, pięciokrotnie nasiloną w porównaniu do Tg2576 akumulację A β 40 i A β 42 wykrywalną w hipokampie i korze już w 6 miesiącu życia myszy. Stwierdzono także głoje oraz obecność dystroficznych neurytów. Holcomb i wsp. nie podali znaczących odchyleń behawioralnych oprócz wyraźnie zmniejszonej, zmienności w labiryncie Y, cechującej wszystkie modele zawierające gen *hAPP* [63]. Wśród badaczy nie ma natomiast zgodności co do bezpośredniej zależności między neuropatologią związaną z obecnością złożeń A β a zaburzeniami funkcji poznawczych w tym modelu. W 1999 r. Holcomb i wsp. nie stwierdzili związanego z APP upośledzenia pamięci przestrzennej myszy PS1_{M146L}, APP_{K670N} w teście MWM, co więcej, w ich badaniach także modele PS1 oraz Tg2576 nie były odróżnialne od zwierząt kontrolnych w przeciwieństwie do wyników badań Hsiao i wsp. [64,66]. Obecność płytek amyloidowych w zestawieniu z nieujawniającymi się deficytami pamięci przestrzennej oraz niepostępującym zmniejszeniem zmienności w labiryncie Y wskazuje więc na brak zależności między gromadzeniem A β a zaburzeniami funkcji poznawczych [64]. Arendash i wsp. [9] także stwierdzili niezależne od wieku zmniejszenie zmienności w labiryncie Y myszy modelu APP+PS1, a ponadto zwiększoną aktywność w teście otwartego pola oraz – w przeciwieństwie do Holcoma i wsp. – ujawniające się w 15–17 miesiącu życia myszy zaburzenia pamięci przestrzennej w MWM oraz pamięci roboczej w RAMW [9,63]. Gordon i wsp. [55] wykorzystując w badaniach myszy RAWM, stwierdzili bezpośrednią korelację między wzrostem akumulacji A β a gorszymi wynikami w teście oraz obniżonymi wskaźnikami uczenia się [56]. Obecność zaburzeń pamięci przestrzennej, potwierdzili także Westerman i wsp. [145], przy czym w ich badaniach zaburzenia te były wykrywalne już w 4–5-miesięcznych myszy APP+PS1.

Kolejny model oparty na mutacji genów *APP* i *PS1*, zwany **PSAPP** powstał w wyniku skrzyżowania modelu zawierającego mutację w hPS1 (A246E) z modelem Tg2576 [37]. Dineley i wsp. [36] stwierdzili płytki amyloidowe 2 miesiące wcześniej niż u Tg2576 – już w 7 miesiącu życia myszy. Badacze opisali także charakterystyczne zaburzenia w teście warunkowania lękowego. W teście warunkowania lękowego sygnałem (np. dźwiękowym) zależnym przede wszystkim od funkcji ciała migdałowatego – myszy PSAPP nie wykazywały znaczących zaburzeń [37]. Natomiast w teście kontekstowego warunkowania lękowego już 5-miesięczne myszy PSAPP i Tg2576 ujawniały zaburzenia, które jednak w miarę treningu zmniejszały się u Tg2576, nie zmieniając się u PSAPP, co sugeruje uszkodzenie hipokampa [37]. W MWM uwidocznił także upośledzenie pamięci przestrzennej PSAPP, korelujące ze stopniem akumulacji A β w hipokampie [97]. Badania Mori i wsp. wskazują, że obniżenie aktywności β -sekretazy przekłada się na poprawę wyników myszy PSAPP w teście MWM [104].

MODELE TRANSGENICZNE OPARTE NA MUTACJI GENU *MAPT*

U pacjentów z FTDP-17, tauopatią dziedziczną autosomalnie dominującą, zidentyfikowano ponad 20 mutacji genu białka tau. Nie zostały one jednak wykryte w sporadycznej postaci AD [23,32,69]. W demencjach

czołowo-skroniowych (FTD) hiperfosforylowane postaci białka tau tworzą sploty neurofibrylarne, dochodzi do utraty neuronów, atrofii kory, głojezy i anomalii budowy neuronów, ale choroby te w przeciwieństwie do AD, nie cechują się postępującą progresją neuropatologii, a uformowanie NFT jest uważane za jej końcowy etap [23,125].

Pierwszy model z nadekspresją białka tau opisany w 1995 r. przez Gotza i wsp. nie ujawniał widocznych zaburzeń neurologicznych [59]. Kolejne modele wykazywały łagodne zaburzenia motoryczne oraz akumulację białka tau w mózgu i rdzeniu kręgowym, chociaż klasyczne NFT nie były wykształcane [23,44].

Model **JNPL3** opisany przez Lewisa i wsp., z wprowadzonym genem białka tau z mutacją P301L pod kontrolą promotora mysiego prionu PrP, wykształcał NFT w rdzeniu kręgowym, pojawiała się także astrocytoza w OUN oraz atrofia rdzenia kręgowego, skutkująca postępującymi zaburzeniami motorycznymi niemożliwymi do poddania myszy testom behawioralnym [25,94]. Ta sama mutacja pod kontrolą promotora mysiego białka Thy-1 została wykorzystana do skonstruowania modelu **pr5-183**, w którym neuropatologia wyrażona jest przede wszystkim przez obecność NFT w obrębie kory. Myszy te wykazywały zwiększoną aktywność poszukiwawczą oraz zwiększone tempo znikania odruchu unikania nieprzyjemnych bodźców smakowych (CTA) [57,116]. W 2002 r. Tannemura i wsp. opisać model **Tau V337M** wyróżniający się tym, że obecność NFT oraz degeneracja neuronów dotyczyły jedynie hipokampa. Mimo zmniejszenia się aktywności neuronów w jego obrębie, MWM nie wykazał upośledzenia pamięci referencyjnej myszy, ujawniła się natomiast zwiększona aktywność w teście otwartego pola [140,150]. Model **Tau R406W** wykazywał ekspresję oraz akumulację białka tau zwłaszcza w obrębie hipokampa, w mniejszym stopniu kory, a także uszkodzenie pamięci kojarzeniowej w teście warunkowania lęku i nieprawidłowości w PPI [141]. Mutacja **P301S** wywołała natomiast u myszy postępujący rozwój NFT o początku w 5–6 miesiącu życia oraz utratę neuronów – zmiany te dotyczyły rdzenia kręgowego, pnia mózgu. Utrata neuronów skutkująca ostrym paraliżem kończyn dolnych uniemożliwiła poddanie modelu P301S testom behawioralnym [3,25,57]. Biorąc pod uwagę brak mutacji genu białka tau w AD, szczególnie interesującym modelem był Htau [6,108], który charakteryzował się ekspresją wyłącznie „dzikiej” postaci ludzkiego białka tau (ekspresja endogennej mysiego białka tau została wyeliminowana) z następczym pojawianiem się w 15 miesiącu życia NFT oraz utratą neuronów [3,7]. Okazało się jednak, że liczba splotów neurofibrylarnych nie koreluje wprost ze śmiercią neuronów, co podważa istnienie bezpośredniego związku między gromadzeniem hiperfosforylowanego białka tau a utratą komórek nerwowych [6]. Badacze skłaniają się raczej ku temu, że śmierć komórek jest spowodowana przez utratę funkcji zmutowanego białka tau, co znajduje potwierdzenie w wynikach badań Gomez-Isa i wsp., którzy stwierdzili, że do utraty neuronów może dochodzić przy nieobecności NFT [6,55].

