

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2020.72.26

УДК 616.853-079.4:577.214.5

М.Р. Сапронова, К.Д. Яковлева, А.А. Усольцева,
Ю.С. Панина, С.Н. Зобова, Д.В. Дмитренко

БИОМАРКЕРЫ ЭПИЛЕПСИИ: микроРНК

В обзоре литературы рассматривается использование микроРНК как возможного биомаркера эпилепсии.

Представленные исследования показали, что микроРНК могут быть вовлечены в процесс эпилептогенеза путем регулирования воспалительного ответа, апоптоза нейронов и факторов транскрипции, участвующих в дифференцировке клеток. Биологические жидкости (кровь и ликвор) пациентов с эпилепсией показали различия в количестве циркулирующих микроРНК, что, возможно, позволит в дальнейшем использовать микроРНК как диагностический биомаркер. Последние открытия обеспечивают богатый источник новых мишеней микроРНК, но остаются существенные проблемы изучения их роли в патогенезе и возможности применения их роли в клинической практике.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептические приступы, биомаркер, микроРНК, эпилептогенез.

This article considers the use of microRNAs as a possible biomarker of epilepsy.

The presented studies have shown that microRNAs can be involved in the process of epileptogenesis by regulating the inflammatory response, apoptosis of neurons, and transcription factors involved in cell differentiation. Biological fluids (blood and CSF) of patients with epilepsy showed differences in the number of circulating microRNAs, which may allow further use of microRNAs as a diagnostic biomarker. Recent discoveries provide the sufficient source of new microRNA targets, but there are still significant problems of studying their role in pathogenesis and the possibility of their application in clinical practice.

Keywords: epilepsy, epileptic seizures, biomarker, microRNA, epileptogenesis.

Введение. Эпилепсия – это хроническое неврологическое заболевание, которое характеризуется наличием повторяющихся приступов, являющихся следствием патологического синхронного возбуждения нейронов головного мозга [26]. Диагноз эпилепсия устанавливается на основании клинической картины заболевания, данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ), а также данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В ряде случаев уточнение характера приступов и, как следствие, выбор актуальной терапии для пациента является непростой задачей.

В настоящее время недостаточно убедительных доказательств, показывающих, что противоэпилептические препараты влияют на процесс эпилептогенеза. Биомаркеры эпилептогенеза для предотвращения развития заболевания и оценки эффективности терапии, позволяющие прогнозировать ответ на противоэпилептические

препараты, отсутствуют. На сегодняшний день существует большая потребность в поиске новых биомаркеров эпилептического приступа, эпилептического статуса, а также маркеров эпилептогенеза [25]. В этом аспекте молекулярные биомаркеры особенно привлекательны, поскольку их определение возможно с использованием минимально инвазивных методов с исследованием биожидкостей, таких как кровь [9].

Использование профилирования экспрессии генов, начавшееся в начале 2000-х гг., дало исследователям более полное понимание масштаба изменений в головном мозге пациента с эпилепсией [1, 49]. На сегодняшний день изучен ряд молекул, включая белки и рибонуклеиновые кислоты (РНК), но большинство из них не обладают специфичностью и чувствительностью [47]. Около 10 лет назад были опубликованы результаты исследований, которые показали изменения уровня микроРНК в крови после эпилептического приступа у крыс [13].

МикроРНК: дефиниция и механизм действия. О существовании микроРНК впервые сообщили в 1993 г. Виктор Амброс и Гэри Рувкун [34, 58]. В настоящее время микроРНК признаны в качестве главных регуляторов стабильности трансляции матричной РНК (мРНК) [20].

МикроРНК – это класс коротких (или малых) некодирующих РНК, которые регулируют уровень экспрессии генов, влияя на стабильность мРНК. Этот процесс организуется путем связывания специфических микроРНК с комплементарными последовательностями некодирующей части мРНК (англ.

3'-untranslated region, 3'-UTR). Было показано, что синтез около 60% всех человеческих белков регулируется посредством молекул микроРНК [13].

