

مقاله مروری

تشنج ناشی از گلیوبلاستوما و مکانسیم‌های دخیل در بروز آن

نسترن افسرده^۱، امیر شجاعی^{۱،۲}، سید جواد میرنجفی‌زاده^{۱،۲}، محمدحسین پورغلامی^{۱،۲*}

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات مغز و شناخت، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، ایران، تهران

پذیرش: ۲۹ آبان ۱۴۰۰

دریافت: ۱۹ شهریور ۱۴۰۰

چکیده

گلیوبلاستوما مولتی‌فرم بدخیم‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور مغزی اولیه در بزرگسالان است. این بیماری پیش‌آگهی ضعیفی دارد و طول عمر افراد بعد از تشخیص، به ۱۴ تا ۱۶ ماه می‌رسد. بسته به محل تومور در مغز، طیف گسترده‌ای از علائم و نشانه‌ها همراه با این بیماری بروز می‌کند که یکی از شایع‌ترین آن‌ها بروز تشنج‌های مکرر است. با وجود شیوع بالای تشنج ناشی از تومور، هنوز مکانسیم‌های دخیل در بروز آن به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند. مطالعات اولیه نشان داده‌اند که میانجی‌های عصبی گلوتامات و گابا در ایجاد آن نقش دارند. افزایش سطح خارج‌سلولی گلوتامات به دلیل تغییر در بیان ترانسپورترهای غشایی همچنین تبدیل شدن گابا به یک میانجی با عملکرد تحریکی در ایجاد این شرایط موثر هستند. عواملی از جمله پاتوفیزیولوژی پیچیده این بیماری و تشنج‌های ناشی از آن، وجود تداخلات دارویی، ایجاد مقاومت به درمان و عود مجدد تومور سبب شده‌اند که کنترل و درمان گلیوبلاستوما به یک چالش بزرگ تبدیل شود. در این مقاله ابتدا علائم بالینی رایج در این بیماری مرور می‌شود. سپس به تشنج ناشی از گلیوبلاستوما و مکانسیم‌های احتمالی دخیل در ایجاد آن پرداخته و در انتها درمان‌های رایج در گلیوبلاستوما و تشنج ناشی از آن به اختصار شرح داده می‌شود.

واژه‌های کلیدی: تشنج، گابا، گلوتامات، گلیوبلاستوما مولتی‌فرم

مقدمه

تومورها در بدن به دلیل اختلال در فرایند رشد و تقسیم سلولی ایجاد می‌شوند. تکثیر بیش از حد و غیرطبیعی در سلول‌ها، تومورهایی به شکل جامد یا مایع ایجاد می‌کند. در حالی که رشد سلول‌های توموری محدود به محل منشأ اولیه آن‌ها باشد، به‌عنوان تومورهای خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شوند و در صورتی که رشد غیرقابل کنترل سلول‌ها به بافت‌های دیگر دست‌اندازی داشته باشد به‌عنوان سلول‌های سرطانی یا تومور بدخیم شناخته می‌شوند [۱]. شایع‌ترین انواع تومورهای مغزی اولیه در بزرگسالان مننژیوم و گلیوم بدخیم هستند [۲]. سازمان بهداشت جهانی گلیوماها را از نظر بافت‌شناسی به چهار درجه تقسیم کرده است که شامل گلیومای درجه یک، گلیومای درجه دو، (آستروسیتومای منتشر)، گلیومای درجه سه (آستروسیتومای آناپلاستیک) و گلیومای درجه چهار یا گلیوبلاستوما مولتی‌فرم

تومورها در بدن به دلیل اختلال در فرایند رشد و تقسیم سلولی ایجاد می‌شوند. تکثیر بیش از حد و غیرطبیعی در سلول‌ها، تومورهایی به شکل جامد یا مایع ایجاد می‌کند. در حالی که رشد سلول‌های توموری محدود به محل منشأ اولیه آن‌ها باشد، به‌عنوان تومورهای خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شوند و در صورتی که رشد غیرقابل کنترل سلول‌ها به بافت‌های دیگر دست‌اندازی داشته باشد به‌عنوان سلول‌های سرطانی یا تومور بدخیم شناخته می‌شوند [۱]. شایع‌ترین انواع تومورهای مغزی اولیه در بزرگسالان مننژیوم و گلیوم بدخیم هستند [۲]. سازمان بهداشت جهانی گلیوماها را از نظر بافت‌شناسی به چهار درجه تقسیم کرده است که شامل گلیومای درجه یک، گلیومای درجه دو، (آستروسیتومای منتشر)، گلیومای درجه سه (آستروسیتومای آناپلاستیک) و گلیومای درجه چهار یا گلیوبلاستوما مولتی‌فرم

¹ Glioblastoma multiforme

² Supratentorial

می‌گردد [۸]. از لحاظ سنی، اوج بروز این بیماری در افراد بالای ۶۵ سال است [۹]. متأسفانه پیش‌آگهی این بیماری بسیار ضعیف بوده و بیماران معمولاً از زمان تشخیص وجود تومور، به‌طور متوسط حدود ۱۴ تا ۱۶ ماه زنده خواهند ماند [۱۰]. میانگین سنی بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما در ایران ۳۳-۶۷ سال و میزان بروز آن $0/7-0/83$ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است [۱۱].

عوامل متنوع محیطی و ژنتیکی در ایجاد تومورهای مغز دخیل هستند که یکی از اصلی‌ترین آن‌ها قرار گرفتن در معرض اشعه ایکس با دوز بالا است [۱۲]. به‌لحاظ بالینی بیماران مبتلا به GBM دارای علائم متعدد و متفاوتی هستند، یکی از مهم‌ترین علائم تشنج است که کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در ادامه سعی شده است که رایج‌ترین علائم بالینی مرتبط با گلیوبلاستوما را به اختصار شرح داده و سپس به تشنج ناشی از تومور و مکانیسم‌های دخیل در ایجاد آن پرداخته شود.