Wiele informacji na temat tych zależności przyniósł model **rTg(tauP301L) 4510**, który został skonstruowany z użyciem systemu ekspresji genu *TET-off*, regulowanego negatywnie tetracykliną. Powstałe w ten sposób organizmy

zawierały dwa transgeny: zmutowanego białka tau oraz aktywatora jego ekspresji *TET-off*. Dlatego podawanie doksycykliny hamowało u nich ekspresję białka tau [44,121,131]. Myszy te charakteryzowały się 13-krotnie większą ekspresją białka tau P301L w porównaniu do mysiego, a wykształcanie splotów neurofibrylarnych miało swój początek już w 2,5 miesiącu życia, w 4-5 miesiącu życia sploty pojawiły się w obrębie kory i hipokampa, podczas gdy w 5,5 miesiącu życia obecności NFT towarzyszyła już znacząca utrata neuronów hipokampa z ogólnym zmniejszeniem masy mózgu [23,44,58,131,152]. Zaburzenia pamięci przestrzennej ujawniające się w MWM już w 4 miesiącu życia, ustępowały w następstwie terapii doksycykliną, w przeciwieństwie do NFT, których ilość narastała bez względu na leczenie. Zjawisko to także przemawia za brakiem bezpośredniej zależności między nadekspresją białka tau a utratą neuronów, a ponadto wykazało, że regeneracja pamięci jest możliwa nawet w sytuacji jej ciężkiego uszkodzenia [6,23,58,131].

MODELE TRANSGENICZNE OPARTE NA MUTACJI GENÓW *MAPT* ORAZ *APP*

W 2001 roku Lewis i wsp. skrzyżowali model Tg2576 z modelem JNLP3, a powstały w wyniku tego model **TAPP** wykształcał zarówno płytki amyloidowe jak i sploty neurofibrylarne, przy czym patologia związana z NFT była nasiloną w porównaniu do modelu JNLP3, co świadczy o tym, że wzmożone wytwarzanie A β wpływa na tworzenie NFT [17,93]. Związek ten został stwierdzony już wcześniej, dzięki wstrzykiwaniu A β 42 do hipokampa i kory myszy z ekspresją tauP301L, co prowadziło do wzrostu liczby NFT w hipokampie oraz ciele migdałowatym [58,110]. Kolejnym dowodem na istnienie zależności między tymi dwoma patologiami jest to, że w modelu TAPP sploty neurofibrylarne pojawiają się w rejonach niecharakterystycznych dla modelu JNLP3 [43]. Zbadanie deficytów behawioralnych nie było możliwe, ze względu na zaburzenia ruchowe podobne do występujących u JNLP3 i pojawiające się w tym samym wieku [44,93].

Ribe i wsp. prowadzili w 2005 roku badania nad modelem powstałym w wyniku skrzyżowania myszy Tg2576 z myszami VLW, które wytwarzały białko tau o potrójnej mutacji: G272V, P301L, R406W. W porównaniu do Tg2576 model **APP(Tg2576)-VLW** wykazywał pięciokrotnie wyższą u osobników żeńskich, nasiloną oraz występującą na większym obszarze mózgu akumulację amyloidu, z towarzyszącą utratą neuronów w układzie limbicznym [124]. W 9 miesiącu życia pojawiły się zaburzenia uczenia się przestrzennego, a w 16 miesiącu życia widoczne uszkodzenie pamięci przestrzennej [44].

MODELE TRANSGENICZNE OPARTE NA MUTACJI GENÓW *APP*, PRESENILIN ORAZ *MAPT*

Najpełniejszy obraz patologii występującej w AD oraz interakcji między nimi prezentuje model **3xTg-AD**, który zawiera mutacje genu *APP* (Swedish), preseniliny 1 M146V oraz białka tau P301L opisany w 2003 r. przez Oddo i wsp. [111,127]. Płytki amyloidowe wytwarzane są od 3 miesiąca życia myszy najpierw w obrębie kory, a następnie hipokampa, podczas gdy NFT's pojawiają się około 12 miesiąca początkowo w hipokampie, a następnie w korze, przy

czym tu także badacze wskazali na bezpośredni związek między nadmiernym wytwarzaniem A β a następczym nasileniem patologii białka tau [110,111]. W modelu tym ujawniła się również postępująca z wiekiem dysfunkcja synaps, a ponadto mające początek w 4,5 miesiącu życia i postępujące upośledzenie pamięci przestrzennej w MWM oraz deficyty w teście pasywnego unikania [16,33,111,127]. Po domózgowym wstrzyknięciu myszom modelu 3xTg-AD przeciwciał p/A β doszło do znacznego zmniejszenia ilości złożeń A β w badanych częściach mózgu, z następczą redukcją splotów neurofibrylarnych będących we wczesnym stadium, przy czym złoże białka tau w stadium zaawansowanym nie uległy zmianie [31,109,112]. Wyniki tego doświadczenia są kolejnym argumentem przemawiającym za nasileniem się tworzenia NFT w sytuacji akumulacji A β oraz wskazują, że modulacja patologii amyloidu może mieć duży wpływ na wykształcenie patologii białka tau.

ZASTOSOWANIE MYSICH MODELI W BADANIACH NAD TERAPIĄ AD

Mysie modele znalazły również zastosowanie w badaniach nad immunoterapią AD. W 1999 roku Schenk i wsp. używając ludzkiego A β 42 jako antygeny (szczepionki), dokonywali comiesięcznej immunizacji myszy PDAPP począwszy od 6 tygodnia życia aż do 11 miesiąca. W 12 miesiącu życia myszy badacze stwierdzili wysokie miano mysich przeciwciał p/A β i zaobserwowali, że liczba płytek amyloidowych u myszy szczepionych jest zdecydowanie mniejsza niż u kontrolnych myszy PDAPP, którym zamiast ludzkiego A β wstrzykiwano roztwór soli fizjologicznej [132]. Schenk i wsp. przeprowadzili także immunizację (z comiesięczną częstością) 11-miesięcznych myszy z wykształconymi płytkami amyloidowymi i okazało się, że zarówno w 15 jak i w 18 miesiącu życia ilość złożeń A β znacznie się zmniejszyła, co świadczyło o tym, że szczytowanie A β może być skuteczne nawet w zaawansowanej akumulacji amyloidu [132]. Kolejnych dowodów na skuteczność aktywnej immunizacji w AD dostarczyły badania Janusa i wsp. oraz Morgana i wsp., w których poddali oni myszy szczepione ludzkim A β testom behawioralnym [77,103].

