

Regulación de la Excitabilidad Neuronal y Epileptogénesis. Parte I

Regulation on Neuronal Excitability and Epileptogenesis. Part 1

Jorge A. Ure¹, Mónica B. Perassolo¹

¹Hospital Borda, Buenos Aires, Argentina.

Autor de correspondencia: Jorge A. Ure; jorgeure@hotmail.com. Hospital Borda, Buenos Aires, Argentina.

Review

Received: 05-08-2025

Accepted: 25-09-2025

Published: 04-10-2025

RESUMEN

Describir el recorrido intracelular de señales potencialmente epileptógenas a partir del estudio de los receptores metabólicos de glutamato (mGluRs). Se realizó una revisión narrativa de la literatura, basados en que los receptores acoplados a proteínas G juegan roles críticos en la modulación de la excitabilidad neuronal. El resultado neto es la potenciación de las corrientes de NMDAR. Destacamos tres hechos desafiantes: 1) Reducción en la expresión de la proteína interactuante en el terminal 1 (GIPC1) tanto en pacientes con TLE como en ratones con epilepsia inducida por KA. Además, GIPC1 se colocalizó con mGluR7 y su sobreexpresión contrarrestó la epileptogénesis a través de la *up-regulation* de mGluR7. 2) La *up-regulation* positiva de Homer 1a postsináptico podría proteger contra el daño neuronal al reducir el nivel de la kinasa fosforilada regulada por señales extracelulares (ERK) y luego controlar las crisis y prevenir la epileptogénesis. 3) En ratas kindled, la sobreexpresión del neuropéptido Y (NPY) actúa como un factor protector. Se ha identificado que el neuropéptido Y se sintetiza en neuronas GABAérgicas y actúa como neurotransmisor durante la comunicación celular expresado en interneuronas. Señalamos tres objetivos promisorios para el desarrollo de nuevas drogas antiepilépticas, solas o en combinación sinérgica. Además, las proteínas descendentes de mGluRs como las de las vías ERK/MAPK, mTOR, PLC, PKC y CaM pueden también ser objetivos terapéuticos prometedores.

Palabras claves: Epileptogénesis, Receptores Glutamatérgicos, Vías de Señalización Intracelular.

ABSTRACT

The intracellular pathways of potentially epileptogenic signals were described through the study of metabotropic glutamate receptors (mGluRs). A narrative review of the literature was conducted, based on evidence that G-protein-coupled receptors play critical roles in modulating neuronal excitability. The net effect is the potentiation of NMDAR currents. Three challenging findings are highlighted: 1) A reduction in the expression of GIPC1 (GAIP-interacting protein, C terminus) was observed in both patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and in mice with kainic acid-induced epilepsy. Moreover, GIPC1 was found to colocalize with mGluR7, and its overexpression counteracted epileptogenesis through the upregulation of mGluR7; 2) Positive upregulation of postsynaptic Homer 1a may protect against neuronal damage by reducing levels of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (ERK), thereby controlling seizures and preventing epileptogenesis; and 3) In kindled rats, overexpression of neuropeptide Y (NPY) acted as a protective factor. NPY has been identified as being synthesized in GABAergic neurons and functions as a neurotransmitter expressed in interneurons during cellular communication. These findings point to three promising targets for the development of new antiepileptic drugs, whether as monotherapies or in synergistic combinations. In addition, downstream proteins of mGluRs, such as those involved in the ERK/MAPK, mTOR, PLC, PKC, and CaM pathways, may also represent valuable therapeutic targets.

Keywords: Epileptogenesis, Glutamate Receptors, Intracellular Signaling Pathways.

Introducción

La epilepsia es un conjunto de trastornos más que una única enfermedad. Afecta a aproximadamente una de cada 200 personas y puede durar toda la vida de una persona. El paciente epiléptico es vulnerable a dificultades económicas, sociales y legales y puede experimentar problemas psicológicos profundos. El objetivo del manejo de la epilepsia es prevenir las descargas y evitar su propagación. Esta revisión narrativa es una actualización sobre la regulación que ejercen los mGluRs sobre la excitabilidad neuronal y glial en relación con la epileptogénesis y posibles objetivos para diseñar nuevos fármacos antiepilépticos.

El plan del artículo sigue los siguientes tópicos:

Parte I. 1) Introducción, 2) Canales iónicos, 3) Receptores de glutamato, 4) Receptores metabotrópicos de glutamato, 5) Expresión diferencial de los receptores metabotrópicos de glutamato, 6) Desarrollo de inhibidores farmacológicos de mGluRI, 7) Promesa terapéutica de los antagonistas de mGluRI y 8) Promesa terapéutica de los agonistas de mGluRII-III.

Canales iónicos

Los canales iónicos son proteínas de membrana que forman poros y permiten el paso de iones a través del poro del canal. Sus funciones incluyen establecer un potencial de membrana en reposo (1), dar forma a los potenciales de acción y otras señales eléctricas al regular el flujo de iones a través de la membrana celular y controlar el flujo de iones. Los canales iónicos están presentes en las membranas de todas las células (2). Los canales iónicos son una de las dos clases de proteínas ionofóricas, la otra son los transportadores de iones (3) (Figura 1).

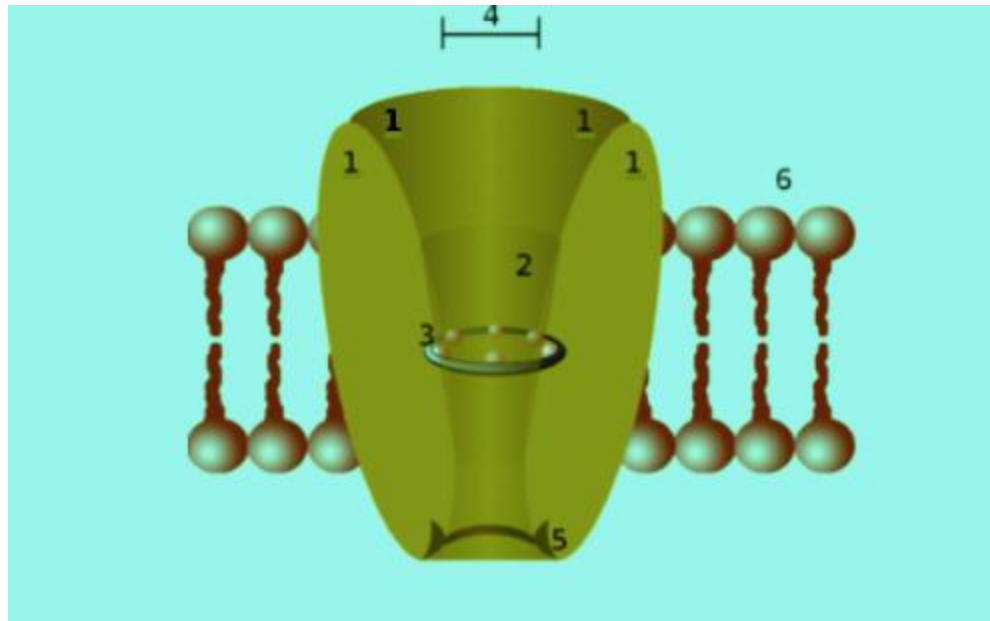


Figura 1. Estructura de transportadores iónicos. 1. Estructura tetramérica del canal. 2. Atrio externo. 3. Filtro selectivo. 4. Diámetro del filtro selectivo. 5. Sitio de la fosforilación. 6. Membrana celular.

Hay dos características distintivas de los canales iónicos que los diferencian de otros tipos de proteínas transportadoras de iones:

1. La tasa de transporte de iones a través del canal es muy alta (a menudo 10^6 iones por segundo o más).
2. Los iones pasan a través de los canales siguiendo su gradiente electroquímico, que es una función de la concentración de iones y el potencial de membrana, "cuesta abajo", sin la entrada (o ayuda) de energía metabólica (por ejemplo, ATP, mecanismos de co-transporte o mecanismos de transporte activo).

