

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623342>

Применение низкочастотной фотостимуляции парвальбуминовых интернейронов для контроля эпилептиформной активности в гиппокампе

А.М. Трофимова*, Т.Ю. Постникова, Е.Ю. Проскурина, А.В. Зайцев

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

АННОТАЦИЯ

Низкочастотная электрическая стимуляция мозга используется для подавления судорожной активности у людей с резистентными формами эпилепсии [1]. Низкочастотная стимуляция определённых типов клеток, например оптогенетическая активация тормозных парвальбуминовых (PV) интернейронов, может рассматриваться как перспективный метод лечения резистентных форм эпилепсии [2]. В данной работе мы исследовали влияние фотостимуляции PV-интернейронов на эпилептиформную активность в гиппокампе и энторинальной коре мозга мыши.

Работа выполнена на 4-месячных мышах B6.129P2-Pvalbtm1(cre)Arbr/J (The Jackson Laboratory, США), экспрессирующих Cre-рекомбиназу в PV-интернейронах. Мышам по стереотаксическим координатам (AP: -4 мм, ML: 3,5 мм, DV: -3,5 мм) вводили аденоассоциированный вирусный конструктор (AAV9-EF1a-DIO-hChR2(H134R)-mCherry), несущий ген каналородопсина 2-го типа (*ChR2*), в поле CA1 гиппокампа на границе с энторинальной корой. Эксперименты проводили через 4–5 нед на переживающих срезах головного мозга. Активацию интернейронов, экспрессирующих *ChR2*, проводили светом с длиной волны 470 нм с использованием лазерного диод-волоконного источника света. Эпилептиформную активность вызывали в срезах аппликацией проэпилептического раствора с 4-аминопиридином (100 мкМ). Биофизические свойства нейронов регистрировали методом «пэтч-кламп» в конфигурации «целая клетка», эпилептиформную активность в срезах — методом отведения полевых потенциалов.

Мы определили оптимальную частоту и длительность фотостимуляции, воздействующую на эпилептоподобную активность в гиппокампе мышей. Мы проверили, как фотостимуляция PV-интернейронов влияет на пирамидальные нейроны в гиппокампе, используя метод патч-кламп. Оценивали следующие параметры: интенсивность, продолжительность и частота фотостимуляции PV-интернейронов в нормальных условиях. Так, при низкой частоте фотостимуляции мы наблюдали синхронизированные ответы пирамидальных клеток. А оптимальная длительность фотостимуляции не должна была превышать 25 мс. Затем мы решили проверить, как выбранные параметры фотостимуляции влияют на судорожную активность в срезах. Для этого мы использовали метод регистрации полевых потенциалов. В поле CA1 гиппокампа фотостимуляция с частотой 1 Гц и длительностью световой вспышки 10 мс вызывала регулярную интериктальную активность. Эта индуцированная интериктальная активность полностью подавляла возникновение иктальных разрядов в срезах мозга. После прекращения фотостимуляции частота собственных эпилептоподобных событий в поле CA1 гиппокампа сокращалась в сравнении с достимуляционным уровнем.

Нами обнаружено, что фотостимуляция PV-интернейронов приводит к возникновению разрядов в ответ на выключение света, что свидетельствует о синхронной активации пирамидных нейронов. Низкие частоты фотостимуляции PV-интернейронов более эффективны для модулирования эпилептиформной активности в поле CA1 гиппокампа. Использование низкочастотной оптогенетической стимуляции PV-интернейронов представляется перспективным подходом в контроле и подавлении судорожной активности.

Ключевые слова: PV-интернейроны; эпилепсия; оптогенетика; фотостимуляция; низкочастотная стимуляция; LFS.

Как цитировать:

Трофимова А.М., Постникова Т.Ю., Проскурина Е.Ю., Зайцев А.В. Применение низкочастотной фотостимуляции парвальбуминовых интернейронов для контроля эпилептиформной активности в гиппокампе // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 782–785. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623342>

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).

