

Faculdades Integradas de Patos
 Curso de Medicina
 v. 2, n. 3, out/dez 2017, p.792-800
 ISSN: 2448-1394



NEUROBIOLOGIA DA EPILEPSIA

NEUROBIOLOGY OF EPILEPSY

Lucas dos Santos Leite
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
lucasleitemed@gmail.com

Diogo Vilar da Fonseca
 Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF – Paulo Afonso – Bahia - Brasil
diogo.vilar@univasf.edu.br

Paula Regina Rodrigues Salgado
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
paulasalgado87@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Entender os mecanismos neuronais envolvidos na epilepsia.

Métodos: Foi realizado um estudo descritivo de revisão bibliográfica durante os meses de abril e julho de 2016, utilizando os artigos científicos indexados no SciELO e PubMed.

Resultados: A epilepsia se caracteriza por convulsões recorrentes através de sinais transitórios, bem como sintomas de atividade neuronal anormal, excessiva ou sincrônica cerebral. Nas últimas décadas, opções para o tratamento da epilepsia tem sido fornecidas, como a inserção de mais de 15 drogas anti-epilépticas de terceira geração, entretanto, estes medicamentos falham no controle das convulsões de 20 a 30% dos pacientes. Vias inibitórias e excitatórias do sistema nervoso central participam da geração da atividade epiléptica, sendo os sistemas GABAérgicos, glicinérgicos, glutamatérgicos e glicinérgicos os principais envolvidos nessa condição. Além desses sistemas, outros mecanismos epileptogênicos envolvendo alterações genéticas e desequilíbrio homeostático neuronal estão sendo investigados com a finalidade de se conhecer com mais profundidade essa doença multicausal, sugerindo-se assim novas intervenções terapêuticas.

Conclusões: Muitos são os desafios que cercam a epilepsia, uma vez que a doença e suas causas ainda estão sendo investigadas e o tratamento farmacológico vigente ainda não alcança todos os pacientes. Contudo, sabe-se também que vários mecanismos moleculares já conseguem explicar a patogênese da epilepsia, fornecendo direcionamento e embasamento para estudos futuros.

Palavras-Chave: Epilepsia. Neurobiologia. Fisiopatologia.

ABSTRACT

Objective: Understand the neural mechanisms involved in epilepsy.

Methods: The descriptive review was carried out during the months of April and July of 2016, using scientific articles indexed in SciELO and PubMed.

Results: Epilepsy is characterized by recurrent seizures through transient signs, as well as symptoms of abnormal, excessive or synchronous brain neuronal activity. In the last decades, options for the treatment of epilepsy have been provided, such as the insertion

of more than 15 third-generation antiepileptic drugs, however, these drugs fail to control seizures in 20-30% of patients. Inhibitory and excitatory pathways of the central nervous system participate in the generation of epileptic activity, GABAergic, glycinergic, glutamatergic and glycinergic systems being the main involved in this condition. In addition to these systems, other epileptogenic mechanisms involving genetic alterations and neuronal homeostatic imbalance are being investigated in order to get a better understanding of this multicausal disease, thus suggesting new therapeutic interventions.

Conclusions: There are many challenges surrounding epilepsy, since the disease and its causes are still under investigation and the current pharmacological treatment still does not reach all patients. However, it is also known that several molecular mechanisms can already explain the pathogenesis of epilepsy, providing guidance and grounding for future studies.

Keywords: Epilepsy. Neurobiology. Pathophysiology.

1. Introdução

A epilepsia é uma doença do cérebro cuja definição precisou ser alterada ao longo do tempo, de forma a abranger casos que realmente se enquadrem nesta patologia. Caracteriza-se por convulsões recorrentes através de sinais transitórios, bem como sintomas de atividade neuronal anormal, excessiva ou sincrônica cerebral^{1,2}. Esta condição clínica diversificada apresenta mais de 15 tipos de crises, mais de 30 síndromes epiléticas e afeta entre 0,5 a 1% da população mundial. Associa-se a casos de morbidade somática e psicossocial, além de depressão, ansiedade e aumento da mortalidade³⁻⁵.

Diferentemente com o que ocorre no campo da oncologia e doenças infecciosas, onde as descobertas são feitas em um ritmo mais acelerado, na epilepsia (doença tão relevante quanto as citadas anteriormente), os avanços acontecem, mas são mais discretos. Somado a isso, a patogênese das convulsões ainda permanece mal compreendida, o que reforça a realização de estudos nesta área^{2,5}.

