

NEUROINFLAMACIÓN Y EPILEPSIA

Omar Herrera-Vázquez, Andrea Toledo Rojas y Agnès Fleury*

Unidad Periférica para el estudio de la Neuroinflamación en patologías Neurológicas, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes sur # 3877 Col. La fama, C.P. 14269, México, D.F. E-mails: om_herrera44@hotmail.com; antoro06@yahoo.com; *afleury@biomedicas.unam.mx

RESUMEN

La epilepsia es un trastorno neurológico que afecta a 50 millones de personas en el mundo. Se define por la presencia de crisis epilépticas espontáneas resultado de descargas sincrónicas de una población neuronal debido a un dinamismo anormal de las redes neuronales. Diferentes factores han sido implicados en su etiopatogenia, uno de ellos siendo los procesos inmunológicos e inflamatorios. En el presente trabajo revisaremos los datos existentes sobre el papel de la inflamación/neuroinflamación en la epilepsia.

Palabras Clave: epilepsia, inflamación, neuroinflamación.

Epilepsy and neuroinflammation

ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disorder affecting 50 million people worldwide. It is defined by the presence of spontaneous seizures result of synchronous discharges of neuronal population due to abnormal dynamics of neural networks. Different factors have been implicated in its pathogenesis, one of them being immune and inflammatory processes. In this paper we review the existing data on the role of inflammation / neuroinflammation in epilepsy.

Key Words: epilepsy, inflammation, neuroinflammation.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno neurológico que afecta a 50 millones de personas en el mundo; entre el 75 y 80% de los pacientes afectados se encuentran en países en vías de desarrollo. La incidencia de esta enfermedad es de 50/100,000 personas en y 100-190/100,000 personas en países con un índice de crecimiento bajo (Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva N° 999, Mayo 2015; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>). La principal característica de este trastorno neurológico es la presencia de crisis epilépticas espontáneas resultado de descargas sincrónicas de una población neuronal debido a un dinamismo anormal de las redes neuronales. Las crisis epilépticas se clasifican en parciales y generalizadas; la principal diferencia entre ellas es

que las crisis parciales se originan en una población neuronal y no se expanden a todo el sistema nervioso central, mientras que las generalizadas sí lo hacen¹.

Recientemente la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) definió a la epilepsia, fármacorresistente y persistente a pesar de haber probado dos regímenes terapéuticos (apropiados y bien tolerados), ya sea como monoterapia o en combinación². En estos casos, la cirugía de resección del foco epiléptico es una de las opciones terapéuticas, logrando la ausencia de recidiva de crisis en alrededor del 65% de los pacientes³.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma más común de epilepsia parcial. Como su nombre lo indica se origina en las estructuras del lóbulo temporal (particularmente en el hipocampo, giro parahipocámpal y amígdala) y es fármacorresistente en alrededor del 30% de los pacientes afectados^{4,5}.

Nota: Artículo recibido el 27 de noviembre de 2015 y aceptado el 22 de enero de 2016.

La epilepsia es un padecimiento con una etiología multifactorial. En particular, en los últimos años, la relevancia de los procesos inmunológicos e inflamatorios en su etiopatogenia ha sido destacada⁶⁻⁸. Durante décadas, se mantuvo la creencia de que las neuronas epilépticas eran las iniciadoras de las convulsiones. Sin embargo, evidencias recientes han puesto de manifiesto la importancia de la relación entre las células cerebrales (neuronas pero también células gliales) y las células inmunes periféricas⁹.

En el presente trabajo revisaremos datos recientes sobre el papel de la inflamación/neuroinflamación en la epilepsia.

EVIDENCIAS QUE DEMUESTRAN EL VÍNCULO EPILEPSIA-INFLAMACIÓN: EPILEPSIAS AUTOINMUNES

Diversas observaciones realizadas hace algunas décadas han sugerido la implicación de factores inmunoinflamatorios en la epilepsia. La relevancia de la inflamación cerebral en la epilepsia fue inicialmente identificada por estudios patológicos realizados en sujetos afectados por encefalitis de Rasmussen, un síndrome epiléptico caracterizado por pérdida neuronal, inflamación cortical y gliosis confinadas a un hemisferio cerebral¹⁰. En estos pacientes se describen en estudios patológicos la presencia de autoanticuerpos de linfocitos B y T citotóxicos, activación de microglia y astrocitos, células Natural Killer (NK), hechos que demuestran la implicación de fenómenos inmunológicos en su patogenia¹¹⁻¹⁷ (Tabla I).

Así mismo la eficacia de la hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) y de los corticosteroides utilizados en diferentes epilepsias pediátricas, conocidas ya desde hace décadas, hace sugerir también un vínculo inflamación/epilepsia, como ha sido demostrado recientemente¹⁸.

