

Praca pogładowa**Review**KAROLINA KOŁOSOWSKA¹, ADAM PŁAŻNIK^{1,2}**Proces zapalny a epileptogeneza. Nowe perspektywy zapobiegania padaczce i jej leczenia***Inflammation and epileptogenesis. Pathophysiologic role and therapeutic approaches*¹ Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego² Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie**STRESZCZENIE**

Coraz większa liczba doniesień wspiera immunologiczną hipotezę padaczki, która podkreśla znaczenie aktywacji układu odpornościowego w etiologii tej choroby. Modele drgawek rozniecanych – modele *kindlingu* oraz modele stanu padaczkowego umożliwiają obserwację procesów zachodzących w okresie epileptogenezy. W trakcie formowania się ogniska padaczkowego obserwuje się proliferację i aktywację astrocytów i mikrogleju, wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg oraz wzrost ekspresji czynników prozapalnych – IL-1 β , TNF- α , IL-6. Wiele badań wskazuje na to, że czynniki prozapalne poprzez wpływ na pobudliwość neuronów oraz interakcje z układami neuroprzekaźników mogą mieć znaczący udział w rozwoju i propagacji ogniska padaczkowego. Wydaje się, że modulacja odpowiedzi zapalnej może mieć kluczowe znaczenie dla hamowania aktywności drgawkowej i otwiera nowe perspektywy oddziaływania terapeutycznego. W pracy opisano możliwości modyfikacji aktywności drgawkowej poprzez leki przeciwzapalne oraz leki hamujące aktywację układu odpornościowego – leki immunosupresyjne w modelach zwierzęcych epileptogenezy.

SUMMARY

Emerging evidence suggests that the immune system may significantly contribute to seizures and epilepsy. The kindling and status epilepticus models of epilepsy provide valuable tools with which to study mechanisms underlying epileptogenesis. Epileptogenesis refers to a dynamic process that progressively alters neuronal excitability and causes reorganization of neuronal networks before the first spontaneous seizure occurs. The inflammatory changes during epileptogenesis include gliosis and activation of microglia, blood-brain barrier damage and an increase in the expression of proinflammatory cytokines. Several studies have demonstrated that the activation of proinflammatory pathways influences neurotransmitter systems and neuronal excitability, thereby contributing to epileptogenesis. The inflammatory pathways represent a promising new target for the development of new drugs, that can prevent epileptogenesis. Various pharmacologic studies report inhibition of seizures and blocking the epileptogenesis by using nonsteroidal anti-inflammatory drugs and immunosuppressants.

Słowa kluczowe: padaczka, epileptogeneza, proces zapalny, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne

Key words: epilepsy, epileptogenesis, inflammation, nonsteroidal antiinflammatory drugs, immunosuppressive drugs

1. WPROWADZENIE

Padaczka należy do najczęściej występujących, przewlekłych schorzeń układu nerwowego. Istotą padaczki są powtarzalne zaburzenia czynności

mózgu, polegające na samorzutnych i zsynchronizowanych wyładowaniach bioelektrycznych w dużych grupach neuronów. Objawy kliniczne napadu uwarunkowane są lokalizacją czynnościowo-anatomiczną ogniska padaczkorodnego (Prusiński, 2001).

Jedną z najczęstszych postaci padaczki u dorosłych jest padaczka skroniowa (*temporal lobe epilepsy, TLE*), w której ognisko padaczkowe usytuowane jest w hipokampie, ciele migdałowatym lub w korze płata skroniowego. Znacząca część przypadków tego typu padaczki (około 30%) wykazuje oporność na leczenie farmakologiczne.

Proces przekształcania się zdrowego mózgu w „mózg padaczkowy” określa się terminem epileptogenezy. Jest to okres, podczas którego pod wpływem bodźca uszkadzającego dochodzi do zmian na poziomie komórkowym i molekularnym skutkujących pojawieniem się samoistnie nawracających napadów drgawek (Pitkänen i Łukasiuk, 2009).

Współczesne modele patogenetyczne, jako bezpośrednią przyczynę napadów drgawkowych upatrują zaburzenia równowagi pomiędzy układem neuroprzekazników pobudzających i hamujących w ośrodkowym układzie nerwowym (Leśkiewicz i Lasoń, 2007). Coraz większa liczba doniesień wspiera immunologiczną hipotezę padaczki, która podkreśla znaczenie aktywacji układu odpornościowego w procesie epileptogenezy (Schultzberg i wsp., 2007; Vezzani i wsp., 2008a; Vezzani i wsp., 2011; Vezzani i wsp., 2012).

Głównym punktem uchwytu leków przeciwpadaczkowych, zarówno klasycznych, jak i tych nowej generacji są układy neuroprzekazników oraz kanały jonowe. Leki te działają głównie objawowo – hamują aktywność drgawkową mózgu, natomiast ich działanie antyepileptogenetyczne jest przedmiotem intensywnych badań klinicznych i przedklinicznych (Löscher i Brandt, 2010). Liczne doniesienia potwierdzające zaangażowanie procesów zapalnych w powstawanie napadów drgawkowych otwierają nowe perspektywy oddziaływania terapeutycznego. W pracy opisano możliwości modyfikacji aktywności drgawkowej poprzez leki przeciwzapalne oraz leki hamujące aktywację układu odpornościowego – leki immunosupresyjne w modelach zwierzęcych drgawek i modelach epileptogenezy.

2. EPILEPTOGENEZA

Epileptogeneza jest to przebiegający bezobjawowo proces pomiędzy zadziałaniem bodźca uszkadzającego funkcję tkanki mózgowej a pojawieniem się spontanicznych napadów padaczkowych. Wśród czynników inicjujących wymienia się urazy okołoporodowe, infekcje ośrodkowego układu nerwowego, urazy czaszkowo-mózgowe, guzy oraz choroby naczyniowe mózgu (Pitkänen i Łukasiuk, 2009). Zmiany naczyniowe i choroby neurowyrodnieniowe uważa

się za najczęstszą przyczynę padaczki w grupie osób w wieku podeszłym. Prawdopodobieństwo pojawienia się napadów padaczkowych wynosi 5% w ciągu pierwszego roku od wystąpienia udaru mózgu (Gupta i wsp., 1988). Padaczka rozwija się u około 25% osób, które przeżyły ciężki uraz czaszkowo-mózgowy. W przypadku urazów czaszki penetrujących do mózgu padaczka występuje w 20–57% przypadków, przy urazach bez uszkodzenia opony twardej u 7–39% chorych (Jennet i wsp., 1974).