علائم بالینی

فاصله زمانی بین بروز علائم و تشخیص تومور در بیش از نیمی از بیماران کوتاه و بین ۳-۶ ماه است، در صورتیکه اگر GBM از آستروسیتوما^۳ درجه پایین به سرطان مراحل پیشرفته‌تر برسد، علائم بالینی می‌تواند طی چندین سال و به‌صورت تدریجی بروز کند [۱۳]. بیماران مبتلا به GBM ممکن است علائم و نشانه‌های مختلفی داشته باشند که با سه مکانیسم مختلف ایجاد می‌شوند:

الف) با تأثیر مستقیم، رشد تومور و فشار بر بافت‌های اطراف که در این شرایط بافت مغز در نتیجه نکرور از بین می‌رود [۱۳] و اختلالات شناختی را در بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به تومور مغزی بوجود می‌آورد [۱۴]. نقص در عملکردهای شناختی یکی از مهم‌ترین علائم بالینی تومورهای مغزی در مدل‌های حیوانی و افراد مبتلا به تومور است [۱۵، ۱۶]. عوامل متعددی از جمله محل تشکیل تومور و نواحی از مغز که تحت تأثیر تومور قرار می‌گیرند و مدت زمان ابتلا به بیماری؛ اختلالات شناختی متنوعی را ایجاد می‌کنند [۱۷] به‌عنوان مثال، افراد مبتلا به تومورهای لوب پیشانی نسبت به تومورهای سایر مناطق مغز، نقص بیشتری در عملکردهای حرکتی نشان می‌دهند [۱۸] درحالی‌که تومورهای واقع در لوب

ب) با اثرات غیرمستقیم، افزایش فشار داخل جمجمه که به علت افزایش اندازه تومور و افزایش ادم در ناحیه اطراف تومور ایجاد می‌شود که منجر به شیفت محتوای داخل جمجمه شده و در نتیجه آن سردردهایی ایجاد می‌شود که یکی از بارزترین علائم GBM است (۳۰ تا ۵۰٪ موارد) [۱۳]. سردردها معمولاً به صورت موضعی، یک‌طرفه با شدت پیش‌رونده و فاقد الگوی خاصی هستند. این سردردها همچنین ممکن است با استفراغ و تورم عصب بینایی^۴ همراه باشند [۲۲]. یک اثر جانبی دیگر از افزایش اندازه تومور عدم تعادل در راه رفتن است. از علائم بالینی دیگر می‌توان به همی‌پارزی، بی‌حسی و اختلالات میدان بینایی اشاره کرد که نشانه‌ای از محل ایجاد تومور در مغز هستند. گاهی اوقات، بروز ناگهانی علائم در فرد مبتلا به GBM مانند اختلال در صحبت کردن، گیجی یا هذیان ممکن است با سکتة مغزی اشتباه گرفته شود [۲۲].

ج) تشنج یک علامت شناخته‌شده از تومورهای اولیه مغز است و می‌تواند در هر زمان از مسیر بیماری ایجاد شود. تشنج اغلب به‌عنوان یک علامت هشداردهنده جهت تشخیص یا پیشرفت تومور مغزی در نظر گرفته می‌شود [۲۳]. بروز تشنج در بیماران با تومورهای درجه پایین (LGGs)^۵ ۹۰-۷۰٪ [۲۴] و در گلیوما^۶ درجه بالا (LGGs) ۶۰-۵۰٪ تخمین زده می‌شود [۲۵]. بیشتر بیماران مبتلا به LGGs در پاسخ به داروهای ضد تشنج مقاوم هستند [۲۶]. تشنج یک علامت شناخته‌شده همراه با GBM است که در تومورهای واقع در لوب‌های پیشانی، گیجگاهی و آهیانه رخ می‌دهد ولی در ساختارهای عمیق، همچون ساقه مغز یا مخچه مشاهده نمی‌شود. تشنج مرتبط با تومورهای مغزی از نوع تشنج کانونی با یا بدون تغییر در سطح هوشیاری، تشنج تونیک کلونیک عمومی یا تشنج کانونی با تبدیل به نوع عمومی ثانویه است. تشنج کانونی تقریباً در ۴۰٪ بیماران مبتلا به GBM رخ می‌دهد و ۴۰٪ دیگر نیز تشنج عمومی ثانویه را تجربه

⁴ Papilledema

⁵ Low grade gliomas

⁶ High grade gliomas

³ Astrocytoma

داشتن سابقه تشنج قبلی به وضوح بیشتر است [۳۵] و یک سوم از بیماران یک هفته قبل از مرگ، تشنج را تجربه می‌کنند [۳۶]. باوجوداینکه بروز تشنج در زمان تشخیص گلیوم یک علامت خوب برای افزایش طول عمر بیماران است، اما عود تشنج پس از درمان با پیش‌آگهی ضعیفی برای مبتلایان همراه است این بیماران معمولاً دارای تومورهایی در نواحی قشری مغز هستند که ساختارهای حیاتی مغز و ماده سفید درگیر نمی‌شوند. درمقابل، بیماران با تومورهای عمقی یا تومورهایی که از خط وسط عبور کرده‌اند، کمتر احتمال دارد که به‌عنوان علائم اولیه دچار تشنج شوند [۳۳] (شکل ۱).

مکانیسم ایجاد تشنج در تومورهای مغزی به‌طور کامل شناخته شده نیست با این وجود اعتقاد بر این است که عوامل مختلفی در بروز آن نقش دارد [۲۴]. از مکانیسم‌های اصلی دخیل در بروز تشنج مرتبط با تومور می‌توان عوامل زیر را مطرح کرد که به تفسیر شرح داده می‌شوند:

- مکانیسم گلوتاماترژیک
- آنزیم گلوتامین سنتاز
- جهش در ایزوسیترات دهیدروژناز
- کلر داخل سلولی و سیگنالینگ گابا

۱- مکانیسم گلوتاماترژیک

گلوتامات اصلی‌ترین انتقال‌دهنده عصبی تحریکی در سیستم عصبی مرکزی و به‌عنوان عامل اصلی تشنج مرتبط با تومور مطرح است [۳۷]. مطالعه یوئن^{۱۲} و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نشان داده است که افزایش غلظت گلوتامات در تومور بافت‌های اطراف آن در بیماران مبتلا به تشنج ناشی از تومور در مقایسه با بیماران بدون تشنج بیشتر است [۳۸]. گلوتامات رها شده از نورون‌ها به شکاف سیناپسی^{۱۳} توسط سلول‌های گلیال با جذب و در آنجا به گلوتامین تبدیل می‌شود. این میانجی عصبی مجدد به نورون‌های مجاور وارد شده و در آنجا دوباره به گلوتامات تبدیل می‌گردد. مطالعات افزایش بیان گیرنده‌های گلوتاماتی را در آستروسیت‌های اطراف ضایعه^{۱۴} نشان داده‌اند [۳۹]. علاوه‌براین سطح گلوتامات در اطراف گلیوما می‌تواند به بیشتر از ۱۰ برابر حد نرمال برسد [۴۰]. چند عامل زمینه‌ساز تجمع گلوتامات اطراف تومور هستند. افزایش

