

- [29] Kasteleijn-Nolst Trenate DG, Zinnie CD, Harding GF. Photic stimulation: standardization of screening methods. *Epilepsia*, 1999, 40 (Suppl 4): 75-79.
- [30] Fernández-de-Las-Peñas, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain*, 2010, 11 (2): 97-104.
- [31] Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, et al. Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain*, 2011, 12 (3): 289-294.

mTOR 信号通路与癫痫

林堃 综述 林元相,康德智 审校

福建医科大学附属第一医院神经外科,福建省福州市 350005

摘要:越来越多的证据表明哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路在癫痫的发病机制中扮演了重要角色。本文通过综述 mTOR 信号通路参与蛋白质合成、细胞凋亡、自噬、胶质增生、炎症、突触可塑性等病理生理过程,阐述 mTOR 信号通路致病的可能分子机制。从遗传性疾病如 TSC、PMSE,散发性疾病 FCD、GG 到获得性癫痫 mTOR 信号通路均异常激活,从另一个方面提示 mTOR 信号通路参与了癫痫的发病。然而,mTOR 信号通路与癫痫的研究还处在初步阶段,有待于进一步的探讨。

关键词:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;癫痫;雷帕霉素;结节性硬化症;皮质发育畸形;PMSE

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycins, mTORs)是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。mTOR 有多种激活途经,其中最主要的途经是由生长因子及其超家族诱导的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,激活的 AKT 通过抑制 TSC1/TSC2 复合物活性解除其对 mTOR 的抑制作用导致 mTOR 激活^[1,2]。细胞能量缺乏时,5'-AMP 激活性蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)被上游的 LKB1/STRADA/MO25 复合物激活,抑制 mTOR 的活性^[1,2]。此外缺氧、氨基酸水平、DNA 损伤等多种生理、病理因素都可激活或抑制 mTOR^[1,2]。mTOR 通过形成 mTORC1 与 mTORC2 两种功能性复合物产生复杂的生物学效应。下面我们对可能与致病有关的 mTOR 下游生物学效应进行综述。对 mTOR 信号通路异常激活的癫痫疾病谱亦进行了总结。

1 mTOR 信号通路致病的分子机制

1.1 蛋白质合成与 mTOR 信号通路

mTORC1 通过磷酸化真核生物翻译起始因子 4E 结合蛋白-1(eukaryotic translation initiation factor-4E-binding protein-1s, eIF4EBP1s)和 p70 核糖体蛋白 s6 激酶(p70 ribosomal protein S6 kinases, p70S6Ks)促进蛋白质的合成。磷酸化后 4EBP1 与真核生物翻译起始因子 4E(eukaryotic translation initiation factor-4Es, eIF4Es)的亲和力下降,eIF4E 被释放并与其它起始因子形成复合物从而促进蛋白质翻译的起始。mTORC1 有助于 mRNA 5'端非翻译区的具有广泛二级结构或者是缺乏内源性核糖体进入位点 mRNA 的翻译^[3],如原癌基因(c-Myc)、细胞周期蛋白 D1 和鸟氨酸脱羧酶。mTORC1 也增加许多 5'端非翻译区具有相对短的、富含嘧啶的 mRNA 的翻译,这类 mRNA 所翻译出来的蛋白大部分与翻译机制有关。mTORC1 亦通过磷酸化 p70S6K,进而磷酸化 SKAR(S6K1

基金项目:福建省自然科学基金(2011J01164、C1110099);福建省高校新世纪优秀人才支持计划(NCETFJ-0702)

收稿日期:2011-08-02;**修回日期:**2011-11-22

作者简介:林堃(1984-),男,医师,在读硕士,主要从事癫痫外科的临床基础研究。

通讯作者:林元相(1967-),男,副教授,医学博士,主要从事脑血管病、功能性神经外科的临床基础研究。E-mail:lyx99070@163.com。

aly/REF-like target)、程序性细胞死亡蛋白-4 (programmed cell death 4s, PDCD4s)、真核生物延长因子-2 相关激酶 (eukaryotic elongation factor 2 kinases, eEF-2Ks)、真核生物翻译起始因子 4B (eukaryotic translation initiation factor-4Bs, eIF4Bs) 和核糖体蛋白 S6 来促进蛋白合成^[3]。