2.1. MODELE ZWIERZĘCE EPILEPTOGENEZY

Zjawisko epileptogenezy ma charakter dynamiczny i wieloczynnikowy. Zmiany dotyczą ekspresji genów, struktury i funkcji receptorów, aktywności czynników wzrostowych i prowadzą do zwiększenia bioelektrycznej pobudliwości całych sieci neuronalnych (Corcoran i Moshe, 1998). Badanie zjawisk zachodzących w trakcie epileptogenezy umożliwiają między innymi zwierzęce modele rozniecania drgawek – modele *kindlingu* oraz modele stanu padaczkowego (Löscher i Brandt, 2010).

Optymalny model epileptogenezy powinien spełniać warunek podobieństwa objawów (*face validity*), warunek przewidywalności reakcji na leczenie (*predictive validity*) oraz podobieństwa patomechanizmów (*construct validity*). Model *kindlingu* został po raz pierwszy opisany pod koniec lat sześćdziesiątych przez Goddarda (1967). Polega on na przewlekłej ekspozycji na podprogowy, elektryczny lub chemiczny bodziec o charakterze prodrgawkowym. Na skutek długotrwałej stymulacji elektrycznej struktur układu limbicznego lub wielokrotnego podania substancji drgawkotwórczej dochodzi do obniżenia progu drgawkowego i pojawiania się napadów o stopniowo wzrastającym nasileniu i czasie trwania. Jednym z częściej stosowanych zwierzęcych modeli rozniecania jest model oparty na wielokrotnym, dootrzewnowym podaniu pentylenetetrazolu (PTZ), związku, który poprzez modulację miejsca pikrotoksynowego receptora GABA-A powoduje hamowanie prądu chlorowego wywołanego przez GABA.

W badaniach przedklinicznych wykorzystuje się również modele padaczki rozwijającej się na tle uszkodzenia mózgu wywołanego urazem czaszkowo-mózgowym, udarem lub stanem padaczkowym (Pitkänen i wsp., 2005). Umożliwiają one obserwację zmian zachodzących w mózgu po zadziałaniu bodźca uszkadzającego jeszcze przed pojawieniem się objawowej padaczki. Modelem zwierzęcym padaczki skroniowej jest stan padaczkowy indukowany stymulacją elektryczną ciała migdałowatego szczura (Nissinen

i wsp., 2000). Po około miesiącu od stymulacji dochodzi do pojawiania się samoistnie nawracających napadów drgawkowych. W obrazie histologicznym tkanki mózgowej cechą charakterystyczną jest tzw. stwardnienie hipokampa, polegające na dezorganizacji cytoarchitektonicznej i obumieraniu neuronów piramidowych. Zmiany te przypominają nieprawidłowości w obszarach hipokampa i płata skroniowego obserwowane u ludzi z padaczką skroniową (Hikiji i wsp., 1993). Inne modele epileptogenezy obejmują modele z indukcją stanu padaczkowego poprzez podanie substancji o właściwościach prodrgawkowych, np. kwasu kainowego, pilokarpiny lub litu i pilokarpiny. W modelu stanu padaczkowego indukowanego pilokarpiną wyróżnia się 3 fazy: fazę ostrą – stan padaczkowy, fazę utajoną – okres epileptogenezy (2–3 tygodnie) oraz fazę chroniczną przebiegającą z pojawiającymi się samoistnie napadami drgawek.

2.2. MECHANIZMY ROZWOJU OGNISKA PADACZKOWEGO

W procesie epileptogenezy kluczowe znaczenie przypisuje się procesom neurozwyrodnienia w korowych i podkorowych strukturach mózgu oraz patologicznej reorganizacji sieci neuronalnych w odpowiedzi na zadziałanie czynnika uszkodzającego (Pitkänen i Łukasiuk, 2009). W padaczce pourazowej w uszkodzonej tkance nerwowej dochodzi do reaktywnej astroglejozy i mikroglejozy (Pitkänen i Sutula, 2002). Astroglej uczestniczy w procesach ekscytotoksyczności komórkowej poprzez regulację poziomu wapnia oraz oddziaływanie z układem glutaminianergicznym, natomiast zaktywowany mikroglej uwalnia czynniki prozapalne, które wpływają na przepuszczalność bariery krew-mózg. Rozplemowi komórek glejowych towarzyszy zjawisko nieprawidłowej plastyczności synaptycznej obejmującej tworzenie się rozgałęzień aksonów pod postacią obocznicowania włókien kiciastych hipokampa (*mossy fiber sprouting*) i powstawanie nowych synaps o niewłaściwej lokalizacji (Morimoto i wsp., 2004). Wydaje się również, że ważną rolę w procesach epileptogenezy odgrywają czynniki troficzne, takie jak czynnik wzrostu nerwów (*nerve growth factor, NGF*) czy czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (*brain derived neurotrophic factor, BDNF*), uwalniane w tkance mózgowej w odpowiedzi na bodźce uszkodzające (Szyndler i wsp., 2005).

2.3. PROCES ZAPALNY A EPILEPTOGENEZA

Wiele badań podkreśla znaczenie procesu zapalnego w tworzeniu się i propagacji ogniska padaczkowego. W padaczce odpowiedź zapalna może być generowana przez zadziałanie czynnika uszkodza-

jącego. Zmiany w zakresie parametrów zapalnych, obserwowane podczas napadów drgawek, przypominają te obecne w modelu zapalenia polegającym na systemowym podaniu lipopolisacharydu (LPS) – endotoksyny bakteryjnej (Gioannini i Weiss, 2007).

Znaczenie aktywności układu odpornościowego w epileptogenezie potwierdzają badania, w których udowodniono, że rozwój padaczki może być poprzedzony infekcją ośrodkowego układu nerwowego (Vezzani i Granata, 2005). Uważa się, że w trakcie epileptogenezy za propagację stanu zapalnego odpowiada aktywacja mikrogleju i astrogleju (Choi i wsp., 2008).

Do aktywacji mikrogleju dochodzi w prawie każdym przypadku zadziałania bodźca uszkodzającego – infekcji OUN, urazu i uszkodzenia strukturalnego czy drgawek gorączkowych. W resekowanej tkance mózgowej osób chorych na padaczkę w 50% przypadków zaobserwowano nadmierną proliferację i aktywację mikrogleju (*microglial activation and proliferation, MAP*) (Najjar i wsp., 2011). Zmianom tym towarzyszyły objawy neurozwyrodnienia: dysplazja korowa, utrata neuronów hipokampa, rozplem astrogleju i tworzenie się blizny glejowej, nieprawidłowa migracja neuronów i stwardnienie guzowate. Terapia immunomodulacyjna skutkowała u 90% badanych pacjentów redukcją napadów drgawkowych i poprawą funkcji poznawczych. Również w badaniach przedklinicznych po stanie padaczkowym indukowanym podaniem kwasu kainowego (*post-kainic acid-induced status epilepticus, KASE*) obserwowano proliferację i aktywację mikrogleju w hipokampie i ciele migdałowatym zwierząt doświadczalnych (Dedeurwaerdere i wsp., 2012).