Receptores de glutamato

El glutamato juega un papel en la neurotransmisión excitatoria tanto pre- como postsináptica, lo que resulta en una hiperactividad celular y de red subyacente a la ictogénesis y la epileptogénesis.

Los receptores de glutamato pueden ser receptores ionotrópicos (canales iónicos dependientes de ligando transmembrana) o receptores metabotrópicos (activando segundos mensajeros), que afectan la liberación presináptica de glutamato y modulan indirectamente a los receptores ionotrópicos (Figura 2).

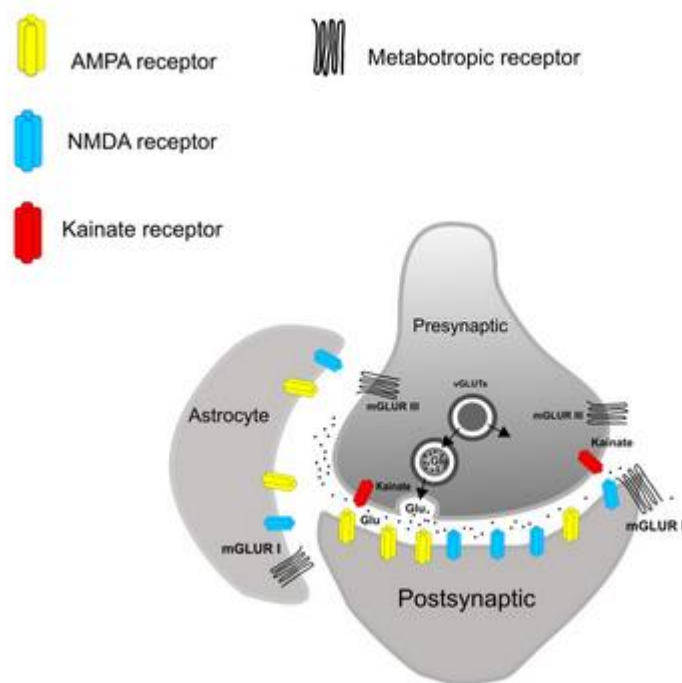


Figura 2. Visualización de actividad de los receptores de glutamato. AMPA, kainato y NMDA: Receptores ionotrópicos que operan en canales iónicos. mGluR I, II, III: Receptores metabotrópicos activando sistemas de segundos mensajeros. vGLUTs: Vesículas sinápticas glutamatergicas. Los astrocitos balancean la concentración de glutamato a través de la conversión de glutamato en glutamina, la cual es reconvertida a glutamato en las neuronas glutamatergicas. Modificado de Rubio, MD, Drummond JB, & Meadow-Woodruff, JH. *Biomol The* 2012r; 20(1): 1-18 (4).

Los receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs) comparten un tetrámero común que contiene subunidades A-D (5). La despolarización neuronal presináptica impulsa la liberación de glutamato calcio-dependiente desde las vesículas terminales hacia la hendidura sináptica. Los canales iGluR se abren en respuesta a la unión del glutamato, permitiendo el flujo de cationes de sodio y calcio, lo que despolariza rápidamente la membrana postsináptica e inicia la transducción de señales en la neurona postsináptica (6). Como niveles altos de glutamato extracelular tienen

un efecto excitotóxico en las neuronas, la concentración de glutamato se controla óptimamente mediante la recaptación de glutamato desde la sinapsis por transportadores de glutamato astrocíticos, incluyendo el transportador de glutamato-aspartato (GLAST) y el transportador de glutamato-1 (GLT-1) (7). Cuando el glutamato es absorbido por los astrocitos, se convierte en glutamina por la enzima glutamina sintetasa. La glutamina es entonces entregada desde los astrocitos a las neuronas a través de transportadores de glutamina. Finalmente, la glutamina se convierte en glutamato en las neuronas por la glutaminasa para completar el ciclo glutamato-glutamina (8).

Se han identificado tres tipos de receptores ionotrópicos de glutamato postsinápticos: los receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), responsables de la neurotransmisión excitatoria rápida, los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), que median la mayoría de los potenciales excitatorios lentos postsinápticos, y el receptor de kainato (KAR). La función de KAR no está claramente definida, aunque puede modular la neurotransmisión excitatoria tanto pre- como postsináptica (9).

Receptores metabotrópicos de glutamato

Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) son receptores no ionotrópicos acoplados a proteínas G que modulan la liberación presináptica de glutamato o los receptores ionotrópicos postsinápticos. Hay tres subgrupos funcionales principales de mGluRs:

Grupo I mGluRs: Incluyen mGluR1 presináptico y mGluR5 postsináptico, y ambos en astrocitos. Este grupo incrementa la función excitatoria a través de mGluR1 y mGluR5. El mGluR1 presináptico facilita la liberación vesicular de glutamato, mientras que el mGluR5 postsináptico puede modular la acción de los receptores ionotrópicos postsinápticos.

- La activación de mGluR1 por un agonista específico puede mantener y prolongar la descarga interictal (10). mGluR1 también puede ser activado por aumentos en el calcio intracelular y la despolarización de las células piramidales CA1 del hipocampo, que están involucradas en la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD), una plasticidad sináptica duradera en múltiples sinapsis glutamatérgicas (11).
- Se encontró una *up-regulation* de mGlu5 en el hipocampo en cortes de cerebro de pacientes con TLE farmacorresistente, lo que puede ser una consecuencia de la hiperexcitabilidad del hipocampo, no necesariamente la causa de las crisis epilépticas en pacientes con TLE farmacorresistente. Este fenómeno se ha observado en pacientes con y sin esclerosis hipocampal (12).
- La interacción proteína-proteína es un importante mecanismo de acoplamiento para la acción y regulación de los receptores metabotrópicos. mGlu5 se une a NMDARs a través de proteínas de andamiaje, tanto la proteína de densidad postsináptica 95 (PSD-95) como la proteína Homer, lo que lleva a la fosforilación de NMDARs. El resultado neto es la potenciación de las corrientes de NMDAR (13).

Grupo II mGluRs: Incluyen mGluR2/3, que se localizan predominantemente en la terminal presináptica y pueden inhibir la liberación presináptica de glutamato. La expresión de mGluR2/3 se redujo notablemente y progresivamente en CA1 y CA3 en un modelo de SE inducido por pilocarpina (14, 15).

- mGluR3 se expresa en astrocitos y modula positivamente GLAST y GLT-1, las proteínas transportadoras de glutamato para la recaptación sináptica, y, en consecuencia, contrarresta la hiperexcitabilidad (16).
- Curiosamente, la expresión de mGluR3 y mGluR5 en astrocitos se regula positivamente en TLE, lo que indica que la *up-regulation* inducida de crisis por dos subtipos opuestos de mGluR en astrocitos reactivos es un nuevo mecanismo para la modulación de la función glial y los cambios en la comunicación glial-neuronal durante la epileptogénesis (17).

Grupo III mGluRs: Incluyen mGluR4, 6, 7 y 8, y funcionan como receptores presinápticos inhibitorios. En un modelo animal de TLE, mGluR1 puede promover la susceptibilidad a las crisis, mientras que mGluR4 se regula positivamente para contrarrestar la actividad excitatoria y la vulnerabilidad asociada a las crisis en las neuronas del hipocampo (18). Los receptores metabotrópicos de glutamato modulan la señalización glutamatérgica al alterar su expresión y distribución, y juegan roles clave en la excitabilidad del hipocampo, la epileptogénesis y la degeneración neuronal (19).

Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) pueden dimerizarse y unirse a una variedad de proteínas, además de las proteínas G triméricas. Estas interacciones proteicas recién identificadas llevaron al descubrimiento de nuevos mecanismos regulatorios que son independientes y, a veces, sinérgicos con las clásicas vías de segundos mensajeros acopladas a proteínas G. Notablemente, varios de estos mecanismos conectan la señalización mediada por mGluR con otras clases de receptores, creando así una red de diferentes tipos de receptores y cascadas de señales asociadas. Los C-terminales intracelulares de los mGluRs juegan un papel clave en la regulación de estas redes (20).