目前 mTOR 介导蛋白质合成已较为肯定, 下一步应探讨 mTOR 所介导合成的蛋白的具体蛋白谱, 特别是可以直接导致癫痫发作的离子通道蛋白。目前有文献报道 AMPAR、Kv1.1 电压门控钾离子通道蛋白的表达与 mTOR 有关^[4,5], 但具体机制尚不清楚。

1.2 凋亡与 mTOR 信号通路

抑制 mTOR 可导致凋亡信号调节蛋白激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 激活, 并与一种受 mTOR 调控的自噬分子 FIP200 (focal adhesion kinase interacting protein of 200 KD) 相互作用促进凋亡。在红藻氨酸诱导的癫痫模型中 TNF- α 表达增加, 并在黑色素瘤细胞株证实 TNF- α 的表达受 mTORC2 调控^[6]。抑制性 T 细胞 2 (TSC2) 促进促凋亡分子 Bad 磷酸化导致凋亡。在颞叶癫痫患者中, 多种凋亡相关分子表达水平高于对照组^[7]。这表明 mTOR 可能介导了癫痫的细胞凋亡。

1.3 自噬与 mTOR 信号通路

mTORC1 负性调控自噬, 在前自噬泡形成中起重要作用的 ULK1 (unc-5-like kinase 1 = ATG1)/mATG13 (mammalian autophagy related protein 13)/FIP200 (focal adhesion kinase interacting protein of 200 KD) 复合物是 mTORC1 的底物^[8]。mTORC1 磷酸化 ULK1 和 Atg13, 中度抑制 ULK1 的激酶活性, 但不影响与 Atg13 和 FIP200 的结合^[8]。红藻氨酸或者是匹罗卡品注射后自噬特异性标志物微管相关蛋白轻链 3-II (microtubule-associated protein light chain 3-II, LC3-II) 总量明显增加^[9]。但是, 在癫痫动物模型和癫痫临床标本中 mTOR 是否介导自噬有待于进一步观察。

1.4 炎症与 mTOR 信号通路

临床及动物实验表明致病区 IL- β 、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的表达水平明显增高^[10]。虽然目前还没有炎症因子激活 mTOR 的直接证据, 有文献认为 mTOR 通路参与了细胞因子依赖的小胶质细胞的激活^[11]。激活 mTOR 抑制促炎症因子如 TNF- α 和 IL-6 的释放, 并通过核因子 κ B (nuclear factor-

κ Bs, NF- κ Bs) 和信号转导和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3s, STAT3s) 促进抗炎因子 IL-10 的释放。另外, 一种重要的炎症调节因子——磷酸脂酸 (phosphatidic acids, PAs) 可激活 mTOR 信号通路^[12]。

1.5 胶质增生与 mTOR 信号通路

胶质增生是致病损伤如颅脑创伤、感染、兴奋毒性损伤引起的常见现象^[13]。增生的胶质细胞对谷氨酸及钾离子吸收减少导致癫痫发作^[10]。特异性敲除星形胶质细胞 TSC2 基因大鼠表现为胶质增生, 癫痫发作, 星形胶质细胞对钾离子及谷氨酸吸收下降^[14]。mTOR 下游效应分子 STAT3 在红藻氨酸诱导的大鼠癫痫模型海马区反应性星形胶质细胞异常激活^[15]。