W badaniu Janusa i wsp. immunizowane od 6 tygodnia życia myszy TgCRND8 oceniono w MWM w 11, 15, 19 i 23 miesiącu życia i okazało się, że osiągały one takie same wyniki jak kontrolne, nietransgeniczne myszy, podczas gdy myszy TgCRND8, którym podawano peptyd kontrolny zamiast A β , w każdym wieku ujawniały zaburzenia pamięci przestrzennej. Wyniki te pokryły się z wynikami badań histopatologicznych, liczba płytek amyloidowych w korze i hipokampie w mózgu myszy szczepionych była zdecydowanie niższa niż u niepoddawanych immunizacji A β [77]. Morgan i wsp. zbadali natomiast szczepione od 7,5 miesiąca życia myszy Tg2576 poddając je testowi RAWM w 11,5 i 15,5 miesiącu życia. Wyniki tego badania potwierdziły dotychczas wysnute wnioski – myszy szczepione charakteryzowały się zredukowaną ilością złożeń amyloidu oraz mniejszymi deficytami poznawczymi niż zwierzęta kontrolne [103]. Redukcja błędów w RAWM, czyli deficytów poznawczych, ale nie liczby płytek amyloidowych, ujawniła się także u szczepionych myszy modelu PSAPP [77,101]. Mysie modele AD posłużyły także do badania skutków bierniej immunizacji. Dodart i wsp. wstrzykiwali myszom PDAPP cotygodniowo od 6 tygodnia do 24 miesiąca życia

przeciwciała monoklonalne p/A β m266 i zaobserwowali znaczne zmniejszenie upośledzenia funkcji poznawczych, mimo braku wpływu biernej immunizacji na złoży amyloidu [38]. Podobny efekt przy wykorzystaniu innego przeciwciała monoklonalnego p/A β uzyskali Kotlinek i wsp. badając myszy model Tg2576 [84]. Dodart i wsp. stwierdzili, że nawet jednorazowe podanie myszom tego przeciwciała korzystnie wpływa na redukcję zaburzeń poznawczych [38]. Mechanizmy skuteczności immunizacji jako terapii upośledzenia funkcji poznawczych w AD u myszy nie zostały dokładnie poznane. Wśród nich wymienia się m.in.: indukowanie przez przeciwciała fagocytozy płytek amyloidowych oraz odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, niszczenie istniejących złoży, utrudnianie formowania nowych czy też neutralizowanie rozpuszczalnych, ale także toksycznych postaci A β [21,36,43]. Ponadto jak wykazały badania Dodarta i wsp. czy De Mattosa i wsp., obwodowe podanie przeciwciał p/A β powoduje znaczne zwiększenie poziomu A β 40 oraz A β 42 w osoczu, co może być związane z odpływem amyloidu z mózgu na obwód w następstwie biernej immunizacji [36,38].

Myszy transgeniczne jako modele AD wykorzystywane są nie tylko w badaniach nad immunoterapią, ale także nad innymi metodami leczenia otępienia o tej etiologii. Lim i wsp. wykorzystali np. model Tg2576 do badania wpływu ibuprofenu na zmiany histopatologiczne w AD i donieśli, że terapia niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym zmniejszyła stężenie interleukiny 1 β w mózgu, zredukowała glejozę oraz ograniczyła obszar złoży amyloidu [95].

PODSUMOWANIE

Mimo że od powstania pierwszego mysiego modelu AD minęło ponad 15 lat, a naukowcy nieustannie pracują nad nowymi, nie można jednoznacznie stwierdzić, że jesteśmy obecnie znacznie bliżej dokładnego wyjaśnienia mechanizmów choroby niż wtedy, kiedy powstawał model PDAPP [23,120]. Żaden ze stworzonych do tej pory mysich modeli choroby nie jest całkowitym odwzorowaniem wszystkich patologii i deficytów poznawczych charakterystycznych dla ludzkiej AD, ponieważ choroba ta jest raczej zespołem objawów o złożonej etiologii niż następstwem swoistej mutacji [43,44,120]. Niektóre modele, takie jak Tg2576 czy PS1+APP nie ujawniają utraty neuronów czy powiększenia

się komór mózgowych kosztem tkanki nerwowej – wiodących cech AD [37,66]. Istnieją także modele, które pomimo nadmiernego wytwarzania APP lub A β nie wykazują zaburzeń funkcji poznawczych [99]. Należy także pamiętać, że wyniki testów behawioralnych różnych grup badaczy tego samego modelu często różnią się z powodu wykonywania ich na zwierzętach w różnym wieku. Na przykład początek ujawnienia się deficytów poznawczych u modelu Tg2576 w zależności od grupy badawczej datowany jest w przedziale od 3-15 miesiąca życia myszy [12,27,66,103]. Niezgodności wynikać mogą z różnic w metodologii testów, doborze zwierząt oraz środowisku, w jakim odbywają się testy.

Rola myszy transgenicznych w badaniach nad chorobami neurodegeneracyjnymi jest jednak niepodważalna. Ułatwiają one bowiem badaczom dostrzeganie związków między różnymi aspektami patologii AD oraz zmianami histopatologicznymi a objawami klinicznymi, są one także niezastąpione w testowaniu nowych terapii. Co więcej, modele hAPP pomogły w określeniu puli czynników wpływających na rozwój patologii amyloidu, takich jak obecność modulatorów odpowiedzi immunologicznej, związków chelatujących metale czy też innych związków wiążących A β . Badania na organizmach transgenicznych dowiodły także znaczenia kaloryczności przyjmowanego pożywienia i aktywności fizycznej w patogenezie AD [1,50,115]. Stosowanie myszy transgenicznych w badaniach pozwoliło stwierdzić, że liczba splotów neurofibrylarnych w większym stopniu wpływa na zaawansowanie otępienia niż obecność płytek amyloidowych [43]. Badania wykazały też, że neurotoksyczny jest nie tylko nierozpuszczalny A β tworzący płytki, ale także jego rozpuszczalna postać, ponieważ myszy np. typu PDAPP czy Tg2576 wykazywały zaburzenia anatomiczne oraz funkcji poznawczych jeszcze przed wytrącaniem się złoży amyloidu [74,83,122]. Badania wskazują, że czynnikiem predysponującym do pojawiania się rozpuszczalnych postaci A β , mających szkodliwy wpływ na pamięć jest wiek [48]. Aby w przyszłości zwierzęce modele chorób mogły odgrywać jeszcze większą rolę w badaniach oraz pomogły w stworzeniu skutecznej terapii AD warto udoskonalić paletę testów behawioralnych, którym poddawane są myszy, a także wprowadzić do diagnostyki inne narzędzia, skupiające się na badaniu np. poziomu lęku towarzyszącym testom pamięci przestrzennej [44].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adlard P.A., Perreau V.M., Pop V., Cotman C.W.: Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 2005; 25: 4217–4221
- [2] Allred M.J., Duff K.E., Ginsberg S.D.: Microarray analysis of CA1 pyramidal neurons in a mouse model of tauopathy reveals progressive synaptic dysfunction. *Neurobiol. Dis.*, 2012; 45: 751–762
- [3] Allen B., Ingram E., Takao M., Smith M.J., Jakes R., Virdee K., Yoshida H., Holzer M., Craxton M., Emson P.C., Atzori C., Migheli A., Crowther R.A., Ghetti B., Spillantini M.G., Goedert M.: Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 9340–9351
- [4] Alzheimer Research Forum. <http://www.alzforum.org/res/com/tra/default.asp> (19.04.2012)
- [5] Ambrée O., Touma C., Görtz N., Keyvani K., Paulus W., Palme R., Sachser N.: Activity changes and marked stereotypic behavior precede A β pathology in TgCRND8 Alzheimer mice. *Neurobiol. Aging*, 2006; 27: 955–964
- [6] Andorfer C., Acker C.M., Kress Y., Hof P.R., Duff K., Davies P.: Cell-cycle reentry and cell death in transgenic mice expressing nonmutant human tau isoforms. *J. Neurosci.*, 2005; 25: 5446–5454
- [7] Andorfer C., Kress Y., Espinoza M., de Silva R., Tucker K.L., Barde Y.A., Duff K., Davies P.: Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. *J. Neurochem.*, 2003; 86: 582–590
- [8] Arendash G.W., King D.L.: Intra- and intertask relationships in a behavioral test battery given to Tg2576 transgenic mice and controls. *Physiol. Behav.*, 2002; 75: 643–652
- [9] Arendash G.W., King D.L., Gordon M.N., Morgan D., Hatcher J.M., Hope C.E., Diamond D.M.: Progressive, age-related behavioral impairments in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin-1 transgenes. *Brain Res.*, 2001; 891: 42–53
- [10] Arispe N., Diaz J.C., Simakova O.: A β ion channels. Prospects for treating Alzheimer's disease with A β channel blockers. *Biochim. Biophys. Acta*, 2007; 1768: 1952–1965