Los receptores acoplados a proteínas G juegan roles críticos en funciones neuronales y gliales, como la modulación de la excitabilidad neuronal, la transmisión sináptica y varias funciones metabólicas (21). Han surgido crecientes pruebas neuroquímicas, obtenidas de estudios *in vitro* e *in vivo*, que muestran la modulación de la liberación de una variedad de transmisores por mGluR y abordan la evidencia neuroquímica de la regulación mediada por mGluR de neurotransmisores, como aminoácidos excitatorios e inhibitorios, monoaminas y neuropéptidos (22). Yan et al. (23), sugieren que el N-acetil-L-aspartato (NAA) actúa sobre los mGluRs acoplados a proteínas G para inducir una corriente hacia adentro que resulta en la excitación de las neuronas, contribuyendo así a la aparición de convulsiones epilépticas. Los mGluRs del grupo I, tanto del subtipo mGluR1 como mGluR5, se co-localizan con los receptores NMDA en las terminales noradrenérgicas del hipocampo de rata y la neocorteza humana (24). Al unirse a sus proteínas interactuantes, los mGluRs interactúan con enzimas, canales iónicos y otras proteínas para ensamblarse en complejos de señalización diversos. Los complejos de señalización incluyen kinasas, fosfatasa, calmodulina, inhibidor de calcineurina y norbina (25).

Grupo I mGluR

Los subtipos de mGluR del Grupo I (mGluR1 y mGluR5) se expresan principalmente de manera postsináptica, pero también están presentes en las terminales presinápticas de las neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas (26, 27, 28). Los GluRs del Grupo I regulan la excitabilidad neuronal mediante la modulación de la actividad de los receptores de glutamato ionotrópicos en la densidad postsináptica. La sobreactivación puede llevar a la epileptogénesis. El Grupo I promueve la actividad de PLC (fosfolipasa C, fosfodiesterasa), aumentando las concentraciones intracelulares de diacilglicerol y trifosfato de inositol (29) (Figura 3).

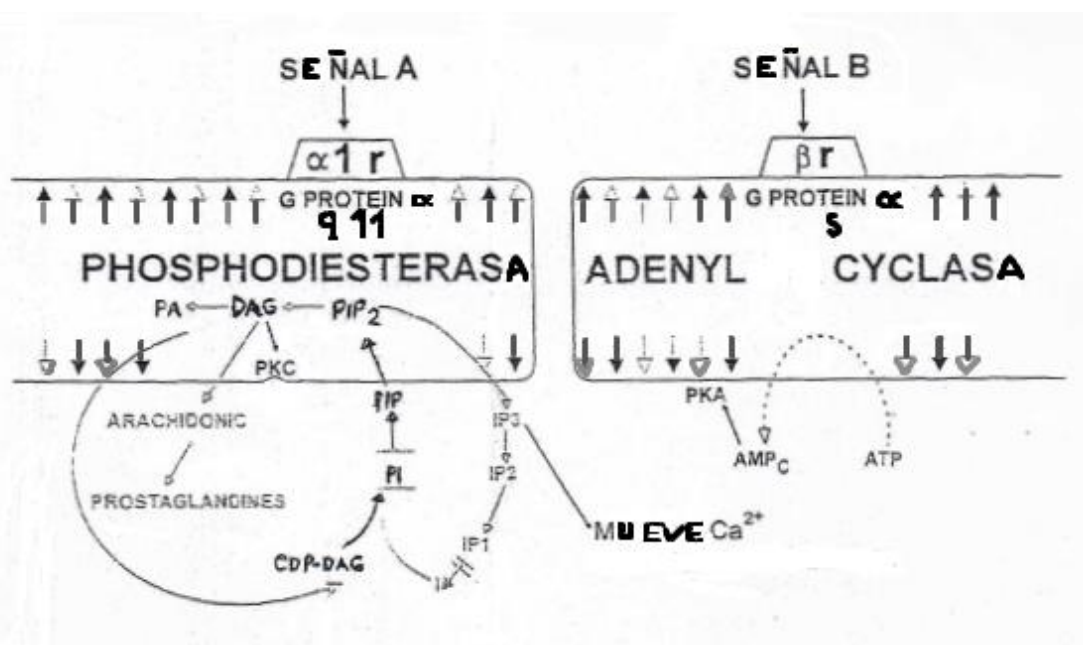


Figura 3. Sistemas de señalización transmembrana. Ciclo del Fosoinositol (PI): PI: fosfatidil inositol. PIP: fosfatidil inositol 4P. PIP₂: fosfatidil inositol 4-5 diP. DAG: 1-2 diacilglicerol. PA: ácido fosfatídico. PKC: proteinkinasa C. IP₃: D-myo-inositol. CDP-DAG: citidina-difosfo-diacil-glicerol. Ciclo de la adenilato ciclasa (AC): ATP: adenosina trifosfato. cAMP: adenosina monofosfato cíclico. PKA: proteinkinasa A. Modificada de Hirasawa & Nishizuka, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1985; 25: 147- 160 (30).

Los receptores metabotrópicos de glutamato del Grupo I (mGluRs) están implicados en diversos procesos como el aprendizaje, la memoria, la epilepsia, el dolor y la muerte neuronal. Al inhibir los canales de K⁺, los mGluRs del Grupo I median una excitación lenta y duradera. Los principales representantes neuronales de esta familia de canales de K⁺ (K2P o KCNK) son TASK y TREK. Chemin et al. demostraron que en células granulares del cerebelo y en sistemas de expresión heteróloga, la activación de los mGluRs del Grupo I inhibe los canales TASK y TREK (31).

Se ha demostrado el efecto pro-apoptótico de la regulación positiva de mGluR5 en células gliales, vinculado a la sobrecarga de Ca²⁺ intracelular y observado durante la hipoxia cerebral, la epilepsia y algunas condiciones neurodegenerativas (32, 33). En ratones con status epilepticus

(SE) inducido por pilocarpina, la activación de mGluR5 desencadena la liberación transitoria de Ca^{2+} por los astrocitos que promueven la hiperactividad neuronal y la muerte al mediar la liberación de glutamato derivado de glías, activando corrientes neuronales mediadas por NMDAR que contienen la subunidad GluN2B (34). La hiperexcitabilidad astrocítica y la transmisión glial alterada son vitales en el control del equilibrio de excitabilidad requerido para establecer umbrales de crisis más altos en los circuitos epilépticos (35). La activación in vivo de los mGluRs del Grupo I con el agonista selectivo 3,5-DHPG produce efectos hiperexcitatorios que llevan a convulsiones y daño neuronal, siendo estos efectos más severos que los observados después de la infusión del agonista no selectivo 1S3R-ACPD (36).

Los datos han establecido el papel crítico de mGluR1 en la transición de salvas interictales en actividad ictal y el desarrollo de descargas sostenidas. Utilizando un modelo de rata, Postnikova, et al, informaron que la LTP dependiente de NMDA fue inhibida durante el SE inducido por pentylenetetrazol (PTZ), y experimentó un cambio transitorio a una LTP dependiente de mGluR1. Un día después de la inducción de SE, el antagonista de mGluR1 FTIDS bloqueó completamente la LTP en cortes de hipocampo de animales tratados con PTZ, y la LTP dependiente de mGluR1 se expresó postsinápticamente sin activación del receptor NMDA (37).

Expresión diferencial de mGluR1 y mGluR5

La expresión diferencial de mGluR1 y mGluR5 puede influir en la actividad epileptiforme de la célula (38). Por ejemplo, en modelos animales de hipocampo, Sanon, et al., informaron que las descargas epilépticas en las interneuronas del estrato *oriens-alveus* (O/A-INs) del hipocampo son parcialmente dependientes de mGluR5. Las corrientes postsinápticas en las O/A-INs incluyen diferentes componentes, con mGluR5 contribuyendo con componentes lentos a rápidos, y mGluR1α solo a los lentos (39).

