

## INTERLEUCINA-1 $\beta$ , CRISIS CONVULSIVAS Y MUERTE NEURONAL

Jesús S. Medel-Matus<sup>1,2,a</sup>, Libia X. Cortijo-Palacios<sup>1,b</sup>,  
Dulce M. Álvarez-Croda<sup>1,2,c</sup>, Joel Martínez-Quiroz<sup>3,d</sup>, María L. López-Meraz<sup>2,4,e</sup>

### RESUMEN

La epilepsia es un trastorno neurológico que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Estudios realizados en humanos y animales de experimentación sugieren que mediadores de inflamación, como las citocinas, participan en la fisiopatología de la epilepsia; entre ellos, la interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ) podría participar en la susceptibilidad para generar crisis convulsivas así como en la muerte neuronal causada por las convulsiones, aunque algunos hallazgos son contradictorios. En este documento se revisa el conocimiento actual que establece una relación entre la IL-1 $\beta$ , las crisis convulsivas y la muerte neuronal.

*Palabras clave:* Epilepsia; Status epilepticus; Convulsiones; Inflamación; Interleucina-1 $\beta$ ; Muerte neuronal (fuente: DeCS BIREME).

### INTERLEUKIN-1 $\beta$ , SEIZURES AND NEURONAL CELL DEATH

#### ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disorder affecting almost 1% of the world population. Experimental human and animal studies suggest that inflammation mediators, like cytokines, participate in the physiopathology of epilepsy. Interleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ) could influence susceptibility for seizures, as well as neuronal death caused by seizures, although some findings are contradictory. This document reviews the current knowledge establishing a connection between IL-1 $\beta$ , seizures and neuronal death.

*Key words:* Epilepsy; Status epilepticus; Convulsions; Inflammation; Interleukin-1 $\beta$ ; Neuronal cell death (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han detectado alteraciones funcionales del sistema inmune en personas que padecen epilepsia. La evidencia clínica y experimental sugiere que los procesos inflamatorios en el sistema nervioso central (SNC) participan en la fisiopatología de la epilepsia y el *status epilepticus* (SE) <sup>(1)</sup>. Una serie de irregularidades en la concentración sanguínea de citocinas (proteínas mediadoras de la comunicación celular, con una función importante en la regulación inflamatoria de la respuesta inmune) se ha identificado en pacientes epilépticos <sup>(2-5)</sup>. También se ha observado experimentalmente que las crisis epilépticas estimulan, por sí mismas, la síntesis de citocinas proinflamatorias con potencial efecto proconvulsivo, y que podrían incluso favorecer la muerte de las neuronas <sup>(6,7)</sup>. La interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ) es una de las citocinas inflamatorias que se ha relacionado con la epilepsia <sup>(6,8)</sup> e incluso con la muerte neuronal producida

por las convulsiones <sup>(9,10)</sup>. En esta revisión se sintetiza el conocimiento actual sobre la relación que existe entre la IL-1 $\beta$ , las crisis convulsivas y la muerte neuronal causada por estas.

### INTERLEUCINA-1 $\beta$ Y CRISIS CONVULSIVAS

Las citocinas son mediadoras en la comunicación celular, indispensables para el desarrollo y funcionamiento de la respuesta inmune <sup>(11,12)</sup>. En este grupo de proteínas se encuentra la IL-1 $\beta$ , una citocina proinflamatoria que pertenece a la familia de la IL-1, cuyos efectos biológicos se ejercen al interactuar con el receptor IL-1RI. Debido a su estructura tridimensional, este receptor se incluye en la superfamilia de receptores tipo inmunoglobulinas <sup>(7)</sup>. En la misma familia de la IL-1 $\beta$  se ubica el antagonista del receptor IL-1RI (IL-1Ra), una proteína

<sup>1</sup> Postgrado en Neurootología, Universidad Veracruzana. Xalapa, México.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana. Xalapa, México.

<sup>3</sup> Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana. Xalapa, México.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana. Xalapa, México.

