

Bölüm 1

EPİLEPSİ VE ASTROSİTLER

Aslı ZENGİN TÜRKMEN¹

GİRİŞ

Nöronlara yapısal ve metabolik destek sağladığı bilinen astrositlerin, yakın zamanda yapılan çalışmalar ile sinaptik ileti, iyon homeostazı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olduğu anlaşılmıştır. Birçok merkezi sinir sistemi patolojisinde reaktif hale gelen astrositler, glial fibriler asidik protein (GFAP) ile belirlenebilir. Reaktif astrositlerde işlevsel ve yapısal değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler de sinirsel iletinin bozulmasıyla sonuçlanır. Sinirsel ileti, eksitasyonun artması yönünde değişirse nöbet oluşmasına neden olur. Nöbetlerle karakterize bir hastalık olan epilepside de diğer sinir sistemi patolojilerinde olduğu gibi astrositlerin reaktif hale geldiği bilinmektedir. Epilepsi hastalığının moleküler düzeyde araştırılabilmesi, altta yatan mekanizmaların açıklanabilmesi ve yeni antiepileptiklerin denenebilmesi amacıyla geliştirilen çok sayıda hayvan modeli bulunmaktadır. Bu bölümde sık rastlanan bir epilepsi türü olan temporal lob epilepsisi araştırmaları için kullanılan deneysel epilepsi modellerindeki reaktif astrositler incelenerek, epileptogenez sürecinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Epilepsi

Epilepsi, nöronların anormal aşırı ve senkronize aktivitesi sonucunda, geçici nöbetlerin ortaya çıktığı bir hastalıktır. Ciddi bir nörolojik bozukluk olan epilepsinin görülme sıklığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından yaklaşık olarak %1 olarak bildirilmektedir. Nöbet oluşumunun nedeni, nöronlarda uyarılmanın artması veya inhibisyonun azalması olarak bilinmektedir.

Nedenlerinin tam olarak bilinmemesi, mevcut antiepileptik ilaçlar ile tedavi edilemeyen bazı epilepsi türlerinin olması nedeniyle epilepsi klinik açıdan büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle epileptogenezin moleküler düzeyde araştırılması, altta yatan mekanizmaların aydınlatılması ve bu sayede yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu sebeple birçok deneysel epilepsi modeli geliştirilmiştir ve patofizyolojik mekanizmalar araştırılarak tedavi yaklaşımları

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD. asli.zengin@yeniuyuzil.edu.tr

reaktif hale geldiği ve işlevleri değişen bu glial hücrelerin sinirsel iletiyi bozarak nöbet oluşumuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Hayvanlarda oluşturulan epilepsi modelleri ile insanlardaki nöbetleri taklit etmeye ve bu modellerle yapılan çalışmalar ile astrositlerin epileptogenez sürecindeki rolünü anlamaya çalışılmaktadır.

Astrogliazisın tek başına epilepsi gelişimine etkisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, bu konuda yapılan çalışmalar ile hastalığın moleküler düzeyde incelenmesi mümkün olmuş ve glial hücreler yeni tedavi yaklaşımları için hedef haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

- Boison, D. (2012). Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia*, 60 (8), 1234-1243. doi: 10.1002/glia.22285.
- Borges, K., Gearing, M., McDermott, DL., Smith, AB., Almonte, A.G., Wainer, B.H., Dingledine, R. (2003). Neuronal and glial pathological changes during epileptogenesis in the mouse pilocarpine model. *Exp Neurol*, 182, 21-34.
- Borges, K., McDermott, D., Irier, H., Smith, Y., Dingledine, R. (2006). Degeneration and proliferation of astrocytes in the mouse dentate gyrus after pilocarpine-induced status epilepticus. *Exp Neurol*, 201 (2), 416-427.
- Buckmaster, P.S., Abrams, E. & Wen, X. (2017). Seizure frequency correlates with loss of dentate gyrus GABAergic neurons in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *J Comp Neurol*, 525 (11), 2592-2610. doi: 10.1002/cne.24226.
- Buckmaster, P.S. (2004). Laboratory animal models of temporal lobe epilepsy. *Comp. Med*, 54, 473-485.
- Clasadonte, J. & Haydon, P.G. (2012). Astrocytes and epilepsy. Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV (Eds), in *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* (4rd ed., 1-25). US: National Center for Biotechnology Information.
- de Lanerolle, N.C., Lee, T.S. & Spencer, D.D. (2010). Astrocytes and epilepsy. *Neurotherapeutics*, 7 (4), 424-438. doi: 10.1016/j.nurt.2010.08.002.
- Hines, D.J. & Haydon, P.G. (2014). Astrocytic adenosine: from synapses to psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369 (1654), 1-7. doi: 10.1098/rstb.2013.0594.
- Hubbard, J.A., Szu, J.I., Yonan, J.M., Binder, D.K. (2016). Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy. *Exp Neuro*, 283 (Pt A), 85-96. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.05.003.
- Kendal, C., Overall, I., Polkey, C., Al-Sarraj, S. (1999). Glial cell changes in the white matter in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 36 (1), 43-51.
- Nitecka, L., Tremblay, E., Charton, G., Bouillot, J.P., Berger, M.L., Ben-Ari, Y. (1984). Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat. *Neuroscience*, 13 (4), 1073-1094.
- Pan, W.J., Osmanović, S.S. & Shefner, S.A. (1994). Adenosine decreases action potential duration by modulation of A-current in rat locus coeruleus neurons. *J Neurosci*, 14 (3 Pt 1), 1114-1122.
- Pekny, M. & Pekna, M. (2004). Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. *J Pathol*, 204 (4), 428-437.

- Rubio-Villena, C., Viana, R., Bonet, J., Garcia-Gimeno, M.A., Casado, M., Heredia, M., Sanz, P. (2018). Astrocytes: new players in progressive myoclonus epilepsy of Lafora type. *Hum Mol Genet*, 27 (7), 1290-1300. doi: 10.1093/hmg/ddy044.
- Schousboe, A., Scafidi, S., Bak, L.K., Waagepetersen, H.S., McKenna, M.C. (2014). Glutamate metabolism in the brain focusing on astrocytes. *Adv Neurobiol*, 11, 13-30. doi: 10.1007/978-3-319-08894-5_2.
- Silva, A.V., Sanabria, E.R., Cavalheiro, E.A., Spreafico, R. (2002). Alterations of the neocortical GABAergic system in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy: neuronal damage and immunocytochemical changes in chronic epileptic rats. *Brain Res. Bull*, 58, 417-421.
- Zhang, L., Guo, Y., Hu, H., Wang, J., Liu, Z., Gao, F. (2015). FDG-PET and NeuN-GFAP immunohistochemistry of hippocampus at different phases of the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Int J Med Sci*, 12 (3), 288-294. doi: 10.7150/ijms.10527.