

Artículo de revisión

El uso de biomarcadores en la epilepsia del lóbulo temporal

The use of biomarkers in temporal lobe epilepsy

Manola Cuéllar Herrera^{1*} 

¹Clínica de Epilepsia, Servicio de Neurocirugía Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Este artículo está disponible en:

<https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2639>

*Correspondencia: Manola Cuéllar Herrera. Dr. Balmis 148 Col. Doctores Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06726, Ciudad de México. Teléfono: 55-27-89-20-00 Ext. 1332. Correo electrónico: manolacuellar@yahoo.com.mx

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Resumen

Los biomarcadores desempeñan un papel crucial en el diagnóstico, pronóstico y manejo de las enfermedades. En el caso de la epilepsia del lóbulo temporal, su uso se ha centrado en hallazgos electrofisiológicos, de neuroimagen y moleculares, con el objetivo de caracterizar la enfermedad y personalizar el tratamiento en el futuro. Esta revisión se enfocará en proporcionar información sobre posibles biomarcadores en la epilepsia del lóbulo temporal. Los estudios electroencefalográficos han identificado patrones característicos de actividad eléctrica, como descargas interictales de oscilaciones de alta frecuencia, espigas interictales y actividad de onda lenta. Los estudios de neuroimagen, como la resonancia magnética, son fundamentales para detectar anomalías estructurales, entre ellas la esclerosis hipocámpal, un marcador característico de epilepsia del lóbulo temporal. Como biomarcador, la resonancia magnética ofrece un enfoque no invasivo y clínicamente aplicable para detectar indicios tempranos de epileptogénesis y monitorear la progresión de la enfermedad. Las alteraciones moleculares, incluidas las sinápticas, inflamatorias y epigenéticas, han adquirido una importancia creciente en la comprensión de esta enfermedad. La detección de moléculas está emergiendo como una herramienta prometedora, ya que pueden identificarse en líquidos biológicos como sangre o saliva, lo que facilita su implementación en el entorno clínico. Lo importante a considerar es la integración de estos posibles biomarcadores electrofisiológicos, de neuroimagen y moleculares, para mejorar la precisión en el diagnóstico, predecir la evolución de la enfermedad y evaluar la respuesta a intervenciones quirúrgicas o farmacológicas, optimizando el manejo integral de la epilepsia del lóbulo temporal.

Palabras clave: biomarcador; epilepsia; electrofisiológicos; neuroimagen; moleculares.

Abstract

Biomarkers play a crucial role in disease diagnosis, prognosis, and management. In the case of temporal lobe epilepsy, their use has focused on electrophysiological, neuroimaging, and molecular findings, aiming to characterize the disease and personalize treatment in the future. This review will provide information on potential biomarkers in temporal lobe epilepsy. Electroencephalographic studies have identified characteristic patterns of electrical activity, such as interictal discharges of high-frequency oscillations, interictal spikes, and slow-wave activity. Neuroimaging studies, such as magnetic resonance imaging, are instrumental in detecting structural abnormalities, including hippocampal sclerosis, a characteristic marker of temporal lobe epilepsy. As a biomarker, magnetic resonance imaging provides a noninvasive and clinically applicable approach to detect early signs of epileptogenesis and monitor disease progression. Molecular studies, such as synaptic, inflammatory, and epigenetic alterations, have acquired an increasingly relevant role in this disease. The detection of molecules is emerging as a promising tool since they can be detected in biological fluids (blood or saliva), which facilitates their application in the clinical setting. What is important to consider is the integration of these possible electrophysiological, neuroimaging, and molecular biomarkers to improve diagnostic accuracy, predict the evolution of the disease, and evaluate the response to surgical or pharmacological interventions, optimizing the comprehensive management of temporal lobe epilepsy.

Keywords: biomarker; epilepsy; electrophysiological; neuroimaging; molecular.

I. Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por una actividad neuronal excesiva que provoca crisis recurrentes. Afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, de las cuales aproximadamente el 40% padece epilepsia del lóbulo temporal (ELT). Además, se estima que el 30% de los pacientes con ELT son resistentes a los fármacos anticrisis.¹ La resistencia a fármacos se define como el fracaso de al menos dos esquemas adecuados de fármacos anticrisis, bien tolerados, seleccionados y utilizados de forma apropiada (ya sea como monoterapia o en combinación), para lograr un control sostenido de las crisis.² Sin embargo, el mecanismo exacto que subyace a la resistencia a los fármacos en la epilepsia aún no se comprende por completo. La identificación de biomarcadores podría facilitar el desarrollo de nuevos fármacos y dispositivos destinados a tratar, curar o prevenir la epilepsia farmacorresistente. Un biomarcador se define como una característica funcional o un índice cuantitativo de un proceso biológico, ya sea normal o patológico, que permite predecir o reflejar la evolución de una enfermedad, la predisposición a desarrollarla o la respuesta a un tratamiento.³ El desarrollo de biomarcadores en epilepsia permitiría avanzar en la implementación de intervenciones dirigidas a prevenir la epileptogénesis, evitar la aparición de crisis epilépticas, revertir la progresión de la enfermedad e incluso lograr su cura una vez establecida. Los biomarcadores pueden clasificarse según su método de detección en: neuroimagen (resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada por emisión de fotón único y resonancia magnética funcional), electrofisiológicos (electroencefalograma) y análisis molecular que se realiza en tejido cerebral y biofluidos

(sangre, líquido cefalorraquídeo y saliva). El objetivo de esta revisión es recopilar información preclínica obtenida de modelos animales y en muestras biológicas de pacientes con ELT, con el fin de identificar posibles biomarcadores que permitan comprender los mecanismos subyacentes de la enfermedad e identificar nuevas dianas terapéuticas. Los estudios considerados en la revisión se obtuvieron de la base de datos MEDLINE al considerar los términos “biomarcadores en epilepsia”, “biomarcadores electrofisiológicos”, “biomarcadores de neuroimagen” y “biomarcadores moleculares”. Los hallazgos recopilados buscan facilitar la transición hacia intervenciones clínicas más efectivas a futuro.