<sup>a</sup> Químico clínico maestro en Neurootología; <sup>b</sup> química clínica <sup>c</sup> química farmacéutica bióloga; <sup>d</sup> químico farmacéutico biólogo maestro en Ciencias Químico-Biológicas; <sup>e</sup> química farmacéutica bióloga doctora en Neurofarmacología y Terapéutica Experimental

Recibido: 09-10-12 Aprobado: 23-01-13

**Citar como:** Medel-Matus JS, Cortijo-Palacios LX, Álvarez-Croda DM, Martínez-Quiroz J, López-Meraz ML. Interleucina-1 $\beta$ , crisis convulsivas y muerte neuronal. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(2):262-7.

capaz de evitar la unión de la IL-1 con el receptor y, en consecuencia, la actividad biológica de la IL-1 $\beta$  <sup>(13)</sup>. La IL-1 $\beta$  induce la producción de otras citocinas, factores de crecimiento <sup>(14)</sup> y cambios en el flujo sanguíneo <sup>(15)</sup> en el sistema nervioso. Estudios realizados en animales y humanos han encontrado una asociación entre la actividad de IL-1 $\beta$  en el cerebro y las crisis convulsivas o epilepsia, a continuación se mencionan estos hallazgos.

#### EVIDENCIA EN HUMANOS

En los últimos diez años se ha discutido acerca de la participación de la neuroinflamación en la patogénesis de la epilepsia. Sin embargo, los estudios realizados en humanos son limitados e incluso han mostrado resultados controversiales. Existen pocas publicaciones realizadas sobre el tejido cerebral de pacientes con epilepsia <sup>(16,17)</sup>; la mayoría se han centrado en la determinación sanguínea de mediadores inflamatorios como las citocinas, incluyendo a la IL-1 $\beta$  <sup>(2,3)</sup>, con las limitaciones propias de que los hallazgos encontrados puedan correlacionarse con lo que sucede en el cerebro. En pacientes pediátricos que presentaron crisis febriles existe un aumento en los niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$ . Sin embargo, un estudio previo mostró que aunque la concentración plasmática de IL-1 $\beta$  no se modificó después de una crisis en pacientes epilépticos en comparación con el grupo control, la de su antagonista natural aumentó significativamente <sup>(4)</sup>. En un meta-análisis realizado por Yu *et al.* <sup>(4)</sup> no se identificaron diferencias entre las concentraciones plasmáticas de la IL-1 $\beta$  e IL-1Ra entre pacientes con epilepsia y sujetos control. Un trabajo reciente mostró que pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal presentan concentraciones plasmáticas elevadas de la IL-1 $\beta$  durante el periodo interictal, efecto que desapareció después de que los pacientes se sometieron a cirugía para la resección quirúrgica del foco epileptogénico y permanecieron libres de crisis <sup>(5)</sup>. Los autores sugieren que la determinación plasmática de los marcadores de neuroinflamación tales como la IL-1 $\beta$ , podría ser una herramienta útil en el seguimiento de pacientes que se someten a cirugía de epilepsia <sup>(5)</sup>.

Entre los estudios realizados en tejido humano, Ravizza *et al.* <sup>(16)</sup> mostraron que el hipocampo obtenido de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis hipocampal presentan neuronas y glía inmunoreactiva a IL-1 $\beta$  y a su receptor IL-1RI, sugiriendo una activación del sistema IL-1 $\beta$ /IL-1RI durante la epilepsia. De forma interesante, el tejido cortical de pacientes con displasia cortical focal y tumores glioneuronales también muestran aumento en la expresión de IL-1 $\beta$  y IL-1RI en neuronas y células gliales, efecto que correlaciona positivamente con la frecuencia de las crisis convulsivas <sup>(17)</sup>.

#### EVIDENCIA EN ROEDORES

Debe destacarse que el uso de modelos experimentales de epilepsia y SE en roedores ha permitido obtener información sobre la relación entre la epilepsia y la inflamación, incluyendo en esta a la IL-1 $\beta$ . La evidencia experimental que existe hasta este momento no permite generalizar si el efecto de la IL-1 $\beta$  es proconvulsivante o anticonvulsivante, ya que se han obtenido resultados en ambos sentidos, aunque la balanza se inclina hacia el primero. Sin embargo, estos resultados podrían depender del modelo experimental empleado, la especie animal utilizada, el tipo de crisis epiléptica modelada y la edad del sujeto de experimentación, consideraciones sobre las que el estudioso del tema debe reflexionar.

