

Kanały jonowe jako punkty uchwytu leków stosowanych w terapii padaczki

Ion channels as the target of anti-epileptic drugs

Paweł Żelazny, Artur Uździcki, Sebastian Awgul, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Padaczka jest grupą chorób o złożonym patomechanizmie, których cechą wspólną są zaburzenia w procesach pobudzenia i hamowania neuronów skutkujące napadami padaczkowymi. Mogą one wynikać z nieprawidłowej pobudliwości komórek nerwowych, ta zaś jest między innymi efektem zaburzonej pracy wielu różnych rodzajów kanałów jonowych. Współcześnie, wraz z postępem badań w dziedzinie leczenia padaczki niezbędna jest wiedza o molekularnych podstawach działania leków, co pozwoli na optymalizację terapii a tym samym skuteczne kontrolowanie choroby. (*Farm Współ 2018; 11: 201-206*)

Słowa kluczowe: padaczka, kanały jonowe, leki

Abstract

Epilepsy is a group of disorders with complex pathomechanism, which common feature is occurrence of epileptic seizures. They can result in impaired function of neurons, which comes from defective function of various neuronal ion channels. Nowadays, along with the progress of research in the field of epilepsy treatment, it is necessary to understand the molecular basis of action of drugs, which will be useful for the optimization of the therapy and thus effective control of the disease. (*Farm Współ 2018; 11: 201-206*)

Keywords: epilepsy, ion channels, drugs

Wstęp

Epilepsja lub padaczka jest według definicji zaproponowanej przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ang. *International League Against Epilepsy*; ILAE), zaburzeniem pracy mózgu, charakteryzującym się trwałą predyspozycją do generowania napadów padaczkowych oraz wiążących się z nimi konsekwencji neurobiologicznych, poznawczych, psychologicznych oraz społecznych. Napad padaczkowy to przemijające występowanie objawów spowodowane nieprawidłową, nadmierną lub synchroniczną aktywnością neuronalną w mózgu [1]. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Neurologicznego do rozpoznania padaczki wymagane jest stwierdzenie przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych, czyli będących odpowiedzią na bodziec prowokujący, na przykład fotostymulację lub dźwięk) epizodów napadów występujących w odstępie czasowym ponad 24 godzin, rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii i innych

badań pomocniczych) lub wystąpienie 1 napadu nieprovokowanego (lub odruchowego) wraz z istniejącym ryzykiem nawrotu szacowanym na przynajmniej 60% [2]. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że ok. 50 milionów ludzi na świecie cierpi na epilepsję, z czego aż 80% żyje w krajach rozwijających się. Rocznie na całym świecie, u około 2,4 miliona osób rozpoznaje się padaczkę. 6 na 10 chorych cierpi na idiopatyczną postać choroby, która nie posiada żadnej rozpoznawalnej przyczyny. Około 75% zachorowań na padaczkę stwierdza się w dzieciństwie, co odzwierciedla zwiększoną wrażliwość rozwijającego się mózgu na napady padaczkowe [3]. Padaczka o znanej etiologii nazywana jest padaczką wtórną lub symptomatyczną. Przyczynami mogą być: uszkodzenia mózgu prenatalne lub okołoporodowe, wrodzone nieprawidłowości lub stany genetyczne związane z wrodzonymi wadami mózgu, ciężkie urazy głowy, udar niedokrwienny, infekcje mózgu w postaci zapalenia opon mózgowych, mózgu lub neurocysticerkoza, niektóre zespoły