می‌کنند. همچنین یک چهارم بیماران هم تشنج کانونی و هم عمومی را نشان می‌دهند. استاتوس اپیلتیکوس نیز در ۱۰٪ موارد گزارش شده است [۲۸، ۲۷]. مطالعات انجام شده بر روی گلیوم حاکی از آن است که فعالیت صرعی از مرز ۲-۱ میلی‌متری اطراف تومور (جایی که سلول‌های تومور، نورون‌ها را احاطه می‌کنند) ایجاد می‌شود [۲۹] تجزیه و تحلیل‌های آماری نشان می‌دهند که بافت‌شناسی تومور تأثیر قابل‌توجهی در بروز نشانه‌های تشنج ندارد و تومورهای واقع در نیمکره راست یا چپ، هیچ تفاوتی در فراوانی تشنج نشان نمی‌دهند، اما در تومورهای دوطرفه مغزی شیوع تشنج کمتر است [۳۰]. از طرفی ساختارهایی که در آن‌ها تومور ایجاد می‌شود و عمق درگیری پارانشیم مغزی نیز در بروز تشنج دخیل هستند. میزان بروز تشنج در ضایعات پروسنسفالیک^۷ در بخش‌های عمیق مانند؛ عقده‌های قاعده‌ای، هیپوتالاموس، تالاموس، در مقایسه با تومورهای پروسنسفالیک محیطی کمتر است و یافته‌های بالینی شیوع بالاتر تشنج ناشی از تومور را در نواحی قشری نشان می‌دهد. به‌طورمثال، قشر پاراسترال لوبول و پره سنترال جابروس^۸ از نواحی مستعد برای بروز تشنج‌های کانونی هستند [۳۰]. در این بین قشر انتورینال، پیری‌فرم و پری‌رینال با یکدیگر و با سایر ساختارهای لیمبیک در ارتباط هستند و بنابراین، پتانسیل بیشتری برای پیدایش و انتشار تخلیه‌های ایکتال دارند [۳۱]. همچنین تومورهای ایجاد شده در ساختارهای مزوتیمپورال^۹ و اینسولا^{۱۰} (پارالیمبیک^{۱۱})، اغلب منجر به صرع مقاوم به دارو می‌شوند [۳۲]. نقش تشنج در پیش‌آگهی گلیوما هنوز به‌طور کامل شناخته شده نیست. اعتقاد بر این است که شروع تشنج منجر به تشخیص زود هنگام تومور و در نتیجه درمان این ضایعه می‌شود. همچنین تومورهای که رشد آهسته دارند احتمالاً با تشنج همراه هستند و درمان آن‌ها نیز آسان‌تر خواهد بود [۳۳]. درحالی‌که برخی دیگر معتقدند که گلیومای ایجادکننده تشنج ممکن است ناشی از یک زیرگونه از تومور با ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک منحصر به فرد باشد [۳۴]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بروز تشنج در مراحل پایانی زندگی بیماران مبتلا به GBM در صورت

⁷ Proencephalic

⁸ Paracentral lobule and precentral gyrus

⁹ Mesotemporal

¹⁰ Insula

¹¹ Mesotemporal

¹² Yuen

¹³ Synaptic cleft

¹⁴ Perilesional zones



شکل ۱- علائم بالینی گلیوبلاستوما

فعالیت آنزیم با تمایز آستروسیت‌ها ارتباط دارد [۴۵]. مطالعات نشان داده است که بین سطح پایین این آنزیم در نمونه‌های تومور و وجود تشنج در بیماران مبتلا به GBM ارتباط وجود دارد و کمبود گلوتامین سنتاز در آستروسیت‌ها ممکن است یک پایه مولکولی احتمالی برای تجمع گلوتامات خارج سلول و ایجاد تشنج باشد [۴۶].

۳- جهش در ایزوسیترات دهیدروژناز

مطالعات نشان داده است که بروز تشنج در تومورهای با رشد آهسته و درجه پایین به مراتب بیشتر است. که یکی از دلایل احتمالی آن جهش در آنزیم ایزوسیترات دهیدروژناز ۱ و ۲ در تومورهای با رشد کند می‌باشد [۴۷]. این دو آنزیم به ترتیب در سیتوزول و میتوکندی بیان می‌شوند و عملکرد آن‌ها وابسته به $NADP^+$ است. موتاسیون آنزیم ایزوسیترات دهیدروژناز ۱ به جای تبدیل ایزوسیترات به آلفاکتوگلوئارات، آن را به ۲-هیدروکسی گلوئارات تبدیل می‌کند. علاوه بر این، جهش آنزیم ایزوسیترات دهیدروژناز ۱ به جای فعالیت اکسیداز، فرایند ردوکتاز را انجام می‌دهد و این اتفاق منجر به افزایش ۱۰۰ برابری سطح ۲-هیدروکسی گلوئارات در گلیوماهای با جهش در آنزیم ایزوسیترات دهیدروژناز ۱ می‌شود [۴۸]. در نتیجه، ۲-هیدروکسی گلوئارات در سلول‌های گلیوما و فضای بین سلولی تجمع می‌یابد [۴۹]. مطالعه‌ی استوخامر^{۱۷} و

بیان ترانسپورتر سیستین-گلوتامات (xCT)^{۱۵} سلول‌های گلیوما یکی از این عوامل است [۴۱]. این ترانسپورتر غشایی گلوتامات داخل سلول را با سیستین خارج سلولی مبادله می‌کند. سیستین وارد شده به سلول برای سنتز آنتی‌اکسیدان گلوئاتیون مورد استفاده قرار می‌گیرد که باعث زنده ماندن سلول گلیوما می‌شود [۳۷]. از طرفی با کاهش بیان ترانسپورتر تحریکی آمینواسید (EAAT1)^{۱۶} و (EAAT2) در غشای سلولی گلیوما بازجذب گلوتامات کاهش می‌یابد و این عامل نیز غلظت خارج سلولی گلوتامات را افزایش می‌دهد [۳۷].

