

Klinikte Optogenetik Tedavi Yaklaşımları

Siğnem EYUBOĞLU¹

GİRİŞ

Optogenetik kelimesi “ışık ile genlerin kontrolü” anlamına gelen optik ve genetik kelimelerinin entegrasyonundan oluşan bir terimdir ve beynin farklı bölgelerindeki belli bir davranış işlevine aracılık eden nöronların birlikte nasıl çalıştığını anlamak için kullanılan bir tekniktir. Sinirbilimde son yıllarda geliştirilen teknolojilerden biri olan optogenetik, Stanford Üniversitesi’nden Karl Deisseroth ve grubunun 2005 yılında keşfettiği (1) bu yaklaşım kısa sürede çok dikkat çekmiş ve beynin birçok bölgesindeki sinir ağlarının fonksiyonunu anlamak için başarıyla kullanılmaktadır (2). Son yıllarda optik ve moleküler genetik tekniklerinin gelişmesine paralel olarak, özellikle karmaşık beyin fonksiyonlarının aydınlatılması ve bozuklukların tedavisi gibi alanlarda prensipte opsin denilen ışığa duyarlı proteinlerin belirli dalga boylarındaki ışık ile uyarılması sonucu istenilen nöron gruplarının aktivasyonu veya inhibisyonunu mümkün kılan bir yöntemdir (3). Temelinde; hedeflenen hücrelerin membranlarına opsineri yerleştirilerek hücrel aktivasyonları ışığa duyarlı hale getirmek yatmaktadır. Bu teknoloji kullanılarak deney hayvanlarının beyinlerinde özelleşmiş/ tanımlanmış nöron popülasyonlarına (örn. dopaminerjik nöronlar) gen aktarım stratejileriyle (viral vektör vs.) ışığa duyarlı sensörler (opsiner) yerleştirilmekte ve ışık kaynaklarına entegre düzeneklerle seçilmiş nöronlar uyarılarak deneklerin serbest davranışları kontrol

¹ Dr Öğr Üyesi, İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyoloji AD., signem.eyuboglu@istinye.edu.tr

hücrelerine intravitreal enjeksiyonla uygulanmakta ve tedavileri GS030 ile devam etmektedir. Ancak her iki klinik deneme için bugüne kadar sonuçlar yayınlanmadı (65).

Retina hastalıkları için insan optogenetik denemelerinin başlaması diğer uygulama alanlarında da araştırmacılar için ilgi çekici olmaktadır. Başka bir grup Circuit Therapeutics, kliniğe ulaşan ilk retinal olmayan optogenetik tedavi yaklaşımı olarak ağrı tedavisine yönelik çalışmalarına başladı (60).

Bunların dışında diğer uygulama alanlarındaki gelişmeler de oldukça dikkat çekmektedir. İç kulaktaki nöronların optogenetik uyarımı ile sağır farelerde bazı nöronal işlevlerini geri yüklediği gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar ses tellerini kontrol etmek için sinirleri tetikleyen ışık üretebilen implantlar geliştirmektedir. Parkinson tedavisinde kullanılan elektrik uyarısıyla nöron ateşlemesini tetikleyen mevcut derin beyin stimülasyon cihazları yerine alternatif ve dirençli epilepside anti epileptik ilaçlarının yan etkilerinden kurtulmak için optogenetik tedavi yaklaşımlarına yönelik araştırmalar sürmektedir (68,69,70,71).

İnsanlarda optogenetik kullanımını engelleyen teknik zorluklar aşıldıkça ve teknoloji nöronlar üzerinde daha fazla kontrole sahip olmak için ilerledikçe şu an tedavilerin klinik öncesi modellerle sınırlı olmasına karşın klinikte bu çığır açan teknolojiye dayalı umut verici stratejik tedaviler ortaya çıkmaya başlayacaktır. Optogenetik yaklaşım, geleceğe temel araştırma için çok büyük bir potansiyel sunmaktadır.

