

. 综 述 .

局灶性皮层发育不良与 mTOR 信号通路

田春雷 王晓丹 综述 王雄伟 审校

【关键词】 癫痫;局灶性皮层发育不良;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

【文章编号】 1009-153X(2016)02-0122-03 【文献标志码】 B 【中国图书资料分类号】 R 742.1; R 744.42

局灶性皮层发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)是一种最常见的引起难治性癫痫的皮层发育畸形^[1]。近年来,对 FCD 发病机制以及 FCD 致病机制的研究,很多集中在哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的激活与神经元的结构和电生理改变的关系,为将来寻找诊断和治疗 FCD 的新靶点提供了依据。

1 FCD 概述

FCD 的典型特征是局部脑皮层的结构紊乱,伴有细胞形态和排列结构紊乱,如巨大神经元、形态异常神经元和气球细胞等细胞水平的异常。FCD 可以累及单独一个皮层区域、不连续的几个皮层区域、几个脑叶甚至是整个大脑半球^[2]。2011 年,国际抗癫痫联盟根据 FCD 的组织学特征、临床表现和神经影像学表现,将 FCD 分为三类^[3]: I 型、II 型和 III 型。FCD I 型和 III 型源于脑皮层的器质性损害。比如早产、脑缺血缺氧性损害、颅脑损伤、颅内出血或血肿可能会导致 FCD I 型,患者表现为精神运动性发育迟缓、局灶性脑功能障碍和药物难治性癫痫。FCD I 型 MRI T₂ 像表现为皮质下白质内高信号,偶尔表现为中等信号。FCD III 型多是原有疾病继发,如海马硬化(III a 型),引起癫痫的肿瘤如神经节神经胶质瘤等(III b 型),临近部位的血管畸形(III c 型),颅脑损伤、缺血缺氧性损伤或脑炎引起的致病性损伤(III d 型)。MRI 多可以显示这些病变。FCD II 型主要是源于细胞的生长和分化异常,如出现同质异形神经元,气球细胞等。根据气球细胞的出现与否,FCD II

型分为 II a 型(未出现气球细胞)和 II b 型(出现气球细胞);MRI 一般表现为皮质变厚、异常沟回和皮质下白质高信号扩展到侧脑室边缘,出现这种征象的病例手术后一般有较好的癫痫控制率^[4]。

2 mTOR 信号通路在 FCD 发病机制中的作用

mTOR 是细胞生长分化过程中多种功能活动的核心调节蛋白,比如调节细胞生长和增殖、能量代谢、炎症反应和自我防御等^[5]。mTOR 有 mTOR 复合物(mTOR complex, mTORC) 1、mTORC2 两种形式。mTORC1 具有雷帕霉素敏感性,通过激活磷酸肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)信号通路发挥作用,也可以通过激活翻译调节因子—核糖体蛋白 S6 激酶 S6 1 促进蛋白质合成^[6]。mTORC2 对雷帕霉素相对不敏感,可以激活 Akt/血清糖皮质激素调节激酶 1 通路,并且是生长因子刺激的 PI3K 信号通路的一部分^[6]。结节硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC) 1 基因、TSC2 基因、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源(phosphatase and tensin homolog, PTEN)基因、神经纤维瘤蛋白基因 1 等抑癌基因均可抑制 mTORC1 和 mTORC2 的活性^[7]。TSC 和 FCD II b 有组织学相似性,这提示 mTOR 信号通路可能是 FCD 形成的潜在原因。事实上,有研究者在 FCD II b 中发现了 mTOR 信号通路的激活,又在半球巨脑回综合征和神经节胶质细胞瘤中也有发现^[6,8]。另有研究者在几例 FCD II b 中发现 mTOR 的上游分子,如 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 也出现活化,下游底物,如血管内皮生长因子和信号转导和转录活化因子 3 也有活化^[9,10]。PTEN 基因敲除的大鼠表现出类似 FCD 的组织学特征,并且这种异常表现可以被雷帕霉素纠正,这都说明 mTOR 信号通路可能参与了 FCD 的发生发展^[11]。

此外,研究还发现人乳头状瘤病毒(human

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.02.025

基金项目:湖北省宜昌市社会发展科技项目(A11301-10)

作者单位:443003 湖北宜昌,三峡大学第一临床学院神经外科(田春雷、王晓丹、王雄伟)