Apoyando un papel protector de mGluR5 en TLE, Kandratavicius, et al. (2013), propusieron que la regulación positiva de mGluR5 en TLE puede representar una adaptación postsináptica para controlar la hiperexcitabilidad y la liberación excesiva de glutamato (40). Por el contrario, Potter et al., concluyeron que el aumento de mGluR5 contribuye a la actividad de las crisis epilépticas y conduce a LTD en CA1 en un modelo de ratón del complejo de esclerosis tuberosa (41). En la displasia cortical focal, que es una condición de epilepsia intratable, el análisis de inmunocitoquímica de muestras de pacientes epilépticos mostró que mGluR1α y mGluR5 presentan elevada expresión en neuronas displásicas, lo que sugiere que los mGluRs del Grupo I pueden gatillar incremento de epileptogenicidad (42).

Krishnakumar, et al. (2015), informaron que el extracto de *Bacopa monnieri* mejoró la TLE inducida por pilocarpina en ratas al menos en parte mediante la *down-regulation* de la expresión de mGluR5 (43). De manera similar, los ensayos conductuales y fisiológicos realizados por Li, et al., mostraron que el té fermentado *Pu-erh* redujo significativamente la transcripción y traducción de mGluR5 y alivió la epilepsia inducida por pilocarpina en ratas (44).

Medina-Ceja & Garcia-Barba, encontraron que bloquear el receptor mGluR5 en ratas tratadas con KA redujo temporalmente el número de oscilaciones rápidas (de alta frecuencia de 250-600

Hz) asociadas a la epilepsia (45). Las actividades de mGluR1 y mGluR5 también afectan a otras proteínas y vías. Crans, et al., utilizaron un modelo de TLE con ácido kainico (KA) sistémico para demostrar la *down-regulation* de la proteína mGluR5 en las fases de latencia tardía y crecimiento exponencial post-SE, principalmente en la región CA1 del hipocampo (46). Las proteínas Homer son proteínas de andamiaje postsináptico que actúan como adaptadores moleculares de los mGluRs del Grupo I y otras proteínas. La expresión de Homer-1a durante las convulsiones puede reducir la susceptibilidad a las convulsiones (47), y la inyección de proteína Homer-1a intracelular reduce la excitabilidad de la membrana. Las interacciones entre las proteínas Homer con mGluR1 y mGluR5 pueden ajustar finamente la actividad sináptica, modulando así las descargas epilépticas (48).

Cavarsan, et al., confirmaron un aumento significativo en la expresión de la proteína Homer-1a en el hipocampo, la amígdala y las cortezas piriforme y entorrinal 24 horas después del inicio de la epilepsia inducida por pilocarpina, coincidiendo con una disminución significativa en la expresión de la proteína mGluR5 en las mismas áreas. Se sugirió una relación entre la *down-regulation* de Homer1b/c y la tasa de convulsiones en el modelo SE, lo que podría indicar un mecanismo neuroprotector endógeno. (49). Además, Di Cicco, et al., determinaron que los cambios en la expresión de las proteínas mGluR5 y Homer en ratas WAG/Rij sintomáticas redujeron significativamente la LTD mediada por mGluR1 y mGluR5 en las sinapsis de colaterales de Schaffer CA1 (SC-CA1 (50).

Desarrollo de inhibidores farmacológicos de mGluRs del Grupo I

El desarrollo de inhibidores farmacológicos de los mGluRs del Grupo I es un tema de gran interés en la investigación sobre la epilepsia. McBain, encontró que el antagonista de mGluR (+)-2-metil-4-carboxifenilglicina abolió de manera reversible la corriente interna periódica provocada por K^+ alto en interneuronas del *stratus oriens*, inhibiendo así la actividad epiléptica (51). Micheli, informó sobre el desarrollo de 2-metil-6-(feniletil)-piridina (MPEP), un antagonista selectivo no competitivo de mGluR5, activo sistémicamente y con potencial para el tratamiento de la epilepsia, que inhibió eficazmente la hidrólisis de fosfoinosítidos (52). Sin embargo, hay informes contradictorios sobre si los antagonistas de mGluR5 pueden prevenir la epilepsia. Dyomina, et al, mostraron que la administración a ratas del antagonista selectivo de mGluR5 MTEP durante la fase latente de SE inducido por pilocarpina no previno el desarrollo de SE ni los síntomas, pero previno completamente la pérdida neuronal y atenuó parcialmente la astrogliosis en el hipocampo. Especularon que el efecto neuroprotector de MTEP podría resultar de la activación glial a corto plazo y la mayor recaptación de glutamato glial secundaria a la prevención de la *down-regulation* de la proteína transportadora de aminoácidos excitadores en los astrocitos (53). Posteriormente, Borowicz, et al., propusieron un nuevo enfoque terapéutico centrado en SIB 1893, un antagonista no competitivo de los mGluRs del Grupo I, y combinaciones de medicamentos antiepilépticos convencionales (54, 55, 56).

Con la ayuda de la tecnología de expresión génica, Gass & Olive, encontraron que el antagonismo de mGluR5 puede mediar cambios en la expresión de una amplia gama de genes. Sus análisis mostraron que la administración repetida de los antagonistas de mGluR5 MPEP y 3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etinil]-piridina (MTEP) a ratas influyó en el perfil transcripcional del cortex frontal y alteró diferencialmente la expresión de 63 genes (57).

Promesa terapéutica de los antagonistas de mGluR del Grupo I

Los antagonistas de mGluR1 tienen un gran potencial terapéutico para desarrollar nuevos tratamientos de la de epilepsia. Los medicamentos que se dirigen a mGluR1 y mGluR5 se consideran esperanzadores para el tratamiento de la epilepsia (58, 59, 60). Los moduladores alostéricos de mGluR están bien estudiados y proporcionan una base sólida tanto para la investigación básica como para el desarrollo de fármacos terapéuticos. Por otro lado, Kelly, et al., informaron que el tratamiento de un modelo de ratón mutante Tsc2 con el modulador alostérico positivo (PAM) de mGluR5 RO6807794 exacerbó las convulsiones y la hiperactividad (61). Este hallazgo sugiere que la inhibición de mGluR5 podría servir para corregir eficazmente el fenotipo central de la enfermedad, caracterizado por convulsiones e hiperactividad. Se ha sugerido el potencial de agentes terapéuticos derivados de plantas (43, 44) para modular la expresión y/o actividad de mGluR5. En el modelo de kindling, las ratas inyectadas con un oligonucleótido antisentido de mGluR1 presentaron una supresión dramática de la tasa de progresión de las convulsiones sin un efecto significativo en la duración de la descarga postictal. La supresión de la síntesis de mGluR1 por inhibición antisentido local puede proporcionar un nuevo enfoque terapéutico para el control de la epileptogénesis (62).

Hay evidencia de que mGluR5 también puede actuar en conjunto con otras moléculas y vías de señalización para afectar la epilepsia. Por ejemplo, Wang, et al., reportaron que la aplicación de un antagonista del receptor CB1 al inicio de la epileptogénesis inducida por PTZ después de una lesión cerebral atenuó la hiperexcitabilidad al revertir la sobreexpresión de mGluR5 en el hipocampo (63).

La *up-regulation* del ARNm y la proteína de mGluR1 ocurre en el hipocampo de diferentes modelos animales de epilepsia, lo que sugiere que puede estar involucrada en la hiperexcitabilidad neuronal y posterior epileptogénesis en etapas agudas después del status epilepticus o el kindling (64).