SONUÇ

Optogenetik hala nispeten yeni bir teknolojidir; ancak normal beyin fonksiyonunu ve hastalık mekanizmalarını incelemek için oldukça etkili bir araç olduğu zaten kanıtlanmıştır. Buradaki sınırlayıcı faktör, transgenlerin insanların somatik hücrelerine güvenli bir şekilde verilmesidir. Bu engel gelecekte aşılabılırsa, optogenetik birçok tıbbi uygulama için yararlı bir strateji sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*. Published online 2005. doi:10.1038/nn1525
2. Zhang F, Gradinaru V, Adamantidis AR, vd. Optogenetic interrogation of neural circuits: Technology for probing mammalian brain structures. *Nat Protoc*. Published online 2010. doi:10.1038/nprot.2009.226
3. Williams SCP, Deisseroth K. Optogenetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Published online 2013. doi:10.1073/pnas.1317033110

4. Method of the Year 2010. *Nat Methods*. Published online 2011. doi:10.1038/nmeth.h.f.321
5. Pastrana E. Optogenetics: Controlling cell function with light. *Nat Methods*. Published online 2011. doi:10.1038/nmeth.f.323
6. Deisseroth K. Optogenetics. *Nat Methods*. Published online 2011. doi:10.1038/nmeth.f.324
7. Nagel G, Ollig D, Fuhrmann M, vd. Channelrhodopsin-1: A light-gated proton channel in green algae. *Science (80-)*. Published online 2002. doi:10.1126/science.1072068
8. Nagel G, Szellas T, Huhn W, vd. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Published online 2003. doi:10.1073/pnas.1936192100
9. Zemelman B V., Lee GA, Ng M, Miesenböck G. Selective photostimulation of genetically chARGed neurons. *Neuron*. Published online 2002. doi:10.1016/S0896-6273(01)00574-8
10. Airan RD, Thompson KR, Fenno LE, Bernstein H, Deisseroth K. Temporally precise in vivo control of intracellular signalling. *Nature*. Published online 2009. doi:10.1038/nature07926
11. Kim JM, Hwa J, Garriga P, Reeves PJ, RajBhandary UL, Khorana HG. Light-driven activation of β 2-adrenergic receptor signaling by a chimeric rhodopsin containing the β 2-adrenergic receptor cytoplasmic loops. *Biochemistry*. Published online 2005. doi:10.1021/bi048328i
12. Siuda ER, McCall JG, Al-Hasani R, vd. Optodynamic simulation of β -adrenergic receptor signalling. *Nat Commun*. Published online 2015. doi:10.1038/ncomms9480
13. Oh E, Maejima T, Liu C, Deneris E, Herlitze S. Substitution of 5-HT1A receptor signaling by a light-activated G protein-coupled receptor. *J Biol Chem*. Published online 2010. doi:10.1074/jbc.M110.147298
14. van Wyk M, Pielecka-Fortuna J, Löwel S, Kleinlogel S. Restoring the ON Switch in Blind Retinas: Opto-mGluR6, a Next-Generation, Cell-Tailored Optogenetic Tool. *PLoS Biol*. Published online 2015. doi:10.1371/journal.pbio.1002143
15. Copits BA, Pullen MY, Gereau RW. Spotlight on pain: Optogenetic approaches for interrogating somatosensory circuits. *Pain*. Published online 2016. doi:10.1097/j.pain.0000000000000620
16. Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR, vd. In vivo-directed evolution of a new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous. *Sci Transl Med*. Published online 2013. doi:10.1126/scitranslmed.3005708
17. Montgomery KL, Yeh AJ, Ho JS, vd. Wirelessly powered, fully internal optogenetics for brain, spinal and peripheral circuits in mice. *Nat Methods*. Published online 2015. doi:10.1038/nmeth.3536
18. Xie YF, Jackson MF, Macdonald JF. Optogenetics and synaptic plasticity. *Acta Pharmacol Sin*. Published online 2013. doi:10.1038/aps.2013.150
19. Felix-Ortiz AC, Beyeler A, Seo C, Leppla CA, Wildes CP, Tye KM. BLA to vHPC inputs modulate anxiety-related behaviors. *Neuron*. Published online 2013. doi:10.1016/j.neuron.2013.06.016
20. Luchkina N V., Bolshakov VY. Diminishing fear: Optogenetic approach toward understanding neural circuits of fear control. *Pharmacol Biochem Behav*. Published online 2018. doi:10.1016/j.pbb.2017.05.005