1.6 突触可塑性与 mTOR 信号通路

突触可塑性可能是癫痫灶形成过程的一个主要特征, 影响癫痫的形成及维持。研究表明 mTOR 信号通路介导合成的蛋白质参与了长时程及短时程突触可塑性的形成^[1]。雷帕霉素能够阻断海马 CA1 区神经元 NMDA 受体介导的长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 的诱导与维持^[16]。在原生神经元培养中短时程谷氨酸刺激以 NMDAR 和钙调素激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase II, CaMKII) 的方式激活 mTOR, 而持续刺激抑制 mTOR^[17]。虽然 AMPA 受体介导的突触传递与 mTOR 无关, 但是 AMPA 受体亚基 (GluR1 和 GluR2) 的合成依赖 mTOR^[18]。mTOR 信号通路参与代谢型谷氨酸受体 (Metabotropic glutamate receptor, mGluR) 介导的突触可塑性。在 mGluR 依赖的突触可塑性机制中, Homer 1a 与 mGluR1 结合 β 通过 PI3K 增强子 (PI3K enhancers, PIKEs) 激活 PI3K/mTOR 信号通路。Homer 1b/c 与 mGluR5 结合 β 通过胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERKs) 激活 S6K^[19]。在癫痫持续状态动物模型中 mGluR5 和 Homer 蛋白水平下降, 降低了 mGluR 依赖的长时程抑制 (long-term depression, LTD)^[20]。

2 mTOR 信号通路异常激活的癫痫疾病谱

2.1 结节性硬化症与 mTOR 信号通路异常激活

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种常染色体显性遗传性疾病, 大约 80% ~ 90% 的 TSC 患者具有癫痫, 且常为难治性癫痫^[21]。TSC 涉及 TSC1 和/或 TSC2 基因突变, TSC1/TSC2

突变对 mTOR 的抑制作用减弱,导致 mTOR 的异常激活,是目前研究 mTOR 信号通路异常激活与癫痫关系的遗传性疾病模型。TSC 的许多组织学特征使其具有高兴奋性,包括轴突树突走向和形态异常、胶质增生、抑制性 GABA 受体降低、兴奋性谷氨酸 NMDA 受体增加等^[21]。这些组织学特征可能都是 mTOR 异常激活的结果,可以认为 mTOR 在树突形态发生、轴突生长、细胞增殖、甚至是神经递质受体表达方面扮演了重要角色。

在 TSC 动物模型中,抑制 mTOR 信号通路可以阻滞甚至逆转模型可能与致病有关的异常改变^[23]。星形胶质细胞 TSC 基因敲除大鼠可出现典型的癫痫发作^[14]。癫痫发作前早期雷帕霉素治疗可抑制 mTOR 信号通路从而抑制接下来的癫痫发作,癫痫发作后晚期雷帕霉素治疗只能降低癫痫发作频率^[23]。雷帕霉素治疗终止后,异常神经表型在终止治疗后的几周后重新出现,包括组织学异常及癫痫发作^[23]。临床前期试验亦表明雷帕霉素治疗可以降低 TSC 患者癫痫发作频率^[24]。与传统抗癫痫药物相反,有证据表明雷帕霉素对神经元兴奋性没有直接的影响^[25],而是通过抑制 mTOR 信号通路发挥抗癫痫作用^[23]。

2.2 PMSE 与 mTOR 信号通路异常激活

羊水过多、巨颅、症状性癫痫综合征 (polyhydramnios, megalencephaly, and symptomatic epileps syndrome, PMSE) 是一种由 STRADA (STE20-related kinase adaptor α) 基因纯合性缺失引起的人类罕见的常染色体隐性遗传性疾病,以巨颅、颅面畸形、肌无力、认知损害、难治性癫痫为特征。Orlova 等^[26]在对 PMSE 患者脑组织标本的研究发现巨细胞 (cytomegaly) 及神经元异位 (neuronal heterotopia) 并证实 LKB1 在细胞核异常聚集, mTORC1 信号通路异常激活,同时认为 mTORC1 信号通路异常激活与 PMSE 病人巨细胞 (cytomegaly) 有关,与神经元异位 (neuronal heterotopia) 无关。

2.3 其它肿瘤综合征或皮质发育畸形相关性难治癫痫与 mTOR 信号通路异常激活

TSC 与其它的皮质发育畸形,包括局灶性皮质发育不良 II B 型 (focal cortical dysplasia type IIb) 和神经节细胞瘤 (ganglioglioma, GG) 在组织病理上具有一定的相似性^[22],且均为难治性癫痫的常见原因。据文献报道 FCD II B 的气球细胞 (balloon cells, BCs) 和形态异常神经元 (dysmorphic neurons,