2. Biomarcadores electrofisiológicos

Los registros electrofisiológicos son esenciales, ya que proporcionan una herramienta eficaz para detectar crisis epilépticas tanto en la fase ictal (momento en que se presenta la crisis epiléptica) y fase interictal (intervalo entre una crisis y la siguiente). La observación de registros electrofisiológicos durante la fase ictal puede ser esporádica e impredecible, lo que dificulta su obtención y limita su utilidad como biomarcador debido a las restricciones de tiempo y costo. En cambio, los registros electrofisiológicos de la fase interictal podría ser una alternativa viable para su uso como biomarcadores.⁴ Los biomarcadores electrofisiológicos en la fase interictal tienen relevancia clínica, ya que reflejan la actividad cerebral que ocurre entre una crisis epiléptica y la siguiente crisis. Esto permite identificar patrones característicos asociados con la enfermedad. Los registros pueden revelar alteraciones específicas, como descargas epileptiformes, cambios en la sincronización neuronal o modificaciones en la conectividad cerebral, lo que los

convierte en herramientas útiles para el diagnóstico, monitorear la progresión de la epilepsia y la evaluación de la respuesta al tratamiento farmacológico.

Los registros electrofisiológicos en la fase interictal muestran actividad fisiológica de fondo caracterizada por oscilaciones de alta frecuencia (HFO, por sus siglas en inglés "*high-frequency oscillations*"), espigas interictales (EI) y actividad de ondas lentas (AOL) (Figura 1). Aunque las oscilaciones interictales no se asocian con manifestaciones conductuales visibles, diversos estudios sugieren que podrían reflejar la "irritabilidad" eléctrica del cerebro, lo que tiene relevancia clínica.

2.1 Oscilaciones de alta frecuencia (HFO)

Las HFO se observan mediante la amplificación de la señal del electroencefalograma (EEG) y se presentan en diferente banda de frecuencia de 80-250 Hz (conocidas como "*ripples*") y oscilaciones rápidas de 250-600 Hz (FRs, por sus siglas en inglés "*fast ripples*").⁵ Las HFO pueden presentarse tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Se han sugerido que las "*ripples*" son de tipo fisiológico y están implicadas en procesos como la memoria, mientras que las FRs son de tipo patológico y se asocian de manera significativa con trastornos cerebrales, como la epilepsia, ocurriendo tanto en la fase ictal como en la fase interictal.⁵ Además, las FRs parecen estar relacionadas con la reducción del volumen del hipocampo y pérdida neuronal, observadas tanto en modelos experimentales como en tejido de pacientes con ELT.^{6,7}

En modelos *in vivo* inducidos por ácido kaínico (KA), se han observado la presencia de HFO patológicas durante las crisis epilépticas espontáneas, así como en el estado epiléptico o *status epilepticus* (SE). Se identificaron dos tipos de HFO: oscilaciones en el rango de 100–200 Hz y FRs

en el rango de 200–500 Hz.⁸ Estas HFO se consideran patológicas, ya que en ratas sin crisis epilépticas, la frecuencia máxima de la actividad eléctrica registrada no supera los 100 Hz.⁸ Por otra parte, en el modelo de ELT inducido por toxina tetánica se registraron "*ripples*" y FRs durante el inicio de la crisis epiléptica, así como en el estado interictal.⁹ Las HFO observadas en estos modelos animales se presentaron como fenómenos interictales, de manera similar, en el tejido cerebral de pacientes con ELT, se observaron tanto "*ripples*" como FRs en la corteza entorrinal (CE). Cabe destacar que el porcentaje de descargas multiunitarias asociadas a las FRs fue mayor que las "*ripples*".^{10,11} Por otra parte, un estudio realizó un análisis cuantitativo de las oscilaciones interictales (80-500 Hz) mediante registros de electrodos profundos en el hipocampo y la CE de pacientes con ELT. Encontraron que las FRs tienen una duración menor en comparación con las oscilaciones tipo "*ripples*".¹¹ Además, la proporción promedio de FRs en relación con las "*ripples*" generadas en el área ipsilateral al inicio de las crisis es mayor que la observada en el área contralateral.¹¹ La evidencia observada en pacientes con ELT sugiere la presencia de ambos tipos de oscilaciones en las áreas límbicas del cerebro, hallazgos que coinciden con lo descrito en estudios realizados en modelos animales.

2.2 Espigas Interictales (EI)

Las EI se caracterizan por su alta amplitud (>50 μ V) y una despolarización paroxística de aproximadamente 100 ms, seguida de un componente de onda larga con una duración de 200 a 500 ms.¹² Estas descargas incluyen dos tipos de potenciales: rápidos, denominados espigas, y lentos, conocidos como ondas agudas.¹² En diversos modelos animales de epilepsia, las EI se han asociado con descargas de amplitudes

superiores a 1-2 mV y duraciones de 200 y 500 ms, seguidas típicamente de una fase de hiperpolarización que puede prolongarse entre 300 y 2000 ms.¹² Al respecto, estudios han identificado dos tipos de EI en el área CA1 del hipocampo después del SE inducido por pilocarpina o KA. El tipo 1 se caracteriza por una espiga seguida de una onda de larga duración, mientras que el tipo 2 consiste en una espiga sin onda.¹³ Además, observaron que después del SE, el número, la amplitud y la duración de las espigas de tipo 1 disminuyen, mientras que la frecuencia de las espigas de tipo 2 aumentan una vez establecidas las crisis espontáneas.¹³ Estos hallazgos sugieren la diversidad de las EI en la epilepsia.