La relación entre la activación del sistema inmune y la presencia de crisis fue posteriormente consolidada por la identificación de auto- anticuerpos circulantes en ciertos pacientes con epilepsia (Tabla I), así como por la alta frecuencia de epilepsia en diferentes enfermedades autoinmunes^{13,19-20}.

EVIDENCIAS PATOLÓGICAS: EXISTE UN FENÓMENO NEUROINFLAMATORIO ASOCIADO A LA EPILEPSIA.

Estudios histológicos realizados en el tejido cerebral de pacientes con epilepsia *a priori* no vinculadas al fenómeno inflamatorio, han demostrado la inducción de varias vías de señalización inflamatorias, la sobreexpresión de genes de quimiocinas y citocinas pro-inflamatorias, así como una prominente activación de la microglia y de los astrocitos²¹⁻²⁷. La presencia de células inmunes periféricas en el tejido cerebral y la activación de la vía de señalización de receptores tipo Toll (TLR) han sido demostradas recientemente²⁸⁻²⁹. Estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) con el marcador C-PK11195 (específico de microglia activada), confirmaron estos hallazgos en pacientes con epilepsia secundaria a encefalitis³⁰⁻³¹ o con displasia cortical focal³².

Tipo de epilepsia	Auto anticuerpos	Infiltrado inflamatorio	Referencias
Encefalitis de Rasmussen	Ac anti-GluR3 Ac anti $\alpha 7$ nACh receptor Ac anti-Munc18-1	Linfocitos T CD8	Rogers <i>et al.</i> , 1994 ³³ Watson <i>et al.</i> , 2005 ¹¹ Álvarez Barón <i>et al.</i> , 2008 ¹²
Encefalitis límbica	Ac-anti AMPAR Ac-anti GABAbR Ac-anti NMDAR Ac-anti VGKC (LGII, CASPR2, Contactin-2) Ac-anti GAD	Linfocitos B Linfocitos T CD4 Microglia activada	Vincent <i>et al.</i> , 2011 a,b ^{14,20} Quek <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵ Bien <i>et al.</i> , 2012 ¹⁶ Granata <i>et al.</i> , 2011 ¹³
Encefalitis paraneoplásica límbica	Ac antineuronal nuclear tipo 1. Ac-anti CRMP-5 Ac-anti Hu Ac-anti Ma2 Ac-anti Abamphiphysin Ac anti CV2 Ac-anti Sox1	Linfocitos T CD8/CD3 NK CD57+ Linfocitos B/ Células plasmáticas (CD138+) Astrocitos activados Microglia activada	Quek <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵ Bien CG <i>et al.</i> , 2012 ¹⁶
Síndrome Landue-Kleffner	Ac anti-BDNF Ac anti-células endoteliales		Hirsch <i>et al.</i> , 2006 ³⁴
Enfermedad de Batten	Ac-anti GAD65	Astrocitos activados	Granata <i>et al.</i> , 2011 ¹³ Chattopadhyay <i>et al.</i> , 2002 ³⁵

Tabla I. Epilepsias autoinmunes asociadas a la presencia de autoanticuerpos.

Estas observaciones permitieron establecer que el fenómeno inmuno-inflamatorio está asociado intrínsecamente a la epilepsia, independientemente de su etiología.

LAS CRISIS EPILÉPTICAS INDUCEN NEUROINFLAMACIÓN Y VICEVERSA

La relación de causalidad entre epilepsia e inflamación se ha podido explorar en condiciones controladas y con mayor profundidad en modelos experimentales. Su uso ha permitido demostrar que las crisis recurrentes inducen neuroinflamación con activación de microglia, de astrocitos, de neuronas, así como de las células epiteliales de la barrera hemato-encefálica^{6,7,36}.

Sin embargo, a su vez la neuroinflamación favorece la ocurrencia de crisis epilépticas, ya que se ha demostrado que la neuroinflamación es un factor que favorece la ocurrencia de crisis y agrava su patología. En particular se sabe que las citocinas proinflamatorias liberadas por la glía, tienen un papel importante en la hiperexcitabilidad neuronal implicada en la generación de crisis epilépticas y su recurrencia, así como en el daño celular excitotóxico asociado. Esta hiperexcitabilidad es favorecida por alteraciones en la regulación mediada por células gliales de los neurotransmisores, iones y de agua. El descontrol de la respuesta inmune mediada por las células gliales puede causar cambios inflamatorios sostenidos los cuales facilitan la epileptogénesis³⁷. Por otro lado, se ha observado que el bloqueo farmacológico o la inactivación de diferentes vías pro-inflamatorias (IL-1, TNF- α , COX-2) o de elementos de las vías de señalamiento del receptor tipo Toll-like resulta en potentes efectos anticonvulsivantes^{23,38-40}. Se sabe que en modelos de ratones que sobre-expresan la forma soluble del receptor antagonista de IL-1 β (IL-1Ra), en astrocitos son intrínsecamente resistentes a las crisis epilépticas⁴¹⁻⁴², mientras que ratones carentes del gen ICE/Caspasa-1 o del gen IL-1R (los cuales son incapaces de producir y liberar IL-1 β o de activar la señalización de IL-1 β , respectivamente), muestran un retraso significativo en el inicio de las crisis epilépticas, presentando resistencia a crisis futuras³⁹⁻⁴⁰.