Existen estudios que sugieren que la IL-1 $\beta$  posee efectos proconvulsivos. En ratas adultas, la inyección intrahipocámpal de IL-1 $\beta$  empeora y prolonga la actividad electroencefalográfica y conductual del SE provocado con ácido kaínico (AK) <sup>(18,19)</sup>. Como evidencia indirecta del efecto proconvulsivo de la IL-1 $\beta$ , se sabe que la inyección intracerebral de IL-1Ra, su antagonista natural, reduce las convulsiones inducidas por bicuculina en ratones <sup>(19)</sup>. Asimismo, ratones transgénicos con sobreexpresión de IL-1Ra en astrocitos, presentan un umbral aumentado a la generación de crisis convulsivas <sup>(20)</sup>. Por su parte, la administración intracerebroventricular de IL-1 $\beta$  en ratas de 14 días de edad, aumenta la incidencia de crisis febriles causadas tras la aplicación de lipopolisacárido (LPS) y una dosis subconvulsivante de AK. Además, utilizando el mismo modelo, se observa que las crisis febriles se asocian con un aumento en la concentración de IL-1 $\beta$  en el hipocampo y el hipotálamo, pero no en la corteza cerebral <sup>(21)</sup>. En otro estudio que apoya el efecto proconvulsivante de la IL-1 $\beta$ , aunque indirectamente, se aplicó a ratas un inhibidor de la enzima convertidora de interleucina-1, la cual impide la formación de la IL-1 $\beta$ . Este tratamiento evitó la epileptogénesis asociada con el *kindling* eléctrico <sup>(22)</sup>. En contraste con los mecanismos proconvulsivos de la IL-1 $\beta$ , el potencial anticonvulsivo no ha sido totalmente aclarado, de hecho, se propone que el efecto anticonvulsivo de la IL-1 $\beta$  podría presentarse únicamente bajo ciertas condiciones experimentales, lo que indicaría un efecto dual dependiente de su concentración. Estudios recientes sugieren que la IL-1 $\beta$  endógena posee propiedades anticonvulsivas que podrían ser mediadas por metabolitos del ácido araquidónico derivados de la acción catalítica de la ciclooxigenasa-2 <sup>(23)</sup>.

Por otra parte, la relación entre un proceso inflamatorio y la muerte neuronal asociada a las convulsiones se demostró al aplicar LPS previo a la inducción del SE con litio-pilocarpina o AK; esta combinación causó un aumento de la muerte neuronal hipocámpal (áreas CA1 y CA3) en ratas de 7 y 14 días de edad <sup>(24)</sup>. Específicamente en relación