DNs) mTOR 信号通路异常激活^[27, 28],但其异常激活的机制不同于 TSC。生长因子及其超家族与相应的受体如成纤维生长因子-2 (fibroblast growth factor-2, fgf-2)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)、神经营养蛋白 (neurotrophin) 及其相应受体的表达增加^[29-31]可能是 FCD II B 病灶 PI3K-AKT-mTOR 信号通路异常激活的机制。对神经节细胞瘤手术标本的研究中发现神经节细胞瘤特征性细胞非典型神经节细胞 (atypical ganglion cells, AGCs) 上 mTOR 信号通路亦异常激活^[32]。

由于皮质发育畸形的病因尚不完全清楚,目前还没有一种动物模型可以完全模拟皮质发育畸形。磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 是 mTOR 上游的一种肿瘤抑制因子,抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。PTEN 基因突变导致该信号通路的异常激活。神经元 PTEN 基因敲除大鼠在一定程度可以模拟皮质发育畸形^[33]。短期雷帕霉素治疗可以抑制该动物模型 mTOR 信号通路异常激活,逆转神经元肥大,减少脑电图上的癫痫波,几乎完全消除癫痫发作^[33]。在另一种条件性敲除大鼠皮质及海马神经元 PTEN 动物模型中,雷帕霉素治疗可以改善巨颅畸形、癫痫发作、细胞肥大、自闭症等症状^[34]。目前尚无雷帕霉素治疗皮质发育畸形及神经节细胞瘤相关性难治性癫痫病人报道。

2.4 脑损伤所致的获得性癫痫动物模型与 mTOR 信号通路异常激活

获得性癫痫 (acquired epilepsy) 指原发性脑损伤如脑外伤、脑卒中、一段时间的癫痫持续状态等引起的自发性的、反复的癫痫发作。在原发性脑损伤与第一次临床出现自发性癫痫发作之间,针对原发性颅脑损伤常产生神经递质受体、离子通道、细胞凋亡/自噬、氧化应急、轴突芽生、神经发生等异常改变,并最终导致癫痫发作。

最近的研究表明海藻氨酸诱导的大鼠癫痫模型中 mTOR 信号通路呈短暂的双相异常激活:急性期表现为癫痫持续状态发生后立即发生的持续数小时的新皮质和海马 mTOR 信号通路的异常激活^[35]。2 d 后,只在海马可观察到第二次的,持续时间更长的 mTOR 信号通路的异常激活,持续约数周,这些改变似乎与晚期海马致病有关^[35]。在海藻氨酸诱导癫痫持续状态前 3 d 予雷帕霉素预处理可以阻断双相期 mTOR 的异常激活,降低自发性

癫痫的发生频率,并减少神经元死亡、神经发生、苔藓纤维发芽。海藻氨酸诱导癫痫持续状态后第 1 天予雷帕霉素处理,可以阻断晚期 mTOR 的激活,减少苔藓纤维发芽和自发性癫痫的发生,但对神经元死亡和神经发生没有影响^[35]。

在其它脑损伤引起的获得性癫痫研究中,初步研究表明 mTOR 异常激活可能参与了新生儿缺血缺氧引起的获得性癫痫的发生发展^[36]。mTOR 信号通路在大鼠颅脑外伤模型中异常激活,雷帕霉素对大鼠颅脑外伤模型具有神经保护作用^[37],但雷帕霉素是否可以预防外伤性癫痫的发生发展目前未见相关文献报道。有文献报道姜黄素可以减缓外伤性癫痫的发生发展^[38],可能与其是一种潜在的 mTOR 抑制剂有关^[39]。

