

## PERAN MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN DALAM EPILEPSI

### THE ROLE OF MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN IN EPILEPSY

Machlusil Husna,\* Shahdevi Nandar Kurniawan\*

#### ABSTRACT

*Mammalian target of rapamycin (mTOR) is a large serine/threonine kinase which plays major role in many cellular processes such as growth regulation and cellular metabolism, development and proliferation of adaptive immune function, and cell death through apoptosis and autophagy. The mTOR signal pathway works as molecular system integrator to support cellular and organism interactions with the environment. Disturbance of mTOR signaling pathways are found in genetic and acquired epilepsy syndromes, such as infantile spasms (IS), temporal lobe epilepsy (TLE), status epilepticus (SE), traumatic brain injury (TBI) and neonatal hypoxia-ischemia. Therefore, mTOR modulation could be a new alternative approach to epilepsy therapy, and even antiepileptogenesis.*

**Keywords:** Epilepsy, epileptogenesis, mTOR

#### ABSTRAK

*Mammalian target of rapamycin (mTOR) adalah serin/treonin kinase berukuran besar yang berperan penting dalam berbagai proses selular, seperti regulasi pertumbuhan dan metabolisme sel, perkembangan dan proliferasi fungsi imun adaptif, serta kematian sel melalui apoptosis dan autofagi. Jalur sinyal mTOR bekerja sebagai integrator sistem molekuler untuk mendukung interaksi selular dan organisme dengan lingkungan. Jalur tersebut mengalami gangguan regulasi pada sindroma epilepsi genetik dan yang didapat, seperti spasme infantil, epilepsi lobus temporal (ELT), status epileptikus (SE), traumatic brain injury (TBI), dan neonatal hypoxia-ischemia. Oleh karena itu, modulasi mTOR dapat menjadi pendekatan alternatif baru untuk terapi epilepsi dan bahkan sebagai antiepileptogenesis.*

**Kata kunci:** Epilepsi, epileptogenesis, mTOR

---

\*SMF Neurologi FK Universitas Brawijaya/RS Saiful Anwar, Malang. **Korespondensi:** drmachlusilhusna@gmail.com.

#### PENDAHULUAN

*Mammalian target of rapamycin (mTOR)* merupakan sensor molekuler yang mampu meningkatkan translasi *messenger-RNA* (mRNA) untuk gen yang terlibat dalam pengaturan proliferasi sel, ketahanan hidup, dan progresi siklus sel dari fase G1 menuju fase S.<sup>1-2</sup> Jalur sinyal mTOR bekerja sebagai integrator sistem molekuler untuk mendukung interaksi selular dan organisme dengan lingkungan.<sup>3</sup> Oleh karena itu, jalur ini merupakan pusat kontrol pertumbuhan dan proliferasi sel yang berperan penting selama perkembangan korteks serebri. Aktivasinya berhubungan dengan diferensiasi, proliferasi, dan pertumbuhan sel yang abnormal.<sup>4</sup> Jalur mTOR juga mengatur homeostasis melalui sintesis protein, transkripsi, autofagi, metabolisme, serta biogenesis dan perawatan organela. Jadi sinyal mTOR berperan pada seluruh fungsi otak, termasuk proliferasi *neural stem cell*, pembentukan dan perawatan sirkuit otak, plastisitas, serta regulasi perilaku kompleks seperti makan, tidur, dan siklus sirkadian. Disfungsi mTOR

merupakan akar penyebab pada sejumlah kelainan monogenetik.<sup>3</sup>

Gangguan regulasi mTOR terjadi pada kelompok penyakit yang disebut "*mTORopathies*". Kelainan ini meliputi *focal cortical dysplasia* (FCD), *tuberous sclerosis complex* (TSC), autisme, retardasi mental, ganglioglioma dan *hemimegalencephaly*. Abnormalitas otak meliputi gangguan laminasi kortikal, pembesaran, dan displasia neuron dan astrosit yang mirip dengan kondisi yang terjadi pada epileptogenesis. Fenotip neurologis yang berhubungan dengan malformasi epileptogenik ini ditandai dengan awitan dini dan bangkitan yang intraktabel, seringkali berhubungan dengan gangguan kognitif.<sup>4-5</sup> Selain epileptogenesis, gangguan jalur sinyal mTOR turut terlibat dalam beberapa penyakit neurologis seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, dan penyakit Huntington.<sup>1</sup> Jalur sinyal mTOR juga mengalami gangguan regulasi pada sindroma epilepsi yang didapat, seperti spasme infantil, epilepsi lobus temporal (ELT), status epileptikus (SE), *traumatic*