Estima-se que 50 milhões de pessoas no mundo tenham epilepsia, uma das doenças neurológicas mais comuns e complexas conhecidas, apresentando mais de 12 tipos. Sabe-se que cerca de 60% dos casos de epilepsia surgem a partir de causas desconhecidas. Nos países desenvolvidos, acomete crianças e idosos em maior proporção, mas 80% dos indivíduos com epilepsia vivem em países de renda média a baixa. A manifestação desta condição interfere na rotina do indivíduo, uma vez que há o comprometimento transitório da consciência e consequente possibilidade de lesões físicas, problemas sociais e psicológicos, como a depressão^{6,7}.

Entende-se como convulsão não provocada aquela onde não se identificou fatores desencadeadores (febre, traumatismo, abstinência de álcool, tumor cerebral) reversíveis ou temporários que diminuem o limiar para início da convulsão¹.

Embora caracterize-se como doença crônica, a epilepsia é dada como solucionada em indivíduos que apresentaram síndrome epilética dependente da idade, mas que

agora já passaram dessa faixa etária ou aqueles que mantiveram-se livres das convulsões nos últimos 10 anos, sem a utilização de medicamentos anticonvulsivantes nos últimos 5 anos¹.

As últimas definições de epilepsia têm utilizado o termo "distúrbio" ou "família de distúrbios" para se referir a ela ao invés do termo "doença". Isso era feito para enfatizar que a epilepsia compreende vários tipos de doenças e condições diferentes. O problema destas definições é que o termo distúrbio implica em perturbações não necessariamente duradouras, além de minimizar a séria origem da epilepsia, enquanto o termo doença pode relacionar-se a problemas mais duradouros, condizendo com o quadro apresentado nesta condição clínica. Sendo assim, a Liga Internacional Contra a Epilepsia concordou recentemente em considerá-la como sendo uma doença¹. Dada à importância do tema, a presente revisão de literatura tem objetivo de investigar a neurobiologia da epilepsia.

2. Métodos

O presente estudo descritivo de revisão bibliográfica foi realizado durante os meses janeiro e fevereiro de 2016, utilizando os artigos científicos indexados no SciELO e PubMed, compreendendo o período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2016. Foram inseridas também publicações anteriores que serviram de referência para trabalhos atuais. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram epilepsia, convulsão e neurobiologia.

3. Resultados e discussão

Há duas situações de indução da atividade epiléptica: o bloqueio de vias inibitórias ou ativação de vias excitatórias dependentes de voltagem⁸. Seguindo a mesma lógica, o bloqueio das crises dá-se por aumento da inibição ou diminuição da excitação⁹. A ideia vigente e validada é a de que um desequilíbrio entre condutâncias excitatórias e inibitórias leva às convulsões em tecidos cerebrais normais. Porém, o desafio a essa constatação é compreender o mecanismo da epileptogênese, ou seja, o mecanismo que cria o aumento na probabilidade das crises espontâneas acontecerem^{10,11}.

Neurônios excitatórios e interneurônios inibitórios estão no centro da discussão sobre epilepsia. Participando da neurotransmissão excitatória, o glutamato é liberado e liga-se a receptores em outros neurônios promovendo o disparo da crise convulsiva. Por outro lado, a inibição desta via ocorre através da liberação do ácido γ -aminobutírico (GABA) por interneurônios inibitórios, o qual liga-se a receptores presentes em neurônios, impedindo o disparo da crise. Estes neurotransmissores atuam nos espaços entre os neurônios (sinapses), havendo, porém, receptores para o GABA localizados em

outras regiões neuronais, que não as sinapses. Esta seria uma forma do organismo garantir a neurotransmissão inibitória¹².

Na situação de repouso, os neurônios possuem carga interna negativa e carga externa positiva, estando polarizados. A ativação da neurotransmissão glutamatérgica leva à abertura de canais iônicos na membrana do neurônio, permitindo o influxo de íons cálcio e sódio. Este evento irá despolarizar a célula, gerando o disparo neuronal. A neurotransmissão glicinérgica também ganha destaque, onde o aminoácido glicina atua como um neurotransmissor inibitório na medula espinhal e tronco cerebral ligando-se ao receptor de glicina com sítio sensível à estricnina^{13,14}. O receptor de glicina (GlyR) é canal iônico pós-sináptico para íons cloreto, onde, uma vez ativado permitirá o influxo destes íons carregados negativamente, hiperpolarizando a célula e inibindo a ativação neuronal^{14,15}. A ativação dos GlyR modulam funções motoras, sensoriais e mutações nos genes que os codificam são responsáveis por uma grave doença neurológica, a hipereplexia ou síndrome do sobressalto^{16,17}. Dessa forma, a via glicinérgica atua regulando a excitabilidade dos neurônios e seus receptores podem também ser encontrados em regiões superiores do cérebro, como hipocampo e neocórtex, onde atua como modulador homeostático da função neuronal^{18,19}.