通讯作者:王雄伟, E-mail: xiongweiwangyc@163.com

papilloma virus, HPV) 16-E6 癌蛋白在一组 FCD II b 型患者中表达^[12],这提示 FCD 也有可能是由病毒引起的。在手术切除的 FCD 组织中,癌蛋白 E6 与磷酸化的核糖体蛋白 S6 的表达部位一致,主要是在气球细胞,这表明 HPV16 可能通过 mTOR 信号通路改变了皮质结构发育^[12]。另一项研究也证实了这种观点。Liu 等^[13]在 20 例 FCD II b 患者中,有 18 例患者的手术切除标本中检测到 HPV16;在 27 例 FCD II a 患者中,有 6 例患者的手术标本中检测到 HPV16。HPV16-E6 癌蛋白激活 mTORC1 的机制有两种:① 绑定 TSC2 蛋白,激活泛素介导的 TSC2 降解;② 激活 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 和 AKT,抑制 TSC1/TSC2^[14]。研究证实,PI3K/mTOR 信号通路参与了巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒和其他病毒的自身复制,从而扩散感染其他细胞^[15]。下一步的研究应该是确认病毒感染导致 FCD 的机制,阐明感染方式、感染时间和扩散机制,评估病毒感染对皮质发育畸形的流行病学影响。

3 FCD 引起癫痫的机制

癫痫发作是 FCD 的一个最常见的临床特征。近年来,对 FCD 神经细胞的电生理特点以及神经元的超兴奋性与细胞内信号通路之间的关系的研究越来越多。在颞叶癫痫动物模型实验中发现,细胞内 mTOR 信号通路的活化增强了,并且这种癫痫发作可以被雷帕霉素纠正,这证实了 mTOR 信号通路在癫痫发生中的作用^[6]。目前一个存在争议的问题是,癫痫放电起源于 FCD 还是其周围,或者两个部位均可以产生异常放电。因为,有一部分患者在手术切除 FCD 组织后仍会有难治性的癫痫发作。在 FCD 癫痫患儿新鲜的手术标本的电生理检测发现,不是所有的异常神经细胞都有异常的电生理特征。在这些组织中,大锥体细胞表现为超兴奋性特征,源于大量钙离子内流导致的去极化。而气球细胞并未兴奋,它们的存在可能会促进突触重建形成新的兴奋性传递网络。谷氨酸能神经元释放谷氨酸,与突触后神经元细胞膜上受体结合,引起突触后神经元细胞膜去极化,增强细胞的兴奋性。对 FCD 超微结构的研究发现,FCD 的突触密度、兴奋性突触与抑制性突触的比例和相邻的正常皮质有很大差异,由此导致了神经元回路的改变,最终引起癫痫发作^[16]。

4 TSC 与 FCD

TSC 是一种由于 mTOR 的调节基因 TSC1 和

TSC2 的突变引起的常染色体显性遗传疾病。TSC 患者表现出在组织结构上与一些 FCD 相似的皮质结节,也会引起难治性癫痫。因为 mTOR 信号通路同样在 TSC 发生发展中也有明确的作用,所以 TSC 导致癫痫的机制可能会给研究 FCD 的致癫机制提供一些信息。TSC2 基因的突变增强了谷氨酸能神经元的兴奋性,这一点在一位 TSC 患者身上得到了证实^[17]。另一方面,因为表达谷氨酸受体的不同,异常神经元和胶质细胞的比例也是 TSC 引起癫痫的重要的病理基础^[18]。研究还发现,硬化结节中表达异常兴奋性突触受体的神经元所占的比例高,比那些主要由巨细胞和发育异常星形胶质细胞构成的硬化结节更容易引起癫痫^[19]。

5 围绕 mTOR 信号通路的药物治疗研究

对于术前已诊断为 FCD 的癫痫患者,如非功能区病灶,直接手术适当扩大切除病灶一般能达到较好疗效^[20]。仍有一定比例的患者术后癫痫发作,部分患者出现手术并发症。所以,药物治疗的研究仍然是必须的。有研究应用雷帕霉素及其衍生物抑制 mTOR 信号通路,它们作用于 mTORC1,抑制其下游分子的活化,以防止异常细胞增生、轴突出芽和神经细胞的超兴奋性形成^[21]。长时间应用雷帕霉素可以减少兴奋性突触受体的表达和增强抑制性神经元活性来抑制皮层的兴奋性^[22]。对雷帕霉素的抗癫痫作用,有研究者在一些皮质发育不良动物模型上进行了实验。在 TSC1 失活的皮质发育不良小鼠,早期给与雷帕霉素可以防止癫痫发作和动物的过早死亡,在后期应用雷帕霉素可以减少癫痫发作频率,延长动物生存时间^[23]。此外,在 PTEN 基因敲除的小鼠,雷帕霉素可以显著减弱癫痫发作的强度和缩短癫痫持续时间,防止神经元过度肥大,延长这些小鼠的生存时间^[24]。但是,也有研究发现,雷帕霉素不会改善匹鲁卡因诱导的癫痫动物的癫痫发作频率和强度^[25]。这些发现说明,mTOR 信号通路的激活并不是所有类型癫痫的发病机制。有研究者已经把 mTOR 的抑制剂用于临床。例如,一个 TSC 患儿,应用雷帕霉素后,癫痫持续时间明显缩短了,发作频率明显减少了^[26]。另外,雷帕霉素可以减少患有羊水过多巨脑症及症状性癫痫病人的癫痫发作频率,改善其语言功能^[27]。