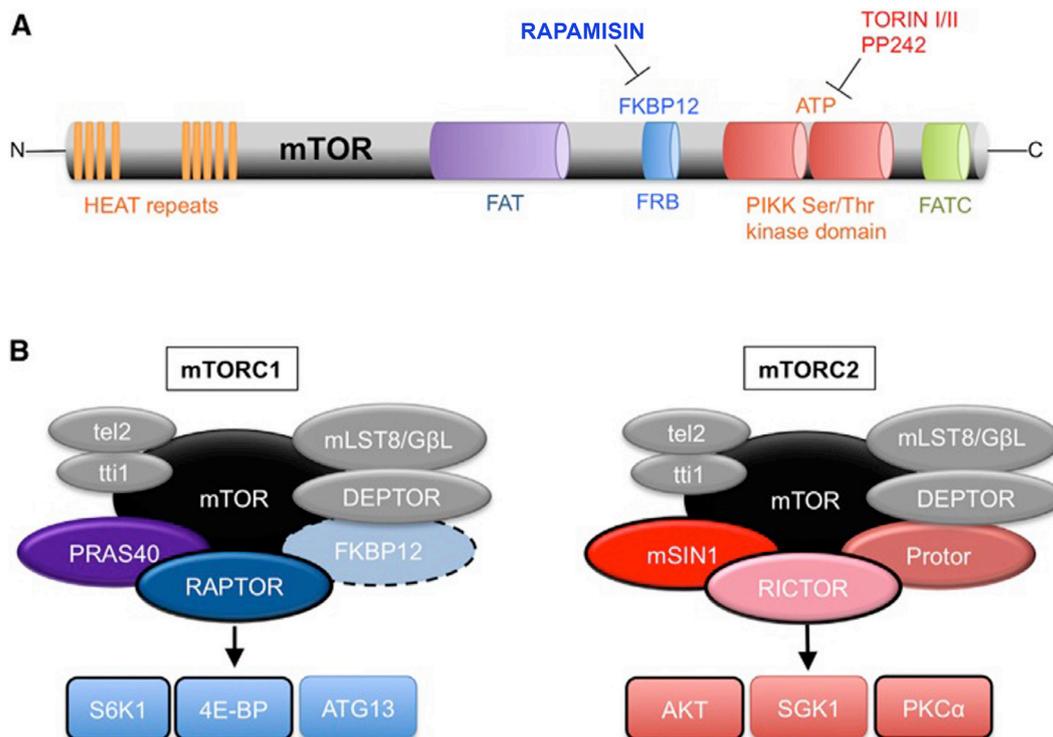
brain injury (TBI), dan neonatal hypoxia-ischemia. Oleh karena itu, modulasi mTOR mungkin dapat menjadi pendekatan alternatif baru untuk terapi epilepsi dan bahkan antiepileptogenesis.<sup>2-4</sup>

**BIOLOGI mTOR**

mTOR adalah serin/treonin kinase berukuran besar (289kDa), yang berperan penting dalam berbagai proses selular, seperti regulasi pertumbuhan dan metabolisme sel, perkembangan dan proliferasi fungsi imun adaptif, serta kematian sel melalui apoptosis dan autofagi.<sup>2,5-6</sup> mTOR diekspresikan di berbagai tempat, terutama pada otak, ginjal, plasenta, dan otot skeletal. Lokasi mTOR di tingkat subselular adalah di retikulum endoplasmik, aparatus golgi, mitokondria, sitoplasma, dan nukleus. Lokasi yang tersebar ini menunjukkan fungsi mTOR yang beragam.<sup>8</sup>

Jalur sinyal mTOR menyatukan informasi penting dari nutrisi, faktor pertumbuhan, sitokin, dan

hormon melalui *tyrosine kinase receptors*. Molekul ini merupakan anggota atipikal pada *phosphoinositide 3-kinase-related kinase family* dan diekspresikan pada sel eukariotik, termasuk sel neuron. mTOR membentuk dua kompleks yang berbeda (Gambar 1), yaitu mTOR kompleks 1 (mTORC1) dan mTOR kompleks 2 (mTORC2). mTORC1 mengatur aktivitas translasi, pertumbuhan sel, angiogenesis, transkripsi, biogenesis ribosomal, dan menghambat autofagi, sedangkan mTORC2 relatif tidak sensitif terhadap terapi rapamisin akut. Molekul ini berperan dalam regulasi ketahanan sel, metabolisme, dan struktur sel termasuk modulasi sitoskeleton aktin, ukuran soma, serta pertumbuhan dendrit.<sup>4-5</sup> Pada kedua bentuk mTOR kompleks (mTORC1 dan mTORC2) terdapat molekul mTOR, *mammalian lethal with sec13 protein 8* (mLST8, juga disebut dengan GbL), dan DEP *domain containing mTOR-*