A glicina atua como co-agonista de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), melhorando a cognição, sem gerar riscos de surgimento de convulsões ou neurotoxicidade; mecanismos pró-convulsivos são acionados com baixas concentrações de glicina através da ativação de receptores pré-sinápticos de glicina, enquanto a supressão da excitabilidade neural ocorre com altas concentrações extracelulares deste aminoácido. Logo, diminuições nas concentrações extracelulares de glicina favorecem o surgimento de convulsões e comprometem funções cognitivas²⁰⁻²⁴. Mutações hereditárias que afetam a função destes receptores podem levar a descargas epileptiformes^{25,26}, bem como a inibição dos mesmos. Já sua ativação promove um efeito anticonvulsivo em hipocampo de roedores²⁷⁻²⁹.

Os níveis extracelulares do aminoácido glicina em sinapses excitatórias e inibitórias são controlados por transportadores de glicina tipo 1 e tipo 2 (GlyT1 e GlyT2, respectivamente) nos terminais nervosos e células da glia, realizando o co-transporte deste aminoácido juntamente com íons sódio para o interior da célula³⁰⁻³². Acerca do tratamento da epilepsia, estudos demonstraram que inibidores do GlyT1 podem ser usados como anticonvulsivantes em diferentes modelos^{33,34}.

Por outro lado, a sinalização GABAérgica permite o influxo de íons carregados negativamente, como o cloreto, hiperpolarizando a célula neuronal e inibindo o disparo das crises. A depressão ou facilitação de sinapses GABAérgicas ou glutamatérgicas podem ser pró-convulsivantes dependendo do tipo de neurônio pós-sináptico envolvido^{35,36}. Devido a isso, quando se refere a epilepsias de origem genética, as

mutações geralmente acometem receptores do tipo canais iônicos, ainda que o nosso cérebro possua muitas proteções contra estes defeitos. Os mecanismos compensatórios funcionam muito bem até que o organismo não consiga mais conter a situação, ocorrendo então uma convulsão¹².

A fusão de vesículas contendo neurotransmissores com a membrana pré-sináptica requer a participação de proteínas de ancoragem, onde mutações nestas proteínas estão também associadas com a epilepsia^{37,38}. Mecanismos como recaptação de neurotransmissores, dessensibilização de receptores, movimento dos receptores NMDA e GABAA dentro do neurônio e modificações pós-traducionais de subunidades de receptores afetam a afinidade da transmissão e aumentam a atividade da rede neuronal, relacionando-se com a epilepsia^{39,40}. Redes de sinalização intracelular envolvendo óxido nítrico e outros mediadores também podem participar destas mudanças no balanço entre excitação e inibição^{41,42}.

A neurotransmissão colinérgica também tem participação na epilepsia, onde a acetilcolina (ACh) é o mediador químico excitatório envolvido. Sua estimulação promove uma ativação majoritária de receptores colinérgicos muscarínicos no sistema nervoso central, em detrimento de uma ativação minoritária de receptores colinérgicos nicotínicos⁴³. Experimentos em roedores para indução de convulsões utilizam o agonista muscarínico pilocarpina, que ativa receptores metabotrópicos muscarínicos do tipo M1, promovendo uma cascata de sinalização intracelular excitatória com ativação da fosfolipase C β e consequentes lesões cerebrais e mudanças de comportamento^{44,45}. No cérebro, processos como aprendizagem, memória, nocicepção e controle da temperatura são modulados por receptores muscarínicos, e o subtipo M1, pela predominância que tem em regiões do cérebro como hipocampo, córtex e estriado, estão intimamente envolvidos com a indução das convulsões, uma vez ativados por agonistas muscarínicos^{43,46}.

