

Participación de los canales de calcio dependientes de voltaje en el desarrollo de la epilepsia

Participation of voltage-dependent calcium channels in the development of epilepsy

- Jesús Servando Medel Matus^{1ae}, Fernando Rafael Ramos Morales^{2a}, José Correa Basurto^{2b}, Jesús Samuel Cruz Sánchez^{2c}, Margarita Virginia Saavedra Vélez^{3de}, Vicente Velásquez Melgarejo^{3c}

1. Químico Clínico.

2. Doctor.

3. Maestra en Ciencias.

^a Unidad de Servicios de Apoyo en Resolución Analítica de la Universidad Veracruzana, Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Animas 91190, Xalapa, Veracruz, México. Email: zs08018156@malum1.uv.mx.

^b Departamento de Farmacología y SEPI (Laboratorio de Modelado Molecular), Escuela Superior de Medicina IPN, Ciudad de México, 11340, México.

^c Instituto de Ciencias Básicas de la Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México. Luis Castelazo Ayala S/N Col. Industrial Animas 91190, Xalapa, Veracruz, México.

^d Facultad de Ciencias Química Farmacéutica Biológica de la Universidad Veracruzana, Circuito Gonzalo Aguirre Beltrán s/n, Zona Universitaria, Xalapa, Veracruz, México.

^e Instituto de Neuroetología de la Universidad Veracruzana, Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Animas 91190, Xalapa, Veracruz, México.

Resumen

La epilepsia es una afección crónica producida por diferentes etiologías, caracterizada por la repetición de crisis debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales asociadas a síntomas clínicos o paraclínicos. Se debe a una despolarización rápida, en la membrana, de iones en una población de neuronas susceptibles, es decir, un cambio repentino en la carga intracelular negativa a positiva. Las causas más conocidas son: alteraciones genéticas, anoxia perinatal, traumatismos, tumores, malformaciones congénitas, alteraciones metabólicas, intoxicaciones farmacológicas, infecciones del sistema nervioso. Una crisis epiléptica es la aparición transitoria de signos y síntomas anormales causados por la actividad neuronal excesiva, mientras que la epilepsia se caracteriza por una permanente predisposición a generar crisis. En la despolarización de la membrana neuronal, los iones calcio desempeñan un papel importante debido a que son mensajeros intracelulares que regulan funciones como: liberación de neurotransmisores, neurosecreción, excitación neuronal, supervivencia de neuronas y regulación de expresión de genes. El ingreso de calcio a través de la membrana plasmática representa una forma para controlar el nivel intracelular de calcio. Se conoce poco sobre el mecanismo de entrada del calcio a la neurona pero un progreso notable representa la comprensión de la estructura, función y regulación de los canales de calcio dependientes de voltaje.

Palabras clave: epilepsia * canales de calcio * crisis convulsivas * epileptogénesis * foco epiléptico * anticonvulsivantes

Summary

Epilepsy is defined as a chronic condition produced by different etiologies, characterized by the repetition of crises due to an excessive discharge of the cerebral neurons associated with clinical symptoms. It responds to a fast ion depolarization in a population of abnormal neurons. Causes of epilepsy are: genetic alterations, perinatal anoxia, traumatismos, tumors, congenital

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

malformations, metabolic alterations, drug poisonings, and infections of the nervous system. Epileptic seizure is the transitory occurrence of signs and abnormal symptoms caused by excessive or synchronous neuronal activity, whereas, epilepsy is characterized by a permanent predisposition to generate seizures. During depolarization of neuronal membrane, calcium ions play an important role because they are intracellular messengers that regulate functions like: neurotransmitter release, neurosecretion, neuronal excitation, neuron survival and gene expression regulation. The influx of calcium through the plasmatic membrane represents a way to control intracellular calcium level. The mechanism of the entrance of calcium to the neuron is little known, but understanding the structure, function and regulation of voltage-gated calcium channels is of remarkable progress.

Key words: *epilepsy * calcium channels * convulsive seizure * epileptogenesis * epileptic focus * anticonvulsivants*

Introducción

La patología caracterizada clínicamente por la presencia de crisis convulsivas o no convulsivas (síntomas y/o signos neurológicos positivos) se conoce como epilepsia. Es el desorden neurológico primario más común, afectando al 0,4-0,8% de la población mundial, lo que equivale a 50 millones de personas (1). Representa un problema importante de salud, con repercusión en la vida laboral y social del paciente. Desde el punto de vista clínico se han definido dos tipos de crisis epilépticas en humanos, generalizadas y parciales. Durante las crisis epilépticas se producen descargas eléctricas desordenadas de ciertas poblaciones neuronales en el Sistema Nervioso Central (SNC). La comunicación normal entre las neuronas está regulada por medio de un complejo equilibrio entre señales excitatorias e inhibitorias. Si este equilibrio llega a ser alterado, ya sea por sobreexcitación o por reducción de la inhibición que regulan los procesos de comunicación neuronal, pueden producirse descargas descontroladas que conduzcan a una crisis epiléptica (2).