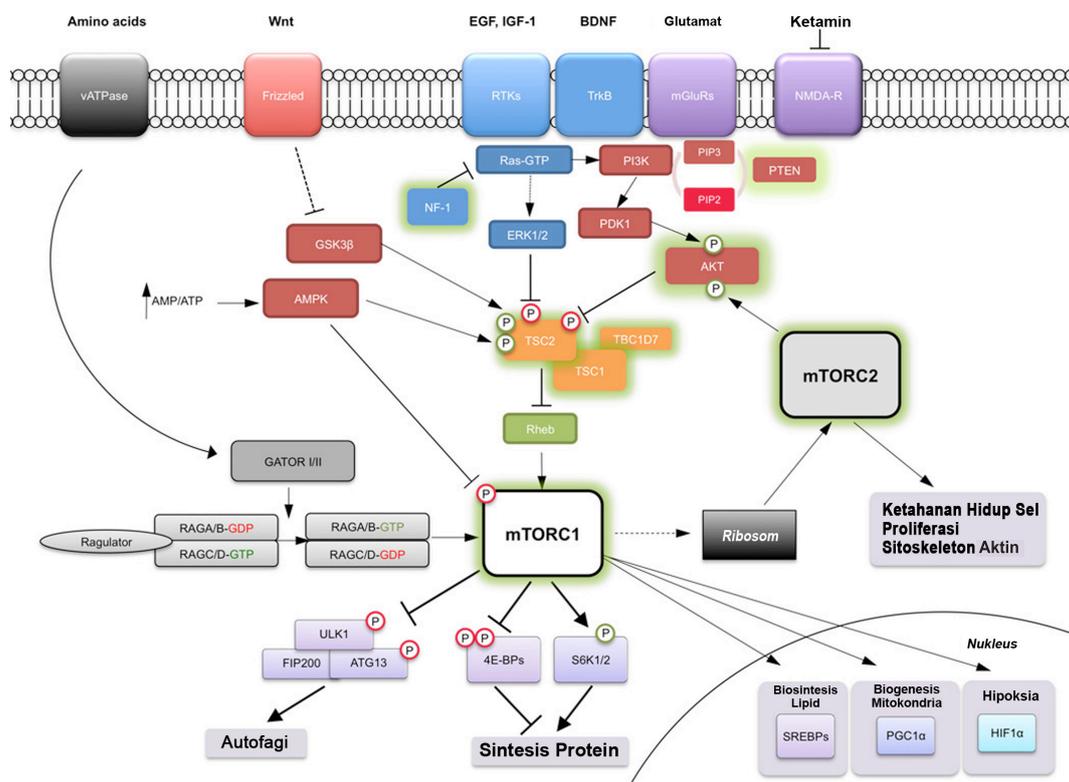
**Gambar 1. Struktur Domain mTOR Kinase dan Komponen Proteinnnya**

(A) Domain organisasi mTOR kinase. HEAT (*huntingtin, elongation factor 3, a subunit of phosphatase 2A and TOR1*) repeats memperantarai interaksi protein dengan Raptor, Rictor, dan protein lain; FKBP12-rapamycin binding domain (FRB) merupakan tempat inhibisi mTORC1 oleh rapamisin. Domain PIKK kinase mengandung aktivitas katalitik Ser/Thr dan merupakan tempat inhibisi kinase seperti Torin1 dan Torin II yang menghambat baik mTORC1 dan mTORC2. FATC, FRAP-ATM-TTRAP domain. (B) Komponen mTORC1 dan mTORC2, target mekanistik rapamisin; Raptor: *scaffolding protein* yang penting untuk aktivitas mTORC1 dan sensitif terhadap rapamisin; PRAS40, merupakan inhibitor mTORC1; DEPTOR, merupakan inhibitor mTORC1; mLST8/GbL, fungsi belum jelas; Rictor, *scaffold protein* yang sangat penting untuk fungsi mTORC2; mSIN1, penting untuk aktivitas enzimatis mTORC2 berkaitan dengan AKT; Protor, memperantarai aktivitas berkaitan dengan SGK. Garis hitam menunjukkan protein yang cukup banyak diteliti pada sistem saraf. Garis putus-putus di sekitar FKBP12 menunjukkan kelompok komponen non-oblitat dari mTORC.<sup>5</sup>

interacting protein (DEPTOR) yang bersifat inhibisi. *Regulator-associated protein of the mammalian target of rapamycin* (Raptor) dan *proline-rich Akt substrate of 40KDA* (PRAS40) yang spesifik untuk mTORC1. Raptor sangat penting untuk aktivitas mTORC1.<sup>5-6</sup> Molekul ini merupakan *scaffold protein* yang mengatur pembentukan kompleks sebagai bagian dari pengenalan substrat, sehingga menentukan sinyal *downstream* dari mTORC1.<sup>9</sup> Kompleks mTORC2 terdiri dari *rapamycin-insensitive companion of mTOR* (Rictor), *mammalian stress-activated MAP kinase-interacting protein 1* (mSIN1), dan *protein observed with rictor 1 and 2* (PROTOR 1 dan 2). Rictor dan mSIN1 sangat penting untuk fungsi mTORC2.<sup>5,9</sup> Zat yang mengaktifasi mTORC2 adalah insulin, *prostaglandin E* (PGE), dan *chemoattractant*. Mekanisme aktivasi mTORC2 berhubungan dengan ribosom. mTORC1 menstimulasi pembentukan ribosom, sehingga kerja kompleks mTORC1 dan mTORC2 tampaknya saling