BARRERA HEMATO-ENCEFÁLICA Y EPILEPSIA

Se ha demostrado que las crisis epilépticas y/o el estatus epiléptico se asocian con un aumento en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, lo cual pudiese participar en la epileptogénesis y en la progresión de la epilepsia⁴³⁻⁴⁴. En efecto, las crisis convulsivas prolongadas conllevan una sobre regulación de las moléculas de adhesión ubicadas en las células endoteliales, facilitando la extravasación de los linfocitos circulantes; en particular, la expresión de moléculas como la E-selectina, P-selectina, ICAM-1 y VCAM-1 se encuentran aumentadas⁴⁵⁻⁴⁶. Los ligandos de estas moléculas son expresados en los leucocitos circulantes después de las crisis lo que facilita su entrada en el sistema nervioso central⁴⁷. Se ha mostrado en particular que el bloqueo de la $\alpha 4 \beta 1$ integrina sobre los leucocitos inhibe su infiltración en el cerebro, y que la inhibición terapéutica de la

activación de la $\alpha 4$ integrina previene la inducción de crisis, así como el desarrollo de la epilepsia⁴⁷. Así, la infiltración de las células inmunes periféricas parece tener un papel relevante en la inducción de las crisis y en el desarrollo de la epilepsia, aunque aún falta información suficiente, para entender a cabalidad el alcance que este hecho pudiese tener⁹.

INFLAMACIÓN PERIFÉRICA, NEUROINFLAMACIÓN Y EPILEPSIA

Diferentes estudios clínicos han demostrado la existencia de un incremento en los niveles de mediadores inflamatorios (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-1 β Ra, entre otros) en suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con epilepsia⁴⁸.

Otros estudios apoyan el hecho de que el estado inflamatorio periférico puede influenciar la presencia de las crisis epilépticas. Se ha mostrado que la inflamación sistémica disminuye el umbral de las crisis epilépticas en varios modelos experimentales de inflamación periférica⁴⁹⁻⁵². En particular, en un modelo de colitis inflamatoria, la intensidad de las crisis se correlacionó significativamente con la severidad de la inflamación periférica y fue revertida con la resolución natural del fenómeno inflamatorio⁵³. Así mismo se demostró también la presencia de una respuesta inflamatoria cerebral durante la inflamación periférica, ya que fueron detectados niveles altos de TNF- α y de activación microglial en el hipocampo, con lo cual queda de manifiesto que la inflamación periférica aumenta la excitabilidad del SNC en las personas con epilepsia.

Debido a la presencia de infiltración de células inmunes periféricas en el SNC durante las crisis epilépticas, el conocer la composición celular periférica en pacientes epilépticos pareciera muy relevante. Comparando el fenotipo de leucocitos periféricos entre pacientes con epilepsia en periodo interictal (tiempo transcurrido entre una crisis y otra), se encontró un elevado porcentaje de monocitos y de células NK en todos los pacientes incluidos, así como una disminución de los linfocitos B en los pacientes con epilepsia focal, ambos hallazgos comparando con los controles sanos⁵⁴.

Así mismo, se encontró que niños con síndrome de West (epilepsia caracterizada por espasmos tónicos breves asociados a un aspecto electroencefalográfico particular denominado hipsarritmia y alteraciones en el desarrollo psicomotor), antes del tratamiento con ACTH presentaban un fenotipo linfocitario periférico particular, comparando con sujetos controles, caracterizado por una disminución significativa en los linfocitos CD3⁺CD25⁺, CD19⁺ y CD19⁺CD95⁺ [55]. De igual forma, comparando niños con epilepsia contra controles sanos, se observó una disminución significativa de los porcentajes de las CD4⁺CD25⁺FoxP3 y CD4⁺, así como un aumento significativo de las CD8⁺, NK y células B en los pacientes con epilepsia⁵⁶. Esta observación sugiere la relevancia del estado inmune periférico en la fisiopatología de esta enfermedad aunque los mecanismos involucrados quedan todavía desconocidos.

