

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623321>

Фармакологическое воздействие на экспрессию генов микроглиальных и астроглиальных белков, вовлечённых в регуляцию эпилептогенеза, как возможная новая стратегия в терапии эпилепсии

О.Е. Зубарева*, А.И. Рогинская, А.А. Коваленко

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Эпилепсия является одним из наиболее тяжёлых неврологических заболеваний. Существующие противоэпилептические препараты способны блокировать острый эпилептический приступ, но, как правило, они не могут предотвратить хроническую эпилептизацию мозга. Разработка новых методов лечения, способных влиять на течение эпилептогенеза, является актуальной проблемой.

Долгое время изучение патогенеза эпилепсии было сосредоточено на исследовании нарушений нейрональной активности. Согласно традиционным представлениям, в его основе лежит нарушение баланса между активностью возбуждающих (глутамат) и тормозных (ГАМК) нейромедиаторных систем мозга. Однако в последние годы появилось много данных о роли глиальных клеток в патогенезе эпилепсии и формировании пост-судорожных неврологических нарушений [1]. В частности, доказано, что продуцируемый астроцитами транспортёр возбуждающих аминокислот 2 (EAAT2) регулирует активность глутаматергической системы, способствуя выводу глутамата из внеклеточного пространства в синапсах центральной нервной системы. Астроцитарные и микроглиальные клетки производят нейротропные белки, способные ослаблять повреждение нейронов при эпилептогенезе. Кроме того, астроциты и микроглия играют ключевую роль в регуляции нейровоспаления, существенно усугубляющего развитие эпилептических процессов. При этом показано, что астроциты и микроглия могут находиться в различных функциональных состояниях, крайние из которых A1 и M1 фенотипы продуцируют преимущественно провоспалительные, а A2 и M2 фенотипы — противовоспалительные факторы. Выдвинута гипотеза, что успешной стратегией лечения заболеваний, патогенез которых связан с нейровоспалением (включая эпилепсию), может быть использование препаратов, способных стимулировать поляризацию этих глиальных клеток от M1 и A1 к M2 и A2 фенотипам [2].

Ряд литературных данных позволяет предполагать, что подобными свойствами могут обладать агонисты рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARs) [3]. PPARs (α , β/δ и γ) — это ядерные транскрипционные факторы, играющие ключевую роль в механизмах кишечно-нервных взаимодействий, основной функцией которых является регуляция липидного и энергетического обменов. Однако они также способны регулировать воспалительные и окислительные сигнальные пути, вовлечённые в патогенез ряда нервно-психических расстройств, включая эпилепсию. Нейротропные свойства агонистов некоторых агонистов PPARs ранее были описаны в модели височной эпилепсии (ВЭ).

В настоящем исследовании мы изучали действие агониста PPAR γ пиоглитазона и пробиотика *Bifidobacterium longum*, стимулирующего экспрессию PPAR γ в мозге [4], на продукцию в структурах мозга мРНК астроглиальных и микроглиальных белков, способных влиять на течение эпилептогенеза.

Работа проводилась на крысах самцах Вистар с использованием литий-пилокарпиновой модели ВЭ. Данная модель считается одной из лучших экспериментальных моделей человеческой ВЭ, так как она позволяет воспроизвести различные фазы эпилептогенеза от начальных этапов заболевания, когда судороги ещё не проявляется, до хронической фазы, связанной с формированием спонтанных рецидивирующих судорог [5].

Используя метод обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в реальном времени, мы показали, что при ВЭ в височной коре и гиппокампе экспериментальных животных как в латентную, так и хроническую фазу модели отмечается усиление экспрессии генов провоспалительных белков (*Nlrp3*, *Il1b*, *Tnfa*) и маркеров активации микроглиальных и астроглиальных клеток (*Aif1*, *Gfap*). Эти изменения сопровождаются развитием нейродегенеративных процессов в мозге и формированием характерных для литий-пилокарпиновой модели нарушений поведения.

Рукопись получена: 15.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

Введение пиоглитазона (в/б, 7 мг/кг через 75 минут после индукции модели ВЭ и затем по 1 мг/кг в течение 7 дней, 1 раз в день, с последующим забором мозга для биохимического анализа) показало усиление экспрессии гена провоспалительного цитокина антагониста рецепторов интерлейкина-1 (*Il1rn*) и нейропротекторных белков *S100a10* и *Tgfb1*.