genetyczne oraz guzy mózgu. Po jednym nieprovokowanym napadzie padaczkowym szansa wystąpienia następnego w ciągu życia wynosi 40-52%. Przy dwóch nieprovokowanych napadach niezwiązanych z gorączką szansa wystąpienia następnego w przeciągu 4 lat wynosi 73% [4]. Napady padaczkowe, na podstawie których ustala się rozpoznanie, można podzielić na ogniskowe, uogólnione oraz nieznanego pochodzenia. Wśród napadów uogólnionych wyróżnia się napady: toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne, atoniczne, miokloniczne oraz napady nieświadomości [5]. Napad padaczkowy, według definicji Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej, jest „przejściowy”, rozgraniczony w czasie oraz posiada wyraźny początek i koniec. Zakończenie napadów padaczkowych często jest mniej widoczne niż początek, ponieważ objawy stanu ponapadowego mogą rozmyć koniec napadu. Stan padaczkowy (ang. *Status epilepticus*; SE) jest szczególnym przypadkiem z przedłużonym lub nawracającym napadem padaczkowym. Rozpoznaje się go jeśli pojedynczy napad trwa dłużej niż 30 minut lub jeśli pomiędzy dwoma lub więcej kolejnymi napadami, chory nie odzyskuje pełnej przytomności. Jednakże bazując na ostatnich badaniach nad patofizjologią choroby, za prawdopodobny SE można uznawać każdy napad trwający dłużej niż 5 minut [6]. W rozpoznaniu napadów padaczkowych lub stanu padaczkowego oraz odróżnieniu ich od siebie pomocne są: właściwa ocena objawów klinicznych oraz badanie EEG. Nie zawsze jednak obydwa kryteria współwystępują [1]. Obecnie uważa się, że padaczka nie jest uleczalna, jednak dzięki odpowiedniemu leczeniu udaje się zapanować nad występowaniem napadów, co udaje się u ok. 70% pacjentów. Ponadto, po 2-5 latach skutecznej terapii i niewystępowaniu napadów, leki można odstawić u ok. 70% pacjentów. U ok. 25-30% pacjentów występuje padaczka lekooporna, która istotnie zmniejsza jakość życia. Według ILAE rozpoznać ją można przy niepowodzeniu w stosowaniu dwóch dobrze tolerowanych, odpowiednio dobranych oraz właściwie podawanych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii lub skojarzeniu. Ciekawym zjawiskiem jest występowanie tzw. rzekomej lekooporności, związanej między innymi ze złym doborem leku lub błędnym rozpoznaniem. Ocenia się, że ok. 25% pacjentów skierowanych do specjalistycznych ośrodków z podejrzeniem choroby nie ma padaczki, a najczęstszymi ostatecznymi rozpoznaniami są omdlenia, napady nieepileptyczne i zaburzenia snu [7]. Obecnie istnieje wiele leków

przeciwpadaczkowych, które NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) pogrupował w 3 kategorie: leki I linii, leki sugerowane do terapii dodanej (II linii) oraz leki III linii do rozważenia przy kierowaniu pacjenta do ośrodka referencyjnego. Wybór leku zależy przede wszystkim od typu klasyfikacji napadu, etiologii, mechanizmu działania, potencjalnych objawów niepożądanych oraz cech indywidualnych pacjenta. Leczenie powinno zaczynać się od monoterapii od najmniejszych dawek, powoli je zwiększając, aż do uzyskania dawki optymalnej. W razie braku skuteczności pierwszej terapii należy podjąć próbę leczenia drugim lekiem, również w monoterapii i zaczynając od niskiej dawki, stopniowo ją zwiększając, jednocześnie zmniejszając dawkę leku pierwszego. Przy braku skuteczności monoterapii podstawowymi lekami, można wprowadzić politerapię, dwoma lub niekiedy trzema lekami, pamiętając o możliwych interakcjach i działaniach niepożądanych [2]. Leki przeciwpadaczkowe mają wiele różnych mechanizmów działania, między innymi na kanały jonowe, co jest tematem niniejszej publikacji.