目前,FCD 的发病机制仍然不是很清楚。对 mTOR 信号通路的认识,为 FCD 的诊断和治疗研究提供了新的靶点。尽管部分研究证实 mTOR 信号通

路的抑制剂在控制癫痫方面有一定的作用,但是,对于它们的抗癫痫效果和长期副作用还需要大范围随机对照研究。此外,FCD 与病毒的相关性研究为 FCD 的预防、诊断和治疗研究提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] 何春年,赵文清,李 萍,等. 癫痫患者切除病灶病理学分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2008,13(9):524-526.
- [2] Marin-Valencia I, Guerrini R, Gleeson JG. Pathogenetic mechanisms of focal cortical dysplasia [J]. *Epilepsia*, 2014, 55: 970-978.
- [3] Blumcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission [J]. *Epilepsia*, 2011, 52: 158-174.
- [4] Wang DD, Deans AE, Barkovich AJ, *et al.* Transmantle sign in focal cortical dysplasia: a unique radiological entity with excellent prognosis for seizure control [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118: 337-344.
- [5] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149: 274-293.
- [6] 林 堃,林元相,康德智. mTOR 信号通路与癫痫[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(2):168-172.
- [7] Puffenberger EG, Strauss KA, Ramsey KE, *et al.* Polyhydramnios, megalencephaly and symptomatic epilepsy caused by a homozygous 7-kilobase deletion in LYK5 [J]. *Brain*, 2007, 130: 1929-1941.
- [8] Samadani U, Judkins AR, Akpalu A, *et al.* Differential cellular gene expression in ganglioglioma [J]. *Epilepsia*, 2007, 48: 646-653.
- [9] 陈洪菊,唐彬秩,屈 艺,等. mTOR 信号通路调节 HIF-1 α 及 VEGF[J]. 生命的化学,2011,31(6):838-843.
- [10] Ma J, Meng Y, Kwiatkowski DJ, *et al.* Mammalian target of rapamycin regulates murine and human cell differentiation through STAT3/p63/Jagged/Notch cascade [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120: 103-114.
- [11] 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]. *J Neurosci*, 2009, 29: 1773-1783.
- [12] Chen J, Tsai V, Parker WE, *et al.* Detection of human papillomavirus in human focal cortical dysplasia type II B [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72: 881-892.
- [13] Liu S, Lu L, Cheng X, *et al.* Viral infection and focal cortical dysplasia [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75: 614-616.
- [14] 王 洋,夏 宁. TSC-mTOR 信号通路在糖尿病及糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 广西医学,2010,32(3):354-358.
- [15] Buchkovich NJ, Yu Y, Zampieri CA, *et al.* The TORrid affairs of viruses: effects of mammalian DNA viruses on the PI3K-Akt-mTOR signalling pathway [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6: 266-275.
- [16] Alonso-Nanclares L, Garbelli R, Sola RG, *et al.* Microanatomy of the dysplastic neocortex from epileptic patients[J]. *Brain*, 2005, 128: 158-173.
- [17] Wang Y, Greenwood JS, Calcagnotto ME, *et al.* Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1 [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61: 139-152.
- [18] 徐广振,郑大海,树海峰,等. TRPC5 在结节性硬化症癫痫患者皮层致痫结节中的表达[J]. 第三军医大学学报,2013,35(8):712-716.
- [19] Marin-Valencia I, Guerrini R, Gleeson JG. Pathogenetic mechanisms of focal cortical dysplasia [J]. *Epilepsia*, 2014, 55: 970-978.
- [20] 周连银,郭燕舞,唐运林,等. 致痫性局灶性皮层发育不良的外科治疗[J]. 华南国防医学杂志,2013,27(4):248-250.
- [21] Huang X, Zhang H, Yang J, *et al.* Pharmacological inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway suppresses acquired epilepsy [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 40: 193-199.
- [22] Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target [J]. *Epilepsia*, 2012, 53: 1119-1130.
- [23] Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, *et al.* Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex [J]. *Ann Neurol*, 2008, 63: 444-453.
- [24] Ljungberg MC, Sunnen CN, Lugo JN, *et al.* Rapamycin suppresses seizures and neuronal hypertrophy in a mouse model of cortical dysplasia [J]. *Dis Model Mech*, 2009, 2: 389-398.
- [25] Buckmaster PS, Lew FH. Rapamycin suppresses mossy fiber sprouting but not seizure frequency in a mouse model of temporal lobe epilepsy [J]. *J Neurosci*, 2011, 31: 2337-2347.
- [26] Muncy J, Butler IJ, Koenig MK. Rapamycin reduces seizure frequency in tuberous sclerosis complex [J]. *J Child Neurol*, 2009, 24: 477.
- [27] Parker WE, Orlova KA, Parker WH, *et al.* Rapamycin prevents seizures after depletion of STRADA in a rare neurodevelopmental disorder [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 182ra53.

(2015-03-24 收稿,2015-06-04 修回)