- [11] Arnold S.E., Hyman B.T., Flory J., Damasio A.R., Van Hoesen G.W.: The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex*, 1991; 1: 103–116
- [12] Ashe K.H.: Learning and memory in transgenic mice modeling Alzheimer's disease. *Learn. Mem.*, 2001; 8: 301–308
- [13] Avila J., Lucas J.J., Perez M., Hernandez F.: Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol. Rev.*, 2004; 84: 361–384
- [14] Baloyannis S.J., Costa V., Michmizos D.: Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.*, 2004; 19: 89–93
- [15] Bartoszewska M.: Molecular mechanisms of Alzheimer's disease. *Postepy Biol. Kom.*, 2008; 35: 333–350
- [16] Billings L.M., Oddo S., Green K.N., McGaugh J.L., LaFerla F.M.: Intraneuronal A β causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron*, 2005; 45: 675–688
- [17] Bitner R.S., Markosyan S., Nikkel A.L., Brioni J.D.: *In-vivo* histamine H3 receptor antagonism activates cellular signaling suggestive of symptomatic and disease modifying efficacy in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 2011; 60: 460–466
- [18] Bondolfi L., Calhoun M., Ermini F., Kuhn H.G., Wiederhold K.H., Walker L., Staufenbiel M., Jucker M.: Amyloid-associated neuron loss and gliogenesis in the neocortex of amyloid precursor protein transgenic mice. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 515–522
- [19] Braak H., Braak E.: Pathology of Alzheimer's disease. W: *Neurodegenerative Diseases*, D.B. Calne (red.), 1994; 35: 585–613
- [20] Braff D., Stone C., Callaway E., Geyer M., Glick I., Bali L.: Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 1978; 15: 339–343
- [21] Brody D.L., Holtzman D.M.: Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2008; 31: 175–193
- [22] Brody D.L., Holtzman D.M.: Morris water maze search strategy analysis in PDAPP mice before and after experimental traumatic brain injury. *Exp. Neurol.*, 2006; 197: 330–340
- [23] Bryan K.J., Hyoung-gon L., Perry G., Smith M.A., Casadesus G.: *Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease: Behavioral Testing and Considerations*. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2nd edition. red. Buccafusco J.J., Boca Raton (FL): CRC Press., 2009
- [24] Calhoun M.E., Wiederhold K.H., Abramowski D., Phinney A.L., Probst A., Sturchler-Pierrat C., Staufenbiel M., Sommer B., Jucker M.: Neuron loss in APP transgenic mice. *Nature*, 1998; 395: 755–756
- [25] Chai X., Wu S., Murray T.K., Kinley R., Cella C.V., Sims H., Buckner N., Hanmer J., Davies P., O'Neill M.J., Hutton M.L., Citron M.: Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: reduction of Tau pathology and delay of disease progression. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 34457–34467
- [26] Chapman P.F., Falinska A.M., Knevet S.G., Ramsay M.F.: Genes, models and Alzheimer's disease. *Trends Genet.*, 2001; 17: 254–261
- [27] Chapman P.F., White G.L., Jones M.W., Cooper-Blacketer D., Marshall V.J., Irizarry M., Younkin L., Good M.A., Bliss T.V., Hyman B.T., Younkin S.G., Hsiao K.K.: Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat. Neurosci.*, 1999; 2: 271–276
- [28] Chauhan N.B., Siegel G.J., Lichter T.: Effect of age on the duration and extent of amyloid plaque reduction and microglial activation after injection of anti-A β antibody into the third ventricle of TgCRND8 mice. *J. Neurosci. Res.*, 2004; 78: 732–741
- [29] Chen G., Chen K.S., Knox J., Inglis J., Bernard A., Martin S.J., Justice A., McConlogue L., Games D., Freedman S.B., Morris R.G.: A learning deficit related to age and β -amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000; 408: 975–979
- [30] Cheng I.H., Palop J.J., Esposito L.A., Bien-Ly N., Yan F., Mucke L.: Aggressive amyloidosis in mice expressing human amyloid peptides with the Arctic mutation. *Nat. Med.*, 2004; 10: 1190–1192
- [31] Chishti M.A., Yang D.S., Janus C., Phinney A.L., Horne P., Pearson J., Strome R., Zuker N., Loukides J., French J., Turner S., Lozza G., Grilli M., Kunicki S., Morissette C., Paquette J., Gervais F., Bergeron C., Fraser P.E., Carlson G.A., George-Hyslop P.S., Westaway D.: Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 21562–21570
- [32] Clark L.N., Poorkaj P., Wszolek Z., Geschwind D.H., Nasreddine Z.S., Miller B., Li D., Payami H., Awert F., Markopoulou K., Andreadis A., D'Souza I., Lee V.M., Reed L., Trojanowski J.Q., Zhukareva V., Bird T., Schellenberg G., Wilhelmsen K.C.: Pathogenic implications of mutations in the tau gene in pallido-ponto-nigral degeneration and related neurodegenerative disorders linked to chromosome 17. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 13103–13107
- [33] Clinton L.K., Billings L.M., Green K.N., Caccamo A., Ngo J., Oddo S., McGaugh J.L., LaFerla F.M.: Age-dependent sexual dimorphism in cognition and stress response in the 3xTg-AD mice. *Neurobiol. Dis.*, 2007; 28: 76–82
- [34] Corcoran K.A., Lu Y., Turner R.S., Maren S.: Overexpression of hAP- Ψ impairs rewarded alternation and contextual fear conditioning in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Learn. Mem.*, 2002; 9: 243–252
- [35] Del Vecchio R.A., Gold L.H., Novick S.J., Wong G., Hyde L.A.: Increased seizure threshold and severity in young transgenic CRND8 mice. *Neurosci. Lett.*, 2004; 367: 164–167
- [36] DeMattos R.B., Bales K.R., Cummins D.J., Paul S.M., Holtzman D.M.: Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science*, 2002; 295: 2264–2267
- [37] Dineley K.T., Xia X., Bui D., Sweatt J.D., Zheng H.: Accelerated plaque accumulation, associative learning deficits, and up-regulation of α 7 nicotinic receptor protein in transgenic mice co-expressing mutant human presenilin 1 and amyloid precursor proteins. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 22768–22780
- [38] Dodart J.C., Bales K.R., Gannon K.S., Greene S.J., DeMattos R.B., Mathis C., DeLong C.A., Wu S., Wu X., Holtzman D.M., Paul S.M.: Immunization reverses memory deficits without reducing brain A β burden in Alzheimer's disease model. *Nat. Neurosci.*, 2002; 5: 452–457
- [39] Dodart J.C., Mathis C., Saura J., Bales K.R., Paul S.M., Ungerer A.: Neuroanatomical abnormalities in behaviorally characterized APP (V717F) transgenic mice. *Neurobiol. Dis.*, 2000; 7: 71–85
- [40] Dodart J.C., Meziane H., Mathis C., Bales K.R., Paul S.M., Ungerer A.: Behavioral disturbances in transgenic mice overexpressing the V717F beta-amyloid precursor protein. *Behav. Neurosci.*, 1999; 113: 982–990
- [41] Dodart J.C., Meziane H., Mathis C., Bales K.R., Paul S.M., Ungerer A.: Memory and learning impairment precede amyloid deposition in the V717F PDAPP transgenic mouse. *Neurosci. Abstr.*, 1997; 23: 1637
- [42] Duff K., Eckman C., Zehr C., Yu X., Prada C.M., Perez-tur J., Hutton M., Buee L., Harigaya Y., Yager D., Morgan D., Gordon M.N., Holcomb L., Refolo L., Zenk B., Hardy J., Younkin S.: Increased amyloid- β 42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature*, 1996; 383: 710–713
- [43] Elder G.A., Gama Sosa M.A., De Gasperi R.: Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mt. Sinai J. Med.*, 2010; 77: 69–81
- [44] Eriksen J.L., Janus C.G.: Plaques, tangles, and memory loss in mouse models of neurodegeneration. *Behav. Genet.*, 2007; 37: 79–100
- [45] Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P.R., Rimmer E., Scuzufca M., Alzheimer's Disease International: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005; 366: 2112–2117
- [46] Flood D.G., Lin Y.G., Lang D.M., Trusko S.P., Hirsch J.D., Savage M.J., Scott R.W., Howland D.S.: A transgenic rat model of Alzheimer's disease with extracellular A β deposition. *Neurobiol. Aging*, 2009; 30: 1078–1090
- [47] Francis B.M., Yang J., Hajderi E., Brown M.E., Michalski B., McLaurin J., Fahnstock M., Mount H.T.: Reduced tissue levels of noradrenaline are associated with behavioral phenotypes of the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2012 (w druku)
- [48] Fukumoto H., Rosene D.L., Moss M.B., Raju S., Hyman B.T., Irizarry M.C.: β -secretase activity increases with aging in human, monkey, and mouse brain. *Am. J. Pathol.*, 2004; 164: 719–725
- [49] Games D., Adams D., Alessandrini R., Barbour R., Berthelette P., Blackwell C., Carr T., Clemens J., Donaldson T., Gillespie F., Guido T., Hagopian S., Johnsonwood K., Khan K., Lee M., Leibowitz P., Lieberburg I., Little S., Masliah E., McConlogue L., Montoyzavala M., Mucke L., Paganini L., Pennington E., Power M., Schenk D., Seubert P., Snyder B., Soriano F., Tan H., Vitale J., Wadsworth S., Wolozin B., Zhao J.: Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature*, 1995; 373: 523–527