۲- آنزیم گلوتامین سنتاز

آستروسیت‌های مغزی گلوتامات و آمونیاک را بازجذب می‌کنند. حضور آنزیم گلوتامین سنتاز در این سلول‌ها گلوتامات را به گلوتامین تبدیل می‌کند و باعث محافظت سلول‌های عصبی در برابر مسمومیت ناشی از تحریک بیش از حد می‌شود [۴۲]. گلوتامین سنتاز آنزیمی است که عمدتاً در سلول‌های گلیال وجود دارد [۴۳]. همچنین توزیع و بیان این آنزیم در مناطقی از مغز که سیناپس‌های منتقل‌کننده اسید گلوتامیک وجود دارد، بارزتر است [۴۴]. آنزیم گلوتامین سنتاز در آستروسیت‌های طبیعی، واکنشی و نئوپلاستیک یافت می‌شود و افزایش آن در طی بلوغ آستروسیت نشان‌دهنده این است که

¹⁵ Cystine glutamate transporter

¹⁶ Excitatory amino acid transporters

¹⁷ Stockhammer

منتهی می‌گردد [۳۷]. فاز پرومیتوتیک در سلول‌های توموری با کاهش حجم سیتوپلاسمی مشخص می‌شود که به موازات آن تراکم و جمع‌شدگی کروماتین رخ می‌دهد [۳۷] و توسط خروج جریان کلر از طریق کانال کلرید ClC_3 و خروج آب از طریق آکوپورین‌ها و پتاسیم از طریق کانال‌هایی $K_{Ca3.1}$ ادامه می‌یابد. مجموعه این عوامل مهاجرت و تقسیم سلولی گلیوما را تسریع می‌کند [۳۷] (شکل ۲).

درمان GBM و تشنج ناشی از تومور

در درمان گلیوبلاستوما به‌طور معمول از جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی استفاده می‌شود. جراحی اولین قدم برای درمان است [۵۷]. بسته به نوع تومور، جراحی می‌تواند ثمرات زیادی از جمله کاهش بار تومور، کنترل تشنج، از بین بردن اختلالات شناختی و بهبود کیفیت زندگی داشته باشد [۱۳] میزان اثربخشی جراحی بسته به محل و ناحیه درگیر مغز متفاوت است. GBM یک تومور موضعی بسیار تهاجمی است که با جراحی به‌طور کامل قابل درمان نیست و تقریباً در ۸۰٪ موارد مجدد عود می‌کند [۵۸]. از طرفی تومورهایی که در ساقه مغز یا عقده‌های قاعده‌ای قرار دارند، قابل جراحی نیستند و این بیماران معمولاً پیش‌آگهی بدتری دارند [۵۹]. بنابراین نیاز است که از پرتودرمانی نیز استفاده شود. چندین عامل از جمله ماهیت تهاجمی GBM، آسیب عصبی دائمی ناشی از پرتوها و مقاومت رادیوبی، باعث ناکارآمدی پرتو درمانی می‌شود [۵۸]. قدم بعدی استفاده از داروهای شیمی‌درمانی برای بهبود بقای بیماران است. کارموستین و لوموستین که از عوامل آلکیل‌کننده DNA و RNA است به شدت سمی هستند و درمان با این داروها منجر به ایجاد مقاومت اولیه می‌شود. علاوه‌براین، به‌دلیل عوارض جانبی بسیار، استفاده از آن‌ها محدود است [۶۰]. کربوپلاتین و اکسپلاتین نیز از عوامل آلکیل‌کننده و دیگر درمان‌های گلیوبلاستوما هستند و از مشتقات پلاتین به حساب می‌آیند، اما عوارض جانبی و سمیت گسترده در بدن ایجاد می‌کنند [۶۱]. یکی از مهمترین عوامل شیمی‌درمانی که جهت درمان GBM کاربرد دارد، تموزولوماید^{۲۴} است که اصلی‌ترین و رایج‌ترین داروی شیمی‌درمانی استاندارد برای بیماران مبتلا به GBM به‌شمار می‌آید. تموزولوماید یک

همکاران شواهدی مبنی بر پتانسیل صرع‌زایی ۲-هیدروکسی گلوکاترات ارائه می‌دهد [۴۷]. همچنین با توجه به شباهت ساختاری ۲-هیدروکسی گلوکاترات به گلوکاترات، این آنزیم قادر است گیرنده‌های NMDA را فعال کند [۵۰]. بنابراین در مجموع وقایعی که باعث افزایش سطح خارج سلولی گلوکاترات و فعال شدن بیش‌ازحد گیرنده‌های گلوکاتراتی در تومور و نواحی اطراف آن می‌شود منجر به تحریک‌پذیری بیش‌ازحد نورونی شده، که در نتیجه آن دیس شارژهای صرعی همزمان رخ می‌دهد [۵۱].

۴- کلر داخل سلولی و سیگنالینگ گابا

فعالیت صرعی ناشی از اختلال در سیگنالینگ مهاری گاباآرژیک در مغز است [۵۲]. تنظیم سطح کلر داخل سلولی بر پاسخ‌های عصبی به گابا و خصوصیات سلول‌های گلیوما تأثیر می‌گذارد. در نورون‌های بالغ سالم، با فعال شدن ناقل $(KCC2)^{18}$ کلر داخل سلولی در یک سطح پایین نگه داشته می‌شود، این ناقل غشایی کلر را همراه با پتاسیم به خارج از سلول منتقل می‌کند. علاوه بر این در نورون‌های بالغ سالم بیان ترانسپورت $(NKCC)^{19}$ (که در نورون‌های نابالغ به‌طور معمول کلر، سدیم و پتاسیم را به داخل سلول منتقل می‌کند) غیرفعال است. بنابراین در مغز طبیعی، فعال شدن گیرنده‌های گابا باعث هجوم کلر به داخل نورون شده که سلول‌ها را هایپرپلاریزه و فعالیت عصبی را مهار می‌کند [۳۷]. اما در سلول‌های توموری افزایش سطح یک عامل نوروتروفیک مشتق از مغز بنام $(BDNF)^{20}$ از میکروگلیاها [۵۳] منجر به کاهش بیان $KCC2$ و افزایش بیان $NKCC1$ در گلیوم می‌شود [۵۴] و در سلول‌های توموری کلر داخل سلولی ۱۰ برابر بیشتر از حد طبیعی تجمع می‌یابد که به‌دلیل افزایش بیان $NKCC1$ می‌باشد و فعال‌سازی آن از طریق فسفوریلاسیون با واسطه $(WNK3)^{21}$ انجام و توسط مسیر $(Akt)^{22}$ - $(PI3K)^{23}$ کنترل می‌شود [۵۵]. در گلیوماها، ناقل $NKCC1$ با کاهش بیرون‌ریختن پتاسیم و کلر با آپوپتوز سلول‌های توموری مقابله می‌کند [۵۶] که هم به رشد تومور و هم به فعالیت صرعی