3 小结及展望

根据目前已有的研究结果,mTOR 信号通路参与了细胞凋亡、吞噬、胶质增生、突触可塑性、神经递质受体、离子通道、轴突芽生等与癫痫有关的多种分子水平、细胞水平的病理改变;从遗传性疾病如 TSC、PMSE,散发性疾病 FCD、GG 到获得性癫痫 mTOR 信号通路均异常激活,雷帕霉素抑制 mTOR 信号通路可在一定程度抑制癫痫发作,甚至逆转病理改变,我们有理由相信 mTOR 信号通路与癫痫相关,对 mTOR 信号通路与癫痫关系值得进一步的深入探讨。一方面,我们应该进一步探讨是否存在其它类型的癫痫亦涉及 mTOR 信号通路异常激活,明确多大癫痫疾病谱涉及 mTOR 信号通路的异常激活;另一方面,mTOR 信号通路与癫痫的研究还处在初步阶段,mTOR 信号通路参与细胞凋亡、吞噬、胶质增生、突触可塑性等各种病理改变的分子机制都还不太清楚,尚缺乏 mTOR 的下游效应分子直接导致癫痫的证据,这些都有待于基础实验进一步探讨。其中 mTOR 与目前已知的能直接导致癫痫发作的分子如谷氨酸受体、离子通道之间的关系最值得期待;再次,大部分癫痫相关性疾病 mTOR 信号通路异常激活的原因尚不清楚,进一步探讨这些疾病 mTOR 异常激活的机制有利于个体化预防和治疗。

参 考 文 献

- [1] Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 310-322.
- [2] Hoeffler CA, Klann E. mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci*, 2010, 33(2): 67-75.
- [3] Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(5): 307-318.
- [4] Wang Y, Barbaro MF, Baraban SC. A role for the mTOR pathway in surface expression of AMPA receptors. *Neurosci Lett*, 2006, 401(1-2): 35-39.
- [5] Raab-Graham KF, Haddick PC, Jan YN, et al. Activity- and mTOR-dependent suppression of Kv1.1 channel mRNA translation in dendrites. *Science*, 2006, 314(5796): 144-148.
- [6] Wang P, Yang X, Wu P, et al. GM3 signals regulating TNF- α expression are mediated by RICTOR and Arhgdib in mouse melanoma B16 cells. *Oncology*, 2007(5-6), 73: 430-438.
- [7] Yamamoto A, Schindler CK, Murphy BM, et al. Evidence of tumor necrosis factor receptor 1 signaling in human temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*, 2006, 202(2): 410-420.
- [8] Ganley IG, Lam du H, Wang J, et al. ULK1, ATG13, FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. *J Biol Chem*, 2009, 284(18): 12297-12305.
- [9] Cao L, Xu J, Lin Y, et al. Autophagy is unregulated in rats with SE and partly inhibited by Vitamin E. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(4): 949-953.
- [10] Binder DK, Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy. *Glia*, 2006, 54(5): 358-368.
- [11] Dello Russo C, Lisi L, Tringali G, et al. Involvement of Mtor kinase in Cytokine dependent microglial activation and cell proliferation. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(9): 1242-1251.
- [12] Foster DA. Phosphatidic acid signaling to mTOR: signals for the survival of human cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(9): 949-955.
- [13] Ortinski PI, Dong J, Mungenast A, et al. Selective induction of astrocytic gliosis generates deficits in neuronal inhibition. *Nat Neurosci*, 2010, 13(5): 584-591.
- [14] Wong M, Ess KC, Uhlmann EJ, et al. Impaired glial glutamate transport in a mouse tuberous sclerosis epilepsy model. *Ann Neurol*, 2003, 54(2): 251-256.
- [15] Choi JS, Kim SY, Park HJ, et al. Upregulation of gp130 and differential activation of STAT and p42/44 MAPK in the rat hippocampus following kainic acid-induced seizures. *Mol Brain Res*, 2003, 119(1): 10-18.
- [16] Vickers CA, Dickson KS, Wyllie DJ. Induction and maintenance of late-phase long-term potentiation in isolated dendrites of rat hippocampal CA1 pyramidal neurones. *J Physiol*