Por otra parte, en tejido cerebral de pacientes con ELT farmacorresistente se han observado EI en el hipocampo, subículo y la neocorteza. Estudios en pacientes con epilepsia focal han identificado actividad denominada “*single-unit*” que muestra una notable diversidad en relación con las EI. Esta variabilidad se manifiesta en regiones corticales como en áreas dentro y fuera de la zona de inicio de las crisis, lo que sugiere que las EI en pacientes con epilepsia no constituyen simplemente un paroxismo de actividad excitatoria hipersincrónica.¹⁴

2.3 Actividad de onda lenta (AOL)

La AOL es considerada como oscilaciones de baja frecuencia, incluye frecuencias en el rango de potencia delta (0.5–4 Hz), característica del sueño sin movimientos oculares rápidos, así como, actividad de frecuencia muy baja, conocida como actividad infra-baja (<0.1 Hz).¹⁵ En pacientes con epilepsia focal, se han observado un aumento generalizado de la AOL interictal en el rango de 1–4 Hz durante el sueño sin movimientos oculares rápidos.¹⁶ Además, registros intracraneales han revelado aumento intermitente de la AOL en el

estado interictal, tanto en la zona de inicio ictal como en el hemisferio contralateral en pacientes con ELT farmacorresistente.¹⁶ Sin embargo, otros estudios han reportado que la AOL en el rango de 0.02-0.5 Hz disminuye en las proximidades de la zona epileptogéna mientras que las frecuencias más rápidas de 2–50 Hz aumentan.¹⁶ Por su parte, otros estudios han evidenciado actividad de fondo interictal de alta frecuencia (denominada “*interictal high-frequency background activity*”, HFA, >30 Hz) en la zona epileptógena de tejido cerebral de pacientes con epilepsia.¹⁷ La evidencia de la HFA sugiere su potencial como biomarcador, ya que su presencia en tejido epiléptico demostró una relación entre la tasa de HFO y la puntuación de HFA.¹⁷

2.4 Relevancia de los biomarcadores electrofisiológicos

La investigación en modelos animales y en tejido de pacientes con ELT farmacorresistente ha evidenciado una estrecha relación entre los HFO interictales y la zona de inicio de las crisis (ZIC). La resección de esta región se asocia con un mejor pronóstico quirúrgico, consolidando a los HFO como uno de los biomarcadores más prometedores para identificar la ZIC.⁵ En particular, las FRs interictales han demostrado ser un indicador fiable para localizar la zona epileptogéna (ZE) en comparación con EI o las “*ripples*”.⁹ Al respecto las EI, presentan una distribución amplia, lo que dificulta su uso para localizar con precisión la ZE. No obstante, investigaciones recientes sugieren que se originan en tejido cerebral fuera del foco epiléptico y se propagan hacia la zona de inicio de las crisis (ZIC), lo que podría sugerir su potencial utilidad para identificar esta área.¹⁸ Además, estudios retrospectivos han demostrado que la resección de regiones cerebrales con mayor presencia de EI se asocia con un mejor resultado

quirúrgico en pacientes con ELT refractaria.¹⁹ Por otra parte, se han reportado que las AOL de 0.3-1 Hz disminuyen cerca de la ZIC, mientras que la actividad delta (2-4 Hz) aumenta, lo que podría ayudar a localizar la ZIC, a partir de registros intracraneales.⁴

Por consiguiente, las distintas oscilaciones interictales (HFO, EI y AOL) reflejan cambios dinámicos específicos en la excitabilidad de la red cerebral y sugieren su implicación en la ELT farmacorresistente. El identificar estas oscilaciones representa un biomarcador prometedor, capaz de analizar la conectividad funcional y estructural lo que podría mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento de la epilepsia en la práctica clínica.⁴

3. Biomarcador por neuroimagen de resonancia magnética

La imagen de resonancia magnética (IRM) es la técnica más empleada para detectar cambios estructurales y funcionales en el cerebro. En pacientes con ELT, la IRM ha revelado la presencia de esclerosis del hipocampo, un biomarcador característico de este tipo de epilepsia.²⁰

En modelos preclínicos de SE inducido por crisis febriles en ratas, la IRM mostró una reducción en la señal T2 en la amígdala cerebral y el tálamo a pocas horas después del episodio, lo cual se asoció al desarrollo de epilepsia en los meses siguientes.²¹ Asimismo, el análisis cuantitativo de IRM después de un SE en ratas mostró aumento en las señales de T1 y T2 en los bulbos olfatorios, corteza piriforme, núcleo endopiriforme dorsal y la oliva inferior a los dos días posteriores al SE, durante el periodo de epileptogénesis y tras establecida la epilepsia.²² Ambas evidencias proponen su potencial como biomarcador de epileptogénesis. Por otro lado, la técnica de imágenes de tensor de difusión (ITD), que ofrece una alta resolución espacial, permite

visualizar la progresión de cambios estructurales, como la rearborización de las fibras musgosas en el giro dentado de diferentes subcampos del hipocampo, en los meses posteriores al SE inducido por la administración de KA o pilocarpina.²³ De manera interesante a nivel clínico se analizaron la fracción de anisotropía (FA) mediante ITD-IRM, encontrando una disminución de la FA en la materia blanca de los lóbulos temporales de pacientes con ELT farmacorresistente en comparación con aquellos con ELT no farmacorresistente y personas sin epilepsia.²⁴ Este hallazgo sugiere que la FA podría ser un biomarcador útil para evaluar la gravedad y refractariedad de la enfermedad. Asimismo, otro hallazgo relevante es la disminución en la homogeneidad de difusión local en el cuerpo calloso anterior en pacientes con ELT en ambos hemisferios, lo cual podría brindar información adicional a las mediciones convencionales de ITD-IRM que no son visibles de inmediato mediante IRM.²⁵

3.1 Relevancia de biomarcadores de neuroimagen

Los biomarcadores de imágenes como IRM ofrecen un enfoque no invasivo y clínicamente aplicable para detectar indicios tempranos de epileptogénesis y dar seguimiento longitudinal de la progresión de la enfermedad. Además, han aportado de manera significativa la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la epilepsia. En este contexto, el uso de IRM en pacientes con ELT representa un enfoque altamente específico y preciso para evaluar y cuantificar cambios anatómicos y funcionales. Como biomarcador, esta técnica enfrenta menos obstáculos éticos por ser no invasiva. Sin embargo, otras técnicas de imagen, como tomografía de emisión de positrones (PET, por las siglas en inglés para *Positron Emission Tomography*) y tomografía computarizada por emisión de fotón único

(SPECT, por las siglas en inglés para *Single Photon Emission Computed Tomography*), ofrecen ventajas al utilizar radioisótopos específicos para detectar cambios moleculares en neurotransmisores. No obstante, su uso está limitado por la radioactividad y su elevado costo, lo cual reduce su viabilidad como biomarcadores de uso común y los reserva para casos específicos.