A pesar de su prevalencia, no hay un tratamiento base para la epilepsia. En pacientes donde, por ejemplo, la epilepsia surge debido a alguna malformación vascular o displasia, el foco epiléptico puede ser removido quirúrgicamente (3). Sin embargo, tales casos son relativamente raros. La terapia farmacológica actual se dirige a reducir la frecuencia de las crisis. Desafortunadamente, más del 30% de los pacientes en tratamiento tienen un inadecuado control de las crisis; muchos fármacos anti-convulsivantes producen efectos secundarios y es necesario medicar a los pacientes de por vida. Teniendo en cuenta dichos factores, las más recientes investigaciones sobre la epilepsia han sido dirigidas hacia un tratamiento definido como "sin crisis y sin efectos secundarios" (4). Para lograr este objetivo se requiere un mayor entendimiento de los mecanismos de la epileptogénesis, especialmente a nivel molecular y genético. Tal es el caso del estudio de la contribución de los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) en la epilepsia.

Epilepsia

Se considera como una afección crónica del SNC que se produce por diversas causas y se caracteriza por una descarga excesiva de las neuronas cerebrales produciéndose una crisis epiléptica. Se presenta con mayor frecuencia en niños, aunque no es difícil encontrar el padecimiento en personas adultas. Se caracteriza por la presencia de episodios repentinos con descargas anormales desde algún sitio del SNC asociadas a una despolarización rápida mediada por iones Na^+ , Ca^{2+} , K^+ y donde la conciencia del paciente puede verse afectada o no (5).

En un rango comprendido entre el 55 y el 85% del total de los casos no se conoce la causa de la enfermedad (6). Es importante diferenciar los términos epilepsia y crisis epiléptica. Una crisis epiléptica es la aparición transitoria de signos y/o síntomas anormales causados por la excesiva actividad neuronal del cerebro, mientras que la epilepsia es un trastorno caracterizado por una predisposición a generar crisis epilépticas. Para el diagnóstico de la epilepsia se exige la ocurrencia de por lo menos una crisis convulsiva (7).

La crisis convulsiva se relaciona con descargas anormales de alto voltaje, hipersincrónicas y simultáneas, de un conjunto de neuronas circunscritas a una zona específica del SNC denominada foco epileptógeno. Estas células generan estímulos eléctricos que se transmiten a neuronas vecinas produciendo una potenciación post-tánica que va a expandir esta actividad eléctrica a todo el SNC de forma muy rápida (1).

Consideraciones anatómicas y celulares

Las principales regiones cerebrales que han sido consideradas como focos epilépticos son la neocorteza y el hipocampo, las cuales también suelen ser objeto de cirugía cuando la epilepsia no responde al tratamiento farmacológico. También ha recibido gran atención la amígdala debido a su demostrada capacidad de transformarse en

foco epileptogénico mediante la aplicación repetida de estímulos eléctricos, farmacológicos o sensoriales. Sin embargo, existen otras regiones que son susceptibles de transformarse en focos epileptogénicos, como pueden ser el bulbo olfatorio y el colículo inferior de la vía auditiva, especialmente relacionado con las epilepsias inducidas por estímulos sonoros (epilepsias audiogénicas). Lo que todas estas regiones parecen tener en común es que se trata de áreas de relevo y/o de procesamiento de información de otros núcleos del cerebro, muy interconectadas y con citoarquitectura compleja, a menudo con neuronas en capas y circuitos de asociación.

la I.L.A.E. (*International League Against Epilepsy*). Desde un enfoque fisiopatológico, el aura epiléptico se presenta como respuesta a la activación de una región cortical funcional, debida a una breve descarga neuronal anormal, unilateral y localizada. El tipo y las características del aura que desarrollará el paciente dependerán de la función del área cortical donde se origine la descarga neuronal. Constituye una crisis parcial simple ya que la conciencia se preserva en el paciente epiléptico y porque sólo involucra a un área del cerebro. Las auras pueden ocurrir aisladamente o progresar hacia una crisis parcial compleja, donde va a haber afectación de la conciencia o hacia una crisis tónico-clónica generalizada (10).