tumpang tindih. Aktivasi mTORC2 di otak masih belum dipelajari secara luas.<sup>5,10-11</sup>

mTOR diaktivasi oleh *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), insulin, *insulin-like growth factor 1* (IGF 1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), glutamat, dan *guidance molecule*.<sup>5</sup> mTORC1 diaktivasi dengan kuat oleh *small GTPase* yang disebut *ras homolog enriched in brain* (Rheb). Aktivitas Rheb disupresi oleh *tuberous sclerosis complex* (TSC) yaitu *tumor suppressor* TSC1 (*hamartin*) dan RSC2 (*tuberin*), sehingga terjadi supresi mTOR.<sup>5,10</sup> Sintesis protein yang terjadi akibat aktivasi mTOR selanjutnya akan mengatur translasi mRNA.<sup>5</sup> mTOR berperan penting untuk perkembangan normal dan viabilitas. Interaksi sinyal mTOR didalam dan diantara berbagai tipe sel dalam otak sangat penting untuk berbagai fungsi selama perkembangan.<sup>3,5</sup> Gangguan mTOR selama perkembangan otak akan menyebabkan mikrosefali



Gambar 2. Jalur Sinyal mTOR

mTOR kompleks mengintegrasikan sinyal dari nutrisi, *growth factor*, sitokin, dan pengaruh intrasel lain untuk menimbulkan respons seluler yang penting. Meskipun terdapat ribuan substrat mTOR, hanya yang sudah banyak diketahui berperan dalam proses seluler penting yang digambarkan, seperti sintesis protein dan autofagi. RTKs: *receptor tyrosine kinases*; TrkB: *tyrosine receptor kinase B*, the receptor for BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*); mGluRs: *metabotropic glutamate receptors*; NMDA-R: *N-methyl-D-aspartate receptor*; PGC-1a: *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*. Bayangan hijau menunjukkan gen penyakit pada manusia.<sup>5</sup>

dengan perubahan arsitektur dan diferensiasi neuron.<sup>5,9</sup> Jalur sinyal mTOR secara sederhana dapat dilihat pada Gambar 2.

### mTOR, EPILEPTOGENESIS, DAN EPILEPSI

Epilepsi berhubungan dengan restrukturisasi jalur neuronal. Pada jaringan yang diambil dari pasien dengan *temporal lobe epilepsy* (TLE), didapatkan proyeksi akson *mossy fiber* sel granula dentatus hipokampus pada *inner molecular layer* (IML) dentatus. Akson tersebut membentuk koneksi sinap eksitasi dengan sel dendrit yang berproyeksi ke IML, sehingga terbentuklah sirkuit bolak balik yang diduga menyebabkan hipereksitabilitas. Selain itu, pada model TLE didapatkan sel granula ektopik dan hipertropik dengan perubahan struktur sinap. Perubahan sirkuit neuronal pada epilepsi meliputi perubahan ekspresi protein sinaptik, kekuatan sinap pada tingkat subseluler, penambahan dan kehilangan sel pada tingkat seluler, serta perubahan koneksi antar area dalam otak pada tingkat sistem. Semua hal tersebut merupakan salah satu fungsi jalur mTOR, sehingga mTOR sangat mungkin berperan dalam epileptogenesis.<sup>12</sup>

mTOR berperan dalam pembentukan sirkuit dalam otak melalui pengaruhnya terhadap pertumbuhan *dendritic spine* dan supresi translasi kanal kalium sehingga memengaruhi potensial membran neuron yang menentukan aktivitas sinap. Terkait dengan plastisitas sinaptik, proses belajar dan memori, pemberian rapamisin menyebabkan gangguan sintesis protein, khususnya protein yang terkait dengan proses *late phase of long term potentiation* (L-LTP).<sup>5</sup> LTP diperlukan untuk proses belajar dan memori.<sup>1</sup> mTORC1 juga berperan dalam *long-term depression* (LTD), yang merupakan model pelemahan efikasi sinaptik di hipokampus dan serebelum. mTORC2 penting untuk mengatur fungsi sinaptik. Molekul ini mengontrol sitoskeleton aktin dalam sel neuron.