4. Biomarcadores moleculares

Los biomarcadores moleculares en la epilepsia enfrentan desafíos considerables debido a la amplia diversidad de mecanismos moleculares implicados en esta enfermedad. Sin embargo, las alteraciones sinápticas,²⁶ moléculas inflamatorias²⁷ y epigenéticas²⁷ se han considerado con mayor participación en esta enfermedad y alta probabilidad de ser consideradas como posibles biomarcadores moleculares (Figura1).

4.1 Biomarcadores moleculares implicadas en la transmisión sináptica

En modelos preclínicos de epilepsia se han demostrado cambios en la expresión génica en los niveles de ARNm de varias subunidades de los receptores de glutamato y GABA.²⁸⁻³⁰ Al respecto, se han reportado una disminución de las subunidades GluA1, GluA2 y GluA3 del receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) de glutamato en el tejido del hipocampo de ratas con crisis recurrentes espontáneas inducidas por pilocarpina.³⁰ No obstante, la expresión de la subunidad GluA3 permanece inalterada en el lóbulo temporal en este mismo modelo.³⁰ En línea con estos hallazgos, se han reportado reducciones significativas de las subunidades GluA1 y GluA2 en las fracciones de sinaptosomas de un modelo de ELT inducido por KA.³¹ Se sugiere que esta disminución en la expresión de dichas subunidades podría favorecer un

mayor flujo de calcio (Ca^{2+}) tras la estimulación con glutamato, incrementando así la excitabilidad neuronal.³¹

Por otro lado, en el tejido del hipocampo se observaron niveles reducidos de la subunidad GluK2 del receptor de kainato inmediatamente después del SE inducido por pilocarpina en ratas.³⁰ Sin embargo, otros estudios han reportado que los niveles de la subunidad GluK5 disminuyen significativamente durante la etapa latente que sigue al SE inducido por pilocarpina en ratas.³² Por consiguiente, dado el fuerte vínculo entre los receptores de kainato y la epilepsia, se especula que los cambios en el número y proteína de las subunidades, podrían desempeñar un papel crucial en la epileptogénesis.

Con respecto al receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) se ha reportado disminución en las subunidades GluN2A y GluN2B en tejido de lóbulo temporal, solo la subunidad GluN2A en hipocampo de ratas con crisis recurrentes espontáneas inducidas por pilocarpina.³⁰ Recientemente se reportó que el perfil de expresión de la subunidad GluN3 es en gradientes ascendentes y descendentes a lo largo del hipocampo y corteza entorrinal en un modelo animal de ELT.³³

Las subunidades GluN3 del receptor NMDA son de cuatro a cinco veces más selectivos para Ca^{2+} en comparación con Na^+ .³⁴ Esta característica los posiciona con una mayor susceptibilidad a la neurodegeneración y la neuroinflamación inducidas por ELT.³⁴

Los biomarcadores relacionados con el receptor GABA_A son de interés debido a su papel central en la regulación de la inhibición sináptica, proceso clave en la epilepsia. Algunos biomarcadores sugeridos como relevantes del receptor GABA_A incluyen: disminución generalizada en la expresión del ARNm de las subunidades específicas $\alpha 2$, $\alpha 5$, $\beta 1$ - $\beta 3$ y $\gamma 2$ en tejido

hipocampal de ratas con crisis espontáneas inducidas por KA.³⁵ La reducción de las subunidades se relaciona con disminución en la inhibición sináptica y una neurodegeneración pronunciada en estas áreas característico en la ELT.³⁵ Sin embargo, otro estudio reportó un aumento en la expresión del ARNm de la subunidad $\alpha 4$ a las 3 horas después del SE inducido por la pilocarpina. Esta evidencia destaca cambios en la regulación molecular de dicha subunidad durante la fase aguda de este modelo.³⁶ Por consiguiente, la disminución e incremento en las subunidades del receptor GABA_A sugieren cambios en la conformación del receptor, lo que posiblemente contribuye tanto al desarrollo inicial de la epilepsia como a la aparición de las crisis espontáneas observadas posterior al SE.

4.2 Biomarcadores moleculares de inflamación

Las moléculas inflamatorias juegan un papel clave en la fisiopatología de la ELT. Diversos estudios han señalado la participación varios tipos de moléculas inflamatorias destacando las citocinas proinflamatorias (IL-1 β ; interleucina-1 beta, IL-6; interleucina-6 y TNF- α ; factor de necrosis tumoral alfa), proteínas relacionadas con la glía (GFAP; proteína ácida fibrilar glial y S100B) y moléculas de estrés oxidante (HMGB1; *High Mobility Group Box 1*).

La IL-1 β es una citocina proinflamatoria que se encuentra asociada con la excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica aberrante en la epileptogénesis. La participación de IL-1 β ha sido reiteradamente propuesta en la epilepsia. En modelos experimentales de SE, la IL-1 β exhibe efectos neurotóxicos³⁷ y proconvulsivos.³⁸ Además, las crisis epilépticas inducidas mediante inyecciones sistémicas o intrahipocampales de KA, así como por estimulación eléctrica, han reportado incremento en la expresión de IL-

1 β y sus genes asociados.^{39,40} Por el contrario, la inhibición de la expresión o acción de IL-1 β endógena, ya sea mediante la administración de un antagonista recombinante del receptor de interleucina (IL-1RI) o a través de anticuerpos dirigidos contra IL-1 β , reduce significativamente el volumen de la lesión inducida por excitotoxicidad, trauma o isquemia.⁴¹

La IL-6 ha emergido como un biomarcador debido a su papel central en la inflamación neuroinmune asociada a esta patología. En estudios preclínicos, se han reportado que los niveles de IL-6 aumentan significativamente tras eventos epilépticos, como crisis epilépticas inducidas por agentes químicos (p. ej., KA o pilocarpina) o estimulación eléctrica, lo que sugiere su participación en la respuesta inflamatoria del cerebro.⁴²⁻⁴⁴ Este aumento se correlaciona con procesos de neurodegeneración, disfunción y plasticidad sinápticas, contribuyendo potencialmente al desarrollo del SE.⁴²