Grupo II-III mGluR

Varios estudios han corroborado que los mGluRs del Grupo II y Grupo III se localizan en las neuronas glutamatérgicas en los extremos presinápticos y reducen la liberación de glutamato (27), lo que los convierte en potenciales objetivos para el desarrollo de fármacos anticonvulsivos. La activación de los receptores del grupo II/III reduce la concentración de cAMP al inhibir la AC (adenil ciclasa). Estos receptores están vinculados a una proteína G, que a su vez disminuye la concentración de Ca^{2+} presináptico, limitando así la liberación de glutamato (65,66).

Promesa terapéutica de los agonistas de mGluR de Grupo II-III

Giocomo & Hasselmo, demuestran que la activación de los mGluRs del grupo II en el hipocampo causa una supresión de inicio rápido en el estrato *lacunosum moleculare*, mientras que la activación de los mGluRs del grupo III causa una supresión de inicio más lento (67). La diferencia en el curso temporal entre los mGluRs del grupo II y del grupo III sugiere un papel funcional diferente, con el grupo II desempeñando un posible papel en hacer que las sinapsis

actúen como filtros de paso bajo. Antagonistas específicos de los mGluRs del grupo II o III abolieron completamente los efectos neuroprotectores y la mejora de la captación de glutamato de sus respectivos agonistas en los astrocitos (68).

Bocchio, et al., informaron que la mayoría de los mGluRs del Grupo II son autorreceptores que inhiben la entrega de glutamato a las neuronas piramidales de la corteza cerebral para mediar la inhibición presináptica de la transmisión excitatoria (69). Investigaciones extensivas en modelos de roedores han demostrado que la captación inadecuada de glutamato puede inducir convulsiones a través de mecanismos que se asemejan a los de algunos síndromes de epilepsia humana (70). Molinari et al., mostraron que la aplicación del inhibidor del transportador de aminoácidos dl-TBOA en la región CA1 deslices de hipocampo lleva a una amortiguación insuficiente del glutamato extracelular, iniciando así la hiperexcitabilidad de la red hipocámpal que promueve la generación de actividad similar a convulsiones durante la liberación de glutamato y además reduce las corrientes de poshiperpolarización (71).

Varios estudios indicaron que la proteína interactuante con G-alfa (GAIP) es crucial para el transporte y la expresión del receptor (72, 73), pero su papel en la epilepsia aún es incierto.

Das, et al., examinaron los cambios en mGluR en el hipocampo humano resecado mediante tinción inmunohistoquímica y western blotting. Su estudio detectó una *up-regulation* significativa de mGluR2 y mGluR3 y activación de los astrocitos en el tejido cerebral de pacientes con TLE (74). Se obtuvo evidencia de tal retroalimentación negativa en experimentos que mostraron que la mutación del gen mGluR2 aumenta la excitabilidad de las neuronas motoras al interrumpir la retroalimentación negativa mediada por glutamato autocrino y prevenir la activación de PI3K (75).

Estudios experimentales en vivo demostraron que la activación de los mGluRs del Grupo III puede ayudar a prevenir y tratar la epilepsia a través de controlar el exceso de glutamato extracelular, la inhibición de la excitotoxicidad y la supresión de las convulsiones (76). No obstante que un estudio anterior había sugerido que durante las convulsiones por kindling, los mGluRs del Grupo III podrían mediar un cambio en el equilibrio entre los neurotransmisores hacia una mayor producción de aminoácidos excitatorios (77). Kovalenko, et al. informaron una disminución en la expresión del gen mGluR del Grupo III en el hipocampo y la corteza temporal de ratas durante las etapas latente y crónica de la epilepsia inducida por pilocarpina. Además, mostraron que, aunque la mayoría de los cambios en la expresión de mGluR detectados en la fase latente estaban ausentes en la fase crónica, la regulación negativa del ARNm de mGluR8 persistió durante esta última. Sugieren que los agonistas de los mGluRs del Grupo III son los objetivos más adecuados para la prevención de la epilepsia (78).

Las interacciones proteicas entre las proteínas de la familia de dominios de fibronectina ricas en repeticiones de leucina extracelular (Elfn1 y Elfn2) y los mGluRs del Grupo III han sido descritas en estudios recientes (79). Los ratones KO Elfn2 exhiben diversas anomalías de comportamiento, incluyendo una mayor susceptibilidad a las convulsiones, hiperactividad y ansiedad. Dunn, et al., mostraron que la administración de PAM VU0155041 modulador selectivo de mGluR4 rescató estas anomalías de comportamiento en los ratones KO Elfn2 (80). Debido a su baja afinidad por el glutamato, se especula que el mGluR7 actúa como un freno

contra los niveles excesivos de glutamato (81), lo que podría ayudar a explicar el aumento en la incidencia de convulsiones en animales deficientes en mGluR7 (82). En este sentido, Dunn, et al., señalan la regulación negativa de mGluR7 como un factor determinante del fenotipo similar a la epilepsia de los ratones KO *Elfn2* (80).

Dammann, et al, informaron que la regulación a la baja de mGluR4 y mGluR6 en las sinapsis comisurales asociativas-CA3 ocurrió simultáneamente con la regulación al alza de mGluR8 en las sinapsis SC-CA1 en ratones epilépticos tratados con pilocarpina, concluyendo que un cambio bidireccional en la transcripción de los mGluRs del Grupo III modula la depresión sináptica en el hipocampo de ratones crónicamente epilépticos (83). Se obtuvieron pruebas de los roles divergentes de los mGluRs del Grupo I y del Grupo III en la epilepsia utilizando ratones KO-mGluR4 y ratones con sobreexpresión de mGluR1 tratados con pilocarpina. Para cada tipo de ratón, se observó un aumento en la frecuencia de convulsiones, respectivamente, durante las etapas aguda y crónica del SE, mientras que la pérdida neuronal hipocampal aumentada solo fue evidente en los ratones KO-mGluR4 (84). Mientras tanto, el debate en curso sobre los niveles de expresión de mGluR3 en pacientes con TLE (85, 86) destaca la necesidad de una mayor investigación en muestras de mayor tamaño, así como una investigación básica más exhaustiva.

Zhang, et al., encontraron que la activación de los mGluRs II mediante la aplicación del agonista selectivo LY354740, ejerció una inhibición robusta sobre la actividad epileptiforme. LY354740 hiperpolarizó las neuronas entorrinales mediante la activación de una conductancia de K^+ y la inhibición de un canal permeable al Na^+ . La hiperpolarización inducida por LY354740 dependió de la proteína G, pero fue independiente de la adenil ciclasa y la proteínkinasa A (87).

La pérdida selectiva de células hipocampales y la expresión alterada de receptores de neurotransmisores se han propuesto como mecanismos patogénicos en el desarrollo de la epilepsia mesial del lóbulo temporal (TLE). La hibridación *in situ* reveló niveles aumentados de transcritos de mGluR4 en las células granulares del giro dentado y en las neuronas residuales de CA4 en especímenes de TLE comparados con controles. Estos resultados sugieren un posible papel de mGluR4 en contrarrestar la actividad excitatoria hipocampal y en modular los procesos asociados a las crisis (88). De hecho, los antagonistas de los receptores mGlu del grupo I y los agonistas de los receptores mGlu de los grupos II y III son candidatos potenciales como agentes antiepilépticos (89, 90). La *down-regulation* de los mGluRs del grupo II/III en etapas crónicas de modelos animales de epilepsia puede indicar un efecto inhibitor reducido que puede estar relacionado con la epileptogénesis (91).

Conclusiones

Se ha identificado que el neuropéptido Y se sintetiza en neuronas GABAérgicas y actúa como neurotransmisor durante la comunicación celular expresado en interneuronas. Señalamos tres objetivos promisorios para el desarrollo de nuevas drogas antiepilépticas, solas o en combinación sinérgica. Además, las proteínas descendentes de mGluRs como las de las vías ERK/MAPK, mTOR, PLC, PKC y CaM pueden también ser objetivos terapéuticos prometedores.

Conflicto de interés

Los Autores declaran que no hay conflictos de interés.

Declaración ética

No aplicable.