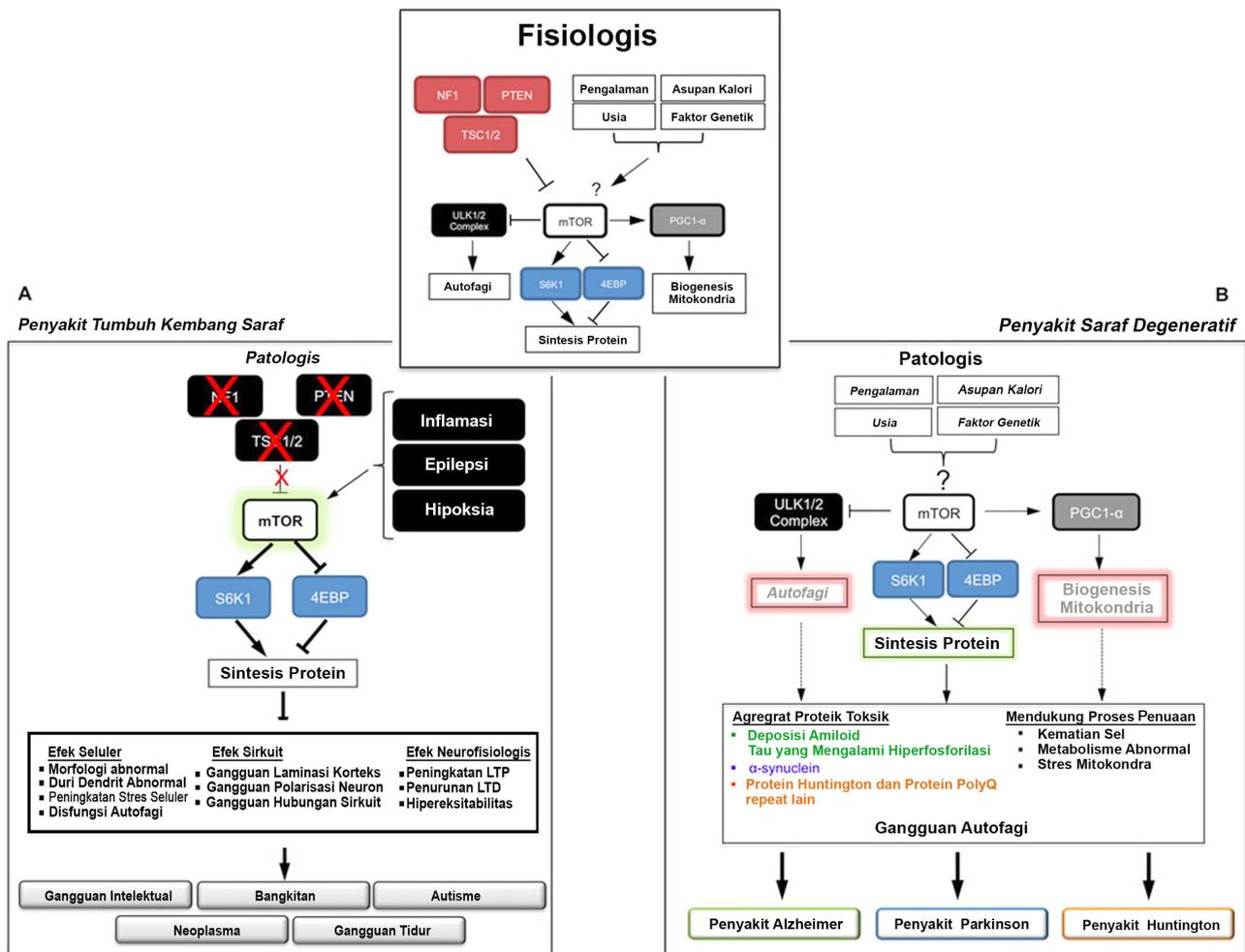
Gangguan Rictor secara spesifik di lobus frontal menyebabkan defek transisi dari *early LTP* (E-LTP) menjadi L-LTP dan menurunkan penggantian sitoskeleton aktin pada sinaps di hipokampus. mTORC1 dan mTORC2 bersama-sama mengatur fisiologi sinap dan perilaku. Rapamisin dapat

memengaruhi memori pada berbagai area di otak meliputi hipokampus (memori spasial), korteks auditori, korteks gustatori (ketidaksukaan pada rasa tertentu), dan korteks prefrontal (rasa ketakutan). Peningkatan mTORC1 juga dapat mengganggu proses memori, misalnya defisit memori akibat aktivasi mTORC1 berlebihan pada *tuberous sclerosis* (TSC). Hal tersebut menunjukkan adanya keseimbangan sinyal mTOR dalam mengatur fungsi sinap dan perilaku.<sup>1,5,13-14</sup>

Aktivasi jalur mTOR yang berlebihan berhubungan dengan beberapa sindroma genetik seperti TSC, NF1, *PTEN-related hamartoma syndromes* (termasuk sindrom Cowden), yang ditandai dengan epilepsi dan gangguan kognitif.<sup>2,15</sup> Aktivasi mTOR berlebihan (ditandai dengan peningkatan *phosphorylated ribosomal protein S6/pS6*) pada TSC menyebabkan hipereksitabilitas neuronal, menimbulkan bangkitan, dan konsekuensi neurologis lain.<sup>12</sup> Jalur sinyal mTOR pada berbagai penyakit neurodevelopmental dan neurodegeneratif dapat dilihat pada Gambar 3, dan peran mTOR dalam epileptogenesis dapat dilihat pada Gambar 4.