INFLAMACIÓN PERIFÉRICA, NEUROINFLAMACIÓN Y EPILEPSIA FÁRMACORRESISTENTE

La epilepsia fármacorresistente se asocia a una mortalidad cinco veces más alta en comparación con la población en general⁵⁷. Se define una epilepsia como fármacorresistente cuando se han ensayado uno o dos medicamentos en dosis terapéuticas diarias sin que se logre un control de las crisis convulsivas. Las causas de la epilepsia fármacorresistentes son numerosas, muchas de ellas pueden ser debido a anomalías en la maduración cerebral, a lesiones cerebrales graves con cambios irreversibles respecto a la organización de la neuroglia cerebral y a una función inhibitoria neuronal, entre otras.

Algunas de las estrategias que se han tomado para tratar esta condición, incluyen la resensibilización de las neuronas hacia cierto tipo de drogas mediante métodos moleculares, la inhibición de la sobreexpresión de transportadores de proteínas mediante la utilización de bloqueadores de canales de calcio (Verapamil), que inducen un incremento en la concentración intracelular de las drogas antiepilépticas⁴, la utilización de la atorvastatina que es un inhibidor de la muerte celular hipocámpal inducida por un agonista del ácido kaínico produciendo neuroprotección y acción antiepiléptica⁵⁸ y la estimulación eléctrica del nervio vago (EENV).

El nervio vago es el décimo nervio craneal y es el principal componente del sistema parasimpático del sistema nervioso

autónomo. Su principal neurotransmisor es la acetilcolina. Se ha reportado que la EENV es efectiva en diferentes tipos de crisis epilépticas parciales y recientemente en crisis epilépticas generalizadas (reducción entre 30 y 85%). Este efecto ha sido demostrado tanto en la población infantil como adulta⁵⁹. En modelos experimentales de epilepsia se ha también demostrado la efectividad de la EENV. Parámetros como el número de crisis, la severidad de la crisis, la frecuencia de las crisis, la latencia de la primera crisis, etc; han sido disminuidos como consecuencia de la EENV⁶⁰. En un modelo de displasia cortical focal, la cual produce crisis epilépticas la EENV fue capaz de abolir la actividad epiléptica⁶¹. Sin embargo, hasta el momento, el mecanismo preciso para la efectividad de la estimulación eléctrica del nervio vago en el control de las crisis, es aún desconocido.

Hasta el momento lo que se sabe es que la EENV disminuye la inflamación periférica. Se ha demostrado en un modelo de inflamación periférica inducido por la administración de un lipopolisacárido, que la EENV disminuye la concentración de TNF- α tanto en suero como en hígado⁶². En un modelo experimental de golpe de calor el cual genera inflamación sistémica, también se ha mostrado el mismo efecto; la EENV permite disminuir la concentración de citocinas pro-inflamatorias como TNF α e IL-6 en el pulmón a diferentes tiempos⁶³.

Modelo	Fármaco	Resultado	Referencia
Cepa: Sprague-Dawley (ratón) Agente: Ácido kaínico	Rofecoxib (inhibidor de COX-2)	Disminución del 50% de la pérdida neuronal en hipocampo	Kunz <i>et al.</i> , 2001 ⁶⁴
Cepas: WAG/Rij (rata) GAERS (rata) Long Evans (rata) Agente: LPS	Indometacina (inhibidor de COX-2)	Disminución del número de convulsiones	Kovács <i>et al.</i> , 2014 ⁶⁵
Cepa: C57BL/6Cr (ratón) Agente: Pilocarpina	TG6-10-1 (Antagonista EP2)	Efecto neuroprotector (Suprime mortalidad y déficit funcional)	Jiang <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁶
Cepa: WAG/Rij (rata)	Etoricoxib (inhibidor de COX-2)	Efecto preventivo y abortivo	Citraro R <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁷
Cepa: Albino (ratón)	Rofecoxib y Nimesulida (inhibidores COX-2)	Efecto preventivo, abortivo y disminución de mortalidad	Dhir A <i>et al.</i> , 2006 ⁶⁸
Cepa: Sprague-Dawley (rata) Agente: Pilocarpina	Minociclina (supresión de la activación de microglia)	Efecto preventivo	Wang <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁹
Cepa: Wistar (rata) Agente: Pilocarpina	Lovastatina (inhibidor de HMG-CoA)	Efecto neuroprotector (Prevención de Excitotoxicidad)	Gouveia <i>et al.</i> , 2014 ⁷⁰

Tabla II. Tratamientos antiinflamatorios/inmunomoduladores en epilepsia: Evidencias experimentales.