- ol, 2005, 568 (Pt 3) : 803-813.
- [17] Lenz G, Avruch J. Glutamatergic regulation of the p70S6 kinase in primary mouse neurons. *J Biol Chem*, 2005, 280 (46) : 38121-38124.
 - [18] Slipczuk L, Bekinshtein P, Katche C, et al. BDNF activates mTOR to regulate GluR1 expression required for memory formation. *PLoS One*, 2009, 4 (6) : e6007.
 - [19] Mao L, Yang L, Tang Q, et al. The scaffold protein Homer1b/c links metabotropic glutamate receptor 5 to extracellular signal-regulated protein kinase cascades in neurons. *J Neurosci*, 2005, 25 (10) : 2741-2752.
 - [20] Kirschstein T, Bauer M, Müller L, et al. Loss of metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression via downregulation of mGluR5 after SE. *J Neurosci*, 2007, 27 (29) : 7696-7704.
 - [21] Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*, 2007, 48 (4) : 617-630.
 - [22] Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development involving abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*, 2008, 49 (1) : 8-21.
 - [23] Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, et al. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. *J Neurosci*, 2008, 28 (21) : 5422-5432.
 - [24] Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*, 2006, 59 (3) : 490-498.
 - [25] Ruegg S, Baybis M, Juul H, et al. Effects of rapamycin on gene expression, morphology, and electrophysiological properties of rat hippocampal neurons. *Epilepsy Res*, 2007 (2-3) , 77 : 85-92.
 - [26] Orlova KA, Parker WE, Heuer GG, et al. STRADalpha deficiency results in aberrant mTORC1 signaling during corticogenesis in humans and mice. *J Clin Invest*, 2010, 120 (5) : 1591-1602.
 - [27] Ljungberg MC, Bhattacharjee MB, Lu Y, et al. Activation of mammalian target of rapamycin in cytomegalic neurons of human cortical dysplasia. *Ann Neurol*, 2006, 60 (4) : 420-429.
 - [28] Schick V, Majores M, Engels G, et al. Differential Pi3K-pathway activation in cortical tubers and focal cortical dysplasias with balloon cells. *Brain Pathol*, 2007, 17 (2) : 165-173.
 - [29] Ueda M, Sugiura C, Ohno K, et al. Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor-2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neuropathology*, 2011, 31 (6) : 589-598.
 - [30] Boer K, Troost D, Spliet WG, et al. Cellular distribution of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and B (VEGFB) and VEGF receptors 1 and 2 in focal cortical dysplasia type IIB. *Acta Neuropathol*, 2008, 115 (6) : 683-696.
 - [31] Heinrich C, Lahtinen S, Suzuki F, et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2011, 42 (1) : 35-47.
 - [32] Boer K, Troost D, Timmermans W, et al. Pi3K-mTOR signaling and AMOG expression in epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Brain Pathol*, 2010, 20 (1) : 234-244.
 - [33] Ljungberg MC, Sunnen CN, Lugo JN, et al. Rapamycin suppresses seizures and neuronal hypertrophy in a mouse model of cortical dysplasia. *Dis Model Mech*, 2009, 2 (7-8) : 389-398.
 - [34] Zhou J, Blundell J, Ogawa S, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice. *J Neurosci*, 2009, 29 (6) : 1773-1783.
 - [35] 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 (21) : 6964-6972.
 - [36] Zhou X, Lan VJ, Fitzgerald E, et al. Seizure induced up-regulation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in the developing non-TSC rat brain. *Epilepsia*, 2008, 49 (Suppl 7) : 325.
 - [37] Erlich S, Alexandrovich A, Shohami E, et al. Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*, 2007, 26 (1) : 86-93.
 - [38] Jyoti A, Sethi P, Sharma D. Curcumin protects against electrobehavioral progression of seizures in the iron-induced experimental model of epileptogenesis. *Epilepsy Behav*, 2009, 14 (2) : 300-308.
 - [39] Beevers CS, Chen L, Liu L, et al. Curcumin disrupts the mammalian target of rapamycin-raptor complex. *Cancer Res*, 2009, 69 (3) : 1000-1008.