Komórki glejowe w sposób bezpośredni wpływają na pobudliwość neuronów poprzez udział w metabolizmie kwasu glutaminowego. U osób z padaczką skroniową zaobserwowano zmniejszenie ekspresji glejowego transportera dla aminokwasów pobudzających (*excitatory amino acid transporter 2, EAAT2*) i syntetazy glutaminowej (van der Hel i wsp., 2005). EAAT2 odpowiada za wychwyt glutaminianu ze szczeliny synaptycznej do komórek glejowych, gdzie jest on metabolizowany przez syntetazę glutaminową do glutaminy. Obserwowane zmiany były skorelowane ze wzrostem nasilenia procesów neurodegeneracyjnych w obrębie hipokampa, związanych ze wzrostem stężenia kwasu glutaminowego w szczelinach synaptycznych.

Reaktywnej aktywacji mikrogleju i astrogleju towarzyszy wzrost ekspresji głównego kompleksu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex, MHC*) oraz zwiększenie wydzielania wielu czynników prozapalnych i cytotoksycznych (Choi i wsp.,

2008). Astrocyty i mikroglej pełnią w ośrodkowym układzie nerwowym funkcję komórek immunologicznie kompetentnych, a ich aktywacja wiąże się z pobudzeniem szlaków syntezy cytokin prozapalnych i receptorów dla nich (Aronica i Gorter, 2007; Vezzani i wsp., 2008b). W modelach doświadczalnych drgawek obserwuje się zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych – IL-1 β , TNF- α i IL-6 w obrębie OUN, a w astrocytach zwiększoną koncentrację receptorów dla nich (de Bock i wsp., 1996; de Simoni i wsp., 2000; Vezzani i wsp., 1999; Vezzani i wsp., 2002). W trakcie ostrego napadu drgawek obserwuje się wzrost stężenia IL-1 β w aktywowanych astrocytach i w mikrogleju w przodomózgowiu oraz zwiększone uwalnianie IL-6 i TNF- α w hipokampie szczurów (de Bock i wsp., 1996; Minami i wsp., 1990; Ravizza i Vezzani, 2006; Pernot i wsp., 2011).

W trakcie epileptogenezy obserwuje się nasilenie odpowiedzi receptorów NMDA na substancje agonistyczne oraz zmienioną fizjologicznie funkcję receptorów AMPA (Mathern i wsp., 1997). Liczne badania wskazują, że wpływ cytokin prozapalnych na aktywność drgawkową może opierać się w dużym stopniu na modulacji aktywności układu glutaminianergicznego i GABA-ergicznego (Wang i wsp., 2000; Vezzani i wsp., 2002).

W badaniach *in vitro* zaobserwowano hamowanie wychwytu zwrotnego glutaminianu przez IL-1 β i TNF- α w hodowlach komórkowych astrocytów hipokampa (Ye i Sontheimer; 1996). TNF- α i IL-1 β nasilały odpowiedź z pobudzonych receptorów AMPA i NMDA (Kawasaki i wsp., 2008). IL-1 β pobudzała fosforylację podjednostki NR2B receptora NMDA, co powodowało nasilenie jego funkcji (Viviani i wsp., 2003). Hodowane komórki neuronalne hipokampa poddane działaniu TNF- α charakteryzowały się zwiększoną liczbą receptorów AMPA w obrębie błony komórkowej (Beattie i wsp., 2002). W badaniach *ex vivo* wykazano, że IL-1 β i TNF- α podane do hipokampa myszy wpływają na zależny od jonów Ca²⁺ wychwyt zwrotny glutaminianu przez astroglej, co może odpowiadać za zwiększoną podatność na napady drgawkowe (Zhu i wsp., 2006).

Odmienne efekty cytokin prozapalnych obserwuje się wobec układu GABA-ergicznego. IL-1 β i IL-6 zmniejszają odpowiedź z receptorów GABA i glicynowych (Kawasaki i wsp., 2008). IL-1 β zmniejsza napływ jonów Cl⁻ do hodowanych komórek hipokampa poprzez receptory GABA-A, hamując tym samym przewodnictwo w układzie GABA-ergicznym (Wang i wsp., 2000). Z kolei TNF- α powodował zmniejszenie liczby receptorów GABA-ergicznymi (podtypu GABA-A) na powierzchni komórek piramidowych hipokampa

(Stellwagen i wsp., 2005). U transgenicznych myszy, których astrocyty produkowały większe ilości IL-6, stwierdzano zmiany degeneracyjne i utratę neuronów GABA-ergicznymi (Samland i wsp., 2003).

W przebiegu wielu chorób OUN, którym towarzyszą napady padaczkowe, obserwuje się uszkodzenie i wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg (Choi i wsp., 2008). Wykazano zależność pomiędzy wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg a częstością spontanicznych napadów drgawek u szczurów (van Vliet i wsp., 2007). IL-1 β może wpływać na przepuszczalność bariery krew-mózg poprzez zmianę organizacji połączeń barierowych (*tight junction*), wpływ na syntezę tlenu azotu oraz aktywację metaloproteinaz komórek śródbłonna (Abbott, 2000; Allan, 2000; Vezzani i wsp., 2008a). Wykazano wzrost ekspresji receptora dla IL-1 w astrocytach otaczających naczynia i w komórkach śródbłonna (Ravizza i Vezzani; 2006). Wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg w zwierzęcym modelu stanu padaczkowego korelował ze wzrostem pobudliwości neuronalnej i obniżeniem progu drgawkowego (Frigerio i wsp., 2012). Przypuszcza się, że zjawisko to jest związane z wynaczynieniem albumin, które stymulują astrocyty i wydzielanie IL-1 β .