21. Stuber GD, Sparta DR, Stamatakis AM, vd. Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature*. Published online 2011. doi:10.1038/nature10194
22. Adamantidis AR, Tsai HC, Boutrel B, vd. Optogenetic interrogation of dopaminergic modulation of the multiple phases of reward-seeking behavior. *J Neurosci*. Published online 2011. doi:10.1523/JNEUROSCI.2246-11.2011
23. Adamantidis A, Carter MC, de Lecea L. Optogenetic deconstruction of sleep-wake circuitry in the brain. *Front Mol Neurosci*. Published online 2010. doi:10.3389/neuro.02.031.2009
24. Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, De Lecea L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*. Published online 2007. doi:10.1038/nature06310
25. Atasoy D, Nicholas Betley J, Su HH, Sternson SM. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature*. Published online 2012. doi:10.1038/nature11270
26. Oka Y, Ye M, Zuker CS. Thirst driving and suppressing signals encoded by distinct neural populations in the brain. *Nature*. Published online 2015. doi:10.1038/nature14108
27. Inoue S, Yang R, Tantry A, vd. Periodic Remodeling in a Neural Circuit Governs Timing of Female Sexual Behavior. *Cell*. Published online 2019. doi:10.1016/j.cell.2019.10.025
28. Bicks LK, Yamamuro K, Flanigan ME, vd. Prefrontal parvalbumin interneurons require juvenile social experience to establish adult social behavior. *Nat Commun*. Published online 2020. doi:10.1038/s41467-020-14740-z
29. Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus or the Pars Interna of the Globus Pallidus in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. Published online 2001. doi:10.1056/nejmoa000827
30. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, vd. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. Published online 2005. doi:10.1093/brain/awh571
31. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, vd. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. Published online 2006. doi:10.1056/nejmoa060281
32. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. Published online 2009. doi:10.1016/S1474-4422(08)70291-6
33. Morishita T, Fayad SM, Higuchi M aki, Nestor KA, Foote KD. Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Systematic Review of Clinical Outcomes. *Neurotherapeutics*. Published online 2014. doi:10.1007/s13311-014-0282-1
34. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, vd. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. Published online 2015. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.023
35. Morrell MJ. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. Published online 2011. doi:10.1212/WNL.0b013e3182302056
36. Cagnan H, Denison T, McIntyre C, Brown P. Emerging technologies for improved deep brain stimulation. *Nat Biotechnol*. Published online 2019. doi:10.1038/s41587-019-0244-6

37. Wiegert JS, Mahn M, Prigge M, Printz Y, Yizhar O. Silencing Neurons: Tools, Applications, and Experimental Constraints. *Neuron*. Published online 2017. doi:10.1016/j.neuron.2017.06.050
38. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science (80-)*. Published online 2018. doi:10.1126/science.aan4672
39. Chen R, Gore F, Nguyen QA, vd. Deep brain optogenetics without intracranial surgery. *Nat Biotechnol*. Published online 2020. doi:10.1038/s41587-020-0679-9
40. Won SM, Song E, Reeder JT, Rogers JA. Emerging Modalities and Implantable Technologies for Neuromodulation. *Cell*. Published online 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.054
41. Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: From physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci*. Published online 2013. doi:10.1038/nn.3422
42. Chen R, Canales A, Anikeeva P. Neural recording and modulation technologies. *Nat Rev Mater*. Published online 2017. doi:10.1038/natrevmats.2016.93
43. Kobayter S, Young JS, Brain KL. Prostaglandin E 2 induces spontaneous rhythmic activity in mouse urinary bladder independently of efferent nerves. *Br J Pharmacol*. Published online 2012. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01543.x
44. Park JH, Hong JK, Jang JY, vd. Optogenetic Modulation of Urinary Bladder Contraction for Lower Urinary Tract Dysfunction. *Sci Rep*. Published online 2017. doi:10.1038/srep40872
45. Zeng FG, Rebscher S, Harrison W, Sun X, Feng H. Cochlear Implants: System Design, Integration, and Evaluation. *IEEE Rev Biomed Eng*. Published online 2008. doi:10.1109/RBME.2008.2008250
46. Moore DR, Shannon R V. Beyond cochlear implants: Awakening the deafened brain. *Nat Neurosci*. Published online 2009. doi:10.1038/nn.2326
47. Dieter A, Duque-Afonso CJ, Rankovic V, Jeschke M, Moser T. Near physiological spectral selectivity of cochlear optogenetics. *Nat Commun*. Published online 2019. doi:10.1038/s41467-019-09980-7
48. Darrow KN, Slama MCC, Kozin ED, vd. Optogenetic stimulation of the cochlear nucleus using channelrhodopsin-2 evokes activity in the central auditory pathways. *Brain Res*. Published online 2015. doi:10.1016/j.brainres.2014.11.044
49. Merrill DR, Bikson M, Jefferys JGR. Electrical stimulation of excitable tissue: Design of efficacious and safe protocols. *J Neurosci Methods*. Published online 2005. doi:10.1016/j.jneumeth.2004.10.020
50. Bruegmann T, Malan D, Hesse M, vd. Optogenetic control of heart muscle in vitro and in vivo. *Nat Methods*. Published online 2010. doi:10.1038/nmeth.1512
51. Knollmann BC. Pacing lightly: Optogenetics gets to the heart. *Nat Methods*. Published online 2010. doi:10.1038/nmeth1110-889
52. Bruegmann T, Van Bremen T, Vogt CC, Send T, Fleischmann BK, Sasse P. Optogenetic control of contractile function in skeletal muscle. *Nat Commun*. Published online 2015. doi:10.1038/ncomms8153
53. Zealear DL, Billante CR, Courey MS, vd. Reanimation of the paralyzed human larynx with an implantable electrical stimulation device. *Laryngoscope*. Published online 2003. doi:10.1097/00005537-200307000-00010
54. van Bremen T, Send T, Sasse P, Bruegmann T. Spot light on skeletal muscles: optogenetic stimulation to understand and restore skeletal muscle function. *J Muscle Res Cell Motil*. Published online 2017. doi:10.1007/s10974-017-9481-9