- [50] Games D., Buttini M., Kobayashi D., Schenk D., Seubert P.: Mice as models: transgenic approaches and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2006; 9 (Suppl. 3): 133–149
- [51] Georgakopoulos A., Xu J., Xu C., Mauer G., Barthel G., Robakis N.K.: Presenilin1/ γ -secretase promotes the EphB2-induced phosphorylation of ephrinB2 by regulating phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains/Csk binding protein. *FASEB J.*, 2011; 25: 3594–3604
- [52] Gerlai R., Fitch T., Bales K.R., Gitter B.D.: Behavioral impairment of APP(V717F) mice in fear conditioning: is it only cognition? *Behav. Brain Res.*, 2002; 136: 503–509
- [53] Geula C., Mesulam M.M.: Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. W: Terry R.D., Katzman R., Bick K.L. (red.) *Alzheimer's Disease*. New York: Raven Press, 1994; 263–294
- [54] Glenner G.G., Wong C.W.: Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984; 122: 1131–1135
- [55] Gómez-Isla T., Hollister R., West H., Mui S., Growdon J.H., Petersen R.C., Parisi J.E., Hyman B.T.: Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1997; 41: 17–24
- [56] Gordon M.N., King D.L., Diamond D.M., Jantzen P.T., Boyett K.V., Hope C.E., Hatcher J.M., DiCarlo G., Gottschall W.P., Morgan D., Arendash G.W.: Correlation between cognitive deficits and A β deposits in transgenic APP+PS1 mice. *Neurobiol. Aging*, 2001; 22: 377–385
- [57] Götz J., Chen F., Barmettler R., Nitsch R.M.: Tau filament formation in transgenic mice expressing P301L tau. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 529–534
- [58] Götz J., Chen F., van Dorpe J., Nitsch R.M.: Formation of neurofibrillary tangles in P301L tau transgenic mice induced by A β 42 fibrils. *Science*, 2001; 293: 1491–1495
- [59] Götz J., Probst A., Spillantini M.G., Schäfer T., Jakes R., Bürki K., Goedert M.: Somatodendritic localization and hyperphosphorylation of tau protein in transgenic mice expressing the longest human brain tau isoform. *EMBO J.*, 1995; 14: 1304–1313
- [60] Hardy J.: Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.*, 1997; 20: 154–159
- [61] Hardy J., Selkoe D.J.: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002; 297: 353–356
- [62] Herzog M.C., Winkler D.T., Burgermeister P., Pfeifer M., Kohler E., Schmidt S.D., Danner S., Abramowski D., Sturchler-Pierrat C., Bürki K., van Duinen S.G., Maat-Schieman M.L., Staufenbiel M., Mathews P.M., Jucker M.: A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *Nat. Neurosci.*, 2004; 7: 954–960
- [63] Holcomb L., Gordon M.N., McGowan E., Yu X., Benkovic S., Jantzen P., Wright K., Saad I., Mueller R., Morgan D., Sanders S., Zehr C., O'Campo K., Hardy J., Prada C.M., Eckman C., Younkin S., Hsiao K., Duff K.: Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat. Med.*, 1998; 4: 97–100
- [64] Holcomb L.A., Gordon M.N., Jantzen P., Hsiao K., Duff K., Morgan D.: Behavioral changes in transgenic mice expressing both amyloid precursor protein and presenilin-1 mutations: lack of association with amyloid deposits. *Behav. Genet.*, 1999; 29: 177–185
- [65] Hsia A.Y., Masliah E., McConlogue L., Yu G.Q., Tatsuno G., Hu K., Kholodenko D., Malenka R.C., Nicoll R.A., Mucke L.: Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 3228–3233
- [66] Hsiao K., Chapman P., Nilsen S., Eckman C., Harigaya Y., Younkin S., Yang F., Cole G.: Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*, 1996; 274: 99–102
- [67] Huang X.G., Yee B.K., Nag S., Chan S.T., Tang F.: Behavioral and neurochemical characterization of transgenic mice carrying the human presenilin-1 gene with or without the leucine-to-proline mutation at codon 235. *Exp. Neurol.*, 2003; 183: 673–681
- [68] Huitrón-Reséndiz S., Sánchez-Alavez M., Gallegos R., Berg G., Crawford E., Giacchino J.L., Games D., Henriksen S.J., Criado J.R.: Age-independent and age-related deficits in visuospatial learning, sleep-wake states, thermoregulation and motor activity in PDAPP mice. *Brain Res.*, 2002; 928: 126–137
- [69] Hutton M., Lendon C.L., Rizzu P., Baker M., Froelich S., Houlden H., Pickering-Brown S., Chakraverty S., Isaacs A., Grover A., Hackett J., Adamson J., Lincoln S., Dickson D., Davies P., Petersen R.C., Stevens M., de Graaff E., Wauters E., van Baren J., Hillebrand M., Joosse M., Kwon J.M., Nowotny P., Che L.K., Norton J., Morris J.C., Reed L.A., Trojanowski J., Basun H., Lannfelt L., Neystat M., Fahn S., Dark F., Tannenberg T., Dodd P.R., Hayward N., Kwok J.B., Schofield P.R., Andreadis A., Snowden J., Craufurd D., Neary D., Owen F., Oostra B.A., Hardy J., Goate A., van Swieten J., Mann D., Lynch T., Heutink P.: Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 1998; 393: 702–705
- [70] Ikeda M., Shoji M., Kawarai T., Kawarabayashi T., Matsubara E., Murakami T., Sasaki A., Tomidokoro Y., Ikarashi Y., Kuribara H., Ishiguro K., Hasegawa M., Yen S.H., Chishti M.A., Harigaya Y., Abe K., Okamoto K., St. George-Hyslop P., Westaway D.: Accumulation of filamentous tau in the cerebral cortex of human tau R406W transgenic mice. *Am. J. Pathol.*, 2005; 166: 521–531
- [71] Irizarry M.C., Soriano F., McNamara M., Page K.J., Schenk D., Games D., Hyman B.T.: A β deposition is associated with neuropil changes, but not with overt neuronal loss in the human amyloid precursor protein V717F (PDAPP) transgenic mouse. *J. Neurosci.*, 1997; 17: 7053–7059
- [72] Ishizawa T., Sahara N., Ishiguro K., Kersh J., McGowan E., Lewis J., Hutton M., Dickson D.W., Yen S.H.: Co-localization of glycogen synthase kinase-3 with neurofibrillary tangles and granulo-vacuolar degeneration in transgenic mice. *Am. J. Pathol.*, 2003; 163: 1057–1067
- [73] Jackson G.R., Wiedau-Pazos M., Sang T.K., Wagle N., Brown C.A., Massachi S., Geschwind D.H.: Human wild-type tau interacts with wingless pathway components and produces neurofibrillary pathology in *Drosophila*. *Neuron*, 2002; 34: 509–519
- [74] Jacobsen J.S., Wu C.C., Redwine J.M., Comery T.A., Arias R., Bowlby M., Martone R., Morrison J.H., Pangalos M.N., Reinhart P.H., Bloom F.E.: Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 5161–5166
- [75] Janus C.: Search strategies used by APP transgenic mice during navigation in the Morris water maze. *Learn. Mem.*, 2004; 11: 337–346
- [76] Janus C., D'Amelio S., Amitay O., Chishti M.A., Strome R., Fraser P., Carlson G.A., Roder J.C., St. George-Hyslop P., Westaway D.: Spatial learning in transgenic mice expressing human presenilin 1 (PS1) transgenes. *Neurobiol. Aging*, 2000; 21: 541–549
- [77] Janus C., Pearson J., McLaurin J., Mathews P.M., Jiang Y., Schmidt S.D., Chishti M.A., Horne P., Heslin D., French J., Mount H.T., Nixon R.A., Mercken M., Bergeron C., Fraser P.E., St. George-Hyslop P., Westaway D.: A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000; 408: 979–982
- [78] Justice A., Motter R.: Behavioral characterization of PDAPP transgenic Alzheimer mice. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1997; 23: 1637
- [79] Kawarabayashi T., Younkin L.H., Saido T.C., Shoji M., Ashe K.H., Younkin S.G.: Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid β protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 372–381
- [80] Kelly P.H., Bondolfi L., Hunziker D., Schlecht H.P., Carver K., Maguire E., Abramowski D., Wiederhold K.H., Sturchler-Pierrat C., Jucker M., Bergmann R., Staufenbiel M., Sommer B.: Progressive age-related impairment of cognitive behavior in APP23 transgenic mice. *Neurobiol. Aging*, 2003; 24: 365–378
- [81] Kelly P.H., Hunziker D., Schlecht H.P., Carver K., Abramowski D., Sturchler-Pierrat C., Staufenbiel M., Sommer B.: Progressive behavioural impairment in amyloid precursor protein transgenic mouse line APP23. *Abstr. Soc. Neurosci.*, 1999; 25: 519
- [82] Kim J., Chang A., Dudak A., Federoff H.J., Lim S.T.: Characterization of nectin processing mediated by presenilin-dependent γ -secretase. *J. Neurochem.*, 2011; 119: 945–956
- [83] Kobayashi D.T., Chen K.S.: Behavioral phenotypes of amyloid-based genetically modified mouse models of Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav.*, 2005; 4: 173–196
- [84] Kotilinek L.A., Bacskai B., Westerman M., Kawarabayashi T., Younkin L., Hyman B.T., Younkin S., Ashe K.H.: Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 6331–6335
- [85] Kumar-Singh S., Dewachter I., Moechars D., Lübke U., De Jonghe C., Ceuterick C., Checler F., Naidu A., Cordell B., Cras P., Van Broeckhoven C., Van Leuven F.: Behavioral disturbances without amyloid deposits in mice overexpressing human amyloid precursor protein with Flemish (A692G) or Dutch (E693Q) mutation. *Neurobiol. Dis.*, 2000; 7: 9–22