Cyklooksygenaza-2 (COX-2) jest enzymem indukowanym przez czynniki zapalne, odpowiedzialnym za syntezę m.in. prostaglandyn (Smith i wsp., 1996). Wykazano wzrost ekspresji COX-2 w fazie utajonej i chronicznej epileptogenezy indukowanej stanem padaczkowym (Gorter i wsp., 2006). Podobne zmiany obserwowano również w modelu rozniecania drgawek (Tu i Bazan, 2003). Endogenna prostaglandyna E₂ (PGE₂) uczestniczy w regulacji przepuszczalności błonowej, transmisji i plastyczności synaptycznej (Kim i Jang, 2006). Wzrost syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie uwalniania glutaminianu oraz moduluje funkcje kanałów potasowych, co zwiększa pobudliwość neuronów i może prowadzić do destabilizacji sieci neuronalnych (Bezzi i wsp., 1998; Chen i Bazan, 2005). Ostatnie badania wskazują, że COX-2 reguluje aktywność P-glikoproteiny – białka znajdującego się na wierzchołkowej stronie śródbłonna naczyń włosowatych współtworzących barierę krew-mózg (van Vliet i wsp., 2010). P-glikoproteina odgrywa ważną rolę w zjawisku oporności wielolekowej, dlatego zmiany w zakresie jej aktywności mogą skutkować zmianami w oporności na leki przeciwpadaczkowe.

Podczas epileptogenezy obserwuje się szereg zjawisk związanych z neurogenezą i plastycznością neuronalną. Oprócz nekrozy i zaprogramowanej śmierci komórek nerwowych w trakcie rozwoju ogniska padaczkowego dochodzi do powstawania nowych neu-

ronów. Neurony te tworzą nieprawidłowe sieci neuronalne w obszarach korowych i podkorowych charakteryzujące się zwiększoną pobudliwością. Znaczącą rolę w procesach neurodegeneracji, jak również w procesach neurogenezy przypisuje się układowi glutaminianergicznemu (Dorszewska, 2008). Receptory NMDA umieszczone na błonie postsynaptycznej regulują napływ jonów wapnia do neuronu i uczestniczą w zjawisku ekscytotoksyczności.

Najnowsze badania wykazały istnienie mózgowej izoformy białka pomocniczego dla receptora IL-1R typu I – IL-1RAcPb, różniącej się od prototypu regionem C-końcowym (Huang i wsp., 2011; Nguyen i wsp., 2011; Yoshida i wsp., 2012). Obie izoformy uczestniczą w formowaniu synaps jako białka transsynaptyczne. IL-1RAcPb stymuluje akumulację punktów Bassoon oraz tworzenie się kolców dendrytycznych w neuronach korowych (Yoshida i wsp., 2012). Badania sugerują, że mózgową izoformą IL-1RAcPb może odgrywać znaczącą rolę w mechanizmach adaptacyjnych wtórnych do ekscytotoksyczności komórkowej związanej z zapaleniem i skutkujących strukturalną przebudową sieci neuronalnych również w procesie epileptogenezy.

3. HAMOWANIE PROCESU ZAPALNEGO – NOWE PERSPEKTYWY ZAPOBIEGANIA PADACZCE I JEJ LECZENIA

W badaniach przedklinicznych poszukuje się leków o silnym działaniu antyepileptogenetycznym i neuroprotektynym, które chroniłyby neurony przed obumieraniem w następstwie aktywności drgawkowej (Czuczwar, 2011). Postęp wiedzy w zakresie udziału procesów zapalnych w patomechanizmie rozwoju padaczki otwiera nowe perspektywy oddziaływania terapeutycznego. W badaniach klinicznych podanie dużej dawki immunoglobulin dożylnie (*intravenous immunoglobulin, IVIG*) okazało się skuteczniejsze w opanowywaniu napadów padaczkowych w zespole Lennox-Gastauta i w zespole Westa niż stosowanie klasycznych leków przeciwpadaczkowych (Gross-Tsur i wsp., 1993; van Engelen i wsp., 1994). Również opisy przypadków wskazują, że niektórzy chorzy z padaczką oporną na leczenie odpowiadali na podanie IVIG (Billian i wsp., 2007). Poza glikokortykosteroidami, które zostały zarejestrowane do leczenia zespołu Westa, w chwili obecnej żaden z uznanych leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych nie jest stosowany w leczeniu padaczki. Natomiast liczne badania na zwierzętach w modelach drgawek rozniecanych oraz „ostrzych”

wskazują, że mogą one działać przeciwdrgawkowo i hamować epileptogenezę.

3.1. NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE (NLPZ)

Działanie przeciwzapalne NLPZ wynika z hamowania cyklooksygenazy – enzymu katalizującego przemianę fosfolipidów błonowych do prostanoidów – prostagladyn (PG), prostacykliny (PGI₂) i tromboksanów (TXA), związków uczestniczących m.in. w propagacji ogniska zapalnego. Cyklooksygenaza (COX) występuje w dwóch izoformach – COX-1 i COX-2 (Dubois i wsp., 1998). Ustalono, że COX-1 jest enzymem konstytutywnym, występującym w organizmie w warunkach fizjologicznych, natomiast synteza COX-2 jest indukowana procesem zapalnym (Smith i wsp., 1996). W 2002 roku wykryto u psów izoformę COX-1, zlokalizowaną w OUN COX-3 – przez wielu badaczy uważaną za cel działania leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych, takich jak np. paracetamol (Botting i Ayoub, 2005).

Poszczególne preparaty zaliczane do grupy NLPZ różnią się między sobą siłą działania oraz selektywnością wobec izoform cyklooksygenaz. Liczne badania przedkliniczne sugerują, że leki te mogą być efektywne nie tylko w znoszeniu napadów drgawkowych, ale także w modyfikacji procesów epileptogenezy (Kulkarni i Dhir, 2009). Wyniki badań w znacznym stopniu uzależnione są jednak od zastosowanego modelu doświadczalnego oraz schematu podawania leków.

Nieselektywne inhibitory COX – naproksen, kwas mefanowy i indometacyna – skutecznie opóźniły proces rozniecania w modelu epileptogenezy polegającym na wielokrotnym podaniu podprogowej dawki PTZ lub powtarzanej podprogowej stymulacji elektrycznej struktur mózgu (Tu i Bazan, 2003; Wallenstein, 1991). Takiego działania nie wykazywał ibuprofen. Aspiryna – nieselektywny inhibitor COX, podawana w dawce 20 mg/kg przez 20 dni od stanu padaczkowego wywołanego podaniem litu i pilokarpiny u szczurów, oprócz efektu przeciwdrgawkowego wykazywała również działanie neuroprotektynne (Ma i wsp., 2012). W badanej grupie zwierząt zaobserwowano redukcję częstości i czasu trwania spontanicznych napadów drgawek, a także mniejsze uszkodzenie hipokampa (zwłaszcza w obszarze C1, C3 i w zakręcie zębatym) oraz zahamowanie procesu tworzenia obocznic włókien kiciastych. W modelu stanu padaczkowego wywołanego ekspozycją hodowanych komórek hipokampa na niskie stężenie jonów magnezu paracetamol hamował aktywność bioelektryczną neuronów (Deshpande i wsp., 2011). Autorzy przypuszczają, że efekt ten związany jest

z interakcją paracetamolu z układem endokannabinoidowym. W efekcie deacetylacji i koniugacji paracetamol ulega przemianie do związku o właściwościach inhibitora wychwyty zwrotnego endokannabinoidów (Hogestatt i wsp., 2005). Liczne badania wskazują na przeciwdrgawkowe działanie endokannabinoidów, mediowane przez receptor CB1 (Wallace i wsp., 2001). Jednoczesne podanie antagonisty receptora CB1 – SR 141716A – hamowało przeciwdrgawkowe działanie paracetamolu (Deshpande i wsp., 2011).