Рукопись получена: 14.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-25-00427.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lim S.N., Lee C.Y., Lee S.T., et al. Low and high frequency hippocampal stimulation for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy // *Neuromodulation*. 2016. Vol. 19, N 4. P. 365–372. doi: 10.1111/ner.12435
2. Proskurina E.Y., Chizhov A.V., Zaitsev A.V. Optogenetic low-frequency stimulation of principal neurons, but not parvalbumin-positive interneurons, prevents generation of ictal discharges in rodent entorhinal cortex in an in vitro 4-aminopyridine model // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 24, N 1. P. 195. doi: 10.3390/ijms24010195

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.М. Трофимова; адрес: Российская Федерация, 194223, Санкт-Петербург, пр-т Тореза, д. 44; e-mail: alina.trofimova1132@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623342>

Application of low-frequency photostimulation of parvalbumin interneurons to control epileptiform activity in the hippocampus

A.M. Trofimova*, T.Y. Postnikova, E.Y. Proskurina, A.V. Zaitsev

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

ABSTRACT

Low-frequency electrical brain stimulation is used to reduce seizure activity in individuals with intractable forms of epilepsy [1]. Promising treatment methods for resistant forms of epilepsy involve low-frequency stimulation of specific cell types, including inhibitory parvalbumin (PV) interneurons through optogenetic activation [2]. The present study examined the impact of PV interneuron photostimulation on epileptiform activity in the entorhinal cortex and mouse hippocampus.

This experiment was conducted using 4-month-old B6.129P2-Pvalbtm1(cre)Arbr/J (JacksonLab) mice with Cre recombinase expression in PV interneurons. The CA1 field of the hippocampus, at the border with the entorhinal cortex, was injected with Adenoassociated viral construct (AAV9-EF1a-DIO-hChR2(H134R)-mCherry) containing canalorhodopsin type 2 gene (ChR2) using stereotactic coordinates (AP: -4 mm, ML: 3.5 mm, DV: -3.5 mm). Experiments were conducted on surviving brain slices 4–5 weeks after harvesting. ChR2-expressing interneurons were stimulated using a laser diode-fiber light source emitting 470-nm wavelength light. Pro-epileptic solution containing 4-aminopyridine (100 μ M) was applied to induce epileptiform activity in the slice. The patch-clamp method in a whole-cell configuration was used to record the biophysical properties of neurons, while the field potential withdrawal method was used to record epileptiform activity.

We determined the optimal frequency and duration of photostimulation that affects epileptiform activity in the hippocampus of mice. We conducted a patch-clamp study to examine the effects of PV interneuron photostimulation on pyramidal neurons in the hippocampus. Under normal conditions, the intensity, duration, and frequency of PV interneuron photostimulation were evaluated. Thus, we observed synchronized responses of the pyramidal cells at low photostimulation frequency. The optimal duration of photostimulation should not exceed 25 ms. We sought to investigate the impact of selected photostimulation parameters on seizure activity in a slice. We recorded field potentials and analyzed their patterns. In the CA1 field of the hippocampus, we observed that photostimulation with a frequency of 1 Hz and a light flash duration of 10 ms induced regular interictal activity that suppressed the occurrence of ictal discharges in the slice. In the CA1 field of the hippocampus, we observed that photostimulation with a frequency of 1 Hz and a light flash duration of 10 ms induced regular interictal activity that suppressed the occurrence of ictal discharges in the slice. After the photostimulation stopped, the frequency of intrinsic epileptic-like events in the hippocampus' CA1 field decreased in comparison to the pre-stimulation level.

Photostimulation of PV interneurons leads to discharges in response to the deactivation of light, indicating synchronous activation of pyramidal neurons. Low-frequency photostimulation of PV interneurons is more effective in modulating epileptiform activity in the CA1 field of the hippocampus. The use of low-frequency optogenetic stimulation of PV interneurons appears to be a promising method for controlling and suppressing seizure activity.

Keywords: PV interneurons; epilepsy; optogenetics; photostimulation; low-frequency stimulation; LFS.

To cite this article:

Trofimova AM, Postnikova TY, Proskurina EY, Zaitsev AV. Application of low-frequency photostimulation of parvalbumin interneurons to control epileptiform activity in the hippocampus. *Genes & cells*. 2023;18(4):782–785. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623342>

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. This work was supported by Russian Science Foundation grant No. 23-25-00427

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

Received: 14.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

REFERENCES

1. Lim SN, Lee CY, Lee ST, et al. Low and high frequency hippocampal stimulation for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Neuromodulation*. 2016;19(4):365–372. doi: 10.1111/ner.12435
2. Proskurina EY, Chizhov AV, Zaitsev AV. Optogenetic low-frequency stimulation of principal neurons, but not parvalbumin-positive interneurons, prevents generation of ictal discharges in rodent entorhinal cortex in an in vitro 4-aminopyridine model. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):195. doi: 10.3390/ijms24010195

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.M. Trofimova; address: 44 Thorez avenue, 194223 Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: alina.trofimova1132@mail.ru