

## Axon Guidance Proteins: A Novel Target Point for Temporal Lobe Epilepsy

Sajad Sahab Negah<sup>1,2\*</sup>, Ali Jahanbazi Jahan-Abad<sup>2</sup>, Sayed Mostafa Modarres Mousavi<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup>Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

### Article Info:

Received: 10 Jun 2018

Revised: 10 Jul 2018

Accepted: 19 Jul 2018

## ABSTRACT

**Introduction:** Epilepsy is primarily a neuronal network disorder characterized by recurrent and unpredictable seizures. Epilepsy is not only characterized by marked changes in ion channels but also by the abnormal synaptic protein expression. It has been reported that the expression of axon guidance proteins was changed in experimental models of epilepsy. In this letter to the editor, we review and discuss the changes of axon guidance proteins in epilepsy.

**Conclusion:** Collectively, further insight into dysregulation of axon guidance proteins may help to develop novel therapeutic strategies for epilepsy.

### Key words:

1. Axon Guidance
2. Epilepsy
3. Hippocampus

\***Corresponding Author:** Sajad Sahab Negah

**E-mail:** [sahabnegahs@mums.ac.ir](mailto:sahabnegahs@mums.ac.ir)



## پروتئین‌های هدایت آکسونی: هدف درمانی جدید برای صرع لوب گیجگاهی

سجاد سحاب نگاه<sup>۱،۲\*</sup>، علی جهانبازی جهان-آباد<sup>۲</sup>، سید مصطفی مدرس موسوی<sup>۲،۳</sup><sup>۱</sup>گروه علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران<sup>۳</sup>گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۸ تیر ۱۳۹۷

اصلاحیه: ۱۹ تیر ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۲۰ خرداد ۱۳۹۷

## چکیده

**مقدمه:** صرع یک اختلال اولیه شبکه عصبی می‌باشد که با تشنج‌های برگشت‌پذیر و غیر قابل پیش‌بینی شناسایی می‌شود. صرع نه تنها با تغییرات مشخص در کانال‌های یونی بلکه با غیر طبیعی بودن در بیان پروتئین‌های سیناپس نیز شناسایی می‌شود. گزارش شده است که بیان پروتئین‌های هدایت آکسونی در مدل‌های تجربی صرع تغییر پیدا می‌کند. در این نامه به سردبیر، ما تغییرات پروتئین‌های هدایت آکسونی را مرور و بحث می‌کنیم. **نتیجه‌گیری:** به طور کلی دانش جدید در مورد اختلال در تنظیم پروتئین‌های هدایت آکسونی ممکن است به راهکارهای درمانی جدید برای صرع کمک کند.

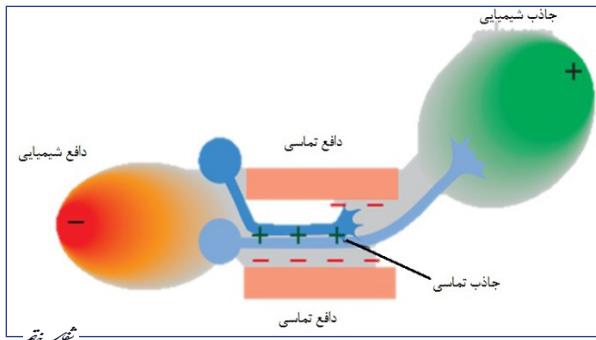
## کلید واژه‌ها:

۱. هدایت آکسونی
۲. صرع
۳. هیپوکامپ

\* نویسنده مسئول: سجاد سحاب نگاه

آدرس الکترونیکی: [sahabnegahs@mums.ac.ir](mailto:sahabnegahs@mums.ac.ir)

مقدمه



تصویر ۱- جاذبها و دافع‌های تماسی و شیمیایی در هدایت آکسون.