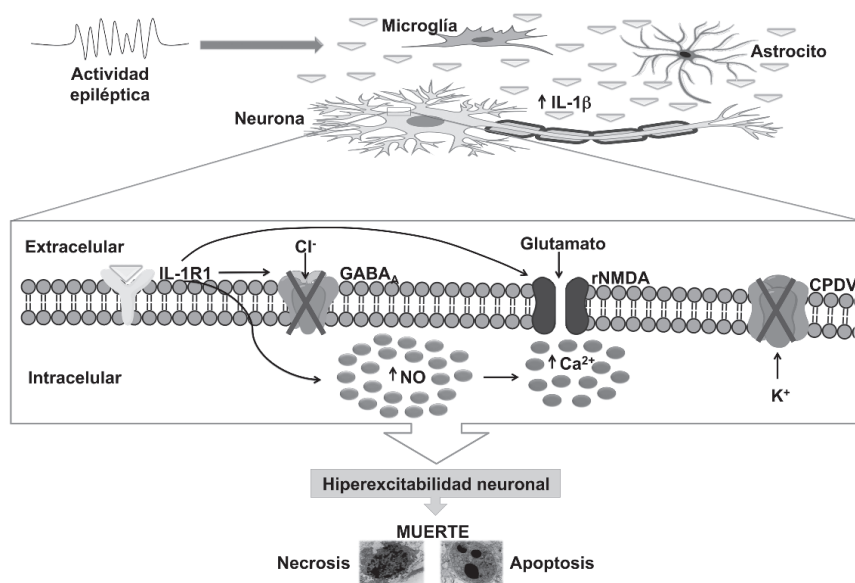
con la IL-1 $\beta$ , los estudios experimentales han mostrado que las convulsiones, ya sea asociadas con la epilepsia o con el SE, modifican la expresión basal del ARN mensajero (ARNm), de la proteína e incluso la estirpe celular que expresa IL-1 $\beta$ . Con respecto a este punto, se conoce que los niveles basales del ARNm de IL-1 $\beta$  y del IL-1Ra son apenas detectables en el cerebro de la rata intacta <sup>(25,26)</sup>. Sin embargo, la expresión de ambos mensajeros se incrementa rápidamente en la corteza, el hipocampo y el hipotálamo después de la inducción experimental de convulsiones utilizando AK, pentilentetrazol o *kindling* eléctrico en ratas adultas <sup>(18,25-28)</sup>; y con el compuesto organofosforado “soman” en ratones igualmente adultos <sup>(29)</sup>. En modelos experimentales de SE en ratas en desarrollo (15 y 21 días de edad), la expresión del ARNm de IL-1 $\beta$  también se incrementa en el hipocampo <sup>(9)</sup>. En estos experimentos, tal aumento se relaciona con la aparición de microglía activa y astrogliosis <sup>(9,10)</sup>. El SE provocado por la administración de AK incrementa la expresión del ARNm de IL-1 $\beta$  en el hipocampo de ratas de veintinueve y nueve días posnatales, aunque en mayor proporción en las ratas de tres semanas de edad, lo que indica que la expresión de esta citocina en la fase aguda posterior al SE depende de la edad del individuo <sup>(30)</sup>. Un aumento en el ARNm de IL-1Ra se ha observado en regiones similares después de la inducción de crisis convulsivas en ratas adultas, pero su expresión es retardada en comparación con IL-1 $\beta$  <sup>(19,28)</sup>. Durante la fase aguda del SE (cuatro horas) inducido en ratas adultas existe un aumento de la expresión de la IL-1 $\beta$  en astrocitos y microglía reactiva tanto en el hipocampo como en la corteza fronto-parietal, áreas implicadas en la actividad epiléptica. Sin embargo, durante la fase de epileptogénesis, esta expresión solo se observa en los astrocitos, la cual se asocia con neurodegeneración en dichas regiones cerebrales <sup>(16)</sup>. En este mismo modelo, el receptor tipo 1 de la IL-1 $\beta$  se expresa en astrocitos y microglía en el hipocampo, en la corteza frontoparietal y en neuronas hipocámpales durante la fase crónica <sup>(16)</sup>. La expresión crónica de IL-1 $\beta$  se relaciona con el desarrollo de crisis límbicas espontáneas después de la inducción de crisis febriles en ratas de 11 días de edad <sup>(31)</sup>. La evidencia anterior muestra que las crisis convulsivas en roedores aumentan la expresión génica y proteica de la IL-1 $\beta$  y del IL-1RI, aunque hasta el momento no se ha demostrado contundentemente si este efecto es causante de muerte neuronal y de la aparición de crisis subsecuentes.

## INTERLEUCINA-1 $\beta$ Y MUERTE NEURONAL POR CONVULSIONES: POSIBLES MECANISMOS

La IL-1 $\beta$  se asocia con muerte neuronal en condiciones patológicas como la isquemia, la hipoglucemia y el accidente cerebrovascular <sup>(32)</sup>, pero se sabe menos respecto al papel que esta tiene en la muerte neuronal

inducida por las crisis convulsivas. De hecho, aún hoy en día existe controversia sobre si la epilepsia (las crisis convulsivas repetidas en ausencia de SE) causa muerte neuronal en humanos. Sin embargo, estudios de neuroimagen, de marcadores de daño y muerte neuronal en tejido cerebral y sangre periférica, así como conteos celulares en diversas áreas del cerebro, refuerzan una asociación entre ambos fenómenos <sup>(33-36)</sup>. Por el contrario, se acepta que el SE convulsivo en humanos produce muerte neuronal en diversas estructuras cerebrales, principalmente en el hipocampo <sup>(37)</sup>. Este hecho se ha replicado utilizando modelos experimentales de SE en ratas tanto adultas como en desarrollo. Entre las regiones cerebrales afectadas destacan el hipocampo y el tálamo <sup>(38-43)</sup>. El SE experimental causa muerte neuronal debido a un incremento en la actividad de los receptores ionotrópicos de glutamato, NMDA y no-NMDA <sup>(44)</sup>, aunque los mecanismos celulares activados por las crisis epilépticas para generar muerte neuronal son variados y pueden diferir entre las zonas cerebrales afectadas e incluso entre los tipos neuronales de una misma región cerebral, así como dependiendo del modelo experimental utilizado y la edad del sujeto experimental <sup>(38,39,41,43,45)</sup>.