El aura de tipo autonómico o visceral es probablemente el mayormente descrito en epilepsia del lóbulo temporal; aquí se presentan signos epigástricos o abdominales, cardiovasculares, respiratorios, pupilares, genitales, vasomotores, urinarios, hipersecretorios y pilomotores. El aura olfatoria o crisis uncinada se asocia con un compromiso mesial-temporal aunque es poco frecuente. Las auras visuales simples están asociadas con la epilepsia del lóbulo occipital, aunque también pueden ocurrir en crisis de origen temporal y tèmpero-occipital. Muchos autores han propuesto que los pacientes que padecen este tipo de epilepsia y que presentan auras, tienen predominantemente lesiones temporales derechas aunque sólo se ha comprobado esto en pacientes con predominio de auras psíquicas (11).

Desde el punto de vista psiquiátrico el aura se define como una experiencia súbita de sensaciones que indican el inicio de una crisis parcial. Esta descarga parcial dará origen a ciertas manifestaciones que pueden ser físicas o psíquicas, pero siempre la experiencia se presenta con gran intensidad y en una forma completamente pasiva o automática. La presencia de cuatro signos (aparición súbita, pasividad o automatismo, gran intensidad y rareza) constituyen la herramienta clínica para hacer el diagnóstico diferencial entre epilepsia y algún desorden psiquiátrico (12).

Fármacos anticonvulsivantes

Anticonvulsivo es el término con el que se designa a un fármaco, droga u otra sustancia destinada a combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones o las crisis epilépticas (13). En la actualidad existen varios fármacos que se utilizan como anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia, entre los principales se encuentran carbamazepina, hidantoínas, barbitúricos, ácido valproico, benzodiazepinas y succinimidas.

Estos fármacos se enfocan principalmente en prevenir o evitar las crisis convulsivas a través de la acción que ejercen sobre los mecanismos que las causan, como la activación de los receptores metabotrópicos asociados a proteínas G o los canales iónicos; ambos se encuentran

en la membrana de la neurona y permiten el paso de mensajeros químicos. Su mal funcionamiento puede desencadenar la despolarización anormal de la membrana celular.

La gran mayoría de los anticonvulsivantes mencionados producen efectos colaterales en el paciente tales como mareos, ataxia, fatiga, visión doble o borrosa, leucopenia, fiebre, dolor de garganta, tendencia a los hematomas, hemorragias, debilidad y palidez. Todo esto hace necesario desarrollar nuevos fármacos efectivos como anticonvulsivantes que eviten la producción de dichos efectos secundarios (14).

En la actualidad se emplean métodos modernos y eficaces para la obtención de nuevos compuestos con actividad anticonvulsiva como es el caso del Modelado y el Acoplamiento Molecular que son dos técnicas computacionales que en conjunto son de gran ayuda en el conocimiento de la arquitectura ideal del compuesto que se pretenda estudiar (ligando) para unirse a un receptor determinado (canales iónicos, canales metabotrópicos, receptores, neurotransmisores) y el sitio donde el complejo ligando-receptor se lleva a cabo. Dichos procedimientos *in silico* se han vuelto imprescindibles en el desarrollo de nuevos fármacos debido a que representan una forma sencilla y rápida de conocer la existencia de una interacción entre el compuesto de estudio y la estructura celular sobre la que se va a dar la actividad deseada (15) (16).

Canales de calcio

La vía más importante para la entrada de Ca^{2+} en las células excitables (células musculares, neuronas y células de glándulas neuroendocrinas) son los CCDV. Al abrirse, permiten el flujo selectivo de iones Ca^{2+} a través del poro del canal, iniciándose una variedad de procesos intracelulares entre los que se incluyen la secreción de neurotransmisores, la expresión génica, la modulación de la excitabilidad de la membrana, el crecimiento de neuritas, etc. De esta forma, los canales de Ca^{2+} constituyen el enlace fundamental entre las señales eléctricas de la superficie de la membrana y las respuestas bioquímicas intracelulares (17).