مطالعات انسانی و حیوانی ارتباط بین پروتئین‌های هدایت کننده و تغییرات ارتباطی نورون‌ها در بیماری‌های مختلف مغز و اعصاب را نشان می‌دهند (۵، ۶). در این نوشتار، ما جدیدترین یافته‌های تحقیقاتی در صرع و پروتئین‌های هدایت آکسونی و نقش این پروتئین‌ها در پلاستیسیته سیناپس را بحث خواهیم نمود. هدف از این نوشتار ارائه این فرضیه می‌باشد که توجه به پروتئین‌های هدایت آکسونی می‌تواند در شناخت بهتر پاتوفیزیولوژی بیماری صرع و همچنین درمان آن مورد استفاده قرار گیرد (۷).

فاکتورهای ژنتیکی نقش مهمی در بیماری صرع دارند اما شواهدی که بتواند نقص‌های ژنتیکی در ارتباط با ژن‌های هدایت آکسون را به‌عنوان علت این بیماری در نظر بگیرند هنوز مشخص نیست. با این حال در مطالعات حیوانی نشان داده شده است تغییرات در پروتئین‌های هدایت آکسونی در صرع را نشان داده‌اند (۸-۱۰). نکته قابل توجه اینجاست که اکثر مطالعات انجام شده در ارتباط با بیماری صرع و پروتئین‌های هدایت آکسونی بر روی مدل‌های حیوانی بوده است و تحقیقات کمی در مورد بافت انسانی انجام شده است. یکی از نقش‌های پروتئین‌های هدایت آکسونی تنظیم زوائد نرونی جدید می‌باشد. در اثر تشنج نورون‌های mossy موجود در

صرع با تشنج‌های غیرقابل پیش‌بینی و برگشت‌پذیر جزء یکی از بیماری‌های شایع مغز و اعصاب می‌باشد. تشنج لوب گیجگاهی (TLE) علی‌رغم درمان‌های دارویی متفاوت، به درمان مقاوم بوده است. عدم تعادل در مهار و تحریک در سیناپس‌های هیپوکامپ به‌خصوص در نواحی CA1 و CA3 منجر به تحریک بیش از حد در شبکه عصبی می‌شود (۱). جهت فهم مکانیسم‌های دخیل در عدم تعادل شبکه‌های عصبی، نیاز است که مولکول‌های دخیل در انتقال سیناپس و عواملی که بر سیناپس تأثیر می‌گذارند را بشناسیم. بنابراین شناسایی و مشخص نمودن پروتئین‌های سیناپسی می‌تواند گام اول در تعیین پاتوفیزیولوژی صرع باشد (۲).

یکی از عواملی که در هدایت سیناپس و سیناپس‌زایی نقش دارند پروتئین‌های هدایت کننده آکسون می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که پروتئین‌های هدایت کننده آکسون در بازسازی و از دست رفتن ارتباطات نورونی در بیماری‌های مغز و اعصاب نقش دارند (۳). پروتئین‌های هدایت کننده آکسون، به‌عنوان الگوهای راهنمای آکسون در زمان جنینی نقش ویژه‌ای دارند. این الگوها با هدایت آکسون‌های در حال رشد، آن‌ها را به مقصد نهایی خود هدایت می‌کنند (۴). چند پروتئین هدایت کننده آکسون به طور همزمان آکسون را به هدف خود می‌رسانند. علاوه بر هدایت آکسون در دوره جنینی، پروتئین‌های هدایت آکسون نقش‌هایی از قبیل مهاجرت جسم سلولی نورون‌ها و کنترل پلاستیسیته سیناپس بر عهده دارند. پروتئین‌های هدایت آکسون شامل هدایت کننده‌های اساسی<sup>۴</sup>، فاکتورهای رشد و فاکتورهای ریخت‌شناسی<sup>۵</sup> می‌باشند (جدول ۱) که از لحاظ فیزیولوژی به دو دسته شیمیایی و تماسی<sup>۶</sup> تقسیم می‌شوند که هر کدام از این‌ها می‌تواند نقش جاذب<sup>۷</sup> یا دافع<sup>۸</sup> را برای آکسون داشته باشد (تصویر ۱).