Тридцатидневное пероральное введение *Bifidobacterium longum* в дозе 10^9 КОЕ/крысу (забор материала через сутки после последнего введения) также усиливало экспрессию гена *Il1rn* в вентральном гиппокампе, височной коре и миндалине экспериментальных крыс в литий-пилокарпиновой модели ВЭ. При этом использованные препараты ослабляли выраженность нейродегенеративных и некоторых поведенческих нарушений, характерных для использованной модели ВЭ.

Полученные результаты указывают на то, что использование терапии, направленной на регуляцию экспрессии астроглиальных и микроглиальных белков, вовлечённых в регуляцию эпилептогенеза, может быть перспективным при разработке новых комплексных методов лечения эпилепсии. Влияние агонистов PPAR α и PPAR β/δ на экспрессию данных генов остаётся малоисследованным и представляет интерес для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: эпилепсия; литий-пилокарпиновая модель; гены астроглиальных и микроглиальных белков; нейровоспаление; рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; пиоглитазон; *Bifidobacterium longum*.

Как цитировать:

Зубарева О.Е., Рогинская А.И., Коваленко А.А. Фармакологическое воздействие на экспрессию генов микроглиальных и астроглиальных белков, вовлечённых в регуляцию эпилептогенеза, как возможная новая стратегия в терапии эпилепсии // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 593–596. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623321>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00480).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel D.C., Tewari B.P., Chaunsali L., Sontheimer H. Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy // *Nature Reviews Neuroscience*. 2019. Vol. 20. P. 282–297. doi: 10.1038/s41583-019-0126-4
2. Song G.J., Suk K. Pharmacological Modulation of Functional Phenotypes of Microglia in Neurodegenerative Diseases // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017. Vol. 9. P. 139. doi: 10.3389/fnagi.2017.00139
3. Ji J., Xue T.-F., Guo X.-D., et al. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor γ facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathway // *Aging Cell*. 2018. Vol. 17, N 4. P. e12774. doi: 10.1111/ace1.12774
4. Zubareva O.E., Dyomina A.V., Kovalenko A.A., et al. Beneficial Effects of Probiotic *Bifidobacterium longum* in a Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy in Rats // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, N 9. P. 8451. doi: 10.3390/ijms24098451
5. Dyomina A.V., Zubareva O.E., Smolensky I.V., et al. Anakinra reduces epileptogenesis, provides neuroprotection, and attenuates behavioral impairments in rats in the lithium–pilocarpine model of epilepsy // *Pharmaceuticals*. 2023. Vol. 13, N 11. P. 340. doi: 10.3390/ph13110340

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* О.Е. Зубарева; адрес: Российская Федерация, 194223, Санкт-Петербург, пр-т Тореза, д. 44; e-mail: ZubarevaOE@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623321>

Pharmacological impact on the expression of microglial and astroglial proteins involved in the regulation of epileptogenesis as a possible new strategy for epilepsy therapy

O.E. Zubareva*, A.I. Roginskaya, A.A. Kovalenko

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Epilepsy is a debilitating neurological disorder. While current antiepileptic medications can alleviate acute seizures, they do not typically prevent long-term brain damage caused by the chronic condition. Consequently, there is a pressing need for novel therapies that directly target epileptogenesis to address the comprehensive course and etiology of epilepsy.

For a considerable amount of time, research on the origin of epilepsy has chiefly concentrated on anomalies in the performance of neurons. As per typical theories, this is rooted in the unevenness between the performance of the excitatory (glutamate) and inhibitory neurotransmitter systems within the brain. Nevertheless, significant evidence has emerged in recent times that suggest the contribution of glial cells in the onset of epilepsy and the creation of neurological disorders following a seizure [1]. The astrocyte-produced excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) was found to regulate glutamatergic system activity, aiding the elimination of extracellular glutamate at central nervous system synapses. Astrocytes and microglia produce proteins that protect neurons from damage during epileptogenesis. In addition, astrocytes and microglia regulate neuroinflammation, which can worsen the development of epilepsy. Moreover, research demonstrated that astrocytes and microglia can have distinct functional states, with the A1 and M1 phenotypes generating mainly proinflammatory factors, while the A2 and M2 phenotypes produce anti-inflammatory factors. Drugs that stimulate polarization of glial cells from M1/A1 to M2/A2 phenotypes were proposed to be a successful strategy for treating inflammatory diseases, including epilepsies [2].