¹⁸ K^+/Cl^- cotransporter

¹⁹ Na-K-Cl cotransporter

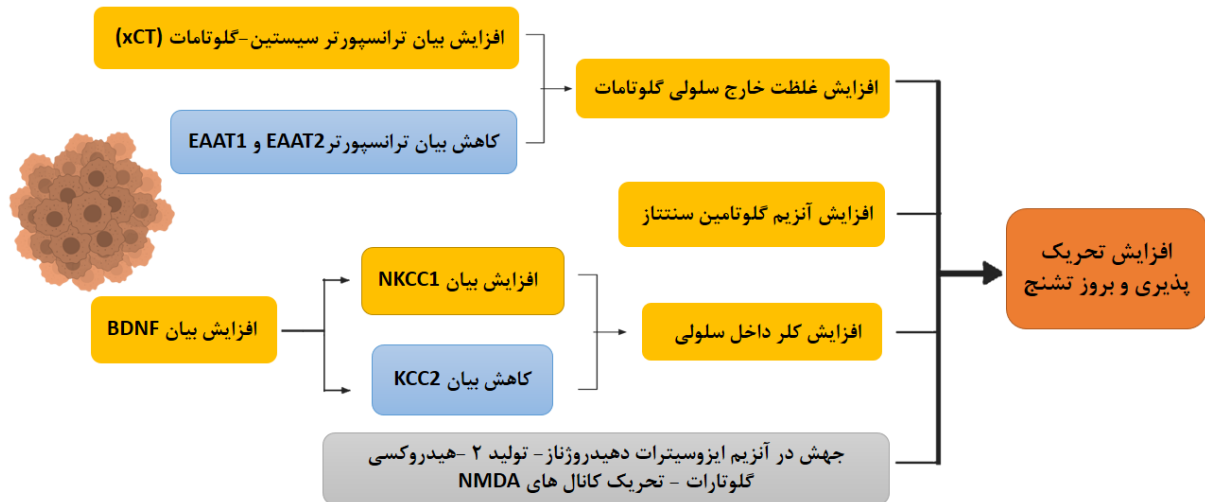
²⁰ Brain derived neurotrophic factor

²¹ WNK Lysine Deficient Protein Kinase 3

²² Protein kinase B

²³ Phosphoinositide 3-kinases

²⁴ Temozolomide



شکل ۲- مکانیسم ایجاد تشنج در گلیوبلاستوما. افزایش بیان ترانسپورتر سیستین-گلوتامات و کاهش بیان ترانسپورتر EAAT1 و EAAT2 در سلول های گلیوما موجب افزایش غلظت خارج سلولی گلوتامات می شود. از طرفی افزایش بیان NKCC1 و کاهش بیان KCC2 سبب افزایش کلر داخل سلولی می شود. مجموعه ای از این عوامل به همراه افزایش فعالیت آنزیم گلوتامین سنتتاز و جهش در آنزیم ایزوسیترات دهیدروژناز، تولید ۲-هیدروکسی گلوتامات- تحریک کانال های NMDA در نهایت باعث افزایش تحریک پذیری در مغز شده و احتمال بروز تشنج را افزایش می دهد.

xCT: Cystine glutamate transporter; NKCC: Na-K-Cl cotransporter; BDNF: Brain derived neurotrophic factor; KCC2: K⁺/Cl⁻ cotransporter; NMDA: N-methyl-D-aspartate

اغلب به عنوان خط اول درمان تشنج در بیماران گلیوما تجویز می شوند [۶۴]. اسید والپروئیک علاوه بر کنترل تشنج، موجب افزایش طول عمر این بیماران می شود [۶۵]. یکی از مکانیسم های عملکرد این دارو به این ترتیب است که به مقدار قابل توجهی باعث القاء EAAT3، در سطح mRNA و پروتئین شده و بنابراین با اثر بر سطح گلوتامات خارج سلولی می تواند سبب کاهش شدت تشنج در این بیماران شود [۶۶]. داروی بعدی لوتیراستام است که یک داروی کارآمد و قابل تحمل ضدصرع محسوب می شود و فعالیت همزمان نورونی که در تشنج افزایش می یابد، را مهار می کند [۶۷]. اثر ضدتوموری لوتیراستام از طریق متیل گوانین متیل ترانسفراز اعمال می شود، همچنین لوتیراستام بر بقای بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما تأثیر مفیدی دارد [۶۵]. مزیت اصلی این دارو نداشتن تداخلات دارویی است [۳۷]. گزینه ی دیگر برای درمان تشنج ناشی از تومور، لاموتریژین^{۲۵} است که مهارگر رهایش گلوتامات به شمار می آید [۶۸] دارویی موثر که به خوبی تحمل می شود، همچنین با اسید والپروئیک به صورت هم افزایی عمل می کند [۳۷]. داروی بعدی لاکوزامید^{۲۶} است که موجب غیرفعال شدن

پیش دارو^{۲۵} آلکیل کننده است که یک گروه متیل به پورین و پیریمیدین در DNA اضافه می کند و باعث آسیب به سلول ها و در نهایت آپوپتوز می شود [۶۲]. اگرچه تموزولوماید بقای بیماران را تا حدی افزایش می دهد، با این وجود، عوارض جانبی بسیاری ایجاد می کند [۶۰]. تقریباً ۵۵٪ مبتلایان GBM به دلیل وجود سیستم ترمیم DNA شامل متیل گوانین متیل ترانسفراز در برابر تموزولوماید مقاوم هستند که این آنزیم گروه متیل را از گوانین منتقل می کند، در نتیجه DNA آسیب دیده را ترمیم می کند و اثرات سمیت سلولی تموزولوماید را بر سلول های تومور خنثی می کند. علاوه بر این، حتی بیمارانی که پاسخ اولیه ای به تموزولوماید نشان داده اند بعد از مدتی به این دارو مقاوم می شوند [۶۳].