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria que ha mostrado tener un papel dual ya que puede exacerbar o modular las crisis epilépticas.⁴⁵ En modelos animales de ELT inducidos por agentes como pilocarpina o KA, se han observado aumento en la expresión de TNF- α en el hipocampo y en otras áreas relacionadas con la epilepsia.³⁹ Además, TNF- α puede aumentar la excitabilidad neuronal al modular los receptores de glutamato y GABA.^{46,47} A través de sus receptores TNFR1 (proinflamatorio) y TNFR2 (neuroprotector y antiinflamatorio), el TNF- α influye en el equilibrio entre excitación e inhibición.⁴⁸ En el hipocampo, el TNF- α puede influir en la reorganización de redes neuronales y en la plasticidad sináptica, fenómenos que están relacionados con la generación de crisis epilépticas recurrentes.⁴⁶

La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) es una proteína que se encuentra principalmente en los astrocitos, su expresión aumenta significativamente en condiciones de estrés o lesión cerebral.⁴⁹

En ELT, la expresión de GFAP aumenta significativamente en modelos animales de lesión temporal hipocampal o en el modelo de *kindling*.^{49,50} Se ha observado que la inflamación astrocítica, mediada por GFAP, es un mecanismo clave en la progresión de la epilepsia en modelos animales y se asocia con una mayor resistencia a las crisis.^{49,50} Los astrocitos, a través de su expresión de GFAP participan en la regulación de neurotransmisores como el glutamato.⁵¹ En la ELT, los astrocitos activados pueden disminuir la capacidad de eliminar el glutamato, lo que favorece la excitotoxicidad y la hiperexcitabilidad neuronal.⁵¹

La proteína S100B es un biomarcador de glía aunque también puede estar presente en otras células como los oligodendrocitos.⁵² La proteína S100B se ha reportado aumentada en plasma⁵³ y en tejido cerebral⁵³⁻⁵⁵ en modelos experimentales de pilocarpina y KA, lo que sugiere que contribuye al entorno proinflamatorio asociado a las crisis epilépticas.⁵³

Por otra parte, otra molécula determinada como posible biomarcador específicamente relacionado con la inflamación es HMGB1. Se han reportado diferentes isoformas circulantes de HMGB1 en sangre en un modelo animal de SE, así como en pacientes con ELT resistente a fármacos.⁵⁶ La isoforma disulfuro HMGB1 aumentó progresivamente en sangre en los animales que desarrollaron epilepsia. En concordancia con los datos en el modelo de animal, se observó la expresión temprana de disulfuro HMGB1 en pacientes con epilepsia recién diagnosticada, y su persistencia se asoció con crisis posteriores.⁵⁶ A diferencia de los pacientes con epilepsia controlada, los pacientes con epilepsia crónica

refractaria a los fármacos expresaron de forma persistente las isoformas HMGB1 acetiladas y disulfuro.⁵⁶ Por lo anterior, los autores sugieren las isoformas HMGB1 como posibles biomarcadores de epileptogénesis y epilepsia resistente a fármacos (Figura 1).

4.3 Biomarcadores epigenéticos

Las alteraciones epigenéticas en la epilepsia incluyen modificaciones de la cola de histonas, patrones de metilación del ADN, expresión de microARN (miRNA) y reclutamiento de factores de transcripción. Varios estudios perfilan a los miRNAs como candidatos de biomarcadores en la epilepsia.⁵⁷ Los miRNAs son pequeños ARN no codificantes que se han sugerido como herramientas diagnósticas para la ELT⁵⁸ y como predictores de la respuesta a los fármacos antiepilépticos.⁵⁹ Kretschmann et al. (2014) compararon la expresión de miRNAs en el tejido hipocampal de dos modelos crónicos de epilepsia (pilocarpina y SE inducido por estimulación eléctrica), así como en un modelo agudo (estimulación de 6 Hz).⁶⁰ Encontraron que el miRNA-142-5p se sobreexpresa de manera uniforme en los tres modelos.⁶⁰ Por el contrario, los miRNA-331-3p y miRNA-30a-5p se sobreexpresan en los modelos crónicos, pero disminuyen su expresión en el modelo agudo a las 24 h.⁶⁰ Los autores sugieren que estos miRNAs alterados están asociados con la inflamación, la inmunidad innata y la regulación del ciclo celular. En línea con estos resultados, se han reportado que los miRNA-142, miRNA-146a y miRNA-223 están sobreexpresados en el suero de plasma de pacientes con ELT en comparación con individuos sin epilepsia, lo que sugiere su potencial como biomarcadores circulantes para diagnóstico (Figura 1).⁶¹

4.4 Relevancia de biomarcadores moleculares

Los biomarcadores moleculares están adquiriendo una relevancia creciente en la comprensión, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la epilepsia. Las evidencias aportan información de la disfunción sináptica por alteraciones específicas de subunidades de receptores a glutamato (AMPA, NMDA y kainato) y GABA (GABA_A)

relevantes en la excitación e inhibición neuronal, respectivamente. Así mismo, la evidencia de los procesos de inflamación cerebral aporta información para identificar biomarcadores que puedan guiar el uso de terapias inmunomoduladoras en la ELT. Respecto a los estudios epigenéticos, específicamente los miRNAs, desempeñan un papel regulador en la expresión de genes involucrados en la excitabilidad neuronal y en las respuestas inflamatorias.