El proceso exacto por el cual la IL-1 $\beta$  induce muerte en las neuronas no se conoce a detalle. Un estudio refiere que la administración intracerebral de IL-1 $\beta$  causa muerte neuronal en ratas neonatas <sup>(46)</sup>. Además, en cultivos de neuronas y microglía, la IL-1 $\beta$  exacerba la muerte celular <sup>(47)</sup>. Una evidencia que podría relacionar a la IL-1 $\beta$  con la muerte neuronal debida a las convulsiones, es aquella en la que el SE causado en ratas de 14 días produce necrosis en la región CA1 del hipocampo, área que previamente expresa caspasa-8 <sup>(41)</sup>, una proteasa implicada en la maduración de IL-1 $\beta$  <sup>(48)</sup>. El mecanismo mediante el cual la IL-1 $\beta$  podría contribuir con la muerte neuronal después de las convulsiones estaría relacionado con la interacción funcional con su receptor (IL-1RI) y de manera indirecta con los receptores GABA<sub>A</sub> y NMDA <sup>(10,49,50)</sup>. Actualmente se sabe que la IL-1 $\beta$  puede ser producida por neuronas, microglía y astrocitos <sup>(10,18,29)</sup>. Experimentos *in vitro* realizados en neuronas han mostrado que la IL-1 $\beta$  inhibe las corrientes mediadas por el receptor GABA<sub>A</sub>, suprime el flujo de potasio a través de canales dependientes de voltaje y aumenta la función de los receptores tipo NMDA <sup>(49-51)</sup>. También, se ha observado que la IL-1 $\beta$  aumenta la movilización intracelular de Ca<sup>+2</sup> a través de la vía de señalización óxido nítrico (NO)/guanósina monofosfato cíclico <sup>(52)</sup>. Estos efectos celulares amplificarían la excitabilidad neuronal y podrían participar en los mecanismos que aumentan la susceptibilidad a las crisis y en aquellos implicados en la muerte neuronal debido a las convulsiones (Figura 1). La caracterización de las vías de señalización de IL-1 $\beta$  en las neuronas posee



**Figura 1.** Mecanismos a través de los cuales la Interleucina-1 $\beta$  podría participar en el aumento de la excitabilidad neuronal y en la muerte neuronal asociados a las crisis epilépticas

La IL-1 $\beta$  puede ser producida por la microglía, los astrocitos y las neuronas después de las convulsiones. La citocina, al interactuar con su receptor IL-1R1, podría promover indirectamente una disminución en el influjo de  $\text{Cl}^-$  a través de los receptores  $\text{GABA}_A$  y del eflujo de potasio a través de los canales de potasio dependientes de voltaje (CPDV), así como un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular a través de los receptores NMDA (rNMDA). Asimismo, la IL-1 $\beta$  podría aumentar el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular por activación de la vía óxido NO/guanosina monofosfato cíclico. Lo anterior originaría un aumento de la excitabilidad neuronal y eventualmente la muerte celular.

importantes implicaciones, ya que pondría de manifiesto mecanismos potenciales de epileptogénesis y de muerte neuronal actualmente no detallados, así como blancos terapéuticos para contrarrestar tales fenómenos. Esta posibilidad ha sido previamente considerada por expertos en el tema.

## INVESTIGACIÓN POR REALIZAR

La evidencia clínica y experimental muestra que mediadores de la neuroinflamación, tal como el caso de la IL-1 $\beta$ , se relacionan con la epilepsia. Esta citocina fue una de las primeras en asociarse con las crisis epilépticas en modelos animales, lo que llevó a realizar una serie de experimentos *in vivo* e *in vitro* para corroborar esta relación. Ciertamente, la mayor parte de la evidencia es indirecta y no confirma el papel de la IL-1 $\beta$  en la génesis de las crisis epilépticas y la epilepsia, encontrando incluso resultados controversiales sobre su efecto pro o antiepiléptico. Por lo tanto, para llevar estos hallazgos al ámbito clínico, es necesario continuar realizando abordajes experimentales que permitan obtener una conclusión. Por ejemplo, se podrían realizar curvas dosis-respuesta utilizando el IL-1Ra aplicado sistémicamente (cuya presentación farmacéutica ya está disponible en el mercado, para asemejar su uso en humanos) en diferentes modelos experimentales de epilepsia y en roedores de diferentes edades, con la