Como hemos mencionado anteriormente el estado inflamatorio periférico es capaz de influenciar el estado inflamatorio del sistema nervioso central. Y se sabe que la EENV es eficaz en el control de crisis epilépticas, así como en el control de la inflamación sistémica. Así podría ser factible que uno de los mecanismos que participe en la eficiencia de la EENV en las epilepsias fármacorresistentes sea la modulación del estado inflamatorio periférico.

TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS/INMUNOMODULADORES Y EPILEPSIA

Como se mencionó anteriormente, los tratamientos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores, han mostrado ser útiles desde hace tiempo en pacientes con epilepsia con

un claro componente inmunológico⁷¹⁻⁷². Considerando estas evidencias, se han explorado en diferentes modelos experimentales el potencial de tratamientos antiinflamatorios sobre la epileptogénesis y las crisis^{15,72-79} (ver Tabla II). En particular, se ha mostrado que la inhibición de COX-2 tiene efecto antiepileptogénico^{67,80} y que la minociclina (antibiótico con potentes efectos antiinflamatorios), permite reducir la frecuencia, duración y severidad de las crisis epilépticas en un modelo de epilepsia del lóbulo temporal⁶⁹. Si bien los estudios en pacientes, son hasta el momento escasos se han reportado algunos protocolos que se encuentran actualmente en curso⁷² (Tabla III). Uno de los problemas es lograr elegir los pacientes que podrían beneficiarse de una terapia antiinflamatoria asociada⁴⁸. Así, el contar con biomarcadores periféricos de

Tipo de Epilepsia	N (pacientes)	Fármaco	Resultado	Referencia
Epilepsia refractaria a tratamiento	61	Placebo (n=18) Inmunoglobulina IV (n=43)	19 respondedores (grupo Ig)	Van Rijckevorsel et al., 1994 ⁷³
Epilepsia resistente a fármacos	35 (niños)	a) Hidrocortisona (n=16) b) Deflazacort (n=19)	Mejoría en 44% (a) y 47% (b)	Grosso et al., 2008 ⁷⁴
Síndromes convulsivos continuos de pico-onda durante sueño-ondas lentas	44 (niños)	Hidrocortisona	77.2% normalización de EEG 45.4% respondedores a largo plazo	Buzatu et al., 2009 ⁷⁵
Epilepsia intratable Síndrome de West Síndrome de Lennox-Gastaut	37	Inmunoglobulina IV	43% con mejoría	Mikati et al., 2010 ⁷⁶
Epilepsias con componente inmunológico	368	Inmunoglobulina	52% con reducción de convulsiones 23% con remisión completa	Özkara et al., 2011 ⁷²
Epilepsias autoinmunes	32	Metilprednisolona IV Inmunoglobulina IV Combinación de metilprednisolona, inmunoglobulina, plasmaféresis o ciclofosfamida.	81% con mejoramiento postinmunoterapia. 66% libres de convulsiones.	Quek et al., 2012 ¹⁵
Síndrome de West	916	Prednisolona Tetracosactide depot	Mejoría	Hancock et al., 2013 ⁷⁸
Epilepsia fármacorresistente	29	Metilprednisolona Inmunoglobulina Plasmaféresis Azatioprina Micofenolato	50% respondieron al primer tratamiento 45% no respondedores mejoraron luego de la administración de un segundo agente	Rüegg & Panzer et al., 2014 ⁷⁹

Tabla III. Tratamientos antiinflamatorios/inmunomoduladores en epilepsia: Evidencias clínicas.

neuroinflamación podría, en un futuro, permitir mejorar las indicaciones del tratamiento médico de estos pacientes^{48,81}.

CONCLUSIONES

La epilepsia es uno de los padecimientos neurológicos más prevalentes, causante de una morbilidad y mortalidad elevadas. Aunque existen varios tratamientos eficientes, las epilepsias fármacorresistentes siguen siendo frecuentes. La relevancia de la inflamación central y probablemente periférica en su patogenia es un hallazgo muy interesante, ya que la modulación de éstos podría permitir mejorar el pronóstico de este padecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con el financiamiento parcial del CONACYT (Proyecto Salud-2013-1-201448).