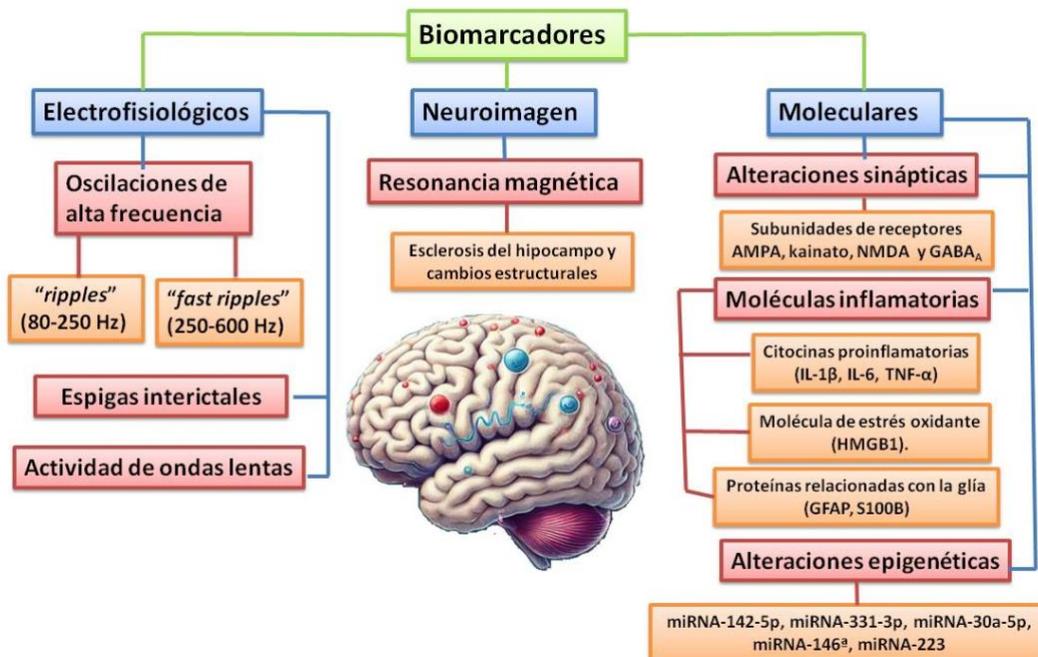


Figura 1. Biomarcadores en la epilepsia del lóbulo temporal. Se destacan los principales biomarcadores identificados, que incluyen indicadores electrofisiológicos, como las oscilaciones de alta frecuencia, espigas interictales y actividad de ondas lentas; biomarcadores de neuroimagen, obtenidos mediante resonancia magnética como la esclerosis del hipocampo y cambios estructurales; y biomarcadores moleculares, como alteraciones sinápticas, inflamatorias y epigenéticas. Estos biomarcadores proporcionan información clave para el diagnóstico, el monitoreo y el desarrollo de estrategias terapéuticas.

5. Conclusiones

Los biomarcadores desempeñan un papel crucial en la comprensión, diagnóstico y tratamiento de la ELT. Estos biomarcadores, identificables mediante técnicas como neuroimagen, análisis genético, bioquímico y electrofisiológico dan un panorama

general de las alteraciones presentes en esta enfermedad. Los biomarcadores moleculares como los niveles de moléculas inflamatorias (IL-1β, IL-6, TNF-α, GFAP, S100B y HMGB1) sugieren que el estado de inflamación es el factor que conlleva a la hiperexcitabilidad neuronal, debido a la

activación de microglía y astrocitos en respuesta a estímulos epilépticos y que contribuyen a agravar la enfermedad. Por otra parte, los biomarcadores moleculares relacionados con la transmisión sináptica han demostrado ser fundamentales para entender los desequilibrios entre excitación e inhibición neuronal que subyacen en la ELT. Los biomarcadores epigenéticos como los miRNAs desempeñan un papel regulador en la expresión de genes involucrados en la excitabilidad neuronal y en las respuestas inflamatorias. Con respecto a los biomarcadores de oscilaciones interictales se sugiere su uso para localizar la zona epileptogénica y la zona de inicio de las crisis para dar un diagnóstico certero. Los biomarcadores de imágenes ofrecen un enfoque no invasivo y clínicamente aplicable para detectar indicios tempranos de epileptogénesis y realizar un seguimiento de la progresión de la enfermedad. En este contexto, el uso de IRM representa un enfoque altamente específico y preciso para evaluar y cuantificar cambios anatómicos y funcionales. Como biomarcador, esta técnica enfrenta menos obstáculos éticos por ser no invasiva. Aunque los avances en biomarcadores han permitido visualizar un panorama alentador, su implementación aún enfrenta desafíos relacionados con la validación, estandarización y accesibilidad en entornos clínicos. Es importante considerar la integración de los diferentes tipos de biomarcadores, con el objetivo de utilizarlos para el diagnóstico, la predicción de la evolución de la enfermedad y la evaluación de la respuesta a intervenciones quirúrgicas o farmacológicas en la ELT. Se han considerado que los biomarcadores electrofisiológicos y de neuroimagen son herramientas útiles para el diagnóstico de la epilepsia, ya que permiten identificar alteraciones cerebrales incluso antes de la aparición de las crisis epilépticas tras eventos desencadenantes, como un traumatismo craneoencefálico o SE. Además,

facilitan la diferenciación entre tipos de epilepsia, como la focal y la generalizada. Los biomarcadores de tipo genético o molecular podrían indicar qué pacientes responderán de manera más efectiva a los fármacos anticrisis o proponer el uso de otras terapias no farmacológicas como la génica. Es importante destacar que al detectar cambios en la actividad cerebral o en la estructura del cerebro, mejora la comprensión del cuadro clínico, sino que también permite implementar estrategias terapéuticas tempranas para ralentizar el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, aún se requieren mayor investigación de los biomarcadores en modelos preclínicos de epilepsia para validar su uso en la práctica clínica.

6. Conflicto de interés

La autora declara no tener ningún conflicto de interés.

7. Referencias

1. Berg AT. Identification of pharmacoresistant epilepsy. *Neurol Clin.* 2009, 27:1003-1013.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010, 51:1069-1077.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001, 69:89-95.
4. Lai N, Li Z, Xu C, Wang Y, Chen Z. Diverse nature of interictal oscillations: EEG-based biomarkers in epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2023, 177:105999.

5. Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R, Leijten FS, Jefferys JG, Gotman J. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Ann Neurol*. 2012, 71:169-178.
6. Bragin A, Mody I, Wilson CL, Engel J Jr. Local generation of fast ripples in epileptic brain. *J Neurosci*. 2002a, 22:2012-2021.
7. Staba RJ, Frigghetto L, Behnke EJ, Mathern GW, Fields T, Bragin A, Ogren J, Fried I, Wilson CL, Engel J Jr. Increased fast ripple to ripple ratios correlate with reduced hippocampal volumes and neuron loss in temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia*. 2007, 48:2130-2138.
8. Bragin A, Wilson CL, Almajano J, Mody I, Engel J Jr. High-frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia*. 2004, 45:1017-1023.
9. Jiruska P, Finnerty GT, Powell AD, Lofti N, Cmejla R, Jefferys JG. Epileptic high-frequency network activity in a model of non-lesional temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2010, 133:1380-1390.
10. Bragin A, Wilson CL, Staba RJ, Reddick M, Fried I, Engel J Jr. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) in the human epileptic brain: entorhinal cortex. *Ann Neurol*. 2002b, 52:407-415.
11. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried I, Engel J Jr. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol*. 2002, 88:1743-1752.
12. de Curtis M, Avanzini G. Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Prog Neurobiol*. 2001, 63:541-567.
13. Chauvière L, Doublet T, Ghestem A, Siyoucef SS, Wendling F, Huys R, Jirsa V, Bartolomei F, Bernard C. Changes in interictal spike features precede the onset of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2012, 71:805-814.
14. Keller CJ, Truccolo W, Gale JT, Eskandar E, Thesen T, Carlson C, Devinsky O, Kuzniecky R, Doyle WK, Madsen JR, Schomer DL, Mehta AD, Brown EN, Hochberg LR, Ulbert I, Halgren E, Cash SS. Heterogeneous neuronal firing patterns during interictal epileptiform discharges in the human cortex. *Brain*. 2010, 133:1668-1681.
15. de Goede AA, van Putten MJAM. Infralow activity as a potential modulator of corticomotor excitability. *J Neurophysiol*. 2019, 122:325-335.
16. Boly M, Jones B, Findlay G, Plumley E, Mensen A, Hermann B, Tononi G, Maganti R. Altered sleep homeostasis correlates with cognitive impairment in patients with focal epilepsy. *Brain*. 2017, 140:1026-1040.
17. Stovall T, Hunt B, Glynn S, Stacey WC, Gliske SV. Interictal high frequency background activity as a biomarker of epileptogenic tissue. *Brain Commun*. 2021, 3:fcab188.
18. Liou JY, Baird-Daniel E, Zhao M, Daniel A, Schevon CA, Ma H, Schwartz TH. Burst suppression uncovers rapid widespread alterations in network excitability caused by an acute seizure focus. *Brain*. 2019, 142:3045-3058.
19. Kim DW, Kim HK, Lee SK, Chu K, Chung CK. Extent of neocortical resection and surgical outcome of epilepsy: intracranial EEG analysis. *Epilepsia*. 2010, 51:1010-1017.

20. Vaughan DN, Rayner G, Tailby C, Jackson GD. MRI-negative temporal lobe epilepsy: A network disorder of neocortical connectivity. *Neurology*. 2016, 87:1934-1942.
21. Choy M, Dubé CM, Patterson K, Barnes SR, Maras P, Blood AB, Hasso AN, Obenaus A, Baram TZ. A novel, noninvasive, predictive epilepsy biomarker with clinical potential. *J Neurosci*. 2014, 34:8672-8684.
22. Bar-Klein G, Lublinsky S, Kamintsky L, Noyman I, Veksler R, Dalipaj H, Senatorov VV Jr, Swissa E, Rosenbach D, Elazary N, Milikovskiy DZ, Milk N, Kassirer M, Rosman Y, Serlin Y, Eisenkraft A, Chassidim Y, Parmet Y, Kaufer D, Friedman A. Imaging blood-brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain*. 2017, 140:1692-1705.
23. Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, Becker AJ, Simonato M, Lukasiuk K, Gröhn O, Bankstahl JP, Friedman A, Aronica E, Gorter JA, Ravizza T, Sisodiya SM, Kokaia M, Beck H. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2016, 15:843-856.
24. Labate A, Cherubini A, Tripepi G, Mumoli L, Ferlazzo E, Aguglia U, Quattrone A, Gambardella A. White matter abnormalities differentiate severe from benign temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2015, 56:1109-1116.
25. Liu HH, Wang J, Chen XM, Li JP, Ye W, Zheng J. Reduced local diffusion homogeneity as a biomarker for temporal lobe epilepsy. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95:e4032.
26. Fukata Y, Fukata M. Epilepsy and synaptic proteins. *Curr Opin Neurobiol*. 2017, 45:1-8.
27. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011, 7:31-40.
28. Friedman LK, Pellegrini-Giampietro DE, Sperber EF, Bennett MV, Moshé SL, Zukin RS. Kainate-induced status epilepticus alters glutamate and GABA_A receptor gene expression in adult rat hippocampus: an in situ hybridization study. *J Neurosci*. 1994, 14:2697-2707.
29. Sun C, Mchedlishvili Z, Erisir A, Kapur J. Diminished neurosteroid sensitivity of synaptic inhibition and altered location of the alpha4 subunit of GABA(A) receptors in an animal model of epilepsy. *J Neurosci*. 2007, 27:12641-12650.
30. Needs HI, Henley BS, Cavallo D, Gurung S, Modebadze T, Woodhall G, Henley JM. Changes in excitatory and inhibitory receptor expression and network activity during induction and establishment of epilepsy in the rat Reduced Intensity Status Epilepticus (RISE) model. *Neuropharmacology*. 2019, 158:107728.
31. Egbenya DL, Hussain S, Lai YC, Xia J, Anderson AE, Davanger S. Changes in synaptic AMPA receptor concentration and composition in chronic temporal lobe epilepsy. *Mol Cell Neurosci*. 2018, 92:93-103.
32. Smolders I, Bortolotto ZA, Clarke VR, Warre R, Khan GM, O'Neill MJ, Ornstein PL, Bleakman D, Ogden A, Weiss B, Stables JP, Ho KH, Ebinger G, Collingridge GL, Lodge D, Michotte Y. Antagonists of GLU(K5)-containing kainate receptors prevent pilocarpine-induced limbic seizures. *Nat Neurosci*. 2002, 5:796-804.
33. Beesley S, Sullenberger T, Lee C, Kumar SS. GluN3 subunit expression correlates with increased vulnerability of hippocampus and entorhinal cortex to neurodegeneration in a model of temporal