finalidad de detectar una dosis efectiva (debido al comportamiento bifásico que varios miembros de la familia de las citocinas presentan, y descartar efectos tóxicos) para el control de las crisis, la epileptogénesis, diferencias debido a la ontogenia, e incluso algunas de las secuelas de la epilepsia tales como el daño neuronal y ciertos trastornos del estado de ánimo. Una vez obtenido este conocimiento, podría intentarse una serie de protocolos clínicos para evaluar la aplicación de los hallazgos en pacientes con epilepsia. Asimismo, resultaría interesante detectar la concentración extracelular cerebral de la IL-1 $\beta$  en presencia y ausencia de crisis epilépticas/epilepsia a través de microdiálisis *in vivo* con la finalidad de estudiar la asociación entre el incremento de la citocina y la actividad paroxística. Este abordaje podría incluso realizarse en humanos y brindaría información adicional a la indirecta que hoy existe sobre los niveles plasmáticos de la IL-1 $\beta$  en pacientes con epilepsia. Como es de notarse, estas son algunas propuestas que se podrían realizar o que ya algunos investigadores están abordando para entender de mejor manera la relación entre la IL-1 $\beta$  y la epilepsia.

## CONCLUSIONES

El conocimiento sobre la IL-1 $\beta$  y su papel en el SNC ha aumentado en los últimos años. En el pasado se pensaba que su papel fisiológico se restringía al sistema



inmune; no obstante, en la actualidad se sabe de la influencia directa o indirecta que esta citocina tiene en el sistema nervioso normal y en trastornos neurológicos como la epilepsia y el SE. La evidencia actual no permite aseverar si en humanos existe un aumento de la IL-1 $\beta$  cerebral, si este es causa o consecuencia de las crisis epilépticas o si está directamente implicado en la muerte neuronal asociada con las convulsiones. Los hallazgos obtenidos utilizando modelos experimentales sugieren, en su mayoría, una relación entre la IL-1 $\beta$  y la generación de las convulsiones, así como con la muerte neuronal debido a estas. Recopilando esta información la comunidad científica ha sugerido a la neuroinflamación, y en particular a la IL-1 $\beta$ , como un blanco para el estudio de la etiología y las consecuencias de la epilepsia.

**Contribuciones de autoría:** JSMM participó en la concepción, redacción y revisión crítica del artículo. DMAC participó en la redacción del artículo. LXCP participó en la redacción del artículo y en la elaboración de la figura. JMQ participó en la redacción y revisión crítica del artículo MLLM participó en la concepción, redacción, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final, así como en la obtención de financiamiento.

**Fuentes de financiamiento:** becas otorgadas por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México para estudios de doctorado (JSMM, número de registro 223546) y maestría (DMAC, número de registro 249772). Apoyo otorgado por el CONACYT para proyectos de investigación básica (MLLM., número de registro 106402).