- [86] Lalonde R., Dumont M., Staufienbiel M., Sturchler-Pierrat C., Strazielle C.: Spatial learning, exploration, anxiety, and motor coordination in female APP23 transgenic mice with the Swedish mutation. *Brain Res.*, 2002; 956: 36–44
- [87] Lalonde R., Lewis T.L., Strazielle C., Kim H., Fukuchi K.: Transgenic mice expressing the β APP695SWE mutation: effects on exploratory activity, anxiety, and motor coordination. *Brain Res.*, 2003; 977: 38–45
- [88] Larson M.E., Lesné S.E.: Soluble A β oligomer production and toxicity. *J. Neurochem.*, 2012; 120 (Suppl. 1): 125–139
- [89] Lee H.G., Casadesu G., Zhu X., Takeda A., Perry G., Smith M.A.: Challenging the amyloid cascade hypothesis: senile plaques and amyloid- β as protective adaptations to Alzheimer disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004; 1019: 1–4
- [90] Lee V.M., Goedert M., Trojanowski J.Q.: Neurodegenerative tauopathies. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2001; 24: 1121–1159
- [91] Lesné S., Koh M.T., Kotilinek L., Kaye R., Glabe C.G., Yang A., Gallagher M., Ashe K.H.: A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*, 2006; 440: 352–357
- [92] Lesné S., Kotilinek L., Ashe K.H.: Plaque-bearing mice with reduced levels of oligomeric amyloid- β assemblies have intact memory function. *Neuroscience*, 2008; 151: 745–749
- [93] Lewis J., Dickson D.W., Lin W.L., Chisholm L., Corral A., Jones G., Yen S.H., Sahara N., Skipper L., Yager D., Eckman C., Hardy J., Hutton M., McGowan E.: Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science*, 2001; 293: 1487–1491
- [94] Lewis J., McGowan E., Rockwood J., Melrose H., Nacharaju P., Van Slegtenhorst M., Gwinn-Hardy K., Paul Murphy M., Baker M., Yu X., Duff K., Hardy J., Corral A., Lin W.L., Yen S.H., Dickson D.W., Davies P., Hutton M.: Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat. Genet.*, 2000; 25: 402–405
- [95] Lim G.P., Yang F., Chu T., Chen P., Beech W., Teter B., Tran T., Ubeda O., Ashe K.H., Frautschy S.A., Cole G.M.: Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 5709–5714
- [96] Link C.D.: Invertebrate models of Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav.*, 2005; 4: 147–156
- [97] Liu L., Tapiola T., Herukka S.K., Heikkilä M., Tanila H.: A β levels in serum, CSF and brain, and cognitive deficits in APP + PS1 transgenic mice. *Neuroreport*, 2003; 14: 163–166
- [98] Lovasic L., Bauschke H., Janus C.: Working memory impairment in a transgenic amyloid precursor protein TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav.*, 2005; 4: 197–208
- [99] Masliah E., Sisk A., Mallory M., Games D.: Neurofibrillary pathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2001; 60: 357–368
- [100] McCool M.F., Varty G.B., Del Vecchio R.A., Kazdoba T.M., Parker E.M., Hunter J.C., Hyde L.A.: Increased auditory startle response and reduced prepulse inhibition of startle in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein. *Brain Res.*, 2003; 994: 99–106
- [101] Morgan D.: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2006; 9(Suppl. 3): 425–432
- [102] Morgan D.: Learning and memory deficits in APP transgenic mouse models of amyloid deposition. *Neurochem. Res.*, 2003; 28: 1029–1034
- [103] Morgan D., Diamond D.M., Gottschall P.E., Ugen K.E., Dickey C., Hardy J., Duff K., Jantzen P., DiCarlo G., Wilcock D., Connor K., Hatcher J., Hope C., Gordon M., Arendash G.W.: A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000; 408: 982–985
- [104] Mori T., Rezaei-Zadeh K., Koyama N., Arendash G.W., Yamaguchi H., Kakuda N., Horikoshi-Sakuraba Y., Tan J., Town T.: Tannic acid is a natural β -secretase inhibitor that prevents cognitive impairment and mitigates Alzheimer-like pathology in transgenic mice. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 6912–6927
- [105] Morrison J.H., Hof P.R.: Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, 1997; 278: 412–419
- [106] Mustafiz T., Portelius E., Gustavsson M.K., Hölttä M., Zetterberg H., Blennow K., Nordberg A., Lithner C.U.: Characterization of the brain β -amyloid isoform pattern at different ages of Tg2576 mice. *Neurodegener. Dis.*, 2011; 8: 352–363
- [107] Neumeister K.L., Riepe M.W.: Synergistic effects of antedementia drugs on spatial learning and recall in the APP23 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2012; 30(2): 245–51