- lobe epilepsy. *J Neurophysiol.* 2022,127:1496-1510.
34. Beesley S, Sullenberger T, Kumar SS. The GluN3 subunit regulates ion selectivity within native N-methyl-d-aspartate receptors. *IBRO Rep.* 2020, 9:147-156.
35. Tsunashima K, Schwarzer C, Kirchmair E, Sieghart W, Sperk G. GABA(A) receptor subunits in the rat hippocampus III: altered messenger RNA expression in kainic acid-induced epilepsy. *Neuroscience.* 1997, 80:1019-1032.
36. Grabenstatter HL, Cogswell M, Cruz Del Angel Y, Carlsen J, Gonzalez MI, Raol YH, Russek SJ, Brooks-Kayal AR. Effect of spontaneous seizures on GABAA receptor $\alpha 4$ subunit expression in an animal model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2014, 55:1826-1833.
37. Jankowsky JL, Patterson PH. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae. *Prog Neurobiol.* 2001, 63:125-149.
38. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, De Simoni MG. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci.* 1999, 19:5054-5065.
39. De Simoni MG, Perego C, Ravizza T, Moneta D, Conti M, Marchesi F, De Luigi A, Garattini S, Vezzani A. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci.* 2000, 12:2623-2633.
40. Oprica M, Eriksson C, Schultzberg M. Inflammatory mechanisms associated with brain damage induced by kainic acid with special reference to the interleukin-1 system. *J Cell Mol Med.* 2003, 7:127-140.
41. Panegyres PK, Hughes J. The neuroprotective effects of the recombinant interleukin-1 receptor antagonist rhIL-1ra after excitotoxic stimulation with kainic acid and its relationship to the amyloid precursor protein gene. *J Neurol Sci.* 1998, 154:123-132.
42. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T, Perego C, De Simoni MG. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia.* 2002, 43:30-35.
43. Holtman L, van Vliet EA, Aronica E, Wouters D, Wadman WJ, Gorter JA. Blood plasma inflammation markers during epileptogenesis in post-status epilepticus rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2013, 54:589-595.
44. Liu J, Liu Z, Liu G, Gao K, Zhou H, Zhao Y, Wang H, Zhang L, Liu S. Spinal cord injury and its underlying mechanism in rats with temporal lobe epilepsy. *Exp Ther Med.* 2020, 19:2103-2112.
45. Vezzani A, Friedman A. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. *Biomark Med.* 2011, 5:607-614.
46. Bernardino L, Xapelli S, Silva AP, Jakobsen B, Poulsen FR, Oliveira CR, Vezzani A, Malva JO, Zimmer J. Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci.* 2005, 25:6734-6744.

47. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*. 2006, 440:1054-1059.
48. Galic MA, Riazi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol*. 2012, 33:116-125.
49. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005, 46:1724-1743.
50. Zhang L, Guo Y, Hu H, Wang J, Liu Z, Gao F. FDG-PET and NeuN-GFAP immunohistochemistry of hippocampus at different phases of the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Int J Med Sci*. 2015, 12:288-294.
51. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, Galli R, Schols D, De Clercq E, Vescovi A, Bagetta G, Kollias G, Meldolesi J, Volterra A. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci*. 2001, 4:702-710.
52. Mazzone GL, Nistri A. S100 β as an early biomarker of excitotoxic damage in spinal cord organotypic cultures. *J Neurochem*. 2014, 130:598-604.
53. Bulduk EB, Kurt G, Barun S, Aydemir O, Kiziltas M, Oktem M, Turhan T, Atilla P, Muftuoglu S. The Effects of Minocycline on the Hippocampus in Lithium- Pilocarpine Induced Status Epilepticus in Rat: Relations with Microglial/Astrocytic Activation and Serum S100B Level. *Turk Neurosurg*. 2019, 29:95-105.
54. Somera-Molina KC, Nair S, Van Eldik LJ, Watterson DM, Wainwright MS. Enhanced microglial activation and proinflammatory cytokine upregulation are linked to increased susceptibility to seizures and neurologic injury in a 'two-hit' seizure model. *Brain Res*. 2009, 12
55. Vizuete AFK, Hennemann MM, Gonçalves CA, de Oliveira DL. Phase-Dependent Astroglial Alterations in Li-Pilocarpine-Induced Status Epilepticus in Young Rats. *Neurochem Res*. 2017, 42:2730-2742. 82:162-172.
56. Walker LE, Frigerio F, Ravizza T, Ricci E, Tse K, Jenkins RE, Sills GJ, Jorgensen A, Porcu L, Thippeswamy T, Alapirtti T, Peltola J, Brodie MJ, Park BK, Marson AG, Antoine DJ, Vezzani A, Pirmohamed M. Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy. *J Clin Invest*. 2017, 127:2118-2132.
57. Wang J, Yu JT, Tan L, Tian Y, Ma J, Tan CC, Wang HF, Liu Y, Tan MS, Jiang T, Tan L. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy. *Sci Rep*. 2015, 5:9522.
58. Raoof R, Bauer S, El Naggar H, Connolly NMC, Brennan GP, Brindley E, Hill T, McArdle H, Spain E, Forster RJ, Prehn JHM, Hamer H, Delanty N, Rosenow F, Mooney C, Henshall DC. Dual-center, dual-platform microRNA profiling identifies potential plasma biomarkers of adult temporal lobe epilepsy. *EBioMedicine*. 2018, 38:127-141.
59. Rukov JL, Shomron N. MicroRNA pharmacogenomics: post-transcriptional regulation of drug response. *Trends Mol Med*. 2011, 17:412-423.
60. Kretschmann A, Danis B, Andonovic L, Abnaof K, van Rikxoort M, Siegel F, Mazzuferi M, Godard P, Hanon E, Fröhlich H, Kaminski RM, Foerch P, Pfeifer A. Different microRNA profiles in chronic epilepsy versus acute seizure mouse models. *J Mol Neurosci*. 2015, 55:466-479.

61. De Benedittis S, Fortunato F, Cava C, Gallivanone F, Iaccino E, Caligiuri ME, Castiglioni I, Bertoli G, Manna I, Labate A, Gambardella A. Circulating microRNA: The Potential Novel Diagnostic Biomarkers to Predict Drug Resistance in Temporal Lobe Epilepsy, a Pilot Study. *Int J Mol Sci.* 2021, 22:702.