Trwają badania nad potencjalnym działaniem przeciwdrgawkowym i antyepileptogenetycznym selektywnych inhibitorów COX-2, tzw. koksibów. Modele zwierzęce ostrych drgawek wskazują na prodrgawkowe właściwości PGE₂, co sugeruje, że przeciwdrgawkowe działanie inhibitorów COX-2 może być mediowane przez ich wpływ na syntezę prostaglandyn (Oliveira i wsp., 2008). Endogennej PGE₂ przypisuje się udział w tworzeniu ogniska padaczkowego poprzez regulację przepuszczalności błon oraz wpływ na transmisję neuroprzekazników i plastyczność synaptyczną (Kim i Jang, 2006). W modelach doświadczalnych drgawek wykryto wzrost ekspresji COX-2, zwłaszcza w regionie CA3 hipokampa. U myszy pozbawionych genu dla COX-2 zaobserwowano upośledzenie procesu rozniecania drgawek (Takemiya i wsp., 2003).

Podawanie celekoksibu w modelu drgawek indukowanych fluotylenem u noworodków szczurzych wiązało się ze zmniejszoną w porównaniu do grupy kontrolnej ekspresją hipokampalnej COX-2 i opóźniało wystąpienie napadów drgawek (Kim i Jang, 2006). W pilokarpinowym modelu stanu padaczkowego celekoksib działał neuroprotekcynie w polach hipokampa oraz hamował rozplęm i aktywację komórek glejowych w fazie utajonej epileptogenezy (Jung i wsp., 2006). W fazie chronicznej zmniejszał częstość spontanicznych napadów drgawkowych. Działanie przeciwdrgawkowe celekoksibu wykazano również w modelu drgawek wywołanych PTZ u myszy oraz w drgawkach indukowanych metylomalonianem (Salvadori i wsp., 2012; Zandieh i wsp., 2010). Efekt ten może być związany z aktywacją szlaku metabolicznego syntazy tlenu azotu przez celekoksib (Zandieh i wsp., 2010).

W pilokarpinowym modelu stanu padaczkowego parekoksib hamował wzrost ekspresji PGE₂ (Polascheck i wsp., 2010). Stwierdzono również mniejsze uszkodzenie neuronów w obrębie hipokampa i kory gruszkowej. Nie wykazano natomiast zmian w częstości i czasie trwania spontanicznych drgawek (aczkolwiek były mniej nasilone) w fazie chronicznej w porównaniu do grupy kontrolnej. Blokowanie COX-2 w tym przypadku miało efekt neuroprotekcyny, ale nie zapobiegało rozwojowi ogniska padaczkowego

(Polascheck i wsp., 2010). W modelu padaczki skroniowej indukowanej stymulacją elektryczną selektywny inhibitor COX-2 – SC58236, mimo hamującego efektu wobec wytwarzania PGE₂, nie wpływał na rozwój ogniska padaczkowego ani na czas trwania i częstość spontanicznych napadów drgawek (Holtman i wsp., 2009). Przeciwpadaczkowe i antyepileptogenetyczne działanie inhibitorów COX-2 nie jest jednak wykluczone i wymaga dalszych badań.

3.2. LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Cyklosporyna, takrolimus i rapamycyna stanowią grupę leków immunosupresyjnych, których mechanizm działania opiera się na hamowaniu aktywności limfocytów T na poziomie czynników transkrypcyjnych i szlaków przekazywania sygnałów. Wyniki badań przedklinicznych oceniających efekt antyepileptogenetyczny i neuroprotekcyny tych leków są bardzo obiecujące.

Rapamycyna, wiążąc się z białkiem cytozolowym FKPB-12, inaktywuje kinazę mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*) i hamuje aktywację limfocytów (Weichhart i Seamann, 2009). Kinaza mTOR uczestniczy również w zjawisku plastyczności synaptycznej poprzez zaangażowanie w regulację lokalnej syntezy białek w dendrytach i aksonach w warunkach pobudzenia przez czynniki troficzne, neuroprzekazniki i interakcje międzykomórkowe (Jaworski i wsp., 2005; Jaworski i Sheng, 2006; Takei i wsp., 2004). Pod wpływem BDNF kinaza mTOR katalizuje asocjacje mRNA z polisomami we frakcji synaptodendrytycznej (Schratt i wsp., 2004). Wiele z nich koduje białka istotne dla procesów plastyczności synaptycznej, takie jak CamKIIa (kinaza II zależna od kalmodyliny), Homer 2 i LIMK1 (*LIM domain kinase 1*) oraz podjednostki receptorów dla glutaminianu typu NMDA i AMPA. Aktywność kinazy mTOR jest niezbędna dla zaistnienia długotrwałych form wzmocnienia synaptycznego (*long term potentiation, LTP*) w skrawkach hipokampalnych indukowanych BDNF lub stymulacją elektryczną o wysokiej częstotliwości (Neves i wsp., 2008). Do aktywacji kinazy mTOR w komórkach nerwowych dochodzi w odpowiedzi na działanie glutaminianu (Cammalleri i wsp., 2003; Lenz i Avruch, 2005). Nadmierna aktywność kinazy mTOR wpływa zwrotnie na transmisję glutaminianergiczną i GABA-ergiczną i promuje tworzenie synaps (Weston i wsp., 2012).

Coraz więcej dowodów wskazuje, że zaburzenia w zakresie funkcji kinazy mTOR mogą leżeć u podłoża patogenezy niektórych nabytych form padaczki, w tym padaczki skroniowej (Galanopoulou i wsp., 2012; Zeng i wsp., 2009). Podczas napadów padacz-

kowych wywołanych podaniem kwasu kainowego obserwowano dwufazową aktywację kinazy mTOR oraz wzrost ekspresji fosforylowanego rybosomalnego białka S6. Dysregulacja kinazy mTOR ma również znaczenie w patogenezie padaczek o podłożu genetycznym w przebiegu takich zespołów chorobowych, jak stwardnienie guzowate czy neurofibromatoza typu I. Liczne badania przedkliniczne wykazały, że rapamycyna poprzez wpływ na aktywność kinazy mTOR może hamować epileptogenezę, jednak mechanizm jej działania antyepileptogenetycznego jest nie do końca poznany (Galanopoulou i wsp., 2012).