Se han descrito seis tipos funcionales de canales de Ca^{2+} , denominados T, L, N, P, Q y R. Estos se pueden clasificar atendiendo a sus propiedades biofísicas y farmacológicas; sin embargo, la más utilizada se basa en el rango de voltaje necesario para su activación, clasificándolos en canales de Ca^{2+} de bajo y de alto umbral. El canal de tipo T es el único canal de Ca^{2+} de bajo umbral descrito hasta la actualidad, mientras que los canales de tipo L, N, P, Q y R han sido caracterizados como canales de Ca^{2+} de alto umbral debido a que se requieren grandes despolarizaciones para su activación (17).

Los canales de Ca^{2+} pertenecen a la superfamilia de homólogos estructurales de canales dependientes de

voltaje que incluye también a los canales de K^+ y Na^+ . Cada tipo de canal se distingue por su específica y selectiva permeabilidad por cationes fisiológicamente relevantes. El canal de Ca^{+2} tipo L sólo es permeable a cationes divalentes como Ca^{2+} , Sr^{2+} y Ba^{2+} . Todos los canales dependientes de voltaje comparten la característica de poseer cuatro dominios homólogos o subunidades (I-IV), cada uno compuesto por seis segmentos hidrofóbicos transmembranales (S1-S6). Datos biofísicos y bioquímicos indican que el segmento extracelular ubicado entre S5 y S6, usualmente llamado caracol P, se dobla dentro de la membrana para formar la boca del poro extracelular y la región de selectividad, mientras que el segmento S6 y posiblemente S5 forman la mayoría de los poros que recubren el caracol P en el lado intracelular (Figura 1) (18).

La evidencia de que los CCDV pueden desempeñar un papel importante en la epilepsia se remonta a las investigaciones realizadas en la década de los sesenta, las cuales demostraban que la disminución en la concentración del Ca^{2+} libre extracelular puede desencadenar hiperexcitabilidad en el tejido cerebral (19) muy similar a la observada en respuesta a despolarizaciones paroxísticas (20). La magnitud de tales decrementos de Ca^{2+} depende de las células específicas y regiones subcelulares. Grandes disminuciones son especialmente notables en el soma y dendritas de las neuronas localizadas en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo, así como en determinadas capas de la corteza. Con base en varios modelos *in vitro*, numerosos estudios han intentado identificar las rutas de entrada del Ca^{2+} centrándose sobre los CCDV y el papel que puede desempeñar en la epilepsia (21).

Se considera que las corrientes de calcio contribuyen al desarrollo de la epilepsia por el aumento de las respuestas postsinápticas en somas y dendritas durante va-

rios periodos de excitación excesiva (22). La activación de los CCDV desencadena cambios en la expresión génica (23), lo que sugiere su participación en el desarrollo de la epilepsia de tipo crónico. En parte, estos cambios a largo plazo pueden ser estructurales (24), pero también pueden producir la muerte celular (25).

Una de las primeras evidencias de que los canales de Ca^{2+} están involucrados en la patogénesis de la epilepsia viene de los modelos de crisis no convulsivas generalizadas en roedores. Estos modelos incluyen ratas con alteraciones en los genes que codifican para la formación de las subunidades de canales de calcio y se observó que provocaba crisis de ausencia (26).

La entrada de calcio a través de los CCDV localizados en diferentes compartimentos en las células nerviosas permite su participación en una gran variedad de funciones celulares en el sistema nervioso. Los iones calcio transportados por los canales de tipo L hacia el interior de la célula, están implicados en la regulación de la expresión génica, mientras que el aumento en el nivel de calcio en las terminales presinápticas está relacionado con mecanismos de excitación y secreción. Los mecanismos por los cuales la afluencia del calcio a través de estos canales está relacionada con la liberación del neurotransmisor han sido aclarados identificando las proteínas que están implicadas en el transporte, acoplamiento y fusión de las vesículas que contienen neurotransmisores y caracterizando sus interacciones con las proteínas durante exocitosis de los iones calcio (26).

El incremento en el Ca^{2+} promueve la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica. Los canales tipo N, P y Q están particularmente implicados en el control de la liberación de neurotransmisores, como el glutamato y GABA en la sinapsis. En la neurona postsináptica, el incremento en el calcio intracelular ha