Синтез микроРНК происходит в ядре путем транскрипции кодирующего её гена. Попадая в цитоплазму клетки и достигая своего функционального состояния, молекула микроРНК способна связываться с молекулой матричной (мРНК), ингибируя последующую трансляцию белка этой мРНК. Напомним, что мРНК, попадая в рибосому, является матрицей, на основе которой с помощью транспортных РНК синтезируется белок [4, 5, 19, 56].

Роль микроРНК в развитии эпилепсии. За последние 5 лет проведено несколько целевых и широкогеномных исследований уровня экспрессии микроРНК при эпилепсии. По полученным данным, изменения обнаружены более чем в 100 различных микроРНК на животной модели и у больных эпилепсией, что доказывает взаимосвязь экспрессии микроРНК с эпилепсией [24, 39, 55]. Первое исследование микроРНК при эпилепсии человека было опубликовано в 2010 г. и сообщило об увеличении гиппокампальных уровней микроРНК-146а, связанной с контролем воспалительных реакций [29].

Недавно было предложено потенциальное использование микроРНК в клиническом применении с использованием агонистов или ингибиторных последовательностей микроРНК в качестве возможных терапевтических молекул при эпилепсии [2, 14, 21]. Измененные профили микроРНК в биологических жидкостях могут быть полезными биомаркерами эпилептогенеза [40].

ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России: САПРОНОВА Маргарита Рафаильевна – к.м.н., доцент ИПО, sapronova.mr@yandex.ru, ЯКОВЛЕВА Кристина Дмитриевна – аспирант, Kris_995@mail.ru, УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна – клинический ординатор, лаборант, a.usoltseva@list.ru, ПАНИНА Юлия Сергеевна – н.с., mrs.yulianina@mail.ru, ДМИТРЕНКО Диана Викторовна – д.м.н., зав. кафедрой, mart2802@yandex.ru; ЗОБОВА Светлана Николаевна – к.м.н., н.с. ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», snzobova80@gmail.com.

Контроль экспрессии микроРНК при эпилепсии.

Как именно происходит нарушение экспрессии микроРНК у пациентов с эпилепсией, до сих пор изучено недостаточно. Обсуждается прямая и косвенная дисрегуляция микроРНК [18].

Важными регуляторами экспрессии микроРНК при эпилепсии могут быть эпигенетические механизмы. Эпигенетические процессы включают в себя метилирование ДНК и модификацию белков гистонов. Повышенное метилирование ДНК, как правило, способствует уплотнению хроматина и снижению транскрипции генов на этих участках. Так, у крыс после эпилептического приступа, индуцированного каиновой кислотой, снижается ацетилирование гистонов локуса гена микроРНК-124. Этот эпигенетический механизм подавления экспрессии может объяснять снижение уровня микроРНК-124 в гиппокампе [17]. Геномный анализ метилирования ДНК в ткани гиппокампа у пациентов с височной эпилепсией выявил различия в состоянии метилирования нескольких генов микроРНК. Обнаружены обратные корреляции между статусом метилирования и экспрессией микроРНК в образцах гиппокампа [37].

Мутации в генах микроРНК также могут влиять на риск развития эпилепсии. Сообщалось о ряде исследований ассоциации генов-кандидатов [7, 42]. Однонуклеотидные варианты генов, кодирующие микроРНК, могут влиять на функцию микроРНК одним из следующих способов: изменение первичной транскрипции микроРНК, процессинг первичной микроРНК (pri-miRNA) и предшественника микроРНК (pre-miRNA) и через их влияние на модуляцию взаимодействия микроРНК – мРНК [8, 10]. Показано изменение глобальных профилей экспрессии микроРНК на различных животных моделях эпилепсии [27]. Специфические микроРНК в ткани головного мозга были связаны с вызванной судорогами гибелью нейронов или нейропротекцией [28]. Но до сих пор не найдено убедительных доказательств того, что генетические формы эпилепсии вызваны мутациями или однонуклеотидными вариантами генов, кодирующих микроРНК (рис. 1).