در بعضی از مطالعات به اثربخشی رادیوتراپی و شیمی درمانی بر روی تشنج ناشی از تومور اشاره شده است [۳۷]. با این وجود، درمان بهینه برای بیماران مبتلا به تشنج ناشی از تومور چالش برانگیز است زیرا با مقاومت دارویی، عوارض جانبی و تداخلات دارویی همراه هستند. در حال حاضر، لوتیراستام^{۲۶} و والپروئیک اسید^{۲۷} دو مورد از داروهایی هستند که

²⁵ Prodrug

²⁶ Levetiracetam

²⁷ valproic acid

²⁸ lamotrigine

²⁹ Lacosamide

در سیستم آنزیمی بدن اثرات مورد انتظار را ندارند. بنابراین نیاز است که با تکیه بر تحقیقات گسترده‌تر به بررسی اثر داروهای پرداخته شود، که بتواند همزمان با اثرگذاری بر کنترل رشد تومور، سایر علائم بیماری از جمله تشنج را بهبود ببخشد.

سپاسگزاری

این مقاله با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است. بدین‌وسیله مجریان از حمایت مرکز فوق کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ن: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ م ح پ: طراحی، ایده‌پردازی و ویرایش مقاله؛ ج م: طراحی و ویرایش مقاله؛ اش: طراحی و ویرایش مقاله.

کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ شده و احتمالاً با پروتئین کلاسیک تعامل دارد [۶۹]. مطالعات گذشته‌نگر تفاوت معنی‌داری را از نظر اثربخشی بین لاموتریزین و لاکوزامید پس از شکست خط اول درمان نشان ندادند. بنابراین به‌نظر می‌رسد لاموتریزین و لاکوزامید از نظر اثربخشی و تحمل در بیماران گلیوما مبتلا به صرع که در خط اول شکست خورده‌اند، قابل مقایسه باشند [۶۴]. کاربرد سایر داروهای ضد تشنج شامل فنوباریتال، فنی‌توئین و کاربامازپین به دلیل خطر تداخل با داروهای شیمی‌درمانی کمتر است [۶۵]. گزارشات موجود نشان می‌دهند، که آنالوگ‌های آدنوزین [۷۳-۷۰] و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آلفا۱-آدرنرژیک دارای اهمیت ویژه‌ای می‌باشند [۷۴، ۷۵] و ممکن است در درمان‌های آینده مورد توجه قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

باتوجه به این که گلیوبلاستوما یکی از بدخیم‌ترین تومورهای مغزی در انسان است که بسته به ناحیه و نوع تومور می‌تواند با علائم بالینی مختلف و متنوعی همراه باشد از جمله تشنج که کیفیت زندگی بیماران را تحت تاثیر قرار می‌دهد، استفاده از درمان‌های رایج تا حدودی کارآمد است اما بعد از مدتی بیمار مقاوم شده و تومور مجدد عود می‌کند بنابراین درمان و کنترل این بیماری پیچیده است. از طرفی استفاده از داروهای شیمی‌درمانی و در کنار آن داروهای ضد صرع رایج به دلیل تداخلات

فهرست منابع

- [1] Sinha, T, Tumors: benign and malignant. *Cancer Ther Oncol Int J* 10 (2018) 52-54.
- [2] Vargo M, Brain tumor rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 90 (2011) S50-62.
- [3] Özcan H, Emiroğlu BG, Sabuncuoğlu H, Özdoğan S, Soyer A, Saygı T, A comparative study for glioma classification using deep convolutional neural networks. *Math Biosci Eng* 18 (2021) 1550-1572.
- [4] Wirsching HG, Galanis E, Weller M, Glioblastoma. *Handb Clin Neurol* 134 (2016) 381-397.
- [5] Alifieris C, Trafalis DT, Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther* 152 (2015) 63-82.
- [6] Nakada M, Kita D, Watanabe T, Hayashi Y, Teng L, Pyko IV, Hamada J, Aberrant signaling pathways in glioma. *Cancers (Basel)* 3 (2011) 3242-3278.
- [7] Nelson SJ, Cha S, Imaging glioblastoma multiforme.

Cancer J 9 (2003) 134-145.

- [8] Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, Jalali S, Hawkins C, Rutka JT, Zadeh G, Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 61 (2013) 25-41.
- [9] Ahmadipour Y, Rauschenbach L, Gembruch O, Darkwah Oppong M, Michel A, Pierscianek D, Stuschke M, Glas M, Sure U, Jabbarli R, To resect or not to resect? Risks and benefits of surgery in older patients with glioblastoma. *J Geriatr Oncol* 11 (2020) 688-693.
- [10] Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL, Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23 (2014) 1985-1996.
- [11] Jazayeri SB, Rahimi-Movaghar V, Shokraneh F, Saadat S, Ramezani R, Epidemiology of primary CNS tumors in Iran: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 14 (2013) 3979-3985.