- [108] Nilsberth C., Westlind-Danielsson A., Eckman C.B., Condron M.M., Axelman K., Forsell C., Stenh C., Luthman J., Teplow D.B., Younkin S.G., Naslund J., Lannfelt L.: The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. *Nat. Neurosci.*, 2001; 4: 887–893
- [109] Oddo S., Billings L., Kesslak J.P., Cribbs D.H., LaFerla F.M.: A β immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron*, 2004; 43: 321–332
- [110] Oddo S., Caccamo A., Kitazawa M., Tseng B.P., LaFerla F.M.: Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2003; 24: 1063–1070
- [111] Oddo S., Caccamo A., Shepherd J.D., Murphy M.P., Golde T.E., Kaye R., Metherate R., Mattson M.P., Akbari Y., LaFerla F.M.: Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron*, 2003; 39: 409–421
- [112] Oddo S., Caccamo A., Tran L., Lambert M.P., Glabe C.G., Klein W.L., LaFerla F.M.: Temporal profile of amyloid- β (A β) oligomerization in an *in vivo* model of Alzheimer disease. A link between A β and tau pathology. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 1599–1604
- [113] Palop J.J., Jones B., Kekoni L., Chin J., Yu G.Q., Raber J., Masliah E., Mucke L.: Neuronal depletion of calcium-dependent proteins in the dentate gyrus is tightly linked to Alzheimer's disease-related cognitive deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 9572–9577
- [114] Pappolla M.A., Chyan Y.J., Omar R.A., Hsiao K., Perry G., Smith M.A., Bozner P.: Evidence of oxidative stress and *in vivo* neurotoxicity of β -amyloid in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: a chronic oxidative paradigm for testing antioxidant therapies *in vivo*. *Am. J. Pathol.*, 1998; 152: 871–877
- [115] Patel N.V., Gordon M.N., Connor K.E., Good R.A., Engelman R.W., Mason J., Morgan D.G., Morgan T.E., Finch C.E.: Caloric restriction attenuates A β – deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiol. Aging*, 2005; 26: 995–1000
- [116] Pennanen L., Welzl H., D'Adamo P., Nitsch R.M., Götz J.: Accelerated extinction of conditioned taste aversion in P301L tau transgenic mice. *Neurobiol. Dis.*, 2004; 15: 500–509
- [117] Philipson O., Hammarström P., Nilsson K.P., Portelius E., Olofsson T., Ingelsson M., Hyman B.T., Blennow K., Lannfelt L., Kalimo H., Nilsson L.N.: A highly insoluble state of A β similar to that of Alzheimer's disease brain is found in Arctic APP transgenic mice. *Neurobiol. Aging*, 2009; 30: 1393–1405
- [118] Polydoro M., Acker C.M., Duff K., Castillo P.E., Davies P.: Age-dependent impairment of cognitive and synaptic function in the htau mouse model of tau pathology. *J. Neurosci.*, 2009; 29: 10741–10749
- [119] Pratt K.G., Zhu P., Watari H., Cook D.G., Sullivan J.M.: A novel role for γ -secretase: selective regulation of spontaneous neurotransmitter release from hippocampal neurons. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 899–906
- [120] Price D.L., Tanzi R.E., Borchelt D.R., Sisodia S.S.: Alzheimer's disease: genetic studies and transgenic models. *Annu. Rev. Genet.*, 1998; 32: 461–493
- [121] Ramsden M., Kotilinek L., Forster C., Paulson J., McGowan E., SantaCruz K., Guimaraes A., Yue M., Lewis J., Carlson G., Hutton M., Ashe K.H.: Age-dependent neurofibrillary tangle formation, neuron loss, and memory impairment in a mouse model of human tauopathy (P301L). *J. Neurosci.*, 2005; 25: 10637–10647
- [122] Redwine J.M., Kosofsky B., Jacobs R.E., Games D., Reilly J.F., Morrison J.H., Young W.G., Bloom F.E.: Dentate gyrus volume is reduced before onset of plaque formation in PDAPP mice: a magnetic resonance microscopy and stereologic analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 1381–1386
- [123] Reed M.N., Hofmeister J.J., Jungbauer L., Welzel A.T., Yu C., Sherman M.A., Lesné S., LaDu M.J., Walsh D.M., Ashe K.H., Cleary J.P.: Cognitive effects of cell-derived and synthetically derived A β oligomers. *Neurobiol. Aging*, 2011; 32: 1784–1794
- [124] Ribé E.M., Pérez M., Puig B., Gich I., Lim F., Cuadrado M., Sesma T., Catena S., Sánchez B., Nieto M., Gómez-Ramos P., Morán M.A., Cabodevilla F., Samaranch L., Ortiz L., Pérez A., Ferrer I., Avila J., Gómez-Isla T.: Accelerated amyloid deposition, neurofibrillary degeneration and neuronal loss in double mutant APP/tau transgenic mice. *Neurobiol. Dis.*, 2005; 20: 814–822
- [125] Rizzo P., Joosse M., Ravid R., Hoogveen A., Kamphorst W., van Swieten J.C., Willemsen R., Heutink P.: Mutation-dependent aggregation of tau protein and its selective depletion from the soluble fraction in brain of P301L FTDP-17 patients. *Hum. Mol. Genet.*, 2000; 9: 3075–3082