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. [The role of inflammation in epilepsy](#). *Nat Rev Neurol*. 2011;7(1):31-40.
2. Choi J, Min HJ, Shin JS. [Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures](#). *J Neuroinflammation*. 2011;8:135.
3. Yu N, Di Q, Hu Y, Zhang YF, Su LY, Liu XH, et al. [A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in the plasma of epileptic patients with recent seizure](#). *Neurosci Lett*. 2012;514(1):110-5.
4. Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, Mäkinen R, Hurme M, Honkanie-mi J, et al. [Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy](#). *Acta Neurol Scand*. 2007;(4):226-30.
5. Quirico-Santos T, Meira ID, Gomes AC, Pereira VC, Pinto M, Monteiro M, et al. [Resection of the epileptogenic lesion abolishes seizures and reduces inflammatory cytokines of patients with temporal lobe epilepsy](#). *J Neuroimmunol*. 2013;254(1-2):125-30.
6. Vezzani A, Granata T. [Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence](#). *Epilepsia*. 2005;46(11):1724-43.
7. Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Zarowski M. [Cytokines, epilepsy and anti-epileptic drugs—is there a mutual influence?](#) *Pharmacol Rep*. 2007;59(2):129-38.
8. Auvin S, Shin D, Mazarati A, Sankar R. [Inflammation induced by LPS enhances epileptogenesis in immature rat and may be partially reversed by IL1RA](#). *Epilepsia*. 2010;51 Suppl 3:34-8.
9. Rizzi M, Perego C, Aliprandi M, Richichi C, Ravizza T, Colella D, et al. [Glia activation and cytokine increase in rat hippocampus by kainic acid-induced status epilepticus during postnatal development](#). *Neurobiol Dis*. 2003;14(3):494-503.
10. 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*. 2006;137(1):301-8.
11. Espinosa E, Bermúdez-Rattoni F. [Relación conducta-inmunidad: el papel de las citocinas](#). *Rev Invest Clin*. 2001;53(3):240-53.
12. Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. [Cytokine dysregulation, inflammation and well-being](#). *Neuroimmunomodulation*. 2005;12(5):255-69.
13. Dripps DJ, Brandhuber BJ, Thompson RC, Eisenberg SP. [Interleukin-1 \(IL-1\) receptor antagonist binds to the 80-kDa IL-1 receptor but does not initiate IL-1 signal transduction](#). *J Biol Chem*. 1991;266(16):10331-6.
14. Rivera S, Gold SJ, Gall CM. [Interleukin-1 beta increases basic fibroblastic growth factor mRNA expression in adult rat brain and organotypic hippocampal cultures](#). *Brain Res Mol Brain Res*. 1994;27(1):12-26.
15. Maher CO, Anderson RE, Martin HS, McClelland RL, Meyer FB. [Interleukin-1beta and adverse effects on cerebral blood flow during long-term global hypoperfusion](#). *J Neurosurg*. 2003;99(5):907-12.
16. Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, Boer K, Aro-nica E, Vezzani A. [Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy](#). *Neurobiol Dis*. 2008;29(1):142-60.
17. Ravizza T, Noé F, Zardoni D, Vaghi V, Siffringer M, Vezzani A. [Interleukin Converting Enzyme inhibition impairs kindling epileptogenesis in rats by blocking astrocytic IL-1beta production](#). *Neurobiol Dis*. 2008;31(3):327-33.
18. Ravizza T, Boer K, Redeker S, Spliet WG, van Rijen PC, Troost D, et al. [The IL-1beta system in epilepsy-associated malformations of cortical development](#). *Neurobiol Dis*. 2006;24(1):128-43.
19. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, et al. [Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures](#). *J Neurosci*. 1999;19(12):5054-65.
20. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T, et al. [Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis](#). *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 5:30-5.
21. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, et al. [Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice](#). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(21):11534-9.
22. Heida JG, Pittman QJ. [Causal Links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat](#). *Epilepsia*. 2005;46(12):1906-13.