Apesar de a epilepsia ser uma doença neurológica, sabe-se que o sistema imunológico possui estreita relação com a mesma. Estudos relatam alterações na expressão de citocinas em pacientes epiléticos, sendo isso visto também em modelos animais, bem como reações inflamatórias com papel na epileptogênese^{47,48}. A influência destes mediadores inflamatórios na doença foi constatada através de pacientes resistentes às drogas anti-epiléticas convencionais, que tiveram o número de crises reduzido após iniciar o tratamento com anti-inflamatórios^{49,50}. Os processos inflamatórios tem sido fortes componentes de problemas neurodegenerativos agudos e crônicos, como acidente vascular cerebral e doença de Alzheimer⁵¹.

Os neurônios tem a capacidade de regular sua excitabilidade, que fica comprometida frente à perda neuronal por lesões cerebrais ou doenças degenerativas. Este quadro também desencadeia a epilepsia. Sendo assim, em situações de alta atividade neuronal, a condutância excitatória é diminuída, enquanto a inibitória é

aumentada. Ocorre o inverso frente a uma diminuição da excitação neuronal⁵². Isto explica por que a maioria das pessoas não desenvolve epilepsia após um dano cerebral grave: o organismo busca meios homeostáticos endógenos para regular a excitabilidade neuronal. Da mesma forma, uma falha nestes mecanismos regulatórios leva o paciente a apresentar as crises⁵³.

Estes mecanismos homeostáticos ainda não são bem compreendidos, embora se saiba que os neurônios podem alterar seu conteúdo de proteínas de membrana dependentes de voltagem para acionar ou inibir o disparo convulsivo. Inclusive também não se sabe ainda de que forma as convulsões interferem na homeostase neuronal. A dificuldade na obtenção destas respostas pode ser amenizada através das epilepsias genéticas, uma vez que genes com mutações relacionadas à epilepsia também estão presentes na sinalização intracelular, podendo estar envolvidos neste circuito homeostático⁵⁴.

Pesquisas sobre o mecanismo da epileptogênese do ano de 2006 reportam cerca de 13 genes relacionados à epilepsia, onde todos codificavam canais iônicos. Uma atualização desta informação relata a descoberta de mais de 400 genes associados à doença⁵⁴. O fato é que a ideia de que as mutações estão sempre associadas a genes que codificam canais iônicos não é verdadeira, uma vez que a maior parte delas não tem relação com vias inibitórias e excitatórias, havendo a necessidade de mais estudos sobre estas alterações genéticas relacionadas à epilepsia. Outros caminhos podem ser percorridos, como o da sobrevivência dos neurônios, já que doenças neurodegenerativas agravam o quadro epiléptico por instabilidade na rede neuronal^{53,54}.

Uma das possibilidades que explicam o surgimento das epilepsias está nos raros altos níveis de atividade neuronal, formando um circuito desequilibrado. Isto pode ocorrer, por exemplo, através de mutações em determinadas vias relacionadas a malformações cerebrais, como PI3K (fosfatidilinositol-3-quinase), mTOR (proteína alvo da rapamicina em mamíferos) e IGF (fator de crescimento semelhante à insulina), displasias corticais focais, esclerose tuberosa e hemimegalencefalia, resultando em um quadro epiléptico^{56,57}. Assim, percebe-se que diferentes vias podem levar ao desencadeamento desta patologia excitatória de auto-reforço.

4. Conclusões

A neurobiologia da epilepsia apresenta-se como um promissor campo de pesquisa, uma vez que sistemas neurotransmissores conhecidos tem participação direta ou indireta nos mecanismos que explicam a gênese da doença. O tratamento farmacológico da epilepsia e até mesmo intervenções cirúrgicas podem se basear nas moléculas sinalizadoras que medeiam os eventos característicos da crise epiléptica, já que a

farmacoterapia vigente ainda apresenta falhas. É fato que há uma dificuldade maior em se estudar uma patologia multicausal, porém, exatamente isso ressalta a importância nos avanços das pesquisas que buscam diminuir a severidade das crises ou até mesmo curar a epilepsia.