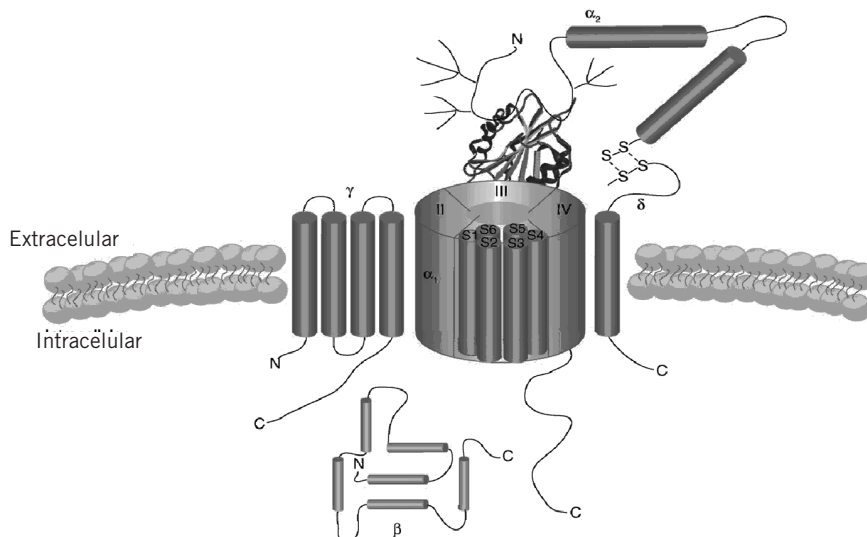


Figura 1. Representación del canal del calcio dependiente de voltaje. Se muestran los dominios (I, II, III, IV) y subunidades (α_1 , α_2 , β , δ , γ) que conforman el canal. Cada dominio consta de seis segmentos hidrofóbicos transmembranales (S1-S6). Las subunidades α_2 y δ están unidas por puentes disulfuro (S-S). También se observan los carbonos terminales de las subunidades (C) y los grupos aminoterminales (N).

sido asociado con varios factores causantes de epileptogénesis como una despolarización sostenida, activación inducida y excitoneurotoxicidad (27) (28).

Por todo lo mencionado anteriormente se sugiere la búsqueda de nuevos compuestos anticonvulsivantes mediante la utilización de las técnicas que existen en la actualidad que son rápidas, eficaces y con las cuales es posible disminuir al máximo la producción de efectos dañinos al paciente.

Conclusiones

A la fecha no existe ningún fármaco ideal para el tratamiento de la epilepsia por los efectos colaterales que pueden causar algunos que se utilizan en la actualidad, entre otros inconvenientes. Por lo tanto, desde hace varios años se vienen realizando investigaciones para conocer los mecanismos involucrados en el desarrollo de la epilepsia debido a la necesidad de encontrar tratamientos contra este padecimiento, que sean cada vez más específicos en su acción y con una mayor eficacia para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Existe suficiente bibliografía que apoya la participación de los CCDV en la patogénesis de la epilepsia mediante la entrada de calcio extracelular a la neurona provocando una despolarización de la membrana neuronal lo que conduce a la formación de potenciales de acción que producen descargas anormales en las células afectadas, que se pueden expandir hacia otras áreas del cerebro. El mal funcionamiento de estos canales puede deberse a defectos en la estructura o en la composición del canal.

Los estudios farmacológicos que se llevan a cabo en la actualidad y los que se realicen en el futuro sobre la relación del desarrollo de la epilepsia con los CCDV deben tener como objetivo principal la obtención de un fármaco que sea capaz de evitar la entrada excesiva de iones calcio a la neurona a través de estos canales, así como disminuir en lo posible la presencia de los efectos secundarios que los fármacos anticonvulsivantes actuales poseen. Los avances en este campo de la investigación hacen que las expectativas sean optimistas para la obtención de fármacos que actúen sobre CCDV mediante la síntesis de nuevos compuestos químicos con dicha actividad o por variaciones estructurales de fármacos que ya son empleados en la actualidad para potencializar sus ventajas y disminuir sus inconvenientes.

CORRESPONDENCIA

QUÍMICO CLÍNICO JESÚS SERVANDO MEDEL MATUS

Unidad de Servicios de Apoyo en Resolución Analítica (SARA)
Universidad Veracruzana