جدول ۱- مولکول‌های دخیل در هدایت آکسونی.

نقش در هدایت آکسون	گیرنده	الگوها	نام هدایت کننده
جاذب	DCCs	نترین‌ها <sup>۹</sup>	هدایت کننده‌های اساسی
دافع	UNC-5s		
دافع	Plexins	سمافورین‌ها	
دافع	Neuropilins		
دافع	Robos	اسلیت‌ها <sup>۱۰</sup>	
جاذب و دافع	Eph-As, Bs	افرین‌ها	
جاذب و دافع	Frizzled	Wnt	مورفوژن‌ها
جاذب	Boc and smoothened	Hedgehog	
دافع	BMPs	Bmps	فاکتورهای رشد
جاذب	GFRa, FGFR, Met, trks	GDNF, FGF, HGF, Neurotrophin	

<sup>1</sup> Temporal lobe epilepsy

<sup>2</sup> Neuronal network

<sup>3</sup> Cues

<sup>4</sup> Canonical

<sup>5</sup> Morphology

<sup>6</sup> Contact

<sup>7</sup> Attractant

<sup>8</sup> Repulsion

<sup>9</sup> Netrins

<sup>10</sup> Slits

مانند CA1 و CA3 تنظیم می‌کنند و نشان داده شده است که پس از القای تشنج میزان بیان آن‌ها تغییر می‌کند (۱۴).

### نتیجه‌گیری

ارتباط بین بیماری صرع و هدایت آکسونی تنها به رشد زوائد نورونی مربوط نمی‌شود بلکه بر سیناپس‌زایی و مهاجرت سلول‌ها در ناحیه هیپوکامپ مؤثر است. با توجه به مقدماتی که ذکر گردید، موضوع صرع و پروتئین‌های هدایت آکسونی جای بحث و مطالعه بیشتری دارد. یکی از درمان‌های رایج در صرع‌های مقاوم به درمان، جراحی و برداشتن کانون صرع می‌باشد، پس از عمل جراحی ارتباطات سیناپسی در آن بافت قطع می‌شود، پیشنهاد می‌شود پروتئین‌های هدایت آکسونی می‌تواند در ایجاد مسیرها و ارتباطات جدید مؤثر باشند. از آنجایی که امروزه سلول‌های بنیادی کاندید استفاده در صرع‌های مقاوم به درمان می‌باشند و از طرفی یکی از مشکلات درمان با سلول‌های بنیادی عدم تشکیل سیناپسی بین سلول‌های تزریق شده و بافت میزبان می‌باشد، می‌توان با مطالعه بر روی پروتئین‌های هدایت آکسونی برای این مشکل نیز چاره‌ای جست.

هیپوکامپ زوائد نورونی جدیدی تشکیل می‌دهند که برخلاف روند طبیعی (این زوائد باید با ناحیه CA3 ارتباط برقرار کنند) این زوائد به لایه مولکولار می‌رسند و در آنجا شروع به فعالیت‌های تحریکی می‌کنند و در پیشرفت تشنج نقش دارند (۱۱). یکی از مولکول‌هایی که می‌تواند در جلوگیری از این پدیده نقش داشته باشد، مولکول سمافورین<sup>۱۱</sup> می‌باشد (۱۲، ۱۳). سمافورین A<sup>۳</sup> (Sema 3A) از قرارگیری نابجای زوائد نورونی جلوگیری می‌کند. در مدل حیوانی صرع میزان بیان این مولکول کاهش پیدا می‌کند و سیناپس‌زایی بیش از اندازه اتفاق می‌افتد و در موقعیتی غیر از مکان طبیعی قرار می‌گیرد (۱۲). میزان بیان تغییرات سمافورین در صرع لوب گیجگاهی انسان هنوز جای سؤال دارد، از طرفی تغییر در سمافورین در رشد زوائد نورونی هنوز نیاز به مطالعه بیشتر دارد. یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که در رشد زوائد نورونی نقش دارند، افرین‌ها<sup>۱۲</sup> می‌باشند. نشان داده شده است که آنتاگونیست افرین می‌تواند فعالیت‌های تشنج را تنظیم نماید، اگر چه مکانیسم آن هنوز ناشناخته می‌باشد (۱۴). علاوه بر این، اثر تنظیمی پروتئین‌های هدایت آکسونی در بازسازی شبکه عصبی در بیماری صرع فقط محدود به mossy فایبرها نمی‌شود بلکه این پروتئین‌ها سایر نواحی