Patomechanizm padaczki

Napad padaczkowy powstaje w sytuacji, gdy zaburzona jest równowaga między czynnością aktywacyjną i hamującą w mózgu. Przyczyną zaburzenia równowagi mogą być zaburzenia wewnątrzkomórkowe takie jak upośledzenie transdukcji sygnału, zaburzenia kanałów jonowych i receptorów dla neuroprzekazników, zarówno w ich ilości, jak i funkcji. Równowaga może zostać zaburzona również na wyższych piętrach organizacji układu nerwowego poprzez niewłaściwe połączenia neuronalne tworzące na przykład zamknięte pętle pobudzeń. Na powstawanie wyładowań padaczkowych są w szczególności narażone mózgi dzieci – nawet w zdrowym mózgu pobudzające synapsy rozwijają się wcześniej niż hamujące [8]. Zaburzenia struktury mózgu, powstające najczęściej w wyniku urazu lub guza są jedną z częstszych przyczyn padaczki wtórnej. W takich przypadkach dochodzi do znacznego zaburzenia homeostazy komórek układu nerwowego, zaburzeń jonowych, wydzielania neurotransmiterów i nasilenia ekscytotoksyczności. Następnie dochodzi do przebudowy i zmian molekularnych wewnątrz neuronów, glejocy i reorganizacji połączeń neuronalnych, co może prowadzić do powstania ognisk padaczkorodnych [9]. W przypadku urazu znaczenie mogą mieć również czynniki genetyczne – każdy allel

epsilon 4 genu kodującego apoE4 zwiększa ryzyko wystąpienia późnych napadów padaczkowych po urazie czaszkowo-mózgowym [10]. Zmiany w obrębie struktury mózgu są również jedną z postulowanych przyczyn zespołu Lennox-Gastaut, jednego z dziecięcych zespołów padaczkowych [11]. Kolejnym mechanizmem który może spowodować obniżenie progu padaczkowego jest zaburzenie funkcji kanałów jonowych. Dla przykładu mutacje genów KCNQ2 i KCNQ3 kodujących kanały potasowe bramkowane napięciem mogą powodować zwiększone ryzyko rozwinięcia padaczki – brak funkcji kanału powoduje słabszą stabilizację potencjału błony komórkowej, a w efekcie zwiększenie pobudliwości neuronów. Schorzeniami związanymi z mutacją w obrębie tych genów są BFNE (ang. *benign familial neonatal epilepsy*) czyli łagodna rodzinna padaczka noworodkowa, jak również BFIE (ang. *benign familial infantile epilepsy*) czyli łagodna rodzinna padaczka dziecięca. Napady padaczkowe związane z BFNE w 85-90% ustępują samoistnie mimo występującej nadal wady genetycznej, czego przyczyna nie jest jeszcze poznana [3,12,13]. Również zmiany w obrębie kanału sodowego mogą być przyczyną napadów – jak w chorobie nazwanej padaczką genetyczną z drgawkami gorączkowymi plus (ang. *genetic epilepsy with febrile seizure plus*; GEFS+). W tym schorzeniu mutacji podlega gen SCN1A kodujący podjednostkę 1 alfa kanału sodowego bramkowanego napięciem, co zaburza strukturę i funkcję kanału [3]. Kolejnym kanałem, którego genetyczna dysfunkcja może prowadzić do wystąpienia padaczki jest kanał wapniowy zależny od napięcia. Dla przykładu mutacja w genie CACNA1H, białko występujące w kompleksie kanału wapniowego, powoduje zwiększone ryzyko padaczki idiopatycznej, jednak mechanizm tego działania nie został jeszcze określony [14]. Zmiany w obrębie receptorów również mogą być przyczyną zaburzenia równowagi czynności bioelektrycznej mózgu. Dla przykładu mutacja w genie GABRB2, który koduje podjednostkę beta2 receptora GABA-A powoduje zmianę w obrębie receptora, co prowadzi do zmniejszenia jego ekspresji na powierzchni synapsy, co w efekcie znacznie zmniejsza efekt hamujący wykazywany przez kwas gamma-aminomasłowy (GABA), a tym samym obniża próg drgawkowy. Co ciekawe padaczkę (w postaci zespołu Landaua-Kleffnera) może spowodować mutacja w obrębie genu GRIN2A, kodującego podjednostkę receptora NMDA, powodując utratę funkcji receptora. Powinno to skutkować

zmniejszeniem aktywacji neuronów i podwyższeniem progu padaczkowego, jednak postuluje się, że wyłączenie funkcji tego podtypu receptora NMDA powoduje nadmierną aktywację innych podtypów, które łatwiej pobudzają komórkę nerwową [15,16].