REFERENCIAS

- Banerjee, P.N., Filippi, D. & Allen Hauser, W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* **85**(1), 31-45 (2009).
- Kwan, P. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **51** (6), 1069-1077 (2010).
- Wiebe, S. & Jette, N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* **8** (12), 669-677 (2012).
- Kwan, P. & Brodie, M.J. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* **342**, 314-319 (2000).
- Al Sufiani, F. & Ang, L.C. Neuropathology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res. Treat.* Vol. 2012, article ID 624519 (2012).
- Vezzani, A. & Ruegg, S. The pivotal role of immunity and inflammatory processes in epilepsy is increasingly recognized: introduction. *Epilepsia*. **52 Suppl. 3**, 1-4 (2011).
- Vezzani, A., Friedman, A. & Dingledine, R.J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* **69**, 16-24 (2013).
- Marchi, N., Granata, T. & Janigro, D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci.* **37** (2), 55-65 (2014).
- Wang, H., Liu, S., Tang, Z. & Liu, J. Some cross-talks between immune cells and epilepsy should not be forgotten. *Neurol. Sci.* **35** (12), 1843-1849 (2014).
- Rasmussen, T., Olszewski, J. & Lloydsmith, D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* **8** (6), 435-445 (1958).
- Watson, R. *et al.* Alpha7 acetylcholine receptor antibodies in two patients with Rasmussen encephalitis. *Neurology* **65** (11), 1802-1804 (2005).
- Álvarez-Barón, E., Bien, C.G., Schramm, J., Elger, C.E., Becker, A.J. & Schoch, S. Autoantibodies to Munc18, cerebral plasmacells and B-lymphocytes in Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Res.* **80**(1), 93-97 (2008).
- Granata, T., Cross, H., Theodore, W. & Avanzini, G. Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia*. **52 Suppl. 3**, 5-11 (2011).
- Vincent, A., Bien, C.G., Irani, S.R. & Waters, P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges *Lancet Neurol.* **10** (8), 759-772 (2011b).
- Quek, A.M. *et al.* Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch. Neurol.* **69** (5), 582-593 (2012).
- Bien, C.G. *et al.* Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* **135** (Pt 5), 1622-1638 (2012).
- Varadkar, S. *et al.* Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* **13**(2): 195-205 (2014).
- Carvalho, K.S., Walleigh, D.J. & Legido, A. Generalized epilepsies: immunologic and inflammatory mechanisms. *Semin. Pediatr. Neurol.* **21** (3), 214-220 (2014).
- Bien, C.G. & Bauer, J. Autoimmune epilepsies. *Neurotherapeutics.* **11** (2), 311-318 (2014).
- Vincent, A. & Crino, P.B. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia* **52 Suppl. 3**, 12-17 (2011a).
- 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* **137** (1), 301-308 (2006).
- Aronica, E. & Gorter, J.A. Gene Expression Profile in Temporal Lobe Epilepsy. *The Neuroscientist: a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* **13** (2): 100-108 (2007).
- Ravizza, T., Gagliardi, B., Noé, F., Boer, K., Aronica, E. & Vezzani, A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease* **29** (1), 142-160 (2008).
- Choi, J. *et al.* Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *J. Neuroinflammation* **6**: **38**, (2009).
- Boer, K. *et al.* Gene expression analysis of tuberous sclerosis complex cortical tubers reveals increased expression of adhesion and inflammatory factors. *Brain Pathol.* **20** (4), 704-719 (2010).
- Lyer, A. *et al.* Evaluation of the innate and adaptive immunity in type I and type II focal cortical dysplasias. *Epilepsia* **51** (9), 1763-1773 (2010a).
- Lyer, A.M. *et al.* Tissue plasminogen activator and urokinase plasminogen activator in human epileptogenic pathologies. *Neuroscience* **167** (3), 929-945 (2010b).
- Zattoni, M. *et al.* Brain infiltration of leukocytes contributes to the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.* **31** (11), 4037-4050 (2011).
- Pernhorst, K. *et al.* TLR4, ATF-3 and IL8 inflammation mediator expression correlates with seizure frequency in human epileptic brain tissue. *Seizure* **22** (8), 675-678 (2013).
- Banati, R.B. Visualising Microglial Activation in Vivo. *Glia* **40** (2), 206-217 (2002).
- Kumar, A., Chugani, H.T., Luat, A., Asano, E. & Sood, S. Epilepsy surgery in a case of encephalitis: use of 11C-PK11195 positron emission tomography. *Pediatr. Neurol.* **38** (6), 439-442 (2008).
- Butler, T. *et al.* Imaging inflammation in a patient with epilepsy due to focal cortical dysplasia. *J. Neuroimaging* **23**(1), 129-131 (2013).
- Rogers, S.W. *et al.* Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*. 265 (5172):648-651 (1994).
- Hirsch, E. *et al.* Landau-Kleffner syndrome is not an eponymic badge of ignorance. *Epilepsy research* **70**, 239-247 (2006).
- Chattopadhyay, S. *et al.* An autoantibody inhibitory to glutamic acid decarboxylase in the neurodegenerative disorder Batten disease. *Hum. Mol. Genet.* **11** (12), 1421-1431 (2002).