Referências

1. Fisher RS¹, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Lowenstein DH. Decade in review-epilepsy: edging toward breakthroughs in epilepsy diagnostics and care. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(11):616-7.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
4. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(10):757-76.
5. Rao VR, Lowenstein DH. Epilepsy. *Curr Biol*. 2015;25(17):R742-6.
6. García-Morales I, de la Peña Mayor P, Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: identification and treatment. *Neurologist*. 2008 Nov;14(6 Suppl 1):S15-25.
7. Savage N. Epidemiology: The complexities of epilepsy. *Nature*. 2014;511(7508):S2-3.
8. Walther H, Lambert JD, Jones RS, Heinemann U, Hamon B. Epileptiform activity in combined slices of the hippocampus, subiculum and entorhinal cortex during perfusion with low magnesium medium. *Neurosci Lett*. 1986;69(2):156-61.
9. Croucher MJ, Collins JF, Meldrum BS. Anticonvulsant action of excitatory amino acid antagonists. *Science*. 1982;216(4548):899-901.
10. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2007;7(4):348-54.
11. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat. Neurosci*. 2015;18(3):367-72.
12. Eisenstein M. Neurobiology: Unrestrained excitement. *Nature*. 2014;511(7508):S4-6.
13. Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):452-6.
14. Zhao J, Tao H, Xian W, Cai Y, Cheng W, Yin M, Liang G, Li K, Cui L, Zhao B. A Highly Selective Inhibitor of Glycine Transporter-1 Elevates the Threshold for Maximal Electroshock-Induced Tonic Seizure in Mice. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):174-80.
15. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004;101(26):9861-6.
16. Bode A, Lynch JW. The impact of human hyperekplexia mutations on glycine receptor structure and function. *Mol Brain*. 2014;7:2.
17. Du J, Lü W, Wu S, Cheng Y, Gouaux E. Glycine receptor mechanism elucidated by electron cryo-microscopy. *Nature*. 2015;526(7572):224-9.
18. Mori M, Gähwiler BH, Gerber U. Beta-alanine and taurine as endogenous agonists at glycine receptors in rat hippocampus in vitro. *J Physiol*. 2002;539(Pt 1):191-200.

19. Betz H, Laube B. Glycine receptors: recent insights into their structural organization and functional diversity. *J. Neurochem.* 2006;97(6):1600-10.
20. Labrie V, Roder JC. The involvement of the NMDA receptor D-serine/glycine site in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(3):351-72.
21. Kubota H, Alle H, Betz H, Geiger JR. Presynaptic glycine receptors on hippocampal mossy fibers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;393(4):587-91.
22. Chen R, Okabe A, Sun H, Sharopov S, Hanganu-Opatz IL, Kolbaev SN, Fukuda A, Luhmann HJ, Kilb W. Activation of glycine receptors modulates spontaneous epileptiform activity in the immature rat hippocampus. *J. Physiol.* 2014;592(10):2153-68.
23. Winkelmann A, Maggio N, Eller J, Caliskan G, Semtner M, Häussler U, Jüttner R, Dugladze T, Smolinsky B, Kowalczyk S, Chronowska E, Schwarz G, Rathjen FG, Rechavi G, Haas CA, Kulik A, Gloveli T, Heinemann U, Meier JC. Changes in neural network homeostasis trigger neuropsychiatric symptoms. *J Clin Invest.* 2014;124(2):696-711.
24. Shen HY, van Vliet EA, Bright KA, Hanthorn M, Lytle NK, Gorter J, Aronica E, Boison D. Glycine transporter 1 is a target for the treatment of epilepsy. *Neuropharmacology.* 2015;99:554-65.
25. Macdonald RL, Kang JQ, Gallagher MJ. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol.* 2010;588(Pt 11):1861-9.
26. Dixon CL, Zhang Y, Lynch JW. Generation of Functional Inhibitory Synapses Incorporating Defined Combinations of GABA(A) or Glycine Receptor Subunits. *Front Mol Neurosci.* 2015;8:80.
27. Chattipakorn SC, McMahon LL. Strychnine-sensitive glycine receptors depress hyperexcitability in rat dentate gyrus. *J Neurophysiol.* 2003 Mar;89(3):1339-42.
28. Kirchner A1, Breustedt J, Rosche B, Heinemann UF, Schmieden V. Effects of taurine and glycine on epileptiform activity induced by removal of Mg²⁺ in combined rat entorhinal cortex-hippocampal slices. *Epilepsia.* 2003;44(9):1145-52.
29. Chen QX, Miao JK, Li C, Li XW, Wu XM, Zhang XP. Anticonvulsant activity of acute and chronic treatment with a-asarone from *Acorus gramineus* in seizure models. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(1):23-30.
30. Lane HY, Huang CL, Wu PL, Liu YC, Chang YC, Lin PY, Chen PW, Tsai G. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;60(6):645-9.
31. Aubrey KR, Rossi FM, Ruivo R, Alboni S, Bellenchi GC, Le Goff A, Gasnier B, Supplisson S. The transporters GlyT2 and VIAAT cooperate to determine the vesicular glycinergic phenotype. *J Neurosci.* 2007;27(23):6273-81.
32. Harvey RJ, Yee BK. Glycine transporters as novel therapeutic targets in schizophrenia, alcohol dependence and pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(11):866-85.
33. Kalinichev M, Starr KR, Teague S, Bradford AM, Porter RA, Herdon HJ. Glycine transporter 1 (GlyT1) inhibitors exhibit anticonvulsant properties in the rat maximal electroshock threshold (MEST) test. *Brain Res.* 2010;1331:105-13.
34. Socała K, Nieoczym D, Rundfeldt C, Wlaź P. Effects of sarcosine, a glycine transporter type 1 inhibitor, in two mouse seizure models. *Pharmacol Rep.* 2010;62(2):392-7.
35. Le Duigou C, Holden T, Kullmann DM. Short- and long-term depression at glutamatergic synapses on hippocampal interneurons by group I mGluR activation. *Neuropharmacology.* 2011;60(5):748-56.
36. Méndez P, Bacci A. Assortment of GABAergic plasticity in the cortical interneuron melting pot. *Neural Plast.* 2011;2011:976856.
37. Rajakulendran S, Kaski D, Hanna MG. Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. *Nat. Rev. Neurol.* 2012;8(2):86-96.