Istnieją również padaczki genetyczne, w których mutacja dotyka genu, którego produktem jest białko o nieznannej dotychczas funkcji – dla przykładu niektóre przypadki BFIE czy ICCA (ang. *infantile convulsions and choreoathetosis*; zespół drgawek dziecięcych i napadowej choreoatetozji) spowodowane są mutacją w obrębie genu PRRT2 kodującego białko PRRT2 (ang. *proline rich transmembrane protein 2*) czyli białko przezbłonowe bogate w prolinę 2. Jego funkcja nie została dotychczas poznana, wiadomo jedynie, że wchodzi ono w interakcję z białkiem SNAP25 odpowiedzialnym za uwalnianie neurotransmitera do szczeliny synaptycznej [17,18].

Należy jednak podkreślić, że zdecydowana większość padaczek są to padaczki idiopatyczne o niemożliwej do określenia przyczynie [9].

Kanał sodowy bramkowany napięciem

Kanały sodowe bramkowane napięciem to grupa białek przezbłonowych formujących kanał jonowy. Wyróżniamy 9 różnych podtypów kanałów sodowych bramkowanych napięciem, posiadają one jednak duży stopień podobieństwa – stosowane leki nie są z tego powodu wystarczająco specyficzne w stosunku do poszczególnych podtypów, co może skutkować zwiększonym potencjałem wywoływania działań niepożądanych co ogranicza ich stosowanie w niektórych chorobach przewlekłych. Zablokowanie kanału sodowego bramkowanego napięciem uniemożliwia szerzenie się potencjału czynnościowego w komórce pobudliwej. W neuronach nie pozwala to na propagację depolaryzacji do aksonu komórki i w efekcie na nadmierne wydzielanie aktywujących neuroprzekaźników, co podnosi próg padaczkowy. Blokery kanału sodowego są używane do znieczuleń miejscowych, leczenia padaczki i leczenia arytmii. Należy jednak pamiętać że kompletne zablokowanie kanałów sodowych może skutkować utratą czucia, śpiączką czy zatrzymaniem pracy serca, co determinuje wąski zakres terapeutyczny leków z tej grupy. Lekami z grupy blokerów kanału sodowego używanymi w leczeniu padaczki są na przykład karbamazepina, fenytoina i lamotrygina [19,20].

Kanał wapniowy bramkowany napięciem

Kanały wapniowe bramkowane napięciem pośredniczą w napływie wapnia do komórki w odpowiedzi na depolaryzację błony komórkowej. W ten sposób regulują procesy wewnątrzkomórkowe, takie jak skurcz, wydzielanie, neurotransmisja i ekspresja genów w wielu różnych typach komórek [21]. Mogą być sklasyfikowane, na podstawie ich cech biofizycznych na kanały aktywowane wysokim napięciem (ang. *high voltage activated*; HVA) oraz aktywowane niskim napięciem (ang. *low voltage activated*; LVA). HVA wymagają silniejszej depolaryzacji błony komórkowej do aktywacji. Mogą być dodatkowo podzielone na podtypy L, N, P, Q i R, na podstawie ich odrębnych profili funkcjonalnych i farmakologicznych, natomiast LVA nazywane są podtypem T kanału wapniowego [22]. W ludzkim mózgu występują 3 znane podtypy: L, N oraz T. Te kanały są małe i zwykle szybko inaktywowane. Funkcjonują w mózgu jako „jednostki nadające tempo” normalnemu rytmowi aktywności mózgu, co jest szczególnie widoczne we wzgórzu. Główne podjednostki tworzące pory bramkowanych napięciem kanałów sodowych i wapniowych są strukturalnie powiązane i prawdopodobnie wyewoluowały z przodków bramkowanych napięciem kanałów sodowych, które są bardzo widoczne w organizmach prokariotycznych. Leki blokujące kanały wapniowe są stosowane w leczeniu epilepsji, przewlekłych bólów i zaburzeń sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia, dusznicy bolesnej i arytmii serca [20]. Wykazano, że wiele z dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych działa poprzez blokowanie kanałów wapniowych. Są to między innymi: etosuksymid, kwas walproinowy, zonisamid, lewetyracetam, lamotrygina, gabapentyna i pregabalina, fenytoina, karbamazepina oraz topiramet [23].