23. Claycomb RJ, Hewett SJ, Hewett JA. Neuromodulatory role of endogenous interleukin-1 $\beta$  in acute seizures: possible contribution of cyclooxygenase-2. *Neurobiol Dis.* 2012;45(1):234-42.
24. Auvin S, Shin D, Mazarati A, Nakagawa J, Miyamoto J, Sankar R. Inflammation exacerbates seizure-induced injury in the immature brain. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 5:27-34.
25. Plata-Salamán CR, Ilyin SE, Turrin NP, Gayle D, Flynn MC, Romanovitch AE, et al. Kindling modulates the IL-1beta system, TNF alpha, TGF-beta1 and neuropeptide mRNAs in specific brain regions. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;75(2):248-58.
26. Lehtimäki KA, Peltola J, Koskikallio E, Keränen T, Honkaniemi J. Expression of cytokines and cytokine receptors in the rat brain after kainic acid-induced seizures. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003;110(2):253-60.
27. Minami M, Kuraishi Y, Yamaguchi T, Nakai S, Hirai Y, Satoh M. Convulsants induce interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;171(2):832-7.
28. Eriksson C, Tehranian R, Iverfeldt K, Winblad B, Schultzberg M. Increased expression of mRNA encoding interleukin-1beta and caspase-1, and the secreted isoform of interleukin-1 receptor antagonist in the rat brain following systemic kainic acid administration. *J Neurosci Res.* 2000;60(2):266-79.
29. Dhote F, Peinnequin A, Carpentier P, Baille V, Delacour C, Foquin A, et al. Prolonged inflammatory gene response following soman induced seizures in mice. *Toxicology.* 2007;238(2-3):166-76.
30. Järvelä JT, Lopez-Picon FR, Plysjuk A, Ruohonen S, Holopainen IE. Temporal profiles of age-dependent changes in cytokine mRNA expression and glial cell activation after status epilepticus in postnatal rat hippocampus. *J Neuroinflammation.* 2011;8:29.
31. Dubé CM, Ravizza T, Hamamura M, Zha Q, Keebaugh A, Fok K, et al. Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. *J Neurosci.* 2010;30(22):7484-94.
32. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(8):629-40.
33. Rocha LL, López-Meraz ML, Niquet J, Wasterlain CG. Do single seizures cause neuronal death in the human hippocampus? *Epilepsy Curr.* 2007;7(3):77-81.
34. Shinoda S, Schindler CK, Meller R, So NK, Araki T, Yamamoto A, et al. Bim regulation may determine hippocampal vulnerability after injurious seizures and in temporal lobe epilepsy. *J Clin Invest.* 2004;113(7):1059-68.
35. Yamamoto A, Murphy N, Schindler CK, So NK, Stohr S, Taki W, et al. Endoplasmic reticulum stress and apoptosis signaling in human temporal lobe epilepsy. *J Neuro-pathol Exp Neurol.* 2006;65(3):217-25.
36. Lorigados Pedre L, Orozco Suárez S, Morales Chacón L, García Maeso I, Estupiñán Díaz B, Bender del Busto JE, et al. Muerte neuronal en la neocorteza de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos. *Neurología.* 2008;23(9):555-65.
37. Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, Shinmei SS. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41(8):981-91.
38. Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira de Vasconcelos A, Wasterlain CG. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci.* 1998;18(20):8382-93.
39. Kubová H, Druga R, Lukasiuk K, Suchomelová L, Haugvicova R, Jirmanová I, et al. Status epilepticus causes necrotic damage in the mediodorsal nucleus of the thalamus in immature rats. *J Neurosci.* 2001;21(10):3593-9.
40. Nairismagi J, Pitkänen A, Kettunen MI, Kauppinen RA, Kubová H. Status epilepticus in 12-day-old rats leads to temporal lobe neurodegeneration and volume reduction: a histologic and MRI study. *Epilepsia.* 2006;47(3):479-88.
41. López-Meraz ML, Wasterlain CG, Rocha LL, Allen S, Niquet J. Vulnerability of postnatal hippocampal neurons to seizures varies regionally with their maturational stage. *Neurobiol Dis.* 2010;37(2):394-402.
42. Schindler CK, Shinoda S, Simon RP, Henshall DC. Subcellular distribution of Bcl-2 family proteins and 14-3-3 within the hippocampus during seizure-induced neuronal death in the rat. *Neurosci Lett.* 2004;356(3):163-6.
43. Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B. Kainic acid-induced seizures produce necrotic, not apoptotic, neurons with internucleosomal DNA cleavage: implications for programmed cell death mechanisms. *Neuroscience.* 2000;98(1):41-53.
44. Fujikawa DG, Daniels AH, Kim JS. The competitive NMDA receptor antagonist CGP 40116 protects against status epilepticus-induced neuronal damage. *Epilepsy Res.* 1994;17(3):207-19.
45. Henshall DC. Apoptosis signalling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 2):421-3.
46. Fan LW, Mitchell HJ, Tien LT, Rhodes PG, Cai Z. Interleukin-1beta-induced brain injury in the neonatal rat can be ameliorated by alpha-phenyl-n-tert-butyl-nitron. *Exp Neurol.* 2009;220(1):143-53.
47. Ma XC, Gottschall PE, Chen LT, Wiranowska M, Phelps CP. Role and mechanisms of interleukin-1 in the modulation of neurotoxicity. *Neuroimmunomodulation.* 2002;10(4):199-207.
48. Maelfait J, Vercammen E, Janssens S, Schotte P, Haegman M, Magez S, et al. Stimulation of Toll-like receptor 3 and 4 induces interleukin-1beta maturation by caspase-8. *J Exp Med.* 2008;205(9):1967-73.
49. Wang S, Cheng Q, Malik S, Yang J. Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(2):497-504.
50. Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, Vezzani A, Behrens MM, Bartfai T, et al. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci.* 2003;23(25):8692-700.
51. Takeda M, Kitagawa J, Takahashi M, Matsumoto S. Activation of interleukin-1beta receptor suppresses the voltage-gated potassium currents in the small-diameter trigeminal ganglion neurons following peripheral inflammation. *Pain.* 2008;139(3):594-602.
52. Meini A, Benocci A, Frosini M, Sgaragli G, Pessina G, Aldinucci C, et al. Nitric oxide modulation of interleukin-1[beta]-evoked intracellular Ca2+ release in human astrocytoma U-373 MG cells and brain striatal slices. *J Neurosci.* 2000;20(24):8980-6.

*Correspondencia:* María Leonor López Meraz  
*Dirección:* Av. Luis Castelazo Ayala s/n, Col. Industrial Ánimas, C.P. 91190, Veracruz, México.  
*Teléfono:* (228) 8418900 ext. 13609  
*Correo electrónico:* leonorlopez@uv.mx