На рис. 1 показаны потенциальные эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, изменения гистонов, транскрипционный контроль на основе РНК и активность считывания бродомона, которые могут изменять профиль экспрессии клеточных генов

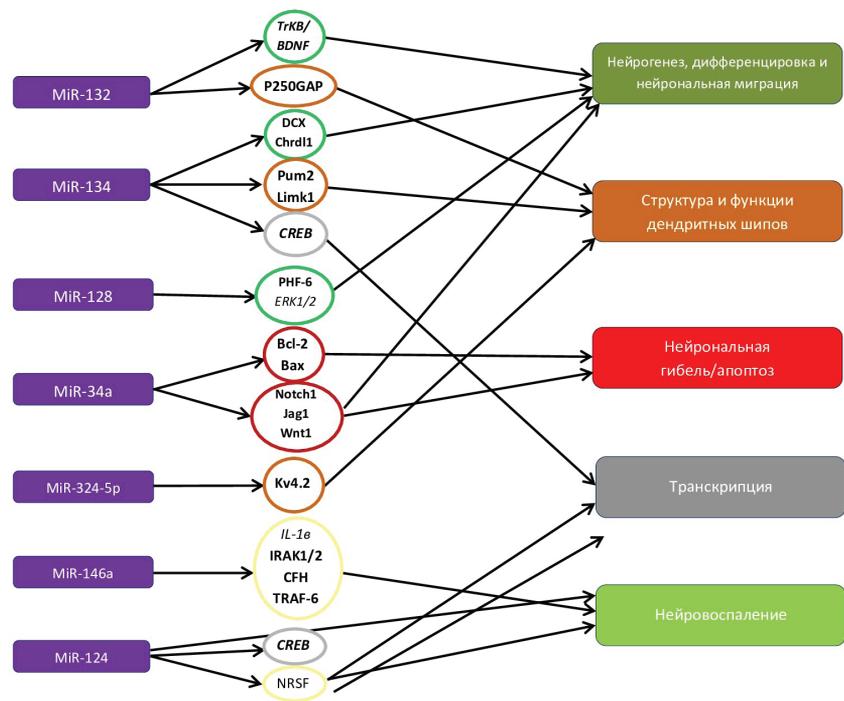


Рис. 1. Целевые подходы к открытию эпигенетических ингибиторов при эпилепсии

и, таким образом, способствовать ингибированию прогрессирования эпилептогенеза [35].

Консорциум EpimiRNA изучает роль изменений в генах, кодирующих микроРНК, при эпилепсии. В проекте группа пациентов с эпилепсией сравнивается со здоровыми лицами из группы контроля. Стратегия секвенирования фокусируется на тех геномных областях, изменения в которых наиболее вероятно вызывают эпилепсию. Изменения, затрагивающие микроРНК, анализируются вместе со всем подмножеством их прогнозируемых мишеней в виде мРНК [59]. Эти микроРНК в большинстве случаев экспрессируются в гиппокампе мозга человека [33], что наиболее вероятно способствует развитию эпилепсии. Таким образом, проводится поиск и отбор возможных микроРНК-мишеней, роль которых была подтверждена в функциональных исследованиях [60]. Ожидается, что стратегия секвенирования EpimiRNA выделит области генома, кодирующие микроРНК, вариации в которых способствуют развитию эпилепсии [15].

Вместе с тем, экспериментальная и человеческая эпилепсия связаны с общесетевыми изменениями уровней транскриптов, кодирующих белки, и aberrантной продукцией белков, что приводит к значительному подавлению транскрипции. Таким образом, вероятно, судороги будут повышать уровни микроРНК, что впоследствии приведет

к снижению количества мРНК генов, кодирующих белок. Показано, что эпилептические приступы увеличивают уровни 28 микроРНК в субполе CA3 гиппокампа мыши [45]. Для некоторых связанных с эпилепсией микроРНК, таких как микроРНК-134, известны транскрипционные механизмы. Белок Mef2 активируется нейронно с активностью и стимулирует экспрессию микроРНК-134 в нейронах [31].

Однако не все так просто, доказано, что одна молекула микроРНК может иметь десятки мишеней, регулирующих несколько генов одного патогенетического пути или отдельные гены, относящиеся к разным патогенетическим путям, что позволяет воздействовать на разных уровнях патологического процесса [60].

МикроРНК и их мишени в эпилептогенезе. Исследования показали, что микроРНК могут быть вовлечены в процесс эпилептогенеза путем регулирования воспалительного ответа, апоптоза нейронов и факторов транскрипции, участвующих в дифференцировке клеток [38, 46]. Роль различных микроРНК в эпилептогенезе представлена на рис. 2 и 3.