Rapamycyna działa neuroprotekcynie, ograniczając stan zapalny towarzyszący uszkodzeniu tkanki mózgowej na skutek urazu i niedokrwienia u szczurów (Erllich i wsp., 2007). Rapamycyna w modelu zwierzęcym stanu padaczkowego wywołanego kwasem kainowym hamowała progresję napadów padaczkowych oraz wskaźniki epileptogenezy, takie jak śmierć komórek nerwowych, neurogenezę i obocznicowanie włókien kiciastych hipokampa (Zeng i wsp., 2009). Natomiast w badaniu van Vliet i wsp. (2012) zaobserwowano, że działanie antyepileptogenetyczne rapamycyny w modelu stanu padaczkowego nie wynikało z hamowania procesu zapalnego. W grupie zwierząt, której podano rapamycynę mimo zahamowania aktywności drgawkowej obserwowano istotny wzrost aktywacji mikrogleju oraz innych markerów procesu zapalnego. W mysim modelu padaczki skroniowej rapamycyna hamowała postsynaptyczne spontaniczne pobudzające prądy (*excitatory postsynaptic current*, EPSC), aktywność padaczkopodobną w EEG i obocznicowanie włókien kiciastych hipokampa (Tang i wsp., 2012).

Cyklosporyna hamuje aktywność regulowanej przez kalmodulinę fosfatazy kalcyneuryny (Ganong, 2005). Kalcyneuryna, aktywując NFAT, czynnik transkrypcyjny pobudzający transkrypcję interleukiny 2 (IL-2), odgrywa zasadniczą rolę w pobudzeniu proliferacji i aktywacji limfocytów. Efektem działania cyklosporyny jest hamowanie aktywności limfocytów T-pomocniczych i cytotoksycznych oraz promowanie komórek supresorowych. W mysim modelu padaczki skroniowej, indukowanej podaniem do hipokampa kwasu kainowego, cyklosporyna wykazywała działanie neuroprotekcyjne i przeciwdrgawkowe (Jung i wsp., 2012). W modelu drgawek rozniecanych metodą przewlekłej elektrycznej stymulacji hipokampa cyklosporyna opóźniła osiągnięcie 5 stopnia nasilenia drgawek wg skali Racine'a (Moia i wsp., 1994). Jednak po zaprzestaniu podawania leku drgawki nawracały, co wskazuje na efekt przeciwdrgawkowy, a nie hamujący epileptogenezę.

Takrolimus (FK-506) hamuje zależną od wapnia kaskadę przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając syntezie interleukin: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- α i IFN- γ (Kino i wsp., 1987). W modelu rozniecania drgawek FK-506 hamował progresję drgawek, co korelowało z hamowaniem obocznicowania włókien kiciastych hipokampa (Moriwaki i wsp., 1996). Natomiast w badaniu Suzuki i wsp. (2001) podawanie FK-506 przyspieszało proces rozniecania drgawek za pomocą podprogowych dawek PTZ. FK-506 podawany przed stanem padaczkowym wywołanym kwasem kainowym u myszy hamował ekspresję kalcyneuryny i wykazywał działanie przeciwdrgawkowe. W grupie badanej obserwowano zmniejszoną utratę neuronów w hipokampie oraz neuronów GABA-ergicznymi (Shin i wsp., 2012). Wyniki te nie pozwalają jednak na sformułowanie jednoznacznych wniosków.

4. PODSUMOWANIE

Zrozumienie mechanizmów epileptogenezy jest kluczowe dla rozwoju perspektyw terapeutycznych leczenia padaczki. Powyższe doniesienia jasno wskazują na zaangażowane czynniki zapalne w modulację istotnych dla epileptogenezy układów neuroprzekaznikowych oraz zmian neurodegeneracyjnych. Pomimo dużej różnorodności leków przeciwpadaczkowych wciąż poszukuje się nowych preparatów farmakologicznych, które umożliwiłyby skuteczną i bezpieczną terapię padaczki oraz działały hamująco na proces epileptogenezy. Leki przeciwzapalne i immunosupresyjne stanowią grupę leków o potencjalnym działaniu antyepileptogenetycznym, co potwierdzają liczne badania przedkliniczne. Potrzebne są jednak dalsze badania z użyciem nowych leków o bardziej selektywnym działaniu na procesy zapalne i immunologiczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Abbott JN. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20: 131-147.
2. Allan SM. The role of pro- and antiinflammatory cytokines in neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 84-93.
3. Aronica E, Gorter JA. Gene expression profile in temporal lobe epilepsy. *Neuroscientist* 2007; 13: 100-108.
4. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita, W, Bresnahan JC, Ha BK, Von Zastrow M i wsp. Control of synaptic strength by glial TNF α . *Science* 2002; 295: 2282-2285.
5. Bezzi P, Carmignoto G, Pasti L, Vesce S, Rossi D, Rizzini BL i wsp. Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* 1998; 391: 281-285.