Aktivasi mTOR pada malformasi epileptogenik seperti pada FCD, *hemimegalencephaly*, sindrom Sturge-Weber, dan TSC menyebabkan pembesaran sel pada lamina korteks yang abnormal. Pembesaran tersebut diduga merupakan sumber hipereksitabilitas yang menyebabkan epileptogenesis.<sup>2</sup> Aktivasi mTOR terdapat pada *acquired epilepsy* seperti spasme infantil, status epileptikus, ELT, TBI, epilepsi absans, dan *neonatal hypoxia-ischemia*. Hal ini menimbulkan dugaan adanya mekanisme yang sama yang mendasari epileptogenesis pada berbagai sindroma epilepsi yang berbeda.<sup>2</sup> Pada model epilepsi yang didapat, perubahan sinyal mTOR mencerminkan respons fisiologis terhadap cedera akut.<sup>12</sup>

Sesuai namanya, mTOR merupakan molekul target dari obat immunosupresan yaitu rapamisin. Inhibitor mTOR merupakan satu kelompok kecil obat yang bekerja dengan menghambat aktivitas jalur sinyal mTOR. Termasuk dalam kelompok ini adalah golongan rapalogs, yaitu rapamisin dan analognya temsirolimus dan everolimus. Obat-obat



**Gambar 3. Jalur mTOR pada Penyakit Neurodevelopmental dan Neurodegeneratif**

Kotak paling atas menggambarkan fisiologi pengaturan sinyal mTOR oleh berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik, mTOR mengatur sejumlah proses selular meliputi sintesis protein, biogenesis mitokondrial, dan autofagi. (A) penyakit *neurodevelopmental*. Hilangnya NF-1, TSC1/2, PTEN, stimulus lingkungan seperti inflamasi, epilepsi, atau hipoksia dapat menstimulasi sintesis protein yang tergantung pada mTOR. Ini menimbulkan respons selular, struktural, dan (fisiologis dan memberikan gejala klinis). (B) penyakit neurodegeneratif. Perubahan beberapa faktor dapat menyebabkan gangguan regulasi proses selular yang tergantung mTOR, terutama autofagi, fungsi mitokondria, dan sintesis protein. Gangguan pada autofagi banyak berhubungan dengan penyakit neurodegeneratif.<sup>5</sup>

tersebut secara spesifik bekerja pada mTORC1, dan tidak memengaruhi aktivitas mTORC2 pada terapi jangka pendek.<sup>2</sup> Rapamisin (juga dikenal dengan sirolimus) merupakan makrolid anti fungal yang diisolasi dari *streptomyces hygroscopicus*. Obat ini awalnya dipakai sebagai obat antijamur, akan tetapi kemudian baru diketahui bahwa rapamisin memiliki efek antiproliferatif dan immunosupresif. Rapamisin merupakan obat prototipe untuk semua inhibitor mTOR, berinteraksi dengan mTOR melalui ikatan dengan protein FK506-binding protein (FKBP12) yang berukuran 12kDa.<sup>7</sup>

Inhibisi mTOR tidak hanya memiliki efek anti bangkitan, akan tetapi memiliki potensi antiepileptogenik, sehingga kemungkinan dapat mencegah atau memperlambat onset epilepsi.<sup>1</sup> Kelompok inhibitor lain disebut dengan rapalog (rapamisin analog), yaitu temsirolimus, everolimus, dan deforolimus/ridaforolimus. Generasi kedua inhibitor mTORC1/mTORC2 yaitu ATP-competitive mTOR kinase inhibitor. Obat ini mengambat semua fungsi mTORC1 dan mTORC2 yang tergantung kinase (*kinase-dependent*). Apabila obat-obat tersebut dapat diaplikasikan dalam terapi epilepsi, diharapkan dapat diketahui mekanisme molekuler yang mendasari epileptogenesis.<sup>7</sup>

Inhibisi mTOR dapat memiliki efek antiepileptik melalui berbagai mekanisme yang memengaruhi eksitabilitas neuron, yaitu pada *voltage gated ion channels*, *ligand gated ion channels*, reseptor neurotransmitter dan berbagai jalur sinyal. Pemberian rapamisin secara kronik dapat menurunkan eksitabilitas kortikal melalui pemanjangan waktu pembukaan kanal kalsium dan natrium serta meningkatkan ekspresi Kv1.1 pada neuron kortikal dan hipokampus. Selain itu, juga terjadi penurunan eksitabilitas secara keseluruhan dengan peningkatan aktivitas sinap dan hiperpolarisasi *resting membrane potential* yang diperantarai reseptor *gamma amino butyric acid-A* (GABA-A), serta penurunan ekspresi reseptor  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) pada permukaan sel.<sup>2,8</sup>

Pada model status epileptikus yang diinduksi pilokarpin, infus rapamisin yang diperpanjang pada