36. De Simoni, M.G. *et al.* Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur. J. Neurosci.* **12** (7), 2623-2633 (2000).
37. Devinsky, O., Vezzani, A., Najjar, S., De Lanerolle, N.C. & Rogawski, M.A. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci.* **36** (3), 174-184 (2013).
38. Maroso, M., Balosso, S., Ravizza, T., Liu, J., Bianchi, M.E. & Vezzani, A. Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signalling in epilepsy: the importance of IL-1 β and high-mobility group box 1. *J. Intern. Med.* **270** (4), 319-326 (2011a).
39. Maroso, M. *et al.* Interleukin-1 β biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic activity in mice. *Neurotherapeutics* **8** (2), 304-315 (2011).
40. Ravizza, T. *et al.* The IL-1 β system in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neurobiol. Dis.* **24** (1), 128-143 (2006).
41. Vezzani, A. *et al.* Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97** (21), 11534-11539 (2000).
42. Vezzani, A., Balosso, S., Maroso, M., Zardoni, D., Noé, F. & Ravizza, T. ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1 β receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **11** (1), 43-50 (2010).
43. Gorter, J.A., van Vliet, E.A. & Aronica, E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav.* **49**, 13-16 (2015).
44. VanVliet, E.A., Aronica, E. & Gorter, J.A. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin. Cell. Dev. Biol.* **38**, 26-34 (2015).
45. Bell, M.D. & Perry, V.H. Adhesion molecule expression on murine cerebral endothelium following the injection of a proinflammatory agent or during acute neuronal degeneration. *J. Neurocytol.* **24** (9), 695-710 (1995).
46. Librizzi, L., Regondi, M.C., Pastori, C., Frigerio, S., Frassoni, C. & de Curtis, M. Expression of adhesion factors induced by epileptiform activity in the endothelium of the isolated guinea pig brain *in vitro*. *Epilepsia* **48** (4), 743-751 (2007).
47. Fabene, P.F. *et al.* A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat. Med.* **14** (12), 1377-1383 (2008).
48. Aronica, E. & Crino, P.B. Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia* **52** Suppl. 3, 26-32 (2011).
49. Balter-Seri, J., Yuhas, Y., Weizman, A., Nofech-Mozes, Y., Kaminsky, E. & Ashkenazi, S. Role of nitric oxide in the enhancement of pentylenetetrazole-induced seizures caused by *Shigella dysenteriae*. *Infect. Immun.* **67** (12), 6364-6368 (1999).
50. Sayyah, M., Javad-Pour, M. & Ghazi-Khansari, M. The bacterial endotoxin lipopolysaccharide enhances seizure susceptibility in mice: involvement of proinflammatory factors: nitric oxide and prostaglandins. *Neuroscience*. **122** (4), 1073-1080 (2003).
51. Yuhas, Y., Weizman, A., Vanichkin, A. & Ashkenazi, S. Involvement of prostaglandins in an animal model of *Shigella*-related seizures. *J. Neuroimmunol.* **168** (1-2), 34-39 (2005).
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
52. Ho, Y.H., Lin, Y.T., Wu, C.W., Chao, Y.M., Chang, A.Y. & Chan, J.Y. Peripheral inflammation increases seizure susceptibility via the induction of neuroinflammation and oxidative stress in the hippocampus. *J. Biomed. Sci.* **24**, 22-46 (2015).
53. Riazi, K., Galic, M.A., Kuzmiski, J.B., Ho, W., Sharkey, K.A. & Pittman, Q.J. Microglial activation and TNF α production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105** (44), 17151-17156 (2008).
54. Nowak, M. *et al.* Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav. Immun.* **25** (3), 423-428 (2011).
55. Shihara, T., Miyashita, M., Yoshizumi, M., Watanabe, M., Yamada, Y. & Kato, M. Peripheral lymphocyte subset and serum cytokine profiles of patients with West syndrome. *Brain Dev.* **32** (9), 695-702 (2010).
56. Li, C., Ma, W.N. & Wang, H. Changes of regulatory T cells in the peripheral blood of children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi* **13** (11), 889-892 (2011).
57. Stępień, K., Tomaszewski, M., Tomaszewska, J. & Czuczwar, S. The multidrug transporter P-glycoprotein in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Pharmacological Reports* **64**(5), 1011-1019 (2012).
58. Moazzami, K., Emamzadeh-Fard, S. & Shabani, M. Anticonvulsive effect of atorvastatin on pentylenetetrazole-induced seizures in mice: the role of nitric oxide pathway. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **27**, 387-392 (2013).
59. Santiago-Rodríguez, E., Alonso-Vanegas, M., Cárdenas-Morales, L., Harmony, T., Bernardino, M. & Fernández-Bouzas, A. Effects of two different cycles of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges. *Seizure J. Br. Epilepsy Assoc.* **15**, 615-620 (2006).
60. Aalbers, M., Vles, J., Klinkenberg, S., Hoogland, G., Majoie, M. & Rijkers, K. Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy. *Exp. Neurol.* **230**, 167-175 (2011).
61. Kaya, M. *et al.* Vagus nerve stimulation inhibits seizure activity and protects blood-brain barrier integrity in kindled rats with cortical dysplasia. *Life Sci.* **92**, 289-297 (2013).
62. Borovikova, L.V. *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* **405**, 458-462 (2000).
63. Yamakawa, K. *et al.* Electrical Vagus Nerve Stimulation Attenuates Systemic Inflammation and Improves Survival in a Rat Heatstroke Model. *PLoS One* **8** (2), e56728 (2013).
64. Kunz, T. & Oliw, E.H. The selective cyclooxygenase 2 inhibitor rofecoxib reduces kainate-induced cell death in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* **13** (3), 569-575 (2001).
65. Kovács, Z., Dobolyi, A., Juhász, G. & Kékesi, K.A. Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats. *Brain Res. Bull.* **104**, 7-18 (2014).
66. Jiang, J., Yang, M.S., Quan, Y., Gueorguieva, P., Ganesh, T. & Dingledine, R. Therapeutic window for cyclooxygenase-2 related anti-inflammatory therapy after status epilepticus. *Neurobiol. Dis.* **76**, 126-136 (2015).
67. Citraro, R., Leo, A., Marra, R., De Sarro, G. & Russo, E. Antiepileptogenic effects of the selective COX-2 inhibitor etoricoxib, on the development of spontaneous absence seizures in WAG/Rij rats. *Brain Res. Bull.* **113**, 1-7 (2015).
68. Dhir, A., Naidu, P. & Kulkarni, S. Effect of cyclooxygenase (COX-2) inhibitors in various animal models (bicuculline, picrotoxin, maximal electroshock convulsions) of epilepsy with possible mechanism of action. *Indian J. Exp. Biol.* **44**(4): 286-291.
69. Wang, N. *et al.* Minocycline inhibits brain inflammation and attenuates spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Neuroscience* **287**, 144-156 (2015).
70. Gouveia, T.L. *et al.* Lovastatin decreases the synthesis of inflammatory mediators during epileptogenesis in the hippocampus