Ранние функциональные исследования связывали влияние микроРНК на развитие эпилептических приступов с нейровоспалением и изменениями в микроструктуре нейронов. Например, дисрегуляция микроРНК-134 изменяла количество и объем дендритных шипов на возбуждающих нейронах,

включая let-7i. По-видимому, лигандом для TLR4 является белок HMGB1, который, как считается, высвобождается из поврежденных нейронов при стимуляции судорог. Таким образом, РНК-чувствительные TLR экспрессируются в мозге как в глии, так и в нейронах. Экспрессируемая в мозге микроРНК let-7b может активировать TLR-7, чтобы способствовать гибели нейронов. Доказательства того, что это релевантный механизм *in vivo*, были представлены в интратекальной модели нейродегенерации [15].

Также показано, что интерлейкин 1 β регулирует экспрессию микроРНК -146a в культурах астроцитов человека. Существует предположение, что иммунная система не только регулируется микроРНК, но и сама может регулировать микроРНК [23]. Выявлено, что в нормальном мозге микроРНК-146a экспрессируется нейронами, а не глией. После эпилептического статуса гиппокампальные уровни микроРНК-146a были повышены как у крыс разного возраста, так и в резецированном гиппокампе у взрослых и детей с фармакорезистентной височной эпилепсией. Повышенный уровень микроРНК-146a присутствовал в нейронах и астроцитах, но не микроглии, что указывает на специфичность типов клеток, продуцирующих данную микроРНК. Однако в данных исследованиях участвовали пациенты со склерозом гиппокампа, поэтому неясно, увеличивается ли микроРНК-146a при эпилепсии без данной патологии. Механизм увеличения уровня микроРНК может осуществляться через IL-1, тогда как TNF α не стимулирует экспрессию микроРНК-146a [56].

Вместе с тем, показано, что микроРНК-15b-5p специфически активируется в ликворе пациентов с болезнью Альцгеймера [11]. При эпилепсии было обнаружено, что данная микроРНК подавляется, что предполагает возможную потерю контроля над ферментом ASM и приводит к превращению сфингомиелина в провоспалительный и проапоптотический церамид [57]. Также в исследованиях показано, что микроРНК-106b при эпилепсии вовлечен в AD-ассоциированное воспаление [22], а микроРНК-451 участвует в поддержании воспалительного статуса при нескольких патологиях головного мозга. Кроме того, в некоторых работах описана активация микроРНК-451 при височной эпилепсии [32] и его связь с воспалением в головном мозге [44].

Клеточный цикл. Другой мишенью

микроРНК в эпилептогенезе является нейрогенез, контроль клеточного цикла и пролиферация клеток, называемые «клеточным циклом». Этот путь включает в себя все те гены, которые участвуют в пролиферации и дифференцировке нейрональных клеток, которые контролируются микроРНК-15a-5p, микроРНК-34a, микроРНК-106b-5p и микроРНК-146. Так, при эпилепсии наблюдаемое подавление микроРНК-15a-5p может привести к снижению его контрольной активности на мишенях, включая убиквитинлигазу FBXW7, которая дестабилизирует Cyclin E, приводя к блокированию клеточного цикла в S-фазе. Это может частично отражать ингибирование нейрогенеза, которое при параллельном увеличении апоптоза нейронов приводит к потере нейронов, наблюдаемой у пациентов с эпилепсией [57].

Недавно было продемонстрировано, что семейство микроРНК-34/449 является ключевым регулятором ориентации митотического веретена во время развития коры головного мозга. Кроме того, члены семейства микроРНК-34 являются основными активированными микроРНК в дифференцированных нейронах. Они играют роль в контроле клеточного цикла и блокировании апоптоза, что позволяет предположить, что наблюдаемое подавление микроРНК-34a при эпилепсии может привести к остановке клеточного цикла, активации апоптоза и потере нейронов. Также на крысиной модели эпилепсии, индуцированной электрической стимуляцией, показано, что микроРНК -106b-5p активируется на ранней стадии, что указывает на потенциальную роль этой микроРНК в индукции остановки нейронального клеточного цикла и апоптоза нейронов [44].