Numerous scientific findings indicate that peroxisome proliferator-activated receptor agonists (PPARs) exhibit similar properties [3]. PPARs (α , β / and γ) are nuclear transcription factors that are integral to the mechanisms of gut-nerve interactions, primarily regulating lipid and energy metabolism. However, PPAR agonists are capable of regulating inflammatory and oxidative signaling pathways involved in the development of various neuropsychiatric disorders, such as epilepsy. Furthermore, prior research described the neuroprotective qualities of certain PPAR agonists in a temporal lobe epilepsy (TLE) model.

In this study, the effects of pioglitazone, a PPAR γ agonist, and *Bifidobacterium longum*, a probiotic that stimulates PPAR γ expression in the brain [4], on astroglial and microglial mRNA protein production in brain structures that may impact epileptogenesis were investigated.

The study used the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in male Wistar rats. This model is highly regarded as an effective experimental approach for studying different stages of epileptogenesis from the earliest phases of the disease, prior to seizure manifestation, to the chronic phase accompanied by the development of spontaneous recurrent seizures [5]. During epileptogenesis in experimental animals, we observed an increase in the expression of proinflammatory proteins (*Nrlp3*, *Il1b*, and *Tnfa*) and markers of microglial and astroglial cell activation (*Aif1* and *Gfap*) in the temporal cortex and hippocampus. This was demonstrated through the use of reverse transcription and real-time polymerase chain reaction during both the latent and chronic phases of the model. The development of neurodegenerative processes in the brain and formation of behavioral disorders, which are characteristic of the lithium-pilocarpine model, accompany these changes.

Pioglitazone administration, at a dosage of 7 mg/kg via intraperitoneal injection, was performed 75 minutes after induction of the TLE model. This was followed by a daily dose of 1 mg/kg for 7 consecutive days. Brain sampling for biochemical analysis was conducted after the seven-day treatment period. Findings indicated the upregulation of the interleukin-1 receptor antagonist gene, *Il1rn*, as well as expression of neuroprotective proteins *S100a10* and *Tgfb1*.

Over a 30-day period, rats in the lithium-pilocarpine TLE model were orally administered a dose of 10^9 CFU/rat of *Bifidobacterium longum*. This resulted in an enhanced expression of the *Il1rn* gene in the temporal cortex, ventral hippocampus, and amygdala, as well as a reduction in the severity of neurodegenerative and behavioral disorders associated with the TLE model. The sample was taken 24 hours after the final administration.

Received: 15.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

The results suggest that therapy targeting the expression of astroglial and microglial proteins could be a promising approach for developing new and comprehensive treatments for epilepsy. Further research on the effects of PPAR α and PPAR β/δ agonists on the expression of these genes is necessary, as it remains poorly understood.

Keywords: epilepsy; lithium-pilocarpine model; astroglial and microglial protein genes; neuroinflammation; peroxisome proliferator-activated receptors; pioglitazone; *Bifidobacterium longum*.

To cite this article:

Zubareva OE, Roginskaya AI, Kovalenko AA. Pharmacological impact on the expression of microglial and astroglial proteins involved in the regulation of epileptogenesis as a possible new strategy for epilepsy therapy. *Genes & Cells*. 2023;18(4):593–596. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623321>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00480).

REFERENCES

1. Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, Sontheimer H. Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*. 2019;20:282–297. doi: 10.1038/s41583-019-0126-4
2. Song GJ, Suk K. Pharmacological Modulation of Functional Phenotypes of Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:139. doi: 10.3389/fnagi.2017.00139
3. Ji J, Xue TF, Guo XD, et al. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor γ facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathway. *Aging Cell*. 2018;17(4):e12774. doi: 10.1111/acer.12774
4. Zubareva OE, Dyomina AV, Kovalenko AA, et al. Beneficial Effects of Probiotic *Bifidobacterium longum* in a Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):8451. doi: 10.3390/ijms24098451
5. Dyomina AV, Zubareva OE, Smolensky IV, et al. Anakinra reduces epileptogenesis, provides neuroprotection, and attenuates behavioral impairments in rats in the lithium–pilocarpine model of epilepsy. *Pharmaceuticals*. 2023;13(11):340. doi: 10.3390/ph13110340

AUTHORS' CONTACT INFO

* O.E. Zubareva; address: 44 Torez avenue, 194223 Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: ZubarevaOE@mail.ru