Kanał chlorkowy związany z receptorem GABA

Kwas gamma-aminomasłowy (ang. *gamma-aminobutyric acid*; GABA) jest głównym neuroprzekaznikiem hamującym w ludzkim mózgu. Oddziałuje on na 2 typy receptorów – jonotropowe GABA-A i metabotropowe GABA-B. Wpływ aktywacji receptora GABA-A na komórkę nerwową może być dwojaki i zależy od różnicy w stężeniu jonów chloru między komórką a płynem pozakomórkowym: w neuronach u dzieci występuje wysoka ekspresja transportera NKCC1 (ang. *Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ cotransporter 1*), który

powoduje wysokie stężenie jonu chlorkowego w neuronie – na skutek pobudzenia GABA i otwarcia kanału jonowego jony chlorkowe będą wypływać na zewnątrz komórki, co powoduje depolaryzację komórki; natomiast u dorosłych w neuronach zanika NKCC1 a ulega ekspresji neurospecyficzny transporter KCC2 (ang. *K⁺ - Cl⁻ cotransporter*), który utrzymuje niskie stężenie jonu chlorkowego w neuronie – w tej sytuacji otwarcie GABA – zależnego kanału jonowego powoduje napływ jonów chlorkowych do wewnątrz komórki, co powoduje hiperpolaryzację błony, a tym samym wywołuje potencjał hamujący [24,25]. Zjawisko aktywującego działania GABA u dzieci na skutek aktywności transportera NKCC1 próbowano wykorzystać w farmakoterapii – w badaniach przedklinicznych próbowano ocenić skuteczność bumetanidu, blokera transportera NKCC1 w leczeniu padaczek u dzieci, niestety nieskutecznie [26]. Zmiany w transmisji GABA-ergiczej są też jednym z postulowanych patomechanizmów powstania padaczki pourazowej – na skutek niedotlenienia lub uszkodzenia neuronu może nastąpić *down* – regulacja receptora GABA-A i transportera KCC2, co może spowodować zwiększoną skłonność do niekontrolowanej depolaryzacji neuronów i obniżenia progu padaczkowego [24,25]. U dorosłych w leczeniu napadów padaczkowych możemy wykorzystać hamujący wpływ kwasu gamma-aminomasłowego używając inhibitorów wychwytu zwrotnego GABA takich jak tiagabina czy leków wykorzystujących bezpośrednio działanie aktywujące na receptor GABA, jak w przypadku imidazopirydyn, benzodiazepin czy barbituranów.

Kanały potasowe

Kanały potasowe (K⁺) są obecne w niemal każdej komórce i w błonach komórek nerwowych i glejowych. Są one kluczowe dla pobudliwości komórek. Kanały K⁺ odgrywają główną rolę w ustalaniu ujemnego wewnętrznego potencjału spoczynkowego – wpływające z komórki jony potasowe powodują jej ujemny potencjał w stosunku do płynu zewnątrzkomórkowego. Kanały potasowe cechują się bardzo dużą różnorodnością, za którą odpowiada ponad 80 różnych genów, kodujących zarówno podjednostki tworzące pory bądź podjednostki dodatkowe (nie tworzące porów). Obecnie wyróżnia się 12 podtypów kanałów potasowych (Kv1 do Kv12), z których najważniejszym w kontekście leczenia padaczki jest podtyp Kv7 (inaczej nazywany również KCNQ) [27,28].

Lekiem, który w stężeniach osiągniętych w osoczu blokuje siódmy podtyp kanału potasowego bramkowanego napięciem (KCNQ, Kv7) jest nowa substancja retygabina – powoduje to zmiany konformacji kanału potasowego na otwartą, wpływając na utrwalenie hiperpolaryzacji komórki i zmniejszenie jej pobudliwości [29,30].