Disponibilidad de datos, materiales y código

No se realizó análisis de datos para este manuscrito.

Contribuciones

Jorge A. Ure: Conceptualización; Investigación; Redacción –borrador original; Redacción –revisión y edición.

Mónica B. Perassolo: Conceptualización; Investigación; Redacción –borrador original; Redacción –revisión y edición.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

No se empleó inteligencia artificial para el procesamiento de información ni para la redacción del manuscrito

Referencias

1. Abdul Kadir L, Stacey M, Barrett-Jolley R. Emerging Roles of the Membrane Potential: Action Beyond the Action Potential. *FrontPhysio*2018 ;9:1661. doi:10.3389/fphys.2018.01661. PMC 6258788PMID 30519193.
2. Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Ion channels.Br J Pharmacol 2011; 164 (Suppl 1): S137–174.doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01649_5.x. PMC 3315630.
3. Hille B. Ion Channels of Excitable Membranes (3rd ed.). Sunderland, Mass: Sinauer Associates, Inc. 2001, p. 5. ISBN 978-0-87893-321-1.
4. Rubio MD, Drummond JD, Meadow-Woodruff JH. Glutamate receptors abnormalities in schizophrenia implications for innovative treatments. *Biomol Ther (Seoul)* 2012; 20(1):1-18.
5. Wo ZG, Oswald RE. Unraveling the modular design of glutamate-gated ion channels. *Trends Neurosci* 1995; 18:161–168. [PubMed] [Google Scholar]
6. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Okden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62:405–496. doi: 10.1124/pr.109.002451. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Lehre KP, Danbolt NC.The number of glutamate transporter subtype molecules at glutamatergic synapses: Chemical and stereological quantification in young adult brain. *J.Neurosci.* 1998; 18:8751–8757.doi: 10.1523/jneurosci.18-21-08751. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Eid T, Gruenbaum SE, Dhaher R, Lee TSW, Zhou Y, Danbolt NC. The glutamate-glutamine cycle in epilepsy. *Adv. Neurobiol* 2016;13:351–400. [PubMed] [Google Scholar]
9. Lerma J, Marques JM. Kainate receptors in health and disease. *Neuron* 2013; 80:292–311. doi: 10.1016/j.neuron.2013.09.045. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Merlin LR, Wong RS. Role of Group I metabotropic glutamate receptors in the patterning of epileptiform activities in vitro. *J. Neurophysiol* 1997 ;78:539–54doi: 10.1152/jn.1997.78.1.539. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Mannaioni G, Marino MJ, Valenti O, Traynelis SF, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors 1 and 5 differentially regulate CA1 pyramidal cell function. *J. Neurosci* 2001.;21:5925–5934. doi: 10.1523/jneurosci.21-16-05925.2001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Notenboom RGE, Hampson DR, Jansen GH, van Rijen PC, van Veelen CWM, van Nieuwenhuizen O, et al. Up-regulation of hippocampal metabotropic glutamate receptor 5 in temporal lobe epilepsy patients. *Brain* 2006; 129:91–107. doi: 10.1093/brain/awh673. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Hermans E, Challiss RA. Structural, signalling and regulatory properties of the group I metabotropic glutamate receptors: Prototypic family C G-protein-coupled receptors. *Biochem. J* 2001; 359:465–484. doi: 10.1042/bj3590465. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Tang, FR, Chia SC, Chen PM, Gao H, Lee WL, Yeo TS, et al. Metabotropic glutamate receptor 2/3 in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy, and of rats and mice after pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy Res* 2004.;59:167–180. doi: 10.1016/j.eplepsyres. 2004.04.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Pacheco Otalora LF, Couoh J, Shigamoto R, Zarei MM, Garrido Sanabria ER. Abnormal mGluR2/3 expression in the perforant path termination zones and mossy fibers of chronically epileptic rats. *BrainRes.* 2006; 1098:170–185.doi: 10.1016/j.brainres. 2006.04.124. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Aronica E, Gorter JA, Ijlst-Keizers H, Rozemuller AJ, Yankaya B, Leenstra S, et al. Expression and functional role of mGluR3 and mGluR5 in human astrocytes and glioma cells: Opposite regulation of glutamate transporter proteins. *Eur. J. Neurosci.* 2003;17:2106–2118. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02657.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Aronica E, van Vliet EA, Mayboroda OA, Troost D, Da Silva FH, Gorter JA. Upregulation of metabotropic glutamate receptor subtype mGluR3 and mGluR5 in reactive astrocytes in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Eur. J. Neurosci.* 2000;12:2333–2344.doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00131.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Pitsch J, Schoch S, Gueler N, Flor PJ, van der Putten H, Becker AJ. Functional role of mGluR1 and mGluR4 in pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2007 ;26:623–633. doi: 10.1016/j.nbd.2007.03.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Chen TS, Huang TH, Lai, MC, Huang CW. The Role of Glutamate Receptors in Epilepsy. *Biomedicines* 2023; 11(3): 783. doi: 10.3390/biomedicines11030783.

20. Enz R. The trick of the tail: protein-protein interactions of metabotropic glutamate receptors. *Bioessays* 2007; 29(1):60-73. doi: 10.1002/bies.20518. PMID: 17187376.
21. Niswender CM, Jones CK, Conn, P.J. New therapeutic frontiers for metabotropic glutamate receptors. *Curr Top Med Chem* 2005; 5(9):847-57. doi: 10.2174/1568026054750254. PMID: 16178730.
22. Cartmell J, Schoepp DD. Regulation of Neurotransmitter Release by Metabotropic Glutamate Receptors. *J Neurochem* 2000; 75: 889-907. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750889.x>
23. Yan HD, Ishihara K, Serikawa T, Sasa M. Activation by N-acetyl-L-aspartate of acutely dissociated hippocampal neurons in rats via metabotropic glutamate receptors. *Epilepsia* 2003 Sep;44(9):1153-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.49402.x. PMID: 12919386.
24. Luccini E, Musante V, Neri E, Brambilla Bas M, Severi P, Raiteri M, et al. Functional interactions between presynaptic NMDA receptors and metabotropic glutamate receptors co-expressed on rat and human noradrenergic terminals. *Br J Pharmacol* 2007; 151(7):1087-94. doi: 10.1038/sj.bjp.0707280. Epub 2007 Jun 25. PMID:17592518; PMCID: PMC2042940.
25. Qian F, Tang FR. Metabotropic Glutamate Receptors and Interacting Proteins in Epileptogenesis. *Curr Neuroparmacol* 2016; 14: 551-562. DOI - 10.2174/1570159X14666160331142228.
26. Huang L, Xiao W, Wang Y, Li J, Gong J, Tu E, et al. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in epileptogenesis: an update on abnormal mGluRs signaling and its therapeutic implications. *Neural Regen Res* 2024; 19(2):360-368.
27. Luessen DJ, Conn PJ. Allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors as novel therapeutics for neuropsychiatric disease. *Pharmacol Rev* 2022; 74:630-661.
28. Ure JA, Baudry M, Perassolo M. Metabotropic glutamate receptors and epilepsy. *J Neurol Sci* 2006; 247:1-9.
29. Ure JA, Perassolo M. Update on the pathophysiology of the epilepsies. *J Neurol Sci* 2000; 1;177(1):1-17. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00356-7. PMID: 10967177.
30. Hirasawa K, Nishizuka Y. Phosphatidyl inositol turnover in receptor mechanisms and signal transduction. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1985; 25: 147-170.
31. Chemin J, Girard C, Duprat F, Lesage, F, Romey G, Ladzinski M. Mechanisms underlying excitatory effects of group I metabotropic glutamate receptors via inhibition of 2P domain K⁺ channels. *EMBOJ* 2003, 15;22(20):5403-11. doi: 10.1093/emboj/cdg528. PMID: 14532113; PMCID: PMC213782.
32. Paquet M, Ribeiro FM, Guadagno J, Esseltine JL, Ferguson SSG, Cregan SP. Role of metabotropic glutamate receptor 5 signaling and homer in oxygen glucose deprivation-mediated astrocyte apoptosis. *Mol Brain* 2013; 6:9.
33. Hu C, Chen C, Xia Y, Chen J, Yang W, Wang L, et al. Different aberrant changes of mGluR5 and its downstream signaling pathways in the scrapie-infected cell line and the brains of scrapie-infected experimental rodents. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10:844378.