- [12] Ohgaki H, Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol* 472 (2009) 323-342.
- [13] Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG, Lee JJ, Santos BB, Incidence of neurologic deficits and rehabilitation of patients with brain tumors. *Am J Phys Med Rehabil* 80 (2001) 346-350.
- [14] Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee Sh U, Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 18 (2017) 3-9.
- [15] Solanki C, Sadana D, Arimappamagan A, Rao K, Rajeswaran J, Subbakrishna DK, Santosh V, Pandey P, Impairments in Quality of Life and Cognitive Functions in Long-term Survivors of Glioblastoma. *J Neurosci Rural Pract* 8 (2017) 228-235.
- [16] Wang YY, Liu SC, Yang Z, Zhang T, Impaired hippocampal synaptic plasticity in C6 glioma-bearing rats. *J Neurooncol* 103 (2011) 469-477.
- [17] Lee J, Chaloner Winton Hall R, The impact of gliomas on cognition and capacity. *J Am Acad Psychiatry Law* 47 (2019) 350-359.
- [18] Hendrix P, Hans E, Griessenauer CJ, Simgen A, Oertel J, Karbach J, Neurocognitive status in patients with newly-diagnosed brain tumors in good neurological condition: The impact of tumor type, volume, and location. *Clin Neurol Neurosurg* 156 (2017) 55-62.
- [19] Noll KR, Sullaway C, Ziu M, Weinberg JS, Wefel JS, Relationships between tumor grade and neurocognitive functioning in patients with glioma of the left temporal lobe prior to surgical resection. *Neuro Oncol* 17 (2015) 580-587.
- [20] Li J, Liu M, Gao J, Jiang Y, Wu L, Cheong YK, Ren G, Yang Z, AVNP2 protects against cognitive impairments induced by C6 glioma by suppressing tumour associated inflammation in rats. *Brain Behav Immun* 87 (2020) 645-659.
- [21] Hilverda K, Bosma I, Heimans JJ, Postma TJ, Peter Vandertop W, Slotman BJ, Buter J, Reijneveld JC, Klein M, Cognitive functioning in glioblastoma patients during radiotherapy and temozolomide treatment: initial findings. *J Neurooncol* 97 (2010) 89-94.
- [22] Omuro A, DeAngelis LM, Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA* 310 (2013) 1842-1850.
- [23] Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB, Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20 (2002) 2076-2084.
- [24] Beaumont A, Whittle IR, The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 142 (2000) 1-15.
- [25] van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ, Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 6 (2007) 421-430.
- [26] Berntsson SG, Merrell RT, Amirian ES, Armstrong GN, Lachance D, Smits A, Zhou R, Jacobs DI, Wrensch MR, Olson SH, Il'yasova D, Claus EB, Barnholtz-Sloan JS, Schildkraut J, Sadetzki S, Johansen C, Houlston RS, Jenkins RB, Bernstein JL, Lai R, Shete S, Amos CI, Bondy ML, Melin BS, Glioma-related seizures in relation to histopathological subtypes: a report from the glioma international case-control study. *J Neurol* 265 (2018) 1432-1442.
- [27] Kerkhof M, Vecht CJ, Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia* 54 (2013) 12-17.
- [28] Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A, Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. Clinical article. *J Neurosurg* 111 (2009) 282-292.
- [29] Köhling R, Senner V, Paulus W, Speckmann EJ, Epileptiform activity preferentially arises outside tumor invasion zone in glioma xenotransplants. *Neurobiol Dis* 22 (2006) 64-75.
- [30] Akeret K, Serra C, Rafi O, Staartjes VE, Fierstra J, Bellut D, Maldaner N, Imbach LL, Wolpert F, Poryazova R, Regli L, Krayenbühl N, Anatomical features of primary brain tumors affect seizure risk and semiology. *Neuroimage Clin* 22 (2019) 101688.
- [31] Vismar MS, Forcelli PA, Skopin MD, Gale K, Koubeissi MZ, The piriform, perirhinal, and entorhinal cortex in seizure generation. *Front Neural Circuits* 9(2015) 27.
- [32] Rudà R, Bello L, Duffau H, Soffietti R, Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol* 14 (2012) iv55-64.
- [33] Danfors T, Ribom D, Berntsson SG, Smits A, Epileptic seizures and survival in early disease of grade 2 gliomas. *Eur J Neurol* 16 (2009) 823-831.
- [34] Blümcke I, Luyken C, Urbach H, Schramm J, Wiestler OD, An isomorphic subtype of long-term epilepsy-associated astrocytomas associated with benign prognosis. *Acta Neuropathol* 107 (2004) 381-388.
- [35] Pace A, Villani V, Di Lorenzo C, Guariglia L, Maschio M, Pompili A, Carapella CM, Epilepsy in the end-of-life phase in patients with high-grade gliomas. *J Neurooncol* 111 (2013) 83-86.
- [36] Sizoo EM, Braam L, Postma TJ, Pasman HR, Heimans JJ, Klein M, Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Neuro Oncol* 12 (2010) 1162-1166.
- [37] Huberfeld G, Vecht CJ, Seizures and gliomas--towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol* 12 (2016) 204-216.
- [38] Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, D'Abaco G, Paradiso L, Finch S, Wong D, Reid CA, Powell KL, Drummond KJ, Rosenthal MA, Kaye AH, O'Brien TJ, Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology* 79(2012) 883-889.
- [39] Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, Leenstra S, van Veelen CW, Gorter JA, Troost D, Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 27 (2001) 223-237.
- [40] Marcus HJ, Carpenter KL, Price SJ, Hutchinson PJ, In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J Neurooncol* 97 (2010) 11-23.
- [41] Ye ZC, Rothstein JD, Sontheimer H, Compromised glutamate transport in human glioma cells: reduction-mislocalization of sodium-dependent glutamate transporters and enhanced activity of cystine-glutamate