55. Gundelach LA, Hüser MA, Beutner D, Ruther P, Bruegmann T. Towards the clinical translation of optogenetic skeletal muscle stimulation. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. Published online 2020. doi:10.1007/s00424-020-02387-0
56. Iyer SM, Montgomery KL, Towne C, vd. Virally mediated optogenetic excitation and inhibition of pain in freely moving nontransgenic mice. *Nat Biotechnol*. Published online 2014. doi:10.1038/nbt.2834
57. Towne C, Schneider BL, Kieran D, Redmond DE, Aebischer P. Efficient transduction of non-human primate motor neurons after intramuscular delivery of recombinant AAV serotype 6. *Gene Ther*. Published online 2010. doi:10.1038/gt.2009.119
58. Mason MRJ, Ehlert EME, Eggers R, vd. Comparison of AAV serotypes for gene delivery to dorsal root ganglion neurons. *Mol Ther*. Published online 2010. doi:10.1038/mt.2010.19
59. Busskamp V, Picaud S, Sahel JA, Roska B. Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa. *Gene Ther*. Published online 2012. doi:10.1038/gt.2011.155
60. Reardon S. Light-controlled genes and neurons poised for clinical trials. *Nature*. Published online 2016. doi:10.1038/nature.2016.19886
61. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Genes and mutations causing autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Cold Spring Harb Perspect Med*. Published online 2015. doi:10.1101/cshperspect.a017129
62. Xiong Y, Chen T, Yang X, vd. 17 β -Oestradiol Attenuates the Photoreceptor Apoptosis in Mice with Retinitis Pigmentosa by Regulating NDRG2 Expression. *Neuroscience*. Published online 2020. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.11.010
63. Lu Q, Ganjawala TH, Ivanova E, Cheng JG, Troilo D, Pan ZH. AAV-mediated transduction and targeting of retinal bipolar cells with improved mGluR6 promoters in rodents and primates. *Gene Ther*. Published online 2016. doi:10.1038/gt.2016.42
64. Williams S. Optogenetic therapies move closer to clinical use. *Sci*. Published online 2017.
65. Simunovic MP, Shen W, Lin JY, Protti DA, Lisowski L, Gillies MC. Optogenetic approaches to vision restoration. *Exp Eye Res*. Published online 2019. doi:10.1016/j.exer.2018.09.003
66. Kleinlogel S, Vogl C, Jeschke M, Neef J, Moser T. Emerging approaches for restoration of hearing and vision. *Physiol Rev*. Published online 2020. doi:10.1152/physrev.00035.2019
67. K.M. G, D.H. A, L.V. J, G.S. H. Age-related macular degeneration - Emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med*. Published online 2006.
68. Delbeke J, Hoffman L, Mols K, Braeken D, Prodanov D. And then there was light: Perspectives of optogenetics for deep brain stimulation and neuromodulation. *Front Neurosci*. Published online 2017. doi:10.3389/fnins.2017.00663
69. Wykes RC, Kullmann DM, Pavlov I, Magloire V. Optogenetic approaches to treat epilepsy. *J Neurosci Methods*. Published online 2016. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.06.004
70. Tønnesen J, Kokaia M. Epilepsy and optogenetics: Can seizures be controlled by light? *Clin Sci*. Published online 2017. doi:10.1042/CS20160492
71. Zhao M, Alleva R, Ma H, Daniel AGS, Schwartz TH. Optogenetic tools for modulating and probing the epileptic network. *Epilepsy Res*. Published online 2015. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.06.010