- ofrats submitted to pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsy Behav.* **36**, 68-73 (2014).
71. Melvin, J.J. & Huntley Hardison, H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. *Semin. Pediatr. Neurol.* **21** (3), 232-237 (2014).
72. Özkara, Ç. & Vigeveno, F. Immuno- and antiinflammatory therapies in epileptic disorders. *Epilepsia.* **52 Suppl. 3**, 45-51 (2011).
73. Van Rijckevorsel-Harmant, K., Delire, M., Schmitz-Moorman, W. & Wieser, H.G. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose-finding clinical study. *Int. J. Clin. Lab. Res.* **24** (3), 162-166 (1994).
74. Grosso, S., Farnetani, M., Mostardini, R., Cordelli, D., Berardi, R. & Balestri, P. A comparative study of hydrocortisone versus deflazacort in drug-resistant epilepsy of childhood. *Epilepsy Res.* **81** (1), 80-85 (2008).
75. Buzatu, M., Bulteau, C., Altuzarra, C., Dulac, O. & Van Bogaert, P. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* **50 Suppl. 7**, 68-72 (2009).
76. Mikati, M.A., Kurdi, R., El-Khoury, Z., Rahi, A. & Raad, W. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. *Epilepsy Behav.* **17** (1), 90-94 (2010).
77. D'Ambrosio, R., Eastman, C., Fattore, C. & Perucca, E. Novel Frontiers in Epilepsy Treatments: Preventing Epileptogenesis by Targeting Inflammation. *Expert. Rev. Neurother.* **13** (6), 615-625 (2013).
78. Hancock, E.C., Osborne, J.P. & Edwards, S.W. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst. Rev.* **5** (6), CD001770 (2013).
79. Rüegg, S. & Panzer, J. Immunoterapia para la epilepsia farmacoresistente *Neurology* **82**, 1572-1573 (2014).
80. Rojas, A. et al. Cyclooxygenase-2 in epilepsy. *Epilepsia* **55**(1), 17-25 (2013).
81. Hegde, M. & Lowenstein, D.H. The search for circulating epilepsy biomarkers. *Biomark Med.* **8** (3), 413-427 (2014).