6. Billian AnD, Witters P, Cenlemans B, Kasran A, Wouters C, Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood – onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia* 2007; 48: 1739.
7. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 85–87.
8. Cammalleri M, Lutjens R, Berton F, King AR, Simpson C, Francesconi W i wsp. Time-restricted role for dendritic activation of the mTOR-p70S6K pathway in the induction of late-phase long-term potentiation in the CA1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14368–14373.
9. Chen C, Bazan NG. Endogenous PGE2 regulates membrane excitability and synaptic transmission in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 2005; 93: 929–941.
10. Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J* 2008; 49: 1–18.
11. Corcoran ME, Moshe SL. Kindling. W: *Advances in behavioral biology*. Bures, J., Kopin, I., McEwen, B., Pribram, K., Rosenblatt, J., Weiskranz, L. (red.), Plenum Press, New York, 1998.
12. Czuczwar SJ. Stan obecny i perspektywy zapobiegania epileptogenezie. *Neurol Prakt* 2011; 4: 7–10.
13. De Bock F, Dornand J, Rondouin G. Release of TNF alpha in the rat hippocampus following epileptic seizures and excitotoxic neuronal damage. *Neuroreport* 1996; 7: 1125–1129.
14. Dedeurwaerdere S, Callaghan PD, Pham T, Rahardjo GL, Amhaoul H, Berghofer P i wsp. PET imaging of brain inflammation during early epileptogenesis in a rat model of temporal lobe epilepsy. *EJNMMI Res* 2012; 2: 60.
15. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Acetaminophen inhibits status epilepticus in cultured hippocampal neurons. *Neuroreport* 2011; 22: 15–18.
16. De Simoni MG, Perego C, Ravizza T, Moneta D, Conti M, Marchesi F i wsp. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2623–2633.
17. Dorszewska J. Neurogeneza i plastyczność synaptyczna ośrodkowego układu nerwowego. W: *Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*. Kozubski, W., Doroszevska, J. (red.), Czelej, Lublin, 2008; 45–64.
18. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB i wsp. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 1063–1073.
19. Erlich S, Alexandrovich A, Shohami E, Pinkas-Kramarski R. Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 86–93.
20. Frigerio F, Frasca A, Weissberg I, Parrella S, Friedman A, Vezani A i wsp. Long-lasting pro-ictogenic effects induced in vivo by rat brain exposure to serum albumin in the absence of concomitant pathology. *Epilepsia* 2012; 53: 1887–1897.
21. Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target. *Epilepsia* 2012; 53: 1119–1130.
22. Ganong WF. *Review of medical physiology*, 24nd edition. Lange Medical Books, 2005.
23. Gioannini TL, Weiss JP. Regulation of interactions of Gram-negative bacterial endotoxins with mammalian cells. *Immunol Res* 2007; 39: 249–260.
24. Goddard GV. The development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967; 214: 1020–1021.
25. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E, Breit T, Rauwerda H, Lopes da Silva FH i wsp. Potential new antiepileptogenic targets indicated by microarray analysis in a rat model for temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2006; 26: 11083–11110.
26. Gross-Tsur V, Shalev RS, Kazir E, Engelhard D, Amir N. Intravenous high-dose gammaglobulins for intractable childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 204–209.
27. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988; 19: 1477.
28. Hikiji M, Tomita H, Ono M, Fujiwara Y, Akiyama K. Increase of kainate receptor mRNA in the hippocampal CA3 of amygdala-kindled rats detected by in situ hybridization. *Life Sci* 1993; 53: 857–864.
29. Hogestatt E, Jonsson B, Ermund A, Andersson D, Bjork H, Alexander J. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005; 280: 31405–31412.
30. Holtman L, van Vliet EA, van Schaik R, Queiroz CM, Aronica E, Gorter JA. Effects of SC58236, a selective COX-2 inhibitor, on epileptogenesis and spontaneous seizures in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 84: 56–66.
31. Huang Y, Smith DE, Ibáñez-Sandoval O, Sims JE, Friedman WJ. Neuron-specific effects of interleukin-1 β are mediated by a novel isoform of the IL-1 receptor accessory protein. *J Neurosci* 2011; 31: 18048–18059.
32. Jaworski J, Sheng M. The growing role of mTOR in neuronal development and plasticity. *Mol Neurobiol* 2006; 34: 205–219.
33. Jaworski J, Spangler S, Seeburg DP, Hoogenraad CC, Sheng M. Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3'-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin pathway. *J Neurosci* 2005; 25: 11300–11312.
34. Jennet WB, Miller JD, Braakman R. Epilepsy after non-missile depressed skull fracture. *J Neurosurg* 1974; 41: 108–216.
35. Jung KH, Chu K, Lee ST, Kim J, Sinn DI, Kim JM i wsp. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2006; 23: 237–246.
36. Jung S, Yang H, Kim BS, Chu K, Lee SK, Jeon D. The immunosuppressant cyclosporin A inhibits recurrent seizures in an experimental model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett* 2012; 529: 133–138.
37. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *Neurosci* 2008; 28: 5189–5194.
38. Kim DK, Jang TJ. Cyclooxygenase-2 expression and effect of celecoxib in flurothyl-induced neonatal seizure. *Int J Exp Pathol* 2006; 87: 73–78.
39. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; 9: 1249–1255.
40. Kulkarni SK, Dhir A. Cyclooxygenase in epilepsy: from perception to application. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45: 135–154.
41. Lenz G, Avruch J. Glutamatergic regulation of the p70S6 kinase in primary mouse neurons. *J Biol Chem* 2005; 280: 38121–38124.
42. Leśkiewicz M, Lasoń W. Postępy w badaniach neurochemicznych mechanizmów padaczki. *Przegl Lek* 2007; 64: 960–964.
43. Löscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 668–700.
44. Ma L, Cui XL, Wang Y, Li XW, Yang F, Wei D i wsp. Aspirin attenuates spontaneous recurrent seizures and inhibits hippocampal neuronal loss, mossy fiber sprouting and aberrant neurogenesis following pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Brain Res* 2012; 1469: 103–113.
45. Mathern GW, Pretorius JK, Kornblum HI, Mendoza D, Lozada A, Leite JP i wsp. Human hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Brain* 1997; 120: 1937–1959.

