

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623343>

Оптогенетическая стимуляция подавляет иктальную активность в 4-аминопиридиновой модели эпилептической активности *in vitro*

А.В. Зайцев*, Е.Ю. Проскурина, А.М. Трофимова, Т.Ю. Постникова, Ю.Л. Ергина, Д.В. Амахин, К.Х. Ким, В.С. Тиселько, А.В. Чижов

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

АННОТАЦИЯ

По оценкам ВОЗ, почти 1% населения Земли страдает эпилепсией. Несмотря на успехи в разработке новых противоэпилептических препаратов, припадки не удаётся полностью устранить почти у трети пациентов.

Одним из перспективных подходов к лечению эпилепсии может стать генная терапия. Поскольку эпилептическая активность вызвана дисбалансом между возбуждением и торможением, исследователи в первую очередь сосредоточились на регулировании возбудимости нейронов. Первоначально подходы были основаны на гиперэкспрессии тормозных пептидов, таких как галанин или NPY, или подавлении возбудимости нейронов путём гиперэкспрессии калиевых каналов в нейронах. Однако эти эффекты должны быть хорошо рассчитаны и строго дозированы, так как впоследствии трудно скорректировать экспрессию. В случае слишком низкой экспрессии противосудорожный эффект не будет достигнут, а в случае слишком высокой экспрессии нейронные сети будут нарушены из-за сильного торможения.

По этой причине большой интерес представляют методические подходы к лечению, при которых можно контролировать влияние на возбудимость нейронов в эпилептическом очаге. Оптогенетические методы дают такое преимущество. Оптогенетика использует свет для изменения возбудимости определённых популяций нейронов и может также применяться в парадигме биологической обратной связи, в которой источник света активируется только при риске возникновения судорожной активности. В настоящее время разработан целый ряд оптогенетических инструментов, включающий светоактивируемые катионные (например, ChR2) и анионные каналы (ACR), метаболитные рецепторы, помпы (NpHR, Arch) и ферменты. Однако оптогенетический подход сопряжён с рядом технических трудностей при доставке источника света и с риском развития иммунного ответа на экспрессию родопсинов.

В данном докладе рассматривается опыт практического применения оптогенетических инструментов при использовании 4-аминопиридиновой *in vitro* модели эпилептиформной активности в переживающих срезах энторинальной коры. Мы проверили эффективность подавления иктальной активности с помощью нескольких вариантов оптогенетической стимуляции: 1) активации возбуждающих и тормозных нейронов (на мышах Thy1-ChR2-YFP); 2) активации только тормозных интернейронов (на мышах PV-Cre после инъекции вируса с геном каналородопсина-2); 3) гиперполяризации возбуждающих нейронов после экспрессии археродопсина или 4) светозависимой натриевой помпы. Мы выявили, что иктальная активность успешно подавлялась, когда низкочастотная оптогенетическая стимуляция вызывала регулярную интериктальную активность. Обычно интериктальная активность запускалась при ритмической синхронной активации главных нейронов энторинальной коры. В остальных случаях иктальная активность сохранялась, хотя её свойства могли изменяться. Нами определены параметры оптогенетической стимуляции, которые оказались наиболее эффективными для подавления иктальной активности.

Наличие широкого спектра подходов генной терапии эпилепсии, продемонстрировавших эффективность в доклинических исследованиях, позволяет предположить, что клинические испытания некоторых из этих подходов начнутся в ближайшие несколько лет.

Ключевые слова: оптогенетика; эпилептиформная активность; срезы мозга; каналородопсин; парвальбумин; интернейрон.

Как цитировать:

Зайцев А.В., Проскурина Е.Ю., Трофимова А.М., Постникова Т.Ю., Ергина Ю.Л., Амахин Д.В., Ким К.Х., Тиселько В.С., Чижов А.В. Оптогенетическая стимуляция подавляет иктальную активность в 4-аминопиридиновой модели эпилептической активности *in vitro* // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 786–788. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623343>

Рукопись получена: 12.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-15-00430).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.В. Зайцев; адрес: Российская Федерация, 194223, Санкт-Петербург, пр-т Тореза, д. 44; e-mail: aleksey_zaitsev@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623343>

Optogenetic stimulation suppresses ictal activity in a 4-aminopyridine model of epileptic activity *in vitro*

A.V. Zaitsev*, E.Y. Proskurina, A.M. Trofimova, T.Y. Postnikova, J.L. Ergina, D.V. Amahin, K.K. Kim, V.S. Tiselko, A.V. Chizhov

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

ABSTRACT

The World Health Organization estimates that around 1% of the population experiences epilepsy. Despite the progress made in creating new antiepileptic medications, seizures continue to persist in almost one-third of patients.

One promising approach to treating epilepsy is gene therapy. Since epileptic activity stems from an imbalance between excitation and inhibition, researchers prioritize regulating neuronal excitability. Initially, they focused on hyperexpressing inhibitory peptides like galanin or NPY or suppressing neuronal excitability through potassium channel hyperexpression in neurons. However, it is imperative to carefully calculate and strictly regulate these effects since correcting the expression at a later stage can be arduous. If the expression is insufficient, the anticonvulsant effect won't be attained, and if it is excessive, the neuronal networks will be impaired due to excessive inhibition.

Therefore, approaches to treat epilepsy by controlling neuronal excitability in the epileptic focus are of great interest. Optogenetic methods provide such an advantage by altering the excitability of specific neuronal populations using light. In addition, optogenetics can be used in a biofeedback paradigm in which the light source is activated only when there is a risk of generating seizure activity. Several optogenetic tools exist, such as light-activated cationic (e.g. ChR2) and anion channels (ACR), metabotropic receptors, pumps (NpHR, Arch), and enzymes. However, the optogenetic approach encounters technical challenges in delivering the light source and the risk of an immune response to the expression of rhodopsins.

This report presents a review of the practical application experience using optogenetic tools in conjunction with the 4-aminopyridine *in vitro* model to observe epileptiform activity in slices of the entorhinal cortex. We evaluated the effectiveness of various optogenetic stimulation techniques in inhibiting ictal activity. These techniques included activating both excitatory and inhibitory neurons (in Thy1-ChR2-YFP mice), activating only inhibitory interneurons (in PV-Cre mice with channelodopsin-2 gene virus injection), hyperpolarizing excitatory neurons after expressing archaeodopsin, and hyperpolarizing excitatory neurons through a light-sensitive sodium pump. Ictal activity was effectively suppressed through low-frequency optogenetic stimulation, inducing regular interictal activity. The entorhinal cortex's principal neurons were typically rhythmically activated, creating interictal activity. However, in some cases, the ictal activity persisted, albeit with changed characteristics. We identified the most successful optogenetic stimulation parameters for suppressing ictal activity. The wide range of gene therapy approaches available for epilepsy, with demonstrated efficacy in preclinical studies, indicate that clinical trials for some of these approaches will commence in the coming years.

Keywords: optogenetics; epileptiform activity; brain slices; channelrhodopsin; parvalbumin; interneuron.

To cite this article:

Zaitsev AV, Proskurina EY, Trofimova AM, Postnikova TY, Ergina JL, Amahin DV, Kim KK, Tiselko VS, Chizhov AV. Optogenetic stimulation suppresses ictal activity in a 4-aminopyridine model of epileptic activity *in vitro*. *Genes & cells*. 2023;18(4):786–788. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623343>

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding sources. The study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 21-15-00430).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.V. Zaitsev; address: 44 Thorez avenue, 194223 Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: aleksey_zaitsev@mail.ru

Received: 12.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024