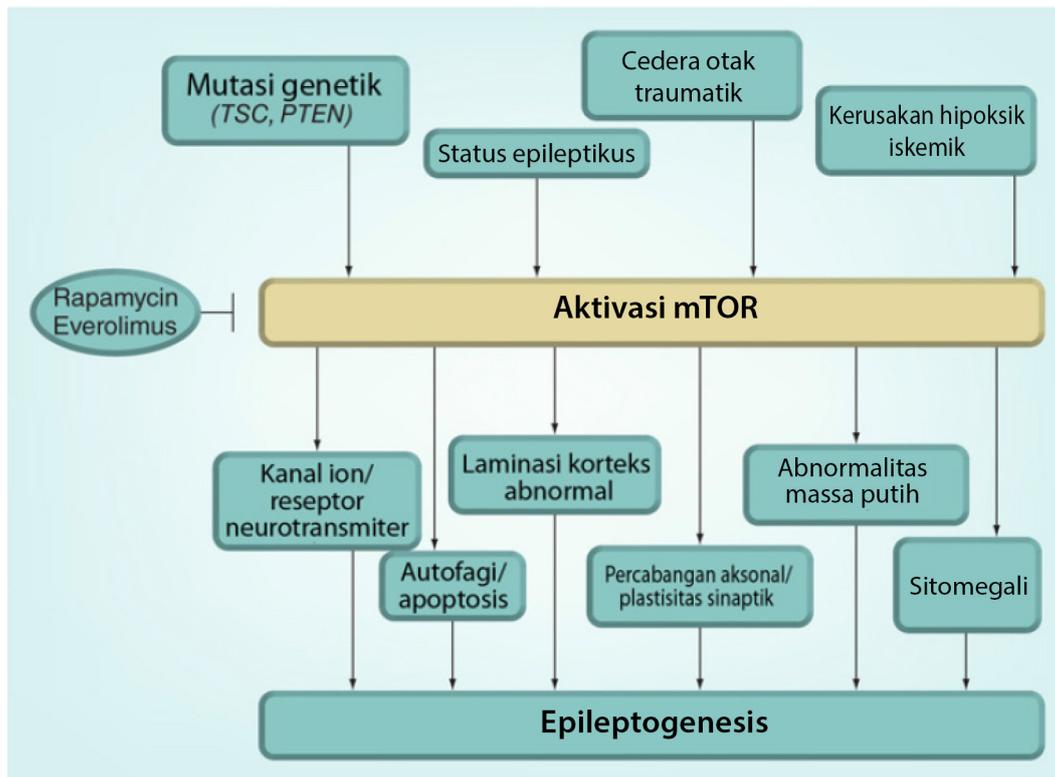
hipokampus dapat mengurangi *mossy fiber sprouting* abnormal, dan dapat memulihkan pertumbuhan sel abnormal.<sup>1</sup> Rapamisin juga berperan pada jalur inflamasi melalui kontrol pada aktivasi mikroglia akibat sitokin proinflamasi.<sup>2</sup> Pemberian rapamisin dapat mencegah astrogliosis, menormalkan ukuran otak, serta mempertahankan struktur dan organisasi neuron piramidal hipokampus. Selain itu rapamisin juga mampu menormalkan ekspresi *astrocyt glutamate transporters* (Glt-1 dan GLAST), yang diduga berperan dalam timbulnya bangkitan dan epileptogenesis.<sup>1</sup> Akan tetapi, pemberian rapamisin secara akut ternyata memiliki efek antikonvulsan jangka pendek yang lemah, dan makin berkurang dari waktu ke waktu.<sup>2</sup>

Pada IS, rapamisin menurunkan frekuensi spasme pada dosis sangat tinggi, disertai perbaikan fungsi memori, kognitif, dan kemampuan eksplorasi.<sup>2-3,7</sup> Efek penurunan *mossy fiber sprouting* (MFS) didapatkan pada model SE, TLE, dan TBI, bisa diikuti atau tidak diikuti berhentinya bangkitan. Untuk TBI juga didapatkan perbaikan defisit memori.<sup>2-3,8,12</sup> Apabila rapamisin dihentikan, maka proses MFS berlanjut lagi.<sup>2</sup> Rapamisin juga mampu memodifikasi ambang bangkitan dan menurunkan aktivitas epileptiform pada model hipoksia-iskemia neonatal, sedangkan pada model epilepsi absans pemberian rapamisin kronik dapat mencegah bangkitan akan tetapi memberi efek pro-depresan.<sup>2-3</sup> Pemberian rapamisin jangka pendek pada FCD dapat memberikan supresi aktivitas epileptiform jangka pendek, baik diberikan pada awal penyakit maupun saat epilepsi sudah terjadi. Akan tetapi saat terapi dihentikan epilepsi muncul lagi dan dapat terjadi kematian.<sup>6,16</sup>

Data manusia yang ada hampir semuanya berasal dari pasien TSC. Penurunan frekuensi bangkitan sebanyak 25% didapatkan pada 15 dari 17 pasien, dan 9 pasien melaporkan penurunan sebanyak 50%.<sup>3,17</sup>

## PENUTUP

mTOR berperan pada epilepsi dan epileptogenesis melalui berbagai mekanisme seperti induksi inflamasi, perubahan plastisitas sinaps dan eksitabilitas neuronal, modulasi kanal ion, induksi autofagi, perubahan pola migrasi sel, *neuronal loss* terutama