### منابع

- Morelli E, Ghiglieri V, Pendolino V, Bagetta V, Pignataro A, Fejtova A, et al. Environmental enrichment restores CA1 hippocampal LTP and reduces severity of seizures in epileptic mice. *Exp Neurol*. 2014; 261: 320-7.
- Fukata Y, Fukata M. Epilepsy and synaptic proteins. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017; 45: 1-8.
- Lin L, Lesnick TG, Maraganore DM, Isacson O. Axon guidance and synaptic maintenance: preclinical markers for neurodegenerative disease and therapeutics. *Trends in Neurosciences*. 2009; 32(3): 142-9.
- Kolodkin AL, Tessier-Lavigne M. Mechanisms and molecules of neuronal wiring: a primer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011; 3(6): 1-15.
- Izzi L, Charron F. Midline axon guidance and human genetic disorders. *Clinical Genetics*. 2011; 80(3): 226-34.
- Nugent AA, Kolpak AL, Engle EC. Human disorders of axon guidance. *Current Opinion in Neurobiology*. 2012; 22(5): 837-43.
- Van Battum EY, Brignani S, Pasterkamp RJ. Axon guidance proteins in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2015; 14(5): 532-46.
- Xia Y, Luo C, Dai S, Yao D. Increased EphA/ephrinA expression in hippocampus of pilocarpine treated mouse. *Epilepsy Res*. 2013; 105(1-2): 20-9.
- Fang M, Liu GW, Pan YM, Shen L, Li CS, Xi ZQ, et al. Abnormal expression and spatiotemporal change of Slit2 in neurons and astrocytes in temporal lobe epileptic foci: a study of epileptic patients and experimental animals. *Brain Res*. 2010; 1324: 14-23.
- Koyama R, Ikegaya Y. Mossy fiber sprouting as a potential therapeutic target for epilepsy. *Curr Neurovasc Res*. 2004; 1(1): 3-10.
- Babb TL, Pretorius JK, Mello LE, Mathern GW, Levesque MF. Synaptic reorganizations in epileptic human and rat kainate hippocampus may contribute to feedback and feedforward excitation. *Epilepsy Res Suppl*. 1992; 9: 193-202.
- Holtmaat AJ, Gorter JA, De Wit J, Tolner EA, Spijker S, Giger RJ, et al. Transient downregulation of Sema3A mRNA in a rat model for temporal lobe epilepsy. a novel molecular event potentially contributing to mossy fiber sprouting. *Exp Neurol*. 2003; 182(1): 142-50.
- Barnes G, Puranam RS, Luo Y, McNamara JO. Temporal specific patterns of semaphorin gene expression in rat brain after kainic acid-induced status epilepticus. *Hippocampus*. 2003; 13(1): 1-20.
- Saffarzadeh F, Eslamizade MJ, Ghadirri T, Modarres Mousavi SM, Hadjighassem M, Gorji A. Effects of TRPV1 on the hippocampal synaptic plasticity in the epileptic rat brain. *Synapse*. 2015; 69(7): 375-83.

<sup>۱۱</sup> Semaphorin

<sup>۱۲</sup> Ephrins