- [126] Rogers D.C., Fisher E.M., Brown S.D., Peters J., Hunter A.J., Martin J.E.: Behavioral and functional analysis of mouse phenotype: SHIRPA, a proposed protocol for comprehensive phenotype assessment. *Mamm. Genome*, 1997; 8: 711–713
- [127] Romberg C., Mattson M.P., Mughal M.R., Bussey T.J., Saksida L.M.: Impaired attention in the 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease: rescue by donepezil (Aricept). *J. Neurosci.*, 2011; 31: 3500–3507
- [128] Rönnbäck A., Sagelius H., Bergstedt K.D., Näslund J., Westermark G.T., Winblad B., Graff C.: Amyloid neuropathology in the single Arctic APP transgenic model affects interconnected brain regions. *Neurobiol. Aging*, 2012; 33: 831.e11–831.e19
- [129] Rönnbäck A., Zhu S., Dillner K., Aoki M., Lilius L., Näslund J., Winblad B., Graff C.: Progressive neuropathology and cognitive decline in a single Arctic APP transgenic mouse model. *Neurobiol. Aging*, 2011; 32: 280–292
- [130] Rösam S., Neff F., Schwarting R., Bacher M., Dodel R.: APP transgenic mice: the effect of active and passive immunotherapy in cognitive tasks. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2010; 34: 487–499
- [131] Santacruz K., Lewis J., Spire T., Paulson J., Kotilinek L., Ingelsson M., Guimaraes A., DeTure M., Ramsden M., McGowan E., Forster C., Yue M., Orne J., Janus C., Mariash A., Kuskowski M., Hyman B., Hutton M., Ashe K.H.: Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science*, 2005; 309: 476–481
- [132] Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Wood K., Khan K., Kholodenko D., Lee M., Liao Z., Lieberburg I., Motter R., Mutter L., Soriano F., Shopp G., Vasquez N., Vandeventer C., Walker S., Wogulis M., Yednock T., Games D., Seubert P.: Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999; 400: 173–177
- [133] Seabrook G.R., Smith D.W., Bowery B.J., Easter A., Reynolds T., Fitzjohn S.M., Morton R.A., Zheng H., Dawson G.R., Sirinathsinghi D.J., Davies C.H., Collingridge G.L., Hill R.G.: Mechanisms contributing to the deficits in hippocampal synaptic plasticity in mice lacking amyloid precursor protein. *Neuropharmacology*, 1999; 38: 349–359
- [134] Senechal Y., Kelly P.H., Dev K.K.: Amyloid precursor protein knockout mice show age-dependent deficits in passive avoidance learning. *Behav. Brain Res.*, 2008; 186: 126–132
- [135] Shen J., Bronson R.T., Chen D.F., Xia W., Selkoe D.J., Tonegawa S.: Skeletal and CNS defects in presenilin-1-deficient mice. *Cell*, 1997; 89: 629–639
- [136] Steinbach J.P., Müller U., Leist M., Li Z.W., Nicotera P., Aguzzi A.: Hypersensitivity to seizures in β -amyloid precursor protein deficient mice. *Cell Death Differ.*, 1998; 5: 858–866
- [137] Sturchler-Pierrat C., Abramowski D., Duke M., Wiederhold K.H., Mistl C., Rothacher S., Ledermann B., Bürki K., Frey P., Paganetti P.A., Waridel C., Calhoun M.E., Jucker M., Probst A., Staufenbiel M., Sommer B.: Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 13287–13292
- [138] Subramanian S., Ayala P., Wadsworth T.L., Harris C.J., Vandenbark A.A., Quinn J.F., Offner H.: CCR6: a biomarker for Alzheimer's-like disease in a triple transgenic mouse model. *J. Alzheimers Dis.*, 2010; 22: 619–629
- [139] Swerdlow N.R., Paulsen J., Braff D.L., Butters N., Geyer M.A., Swenson M.R.: Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1995; 58: 192–200
- [140] Tanemura K., Murayama M., Akagi T., Hashikawa T., Tominaga T., Ichikawa M., Yamaguchi H., Takashima A.: Neurodegeneration with tau accumulation in a transgenic mouse expressing V337M human tau. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 133–141
- [141] Tatebayashi Y., Miyasaka T., Chui D.H., Akagi T., Mishima K., Iwasaki K., Fujiwara M., Tanemura K., Murayama M., Ishiguro K., Planel E., Sato S., Hashikawa T., Takashima A.: Tau filament formation and associative memory deficit in aged mice expressing mutant (R406W) human tau. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 13896–13901
- [142] Tomidokoro Y., Harigaya Y., Matsubara E., Ikeda M., Kawarabayashi T., Shirao T., Ishiguro K., Okamoto K., Younkin S.G., Shoji M.: Brain Abeta amyloidosis in APPsw mice induces accumulation of presenilin-1 and tau. *J. Pathol.*, 2001; 194: 500–506
- [143] Van Dam D., D'Hooge R., Staufenbiel M., Van Ginneken C., Van Meir F., De Deyn P.P.: Age-dependent cognitive decline in the APP23 model precedes amyloid deposition. *Eur. J. Neurosci.*, 2003; 17: 388–396
- [144] Weidemann A., Paliga K., Dürrwang U., Czech C., Evin G., Masters C.L., Beyreuther K.: Formation of stable complexes between two Alzheimer's disease gene products: presenilin 2 and β -amyloid precursor protein. *Nat. Med.*, 1997; 3: 328–332
- [145] Westerman M.A., Cooper-Blacketer D., Mariash A., Kotilinek L., Kawarabayashi T., Younkin L.H., Carlson G.A., Younkin S.G., Ashe K.H.: The relationship between A β and memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 1858–1867
- [146] Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G., Clark A.W., Coyle J.T., Delon M.R.: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 1982; 215: 1237–1239
- [147] Wilde M.: Genetic counselling. Alzheimer's disease: advances in genetics. *Nurs. Stand.*, 1992; 6: 29–31
- [148] Wong T.P., Debeer T., Duff K., Cuello A.C.: Reorganization of cholinergic terminals in the cerebral cortex and hippocampus in transgenic mice carrying mutated presenilin-1 and amyloid precursor protein transgenes. *J. Neurosci.*, 1999; 19: 2706–2716
- [149] Wu Y., Luo Y.: Transgenic *C. elegans* as a model in Alzheimer's research. *Curr. Alzheimer Res.*, 2005; 2: 37–45
- [150] Xiong Z.M., Kitagawa K., Nishiuchi Y., Kimura T., Nakamura T., Inagaki C.: Acetyl-Ile-Gly-Leu protects neurons from A β 1-42 induced toxicity *in vitro* and in V337M human tau-expressing mice. *Life Sci.*, 2009; 84: 132–138
- [151] Yu H., Saura C.A., Choi S.Y., Sun L.D., Yang X., Handler M., Kawarabayashi T., Younkin L., Fedeles B., Wilson M.A., Younkin S., Kandel E.R., Kirkwood A., Shen J.: APP processing and synaptic plasticity in presenilin-1 conditional knockout mice. *Neuron*, 2001; 31: 713–726
- [152] Yue M., Hanna A., Wilson J., Roder H., Janus C.: Sex difference in pathology and memory decline in rTg4510 mouse model of tauopathy. *Neurobiol. Aging*, 2011; 32: 590–603
- [153] Zhang J., Gorostiza O.F., Tang H., Bredesen D.E., Galvan V.: Reversal of learning deficits in hAPP transgenic mice carrying a mutation at Asp664: a role for early experience. *Behav. Brain Res.*, 2010; 206: 202–207
- [154] Zheng H., Jiang M., Trumbauer M.E., Sirinathsinghi D.J., Hopkins R., Smith D.W., Heavens R.P., Dawson G.R., Boyce S., Conner M.W., Stevens K.A., Slunt H.H., Sisoda S.S., Chen H.Y., Van der Ploeg L.H.: b-amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity. *Cell*, 1995; 81: 525–531
- [155] Zhu X., Raina A.K., Perry G., Smith M.A.: Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. *Lancet Neurol.*, 2004; 3: 219–226

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.