34. Ding S, Fellin T, Zhu Y, Lee SY, Auberson YP, Meaney DF, et al. Enhanced astrocytic Ca²⁺ signals contribute to neuronal excitotoxicity after status epilepticus. *J Neurosci* 2007; 27:pp. 10674-10684.
35. Alcoreza OB, Patel DC, Tewari BP, Sontheimer H. Dysregulation of ambient glutamate and glutamate receptors in epilepsy: an astrocytic perspective. *Front Neurol* 2021; 12:652159.
36. Camon L, Vives P, de Vera N, Martínez E. Seizures and neuronal damage induced in the rat by activation of group I metabotropic glutamate receptors with their selective agonist 3,5-dihydroxyphenylglycine. *J Neurosci Res* 1998; 51,3: 339-348.
37. Postnikova TY, Trofimova AM, Ergina JL, Zubareva OE, Kalemenev SV, Zaitsev AV, et al. Transient switching of NMDA-dependent long-term synaptic potentiation in CA3-CA1 hippocampal synapses to mGluR(1)-dependent potentiation after pentylenetetrazole-induced acute seizures in young rats. *Cell Mol Neurobiol* 2019; 39:287-300.
38. Govindaiah G, Kang YJ, Lewis HES, Chung L, Clement EM, Greenfield LJ, et al. Group I metabotropic glutamate receptors generate two types of intrinsic membrane oscillations in hippocampal oriens/alveus interneurons. *Neuropharmacology* 2018; 139:150-162.
39. Sanon NT, Pelletier JG, Carmant L, Lacaille JC. Interneuron subtype specific activation of mGluR1/5 during epileptiform activity in hippocampus. *Epilepsia* 2010; 51:1607-1618.
40. Kandravicius L, Rosa-Neto P, Monteiro MR, Guiot, MC, Assirati JA, Carlotti CG, et al. Distinct increased metabotropic glutamate receptor type 5 (mGluR5) in temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Hippocampus* 2013; 23:1212-1230.
41. Potter WB, Basu T, O’Riordan KJ, Kirchner A, Rutecki P, Burger C, et al. Reduced juvenile long-term depression in tuberous sclerosis complex is mitigated in adults by compensatory recruitment of mGluR5 and Erk signaling. *PLoS Biol* 2013;
42. Turati J, Rudi J, Beauquis J, Carniglia L, López Couselo F, Saba J, et al. A metabotropic glutamate receptor 3 (mGluR3) isoform playing neurodegenerative roles in astrocytes is prematurely up-regulated in an Alzheimer’s model. *J Neurochem* 2022; 161:366-382.
43. Krishnakumar A, Anju TR, Abraham PM, Paulose CS. Alteration in 5-HT_{2C}, NMDA receptor and IP3 in cerebral cortex of epileptic rats: restorative role of *Bacopa monnieri*. *Neurochem Res* 2015; 40:216-225.
44. Li C, Chai S, Ju Y, Hou L, Zhao H, Ma W, et al. Pu-erh tea protects the nervous system by inhibiting the expression of metabotropic glutamate receptor 5. *Mol Neurobiol* 2017; 54:5286-5299.
45. Medina-Ceja L, Garcia-Barba C. The glutamate receptor antagonists CNQX and MPEP decrease fast ripple events in rats treated with kainic acid. *Neurosci Lett* 2017; 655:137-142.
46. Crans RAJ, Daelemans S, Raedt R, Ciruela F, Stove CP. Kainic acid-induced status epilepticus decreases mGlu(5) receptor and phase-specifically downregulates Homer1b/c expression. *Brain Res* 2020; 1730:146640.

47. Bockaert J, Perroy J, Ango, F. The complex formed by group I metabotropic glutamate receptor (mGluR) and homer1a plays a central role in metaplasticity and homeostatic synaptic scaling. *J Neurosci* 2021; 41:5567-5578.
48. Gurgone A, Pizzo, R, Raspanti A, Chiantia G, Devi S, Comai D, et al. mGluR5 PAMs rescue cortical and behavioural defects in a mouse model of CDKL5 deficiency disorder. *Neuropsychopharmacology* 2022. doi: 10.1038/s41386-022-01412-3.
49. Cavarsan CF, Tescarollo F, Tesone-Coelho C., Morais RL, Motta FLT, Blanco MM, et al. Pilocarpine-induced status epilepticus increases Homer1a and changes mGluR5 expression. *Epilepsy Res* 2012; 101:253-260.
50. Di Cicco G, Marzano E, Iacovelli L, Celli R, van Luijtelaaar G, Nicoletti F, et al. Group I metabotropic glutamate receptor-mediated long term depression is disrupted in the hippocampus of WAG/Rij rats modelling absence epilepsy. *Neuropharmacology* 2021; 196:108686.
51. McBain CJ. Hippocampal inhibitory neuron activity in the elevated potassium model of epilepsy. *J Neurophysiol* 1995; 73:2853-2863.
52. Micheli F. Methylphenylethynylpyridine (MPEP) Novartis. *Curr Opin Investig Drugs* 2000;1:355-359.
53. Dyomina AV, Kovalenko AA, Zakharova MV, Postnikova TY, Griflyuk AV, Smolenski IV, et al. MTEP, a selective mGluR5 antagonist, had a neuroprotective effect but did not prevent the development of spontaneous recurrent seizures and behavioral comorbidities in the rat lithium-pilocarpine model of epilepsy. *Int J Mol Sci* 2022; 23:497.
54. Borowicz KK, Piskorska B, Łuszczki J, Czuczwar SJ. Influence of SIB 1893, a selective mGluR5 receptor antagonist, on the anticonvulsant activity of conventional antiepileptic drugs in two models of experimental epilepsy. *Pol J Pharmacol* 2003; 55:735-740.
55. Mares P, Mikulecka A., Ticha K, Lojkova-Janeckova D, Kubova H. Metabotropic glutamate receptors as a target for anticonvulsant and anxiolytic action in immature rats. *Epilepsia* 2010; 51(Suppl. 3): 24–26, 2010 doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02604.x
56. Borowicz KK, Łuszczki JJ, Czuczwar SJ. SIB 1893, a selective mGluR5 receptor antagonist, potentiates the anticonvulsant activity of oxcarbazepine against amygdalokindled convulsions in rats. *Pol J Pharmacol* 2004; 56:459-464.
57. Gass JT, Olive MF. Transcriptional profiling of the rat frontal cortex following administration of the mGlu5 receptor antagonists MPEP and MTEP. *Eur J Pharmacol* 2008; 584:253-262.
58. Anovadiya AP, Sanmukhani JJ, Tripathi CB. Epilepsy: Novel therapeutic targets. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3:112-117.
59. Hanak TJ, Libbey JE, Doty DJ, Sim JT, De Paula-Silva AB, Fujunami RS, et al. Positive modulation of mGluR5 attenuates seizures and reduces TNF-alpha(+) macrophages and microglia in the brain in a murine model of virus-induced temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2019; 311:194-204.