- exchange. *J Neurosci* 19 (1999) 10767-10777.
- [42] Suárez I, Bodega G, Fernández B, Glutamine synthetase in brain: effect of ammonia. *Neurochem Int* 41 (2002) 123-142.
- [43] Martínez-Hernández A, Bell KP, Norenberg MD, Glutamine synthetase: glial localization in brain. *Science* 195(1977) 1356-1358.
- [44] Patel AJ, Hunt A, Gordon RD, Balázs R, The activities in different neural cell types of certain enzymes associated with the metabolic compartmentation glutamate. *Brain Res* 256 (1982) 3-11.
- [45] Mearow KM, Mill JF, Vitkovic L, The ontogeny and localization of glutamine synthetase gene expression in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 6 (1989) 223-232.
- [46] Rosati A, Marconi S, Pollo B, Tomassini A, Lovato L, Maderna E, Maier K, Schwartz A, Rizzuto N, Padovani A, Bonetti B, Epilepsy in glioblastoma multiforme: correlation with glutamine synthetase levels. *J Neurooncol* 93 (2009) 319-324.
- [47] Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, Lengler U, Prall F, von Deimling A, Hartmann C, IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure* 21 (2012) 194-197.
- [48] Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC, Marks KM, Prins RM, Ward PS, Yen KE, Liu LM, Rabinowitz JD, Cantley LC, Thompson CB, Vander Heiden MG, Su SM, Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 462 (2009) 739-744.
- [49] Elkhaled A, Jalbert L, Constantin A, Yoshihara HA, Phillips JJ, Molinaro AM, Chang SM, Nelson SJ, Characterization of metabolites in infiltrating gliomas using ex vivo ^1H high-resolution magic angle spinning spectroscopy. *NMR Biomed* 27 (2014) 578-593.
- [50] Kölker S, Pawlak V, Ahlemeyer B, Okun JG, Hörster F, Mayatepek E, Krieglstein J, Hoffmann GF, Köhr G, NMDA receptor activation and respiratory chain complex V inhibition contribute to neurodegeneration in d-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Neurosci* 16 (2002) 21-28.
- [51] de Groot J, Sontheimer H, Glutamate and the biology of gliomas. *Glia* 59(2011) 1181-1189.
- [52] Rowley NM, Madsen KK, Schousboe A, Steve White H, Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochem Int* 61 (2012) 546-558.
- [53] Campbell SL, Robel S, Cuddapah VA, Robert S, Buckingham SC, Kahle KT, Sontheimer H, GABAergic disinhibition and impaired KCC2 cotransporter activity underlie tumor-associated epilepsy. *Glia* 63 (2015) 23-36.
- [54] Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y, BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438 (2005) 1017-1021.
- [55] Garzon-Muvdi T, Schiapparelli P, ap Rhys C, Guerrero-Cazares H, Smith C, Kim DH, Kone L, Farber H, Lee DY, An SS, Levchenko A, Quiñones-Hinojosa A, Regulation of brain tumor dispersal by NKCC1 through a novel role in focal adhesion regulation. *PLoS Biol* 10 (2012) e1001320.
- [56] Algharabil J, Kintner DB, Wang Q, Begum G, Clark PA, Yang SS, Lin SH, Kahle KT, Kuo JS, Sun D, Inhibition of Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter isoform 1 accelerates temozolomide-mediated apoptosis in glioblastoma cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 30 (2012) 33-48.
- [57] Ohka F, Natsume A, Wakabayashi T, Current trends in targeted therapies for glioblastoma multiforme. *Neurol Res Int* 2012 (2012) 878425.
- [58] Iacob G, Dinca EB, Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J Med Life* 2 (2009) 386-393.
- [59] Mrugala MM, Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. *Discov Med* 15 (2013) 221-230.
- [60] Friedman HS, Kerby T, Calvert H, Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res* 6 (2000) 2585-2597.
- [61] Charest G, Sanche L, Fortin D, Mathieu D, Paquette B, Optimization of the route of platinum drugs administration to optimize the concomitant treatment with radiotherapy for glioblastoma implanted in the Fischer rat brain. *J Neurooncol* 115 (2013) 365-373.
- [62] Zhang J, Stevens MF, Bradshaw TD, Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance. *Curr Mol Pharmacol* 5 (2012) 102-114.
- [63] Karachi A, Dastmalchi F, Mitchell DA, Rahman M, Temozolomide for immunomodulation in the treatment of glioblastoma. *Neuro Oncol* 20 (2018) 1566-1572.
- [64] van Opijnen MP, van der Meer PB, Dirven L, Fiocco M, Kouwenhoven MCM, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Koekkoek JAF, The effectiveness of antiepileptic drug treatment in glioma patients: lamotrigine versus levetiracetam. *J Neurooncol* 154 (2021) 73-81.
- [65] Ertürk Çetin Ö, İşler C, Uzan M, Özkara Ç, Epilepsy-related brain tumors. *Seizure* 44 (2017) 93-97.
- [66] Bianchi MG, Franchi-Gazzola R, Reia L, Allegri M, Uggeri J, Chiu M, Sala R, Bussolati O, Valproic acid induces the glutamate transporter excitatory amino acid transporter-3 in human oligodendrogloma cells. *Neuroscience* 227 (2012) 260-270.
- [67] Lyseng-Williamson KA, Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 71 (2011) 489-514.
- [68] Miranda AS, Miranda AS, Teixeira AL, Lamotrigine as a mood stabilizer: insights from the pre-clinical evidence. *Expert Opin Drug Discov* 14 (2019) 179-190.
- [69] Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, Doty P, Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 9 (2009) 33-42.
- [70] Pourgholami MH, Mirnajafi-Zadeh J, Behzadi J, Effect of intraperitoneal and intrahippocampal (CA1) 2-chloroadenosine in amygdaloid kindled rats. *Brain Res* 751 (1997) 259-264.
- [71] Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Pourgholami MH, Intraperitoneal and intraamygdala N(6)-cyclohexyladenosine suppress hippocampal kindled seizures in rats. *Brain Res* 858 (2000) 48-54.
- [72] Mirnajafi-Zadeh J, Pourgholami MH, Palizvan MR, Rostampour M, Fallahi M, Anticonvulsant action of 2-chloroadenosine injected focally into the perirhinal cortex in amygdaloid kindled rats. *Epilepsy Res* 37 (1999) 37-43.
- [73] Boison D, Adenosinergic signaling in epilepsy.

- Neuropharmacology* 104 (2016) 131-139.
- [74] Rezaei M, Ahmadirad N, Ghasemi Z, Shojaei A, Raoufy MR, Barkley V, Fathollahi Y, Mirnajafi-Zadeh J, Alpha adrenergic receptors have role in the inhibitory effect of electrical low frequency stimulation on epileptiform activity in rats. *Int J Neurosci* (2021) 1-9.
- [75] Wengert ER, Wenker IC, Wagner EL, Wagley PK, Gaykema RP, Shin JB, Patel MK, Adrenergic mechanisms of audiogenic seizure-induced death in a mouse model of SCN8A encephalopathy. *Front Neurosci* 15 (2021) 581048.

Review paper

Glioblastoma induced seizures: the mechanisms involved

Nastaran Afsordeh¹, Amir Shojaei^{1,2}, Javad Mirnajafi-Zadeh^{1,2}, Mohammad Hossein Pourgholami^{1,2*}

1. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Brain and Cognition Research Center, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 10 September 2021

Accepted: 20 November 2021

Abstract

Glioblastoma multiforme is the most malignant and invasive primary brain tumor in adults. The disease has a poor prognosis with a survival rate of 14-16 months post diagnosis. Depending on the tumor location in the brain, a wide range of signs and symptoms may appear in the patient. One of the most common of which is recurrent hard to control seizures. Despite the high prevalence of tumor-induced seizures, the mechanisms involved in its occurrence are yet to be fully identified. However, it has been shown that glutamate and GABA are probably the major contributing factors. Increasing extracellular glutamate levels due to changes in the expression of ion transporters and the conversion of GABA to a stimulatory mediator are some of the mechanisms involved in the development of these seizures. In addition, factors such as the complex pathophysiology of the disease, its associated-seizures, drug interactions, resistance to treatment and tumor recurrence have made glioblastoma management a major challenge. In this article, the common clinical symptoms of this disease and in particular tumor-associated seizures are reviewed. The mechanisms thought to be responsible for the development of the tumor-induced seizures are then discussed.

Keywords: Seizure, GABA, Glutamate, Glioblastoma multiforme

Please cite this article as follows:

Afsordeh N, Shojaei A, Mirnajafi-Zadeh J, Pourgholami MH, Glioblastoma induced seizures: the mechanisms involved. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2021) 196-206.

*Corresponding author: m.pourgholami@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-1158-801X)