Podsumowanie

Obecnie w leczeniu padaczki wykorzystuje się między innymi leki działające na kanały jonowe. Zaburzenia w procesach pobudzania i hamowania neuronów, które są obecnie uważane za najistotniejszy element patofizjologii padaczki są powodowane dyssynergią działania licznych kanałów jonowych obecnych w błonie komórkowej neuronu. Dokładne

poznanie znaczenia tych kanałów, jak i ich funkcji w poszczególnych strukturach mózgu może być przydatne w planowaniu i kontrolowaniu terapii chorych.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Andrzej Pawlik
Katedra i Zakład Fizjologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
☎ (+48 91) 466 16 11
✉ pawand@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo/References

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
2. Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, i wsp. Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol*. 2016;12(1):15-27.
3. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6). pii: a022426. doi: 10.1101/cshperspect.a022426.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
5. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, et al. Diagnosis and management and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2012;344: e281.
6. Cherian A, Thomas SV. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(3):140-53.
7. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurologia*. 2015;30(7):439-46.
8. Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: The nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(9):728-39.
9. Pitkänen A, Immonen R. Epilepsy Related to Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*. 2014;11(2):286-96.
10. Diaz-Arrastia R, Gong Y, Fair S, et al. Increased risk of late posttraumatic seizures associated with inheritance of APOE epsilon4 allele. *Arch Neurol*. 2003;60(6):818-22.
11. Al-Banji MH, Zahr DK, Jan MM. Lennox-Gastaut syndrome: Management update. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(3):207-12.
12. Singh NA, Westenskow P, Charlier C, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*. 2003;126(Pt12):2726-37.
13. Miceli F, Soldovieri MV, Joshi N, et al. KCNQ3-Related Disorders. 2016, GeneReviews, editors: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA.
14. Eckle VS, Shcheglovitov A, Vitko I, et al. Mechanisms by which a CACNA1H mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility. *J Physiol*. 2014;592(4):795-809.
15. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet*. 2013;45(9):1073-6.
16. Tuft M, Årva M, Bjørnvold M, et al. Landau-Kleffner syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2015;135(22):2061-4.
17. Heron SE, Grinton BE, Kivity S, et al. PRRT2 Mutations Cause Benign Familial Infantile Epilepsy and Infantile Convulsions with Choreoathetosis Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):152-60.
18. Gardiner AR, Bhatia KP, Stamelou M, et al. PRRT2 gene mutations: From paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine. *Neurology*. 2012;79(21):2115-21.
19. Bagal SK, Marron BE, Owen RM, et al. Voltage gated sodium channels as drug discovery targets. *Channels (Austin)*. 2015;9(6):360-6.
20. Catterall WA, Swanson TM. Structural Basis for Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Mol Pharmacol*. 2015;88(1):141-50.

21. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, et al. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Calcium Channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57(4):411-25.
22. Zamponi GW, Lory P, Perez-Reyes E: Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflugers Arch.* 2010;460(2):395-403.
23. Cain SM, Snutch TP. Voltage-Gated Calcium Channels in Epilepsy. 2012, *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, editors: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al.
24. Kaila K, Ruusuvuori E, Seja P, et al. GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;26:34-41.
25. DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, et al. Physiological bases of the K⁺ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014;108(6):995-1012.
26. Löscher W, Puskarjov M, Kaila K. Cation-chloride cotransporters NKCC1 and KCC2 as potential targets for novel antiepileptic and antiepileptogenic treatments. *Neuropharmacology.* 2013;69:62-74.
27. Villa C, Combi R. Potassium Channels and Human Epileptic Phenotypes: An Updated Overview. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:81.
28. Cooper EC. Potassium Channels (including KCNQ) and Epilepsy. 2012, *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, editors: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al.
29. Treven M, Koenig X, Assadpour E, et al. The anticonvulsant retigabine is a subtype selective modulator of GABA A receptors. *Epilepsia.* 2015;56(4):647-57.
30. Corbin-Leftwich A, Mossadeq SM, Ha J, et al. Retigabine holds KV7 channels open and stabilizes the resting potential. *J Gen Physiol.* 2016;147(3):229-41.