Gambar 4. Jalur mTOR

Jalur mTOR dapat diaktivasi oleh beberapa sinyal *upstream* dan berperan penting dalam menentukan berbagai efek *downstream* sehingga meningkatkan epileptogenesis. Inhibitor mTOR berpotensi mengatur aktivasi mTOR dengan cara memperbaiki atau mengembalikan beberapa efek *downstream*.<sup>2</sup>

neuron GABAergik, astrogliosis, dan *mossy fiber sprouting*. Efek ini terjadi pada berbagai jenis epilepsi, baik epilepsi genetik maupun epilepsi yang didapat. Meskipun demikian, beberapa hasil penelitian bersifat kontradiktif sehingga mungkin mTOR bukan merupakan satu-satunya mekanisme yang mendasari epilepsi dan epileptogenesis.

Penjelasan untuk hasil yang kontradiktif tersebut adalah perbedaan spesies binatang yang digunakan sebagai model, waktu dan dosis pemberian rapamisin, serta metode yang digunakan untuk mengukur keluarannya. Penelitian mTOR pada manusia hanya terbatas pada pasien dengan *tuberous sclerosis*. Salah satu penyulit adalah efek samping yang mungkin timbul pada pemberian rapamisin. Untuk meneliti peran mTOR pada epilepsi manusia, diperlukan penelitian lebih lanjut pada populasi epilepsi non-TSC.

Data dari model epilepsi menunjukkan bahwa inhibisi mTOR dengan rapamisin maupun rapalog dapat mencegah timbulnya epilepsi dan memperbaiki

berbagai kondisi neuropatologi yang berkaitan dengan epilepsi. Akan tetapi efek ini menghilang apabila rapamisin dihentikan. Efek jangka panjang didapatkan apabila rapamisin diberikan secara intermiten. Diduga rapamisin memiliki efek anti-epileptogenesis. Efektivitas rapamisin sebagai antikonvulsan masih belum dapat disimpulkan. Untuk penelitian lebih lanjut, dibutuhkan inhibitor mTOR yang selektif di otak untuk menghindari efek samping yang muncul akibat inhibitor mTOR yang tersedia saat ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Russo E, Citraro R, Constanti A, De Sarro G. The mTOR signaling pathway in the brain: focus on epilepsy and epileptogenesis. *Mol Neurobiol.* 2012;46(3):662–81.
2. Martinova EA. mTOR kinase and its role in the cell stress response. *Biochem Suppl Ser A Membr Cell Biol.* 2012;6(1):9–15.
3. Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors as a new therapeutic option for epilepsy. *Expert Rev.* 2013;13(6):1–13.
4. Lasarge CL, Danzer SC. Mechanisms regulating

- neuronal excitability and seizure development following mTOR pathway hyperactivation. *Front Mol Neurosci.* 2014;7:18.
5. Ryther RC, Wong M. Mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibition: potential for antiseizure, antiepileptogenic, and epileptostatic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(4):410–8.
  6. Ostendorf AP, Wong M. mTOR inhibition in epilepsy: rationale and clinical perspectives. *CNS Drugs.* 2015;29(2):91–9.
  7. Lipton JO, Sahin M. The neurology of mTOR. *Neuron.* 2014;84(2):275–91.
  8. Nguyen LH, Brewster AL, Clark ME, Regnier-Golanov A, Sunnen CN, Patil VV, dkk. mTOR inhibition suppresses established epilepsy in a mouse model of cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2015;56(4):636–46.
  9. Sadowski K, Kotulska-Jozwiak K, Jozwiak S. Role of mTOR inhibitors in epilepsy treatment. *Pharmacol Reports.* 2015;67(3):636–46.
  10. Cho CH. Frontier of epilepsy research-mTOR signaling pathway. *Exp Mol Med.* 2011;43(5):231–74.
  11. Takei N, Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development. *Front Mol Neurosci.* 2014;7:28.
  12. Bracho-Valdes I, Moreno-Alvarez P, Valencia-Martines I, Robles-Molina E, Chaves-Vargas L. Critical review mTORC1-and mTORC2-interacting proteins keep their multifunctional partners focused. *IUBMB Life.* 2011;63(10):896–914.
  13. Costa-Mattioli M, Monteggia LM. mTOR complexes in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2013;16(11):1537–43.
  14. Huang W, Zhu PJ, Zhang S, Zhou H, Stoica L, Galiano M, dkk. mTORC2 controls actin polymerization required for consolidation of long-term memory. *Nat Neurosci.* 2013;16(4):441–8.
  15. Magri L, Galli R. mTOR signaling in neural stem cells: from basic biology to disease. 2013;70(16):2887–98.
  16. Hartman AL, Santos P, Dolce A, Hardwick JM. The mTOR inhibitor rapamisin has limited acute anticonvulsant effects in mice. *PLoS One.* 2012;7(9):e45156.
  17. Wong M. Mammalian target of rapamisin (mTOR) pathways in neurological diseases. *Biomed J.* 2012;36(2):40–50.