46. Minami M, Kuraishi Y, Yamaguchi T, Nakai S, Hirai Y, Satoh M. Convulsants induce interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 171: 832–837.
47. Moia LJ, Matsui H, de Barros GA, Tomizawa K, Miyamoto K, Kuwata Y i wsp. Immunosuppressants and calcineurin inhibitors, cyclosporin A and FK506, reversibly inhibit epileptogenesis in amygdaloid kindled rat. *Brain Res* 1994; 648: 337–341.
48. Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 1–60.
49. Moriwaki A, Lu YF, Hayashi Y, Tomizawa K, Tokuda M, Itano T i wsp. Immunosuppressant FK506 prevents mossy fiber sprouting induced by kindling stimulation. *Neurosci Res* 1996; 25: 191–194.
50. Najjar S, Pearlman D, Miller DC, Devinsky O. Refractory epilepsy associated with microglial activation. *Neurologist* 2011; 17: 249–254.
51. Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 65–75.
52. Nguyen L, Rothwell NJ, Pinteaux E, Boutin H. Contribution of interleukin-1 receptor accessory protein B to interleukin-1 actions in neuronal cells. *Neurosignals* 2011; 19: 222–230.
53. Nissinen J, Halonen T, Koivisto E, Pitkänen A. A new model of chronic temporal lobe epilepsy induced by electrical stimulation of the amygdala in rat. *Epilepsy Res* 2000; 38: 177–205.
54. Oliveira MS, Furian AF, Royes LF, Figuera MR, Fiorenza NG, Castelli M i wsp. Cyclooxygenase-2/PGE2 pathway facilitates pentylenetetrazolinduced seizures. *Epilepsy Res* 2008; 79: 14–21.
55. Pernot F, Heinrich C, Barbier L, Peinnequin A, Carpentier P, Dhote F i wsp. Inflammatory changes during epileptogenesis and spontaneous seizures in a mouse model of mesiotemporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2315–2325.
56. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 16–25.
57. Pitkänen A, Schwartzkroin P, Moshe S. *Models of Seizures and Epilepsy*. Academic Press, 2005.
58. Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 173–181.
59. Polascheck N, Bankstahl M, Löscher W. The COX-2 inhibitor parecoxib is neuroprotective but not antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2010; 224: 219–233.
60. Prusiński A. *Neurologia Praktyczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001.
61. Ravizza T, Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience* 2006; 137: 301–308.
62. Salvadori MG, Banderó CR, Jesse AC, Gomes AT, Rambo LM, Bueno LM. Prostaglandin E(2) potentiates methylmalonate-induced seizures. *Epilepsia* 2012; 53: 189–198.
63. Samland H, Huitron-Resendiz S, Masliah E, Criado J, Henriksen SJ, Campbell IL. Profound increase in sensitivity to glutamatergic- but not cholinergic agonist-induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL-6. *J Neurosci Res* 2003; 73: 176–187.
64. Schrott GM, Nigh EA, Chen WG, Hu L, Greenberg ME. BDNF regulates the translation of a select group of mRNAs by a mammalian target of rapamycin-phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway during neuronal development. *J Neurosci* 2004; 24: 7366–7377.
65. Schultzberg M, Lindberg C, Aronsson AF, Hjorth E, Spulber SD, Oprica M. Inflammation in the nervous system—physiological and pathophysiological aspects. *Physiol Behav* 2007; 92: 121–128.
66. Shin HJ, Jeon BT, Kim J, Jeong EA, Kim MJ, Lee DH i wsp. Effect of the calcineurin inhibitor FK506 on K⁺-Cl⁻ cotransporter 2 expression in the mouse hippocampus after kainic acid-induced status epilepticus. *J Neural Transm* 2012; 119: 669–677.
67. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271: 33157–33160.
68. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *J Neurosci* 2005; 25: 3219–3228.
69. Suzuki K, Omura S, Ohashi Y, Kawai M, Iwata Y, Tani K i wsp. FK506 facilitates chemical kindling induced by pentylenetetrazole in rats. *Epilepsy Res* 2001; 46: 279–282.
70. Szyndler J, Maciejak P, Płaźnik A. Rola receptorów metabotropowych dla kwasu glutaminowego w epileptogenezie. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2006; 2: 93–101.
71. Takei N, Inamura N, Kawamura M, Namba H, Hara K, Yonezawa K i wsp. Brain derived neurotrophic factor induces mammalian target of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. *J Neurosci* 2004; 24: 9760–9769.
72. Tang H, Long H, Zeng C, Li Y, Bi F, Wang J i wsp. Rapamycin suppresses the recurrent excitatory circuits of dentate gyrus in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 420: 199–204.
73. Takemiya T, Suzuki K, Sugiura H, Yasuda S, Yamagata K, Kawakami Y i wsp. Inducible brain COX-2 facilitates the recurrence of hippocampal seizures in mouse rapid kindling. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2003; 71: 205–216.
74. Tu B, Bazan NG. Hippocampal kindling epileptogenesis upregulates neuronal cyclooxygenase-2 expression in neocortex. *Exp Neurol* 2003; 179: 167–175.
75. Wallace M, Wiley J, Martin B, DeLorenzo R. Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 51–57.
76. Wallenstein MC. Attenuation of epileptogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the rat. *Neuropharmacology* 1991; 30: 657–663.
77. Wang S, Cheng Q, Malik S, Yang J. Interleukin-1 β inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 497–504.
78. Weichhart T, Saemann MD. The multiple facets of mTOR in immunity. *Trends Immunol* 2009; 30: 218–226.
79. Weston MC, Chen H, Swann JW. Multiple roles for mammalian target of rapamycin signaling in both glutamatergic and GABAergic synaptic transmission. *J Neurosci* 2012; 32: 11441–11452.
80. van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM. Immunoglobulin treatment in human and experimental epilepsy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 72–75.
81. van der Hel WS, Notenboom RG, Bos IW, van Rijen PC, van Veelen CW, de Graan PN. Reduced glutamine synthetase in hippocampal areas with neuron loss in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 326–333.
82. van Vliet EA, da Costa Araújo S, Redeker S, van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130: 521–534.
83. van Vliet EA, Forte G, Holtman L, den Burger JC, Sinjewel A, de Vries HE, Aronica E i wsp. Inhibition of mammalian target of rapamycin reduces epileptogenesis and blood-brain barrier leakage but not microglia activation. *Epilepsia* 2012; 53: 1254–1263.
84. van Vliet EA, Zibell G, Pekcec A, Schlichtiger J, Edelbroek PM, Holtman L i wsp. COX-2 inhibition controls P-glycoprotein expression and promotes brain delivery of phenytoin in chronic epileptic rats. *Neuropharmacology* 2010; 58: 404–412.

85. Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, Pittman QJ. Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol* 2011.
86. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun* 2008a; 22: 797–803.
87. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F i wsp. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999; 19: 5054–5065.
88. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* 2012; Apr 13. [Epub ahead of print]
89. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724–1743.
90. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T i wsp. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002; 43: 30–35.
91. Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, Aronica E. Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia* 2008b; 49: 24–32.
92. Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci* 2003; 23: 8692–8700.
93. Ye ZC, Sontheimer H. Cytokine modulation of glial glutamate uptake: a possible involvement of nitric oxide. *Neuroreport* 1996; 7: 2181–2185.
94. Yoshida T, Shiroshima T, Lee SJ, Yasumura M, Uemura T, Chen X i wsp. Interleukin-1 receptor accessory protein organizes neuronal synaptogenesis as a cell adhesion molecule. *J Neurosci* 2012; 32: 2588–2600.
95. Zandieh A, Maleki F, Hajimirzabeigi A, Zandieh B, Khalilzadeh O, Dehpour AR. Anticonvulsant effect of celecoxib on pentylenetetrazole-induced convulsion: Modulation by NO pathway. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2010; 70: 390–397.
96. Zeng LH, Rensing NR, Wong M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2009; 29: 6964–6972.
97. Zhu G, Okada M, Yoshida S, Mori F, Ueno S, Wakabayashi K i wsp. Effects of interleukin-1beta on hippocampal glutamate and GABA releases associated with Ca²⁺-induced Ca²⁺ releasing systems. *Epilepsy Res* 2006; 71: 107–116.

Adres do korespondencji:

Karolina Kołosowska

Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel.: 22 45 82 732, faks: 22 45 82 771

e-mail: kkolosow@tlen.pl