60. DuBois JM, Mathotaarachchi S, Rousset OG, Sziklas V, Sepulcre J, Guiot MC, et al. Large-scale mGluR5 network abnormalities linked to epilepsy duration in focal cortical dysplasia. *Neuroimage Clin* 2021; 29:102552.
61. Kelly E, Schaeffer SM, Dhamne SC, Lipton JO, Lindemann L, Honer M, et al. mGluR5 modulation of behavioral and epileptic phenotypes in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43:1457-1465.
62. Greenwood RS, Fan Z, McHugh R, Meeker R. Inhibition of hippocampal kindling by metabotropic glutamate receptor antisense oligonucleotides. *Mol Cell Neurosci* 2020; Sep;16(3):233-43. doi: 10.1006/mcne.2000.0862. PMID: 10995550.
63. Wang X, Wang Y, Zhang C, Liu C, Zhao B, Wei N, et al. CB1 receptor antagonism prevents long-term hyperexcitability after head injury by regulation of dynorphin-KOR system and mGluR5 in rat hippocampus. *Brain Res* 2016; 1646:174-181.
64. Tang FR, Lee WL, Yang J, Sim MK, Ling EA, et al. Expression of metabotropic glutamate receptor 1alpha in the hippocampus of rat pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2001a , 46(2), 179-189. [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-1211(01)00276- 5] [PMID: 11463519]
65. Abdul-Ghani AS, Attwell PJ, Singh Kent N, Bradford HF, Croucher MJ, Jane DE. Anti-epileptogenic and anticonvulsant activity of L-2-amino-4-phosphonobutyrate, a presynaptic glutamate receptor agonist. *Brain Res* 1997; 755(2): 202-212. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00098-X] [PMID: 9175888]
66. Pacheco Otalora LF, Skinner F, Oliveira MS, Farrell B, Arshadmansab MF, Pandari, T, et al. Chronic deficit in the expression of voltage-gated potassium channel Kv3.4 subunit in the hippocampus of pilocarpine-treated epileptic rats. *Brain Res* 2011; 1368: 308-316. [http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.047] [PMID: 20971086]
67. Giocomo LM, Hasselmo ME. Difference in time course of modulation of synaptic transmission by group II versus group III metabotropic glutamate receptors in region CA1 of the hippocampus. *Hippocampus* 2006;16(11):1004-16. doi: 10.1002/hipo.20231. PMID: 17039485.
68. Yao HH, Ding JH, Zhou F, Wang F, Hu LF, Sun T, et al. Enhancement of glutamate uptake mediates the neuroprotection exerted by activating group II or III metabotropic glutamate receptors on astrocytes. *J Neurochem* 2005; 92(4):948-61. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02937.x. PMID: 15686497.
69. Bocchio M, Lukacs IP, Stacey R, Plaha P, Apostolopoulos V, Livermore L, et al. Group II metabotropic glutamate receptors mediate presynaptic inhibition of excitatory transmission in pyramidal neurons of the human cerebral cortex. *Front Cell Neurosci* 2018; 12:508.
70. Pajarillo E, Rizor A, Lee J, Aschner M, Eunsook L. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: Potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology* 2019; Dec 15;161:107559. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.002. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30851309; PMCID: PMC6731169.
71. Molinari F, Cattani AA, Mdzomba JB, Aniksztejn L. Glutamate transporters control metabotropic glutamate receptors activation to prevent the genesis of paroxysmal burst in the developing hippocampus. *Neuroscience* 2012; Apr 5;207:25-36. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.01.036. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22326967.

72. Shaw VS, Mohammadi M, Quinn JA, Vashisth H, Neubig R. An interhelical salt bridge controls flexibility and inhibitor potency for regulators of G-protein signaling proteins 4, 8, and 19. *Mol Pharmacol* 2019; 96:683-691.
73. Liu Y, Wang Y, Yang J, Xu T, Tan GH, Zhang P, et al. G-alpha interacting protein interacting et al., C terminus 1 regulates epileptogenesis by increasing the expression of metabotropic glutamate receptor 7. *CNS Neurosci Ther* 2022; 28:126-138.
74. Das A, Wallace OC, Holmes C, McDowell ML, Smith JA, Marshall JD, et al. Hippocampal tissue of patients with refractory temporal lobe epilepsy is associated with astrocyte activation, inflammation, and altered expression of channels and receptors. *Neuroscience* 2012; 220:237-246.
75. Liu Y, Lou W, Chen G, Ding B, Kuang J, Zhang Y, et al. Genome-wide screening for the G-protein-coupled receptor (GPCR) pathway-related therapeutic gene RGS19 (regulator of G protein signaling 19) in bladder cancer. *Bioengineered* 2021; 12:5892-5903.
76. Vera G, Tapia R. Activation of group III metabotropic glutamate receptors by endogenous glutamate protects against glutamate-mediated excitotoxicity in the hippocampus in vivo. *J Neurosci Res* 2012; 90:1055-1066.
77. Maciejak P, Szyndler J, Turzynska D, Sobolewska A, Taracha E, Skórzewska A, et al. The effects of group III mGluR ligands on pentylenetetrazol-induced kindling of seizures and hippocampal amino acids concentration. *Brain Res* 2009; 1282:20-27.
78. Kovalenko AA, Zakharova MV, Schwarz AP, Dyomina AV, Zubareva O, Zaitsev AV. Changes in metabotropic glutamate receptor gene expression in rat brain in a lithium pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Int J Mol Sci* 2022; 23:2752.
79. Matsunaga H, Aruga J. Trans-synaptic regulation of metabotropic glutamate receptors by Elfn proteins in health and disease. *Front Neural Circuits* 2021; 15:634875.
80. Dunn HA, Zucca S, Dao M, Orlandi C, Martemyanov KA. ELFN2 is a postsynaptic cell adhesion molecule with essential roles in controlling group III mGluRs in the brain and neuropsychiatric behavior. *Mol Psychiatry* 2019; 24:1902-1919.
81. Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50:295-322.
82. Sansig G, Bushell TJ, Clarke VR, Rozov A, Burnashev N, Portet C, et al. Increased seizure susceptibility in mice lacking metabotropic glutamate receptor 7. *J Neurosci* 2001; 21:8734-8745.
83. Dammann F, Kirschstein T, Guli X, Muller S, Porath K, Rohde M, et al. Bidirectional shift of group III metabotropic glutamate receptor-mediated synaptic depression in the epileptic hippocampus. *Epilepsy Res* 2018; 139:157-163.
84. Pohlentz MS, Muller P, Cases-Cunillera S, Opitz T, Surges R, Hamed M, et al. Characterisation of NLRP3 pathway-related neuroinflammation in temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2022.17:e0271995.

85. Berger TC, Vigeland MD, Hjorthaug, HS, Nome CG, Taubøll E, Selmer KK, et al. Differential glial activation in early epileptogenesis-insights from cell-specific analysis of DNA methylation and gene expression in the contralateral hippocampus. *Front Neurol* 2020 ; 11:573575.
86. Peterson AR, Binder DK. Astrocyte glutamate uptake and signaling as novel targets for antiepileptogenic therapy. *Front Neurol* 2020; 11:1006.
87. Zhang H, Cilz NI, Yang C., Hu B, Dong H, Lei S. Depression of neuronal excitability and epileptic activities by group II metabotropic glutamate receptors in the medial entorhinal cortex. *Hippocampus* 2015; 25(11):1299-313. doi: 10.1002/hipo.22437. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25740117.
88. Lie AA, Becker A, Behle K, Beck H, Malitschek B, Conn PJ, et al. Up-regulation of the metabotropic glutamate receptor mGluR4 in hippocampal neurons with reduced seizure vulnerability. *Ann Neurol* 2000; 47, 1: 26-35.
89. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol.* 2003; 476(1-2):3-16. doi: 10.1016/s0014-2999(03)02149-6. PMID: 12969743.
90. Watanabe Y, Kaida Y, Fukuhara S, Takechi K, Uehara T, Kamei C. Participation of metabotropic glutamate receptors in pentetrazol-induced kindled seizure. *Epilepsia* 2011;52(1):140-50. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02764.x. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21054350.
91. Tang FR, Lee WL, Yang J., Sim MK, Ling EA, et al. Metabotropic glutamate receptor 8 in the rat hippocampus after pilocarpine induced status epilepticus. *Neurosci. Lett* 2001b; 300(3), 137-140. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01579- 8] [PMID: 11226630]