Dr. Luis Castelazo Ayala S/N

Col. Industrial Ánimas C. P. 91190

XALAPA, Veracruz, México

E-mail: zs08018156@maluml.uv.mx

Referencias bibliográficas

- Engel J, Pedley TA. Epilepsy. A Comprehensive Textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2007.
- De Cabo-de la Vega C, Villanueva-Hernández P, Prieto-Marín A. The Neurochemistry of epilepsy, Inhibitory neurotransmission and experimental models: New perspectives. *Rev Neurol* 2006; 42 (3):159-68.
- Kemeny ME. Surgery for epilepsy. *Seizure* 2001; 10: 461-5.
- Jacobs MP, Fischbach GD, Davis MR, Dichter MA, Dingledine R, Lowenstein DH, *et al.* Future directions for epilepsy research. *Neurology* 2001; 57: 1536-42.
- Valsecia ME, Malgor LA. Drogas Anticonvulsivantes o Antiepilepticas. *Farmacología Médica. Cátedra de Farmacología. Provincia de Corrientes, Argentina. Fac. de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste* 1999; 37-58.
- López-Hernández E, Bravo J, Solís H. Epilepsia y antiepilepticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. *Rev Fac Med UNAM* 2005; 48(5): 201-9.
- Fisher RS, Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, *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(6): 470-2.
- Martínez C. Epilepsia. Barcelona: Ergon; 2003; 47-69.
- Sonnen A, Alving J, Munari C, Stefan H. Video atlas of epileptic seizures: classical examples. Oxfordshire, Great Britain: The Medicine Group ILAE; 1997.
- Napolitano C. Aura en epilepsia del lóbulo temporal. Santiago: Servicio de Neurología del Hospital Militar; 2003.
- Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures. A prospective and retrospective study. *Neurology* 1992; 42: 801-8.
- Álvarez-Silva S, Álvarez SI, Álvarez RJ, Pérez EM, Campayo MA, Rodríguez FF. Epileptic consciousness: Concept and meaning of Aura. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8: 527-33.
- Loring D. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Psychiatric Times* 2005; 22: 1-7.
- Glod CA, Mathieu J. Expanding uses of anticonvulsivants in the treatment of bipolar disorder. *J Psychosocial Nursing* 1993; 31(5): 37-9.
- Deeb O, Rosales-Hernández MC, Gómez-Castro C, Garduño-Juárez R, Correa-Basurto J. Exploration of human serum albumin binding sites by docking and molecular dynamics flexible ligand-protein interactions. *Biopolymers* 2009. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/122609920>. (Fecha de acceso 20 de abril de 2009).
- Soriano-Ursúa MA, Trujillo-Ferrara JG, Correa-Basurto J. Scope and difficulty in generating theoretical insights regarding ligand recognition and activation of the β_2 adrenergic receptor. *J Med Chem* 2009. Disponible en: <http://pubs.acs.org/journal/jmcmar?cookieSet=1>. (Fecha de acceso 21 de abril de 2009.)
- Izaguirre V, Zavaleta A. Canales de calcio voltaje dependientes. *Ciencia e Investigación* 1998; Disponible en:

- http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/ciencia/v01_n1/calcao.htm. (Fecha de acceso 15 de abril de 2009.)
18. Lipkind G, Fozzard H. Modeling of the outer vestibule and selectivity filter of the L-type Ca²⁺ channel. *Biochemistry* 2001; 40 Supl 23: 6786-94.
 19. Jefferys JG, Hass HL. Synchronized bursting of CA1 hippocampal pyramidal cells in the absence of synaptic transmission. *Nature* 1982; 300: 448-50.
 20. Heinemann U, Hamon B. Calcium and epileptogenesis. *Exp Brain Res* 1986; 65(1): 1-10.
 21. Taylor CP, Dudek FE. Synchronous neural afterdischarges in rat hippocampal slices without active chemical synapses. *Science* 1982; 218: 810-2.
 22. Dichter MA. Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl. 9): S2-S6.
 23. Dolmetsch RE, Pajvani U, Fife K, Spotts JM, Greenberg ME. Signaling to the nucleus by an L-type calcium channel-calmodulin complex through the MAP kinase pathway. *Science* 2001; 294: 333-9.
 24. Ikegaya Y. Abnormal targeting of developing hippocampal mossy fibers after epileptiform activities via L-type Ca²⁺ channel activation in vitro. *J Neurosci* 1999; 19: 802-12.
 25. McNamara JO. Emerging Insights into the genesis of epilepsy. *Nature* 1999; 339: A15-A22 Suppl.
 26. Chin H. Molecular biology of neuronal voltage-gated calcium channels. *Exp Mol Med* 1998; 30: 123-30.
 27. Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM, Cuadrado A, De las Cuevas I, Adín J. Ion channels and epilepsy. *Cur Pharm Des* 2005; 11: 1975-2003.
 28. Ponce JC, Scheuber A. Calcium channels and neuronal functions: Implications for epilepsies. *Lettre du Pharmacologue* 2005; 19(4): 117-21.

Aceptado para su publicación el 2 de junio de 2010