38. Lazarevic V, Pothula S, Andres-Alonso M, Fejtova A. Molecular mechanisms driving homeostatic plasticity of neurotransmitter release. *Front. Cell. Neurosci.* 2013;7:244.
39. Goodkin HP, Joshi S, Mtchedlishvili Z, Brar J, Kapur J. Subunit-specific trafficking of GABA(A) receptors during status epilepticus. *J Neurosci.* 2008;28(10):2527-38.
40. Naylor DE1, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiol. Dis.* 2013;54:225-38.
41. Kovács R, Rabanus A, Otáhal J, Patzak A, Kardos J, Albus K, Heinemann U, Kann O. Endogenous nitric oxide is a key promoting factor for initiation of seizure-like events in hippocampal and entorhinal cortex slices. *J Neurosci.* 2009;29(26):8565-77.
42. Chang P, Walker MC, Williams RS. Seizure-induced reduction in PIP3 levels contributes to seizure-activity and is rescued by valproic acid. *Neurobiol. Dis.* 2014;62:296-306.
43. Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton. Autacoid. Pharmacol.* 2006;26(3):219-33.
44. Abdul-Ridha A, Lane JR, Mistry SN, López L, Sexton PM, Scammells PJ, Christopoulos A, Canals M4. Mechanistic insights into allosteric structure-function relationships at the M1 muscarinic acetylcholine receptor. *J. Biol. Chem.* 2014;289(48):33701-11.
45. Kruse AC, Kobilka BK, Gautam D, Sexton PM, Christopoulos A, Wess J. Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2014;13(7):549-60.
46. Newman EL1, Gupta K, Climer JR, Monaghan CK, Hasselmo ME. Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. *Front Behav Neurosci.* 2012;6:24.
47. Balosso S, Ravizza T, Perego C, Peschon J, Campbell IL, De Simoni MG, Vezzani A. Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Ann Neurol.* 2005;57(6):804-12.
48. 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(1):301-8.
49. Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol.* 2004;19(6):401-4.
50. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can. J. Neurol. Sci.* 2005 Nov;32(4):409-18.
51. Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology.* 2010;129(2):154-69.
52. O'Leary T, Wyllie DJ. Neuronal homeostasis: time for a change? *J. Physiol.* 2011;589(Pt 20):4811-26.
53. Volman V, Bazhenov M, Sejnowski TJ. Pattern of trauma determines the threshold for epileptic activity in a model of cortical deafferentation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011;108(37):15402-7.
54. Ran X, Li J, Shao Q, Chen H, Lin Z, Sun ZS, Wu J. EpilepsyGene: a genetic resource for genes and mutations related to epilepsy. *Nucleic. Acids. Res.* 2015;43:D893-9.
55. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):710-26.
56. Mirzaa GM, Poduri A. Megalencephaly and hemimegalencephaly: breakthroughs in molecular etiology. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2014;166C(2):156-72.
57. Lasarge CL, Danzer SC. Mechanisms regulating neuronal excitability and seizure development following mTOR pathway hyperactivation. *Front Mol Neurosci.* 2014;7:18.