Апоптоз – этот путь включает ассоциированные с апоптозом гены и пути, участвующие в про- или антиапоптотической передаче сигналов, которые являются подтвержденными мишенями для микроРНК-15a-5p (пониженная регуляция), микроРНК-106b-5p, микроРНК -146 и микроРНК-451 [31].

Основная роль микроРНК-15a-5p в мозге была описана как модулятор ишемии. После ишемии головного мозга уровень кластера miR-15a/16 обычно повышается. Наблюдалось, что лечение антагомиром или генетическая потеря этого кластера микроРНК способна индуцировать активацию антиапоптотических белков (таких как Bcl2 и Bcl-w) и подавлять провоспалительные молекулы. Возможно, что наблю-

даемое подавление микроРНК-15a-5p при эпилепсии в основном обусловлено влиянием снижения микроРНК -15a-5p на модуляцию нейровоспалительных цитокинов [59].

МикроРНК-106b-5p регулирует каспазу 6 (CASP6) и MAPK-связывающий белок 1 (MAPKBP1) (воспаление и апоптоз нейронов). Эпилептический статус индуцирует экспрессию и активацию CASP6 в гиппокампе крыс, что приводит к апоптозу нейронов в различных моделях эпилепсии [50].

Повышенная регуляция микроРНК-146 была обнаружена в нескольких моделях эпилепсии и, вероятно, также играет роль в регуляции апоптоза нейронов [57]. Повышенная регуляция микроРНК-451 уменьшает пролиферацию и способствует апоптозу и при других патологиях. Так, в ликворе активация микроРНК-451a была ассоциирована с несколькими патологиями ЦНС. Что касается роли микроРНК-451, известно, что эта микроРНК способна контролировать путь AMPK-mTOR. Увеличение микроРНК-451, наблюдаемое у пациентов с эпилепсией, может модулировать аутофагию и потерю нейронов, что наблюдается в мозге после церебральной ишемии [58].

Синаптические структуры и функции. МикроРНК-134 конститутивно экспрессируется в мозге взрослого человека в нейронах и обнаруживается в теле нейрона, а также в дендритах [15]. Было обнаружено, что чрезмерная экспрессия miR-134 в нейронах *in vitro* уменьшает объем дендритного отростка нейрона, в то время как ингибирование miR-134 приводит к небольшому увеличению его объема [45]. Механизм этих изменений был определен посредством локальной направленной трансляции микроРНК-134 Limдомена, содержащего киназу 1 (Limk1) внутри дендритов. Limk1 фосфорилирует и ингибирует фактор деполимеризации актина (ADF / cofilin), тем самым способствуя образованию F-actin, который является критическим для увеличения объема отростка (и индукции долгосрочной депрессии). Ингибируя Limk1, микроРНК-134 способствует коллапсу отростка посредством увеличения G-actin в отростках нейрона. Примечательно, что дендритный фенотип сверхэкспрессии микроРНК-134 сходен с таковым у мышей Limk1. Учитывая связь между объемом дендритного отростка и возбуждающей синаптической силой, это имеет очевидные последствия для патологии повышенной возбудимости, такого как эпилеп-

сия. Сверхэкспрессия микроРНК -134 *in vivo* с использованием вирусных векторов приводила к небольшому, но значительному снижению сложности базальных дендритов в пирамидальных нейронах V слоя коры головного мозга. С тех пор были идентифицированы другие мишени для микроРНК-134, включая РНК-связывающий белок Pum2, CREB и DCX. Таким образом, miR-134 является потенциально важным регулятором развития мозга и синаптической пластичности [15].

В первоначальных исследованиях было показано, что деполяризация нейронов вызывает значительное увеличение уровней miR-134 в нейронах. Неизвестно, влияет ли повышенная активность нейронов *in vivo* на экспрессию miR-134. Исследования профилирования экспрессии выявили miR-134 среди активированных микроРНК на моделях эпилептического статуса у мышей и крыс. Более подробные исследования показали, что индукция miR-134 происходила в областях гиппокампа, которые были повреждены в результате судорог, а также в менее поврежденных популяциях нейронов. Увеличение miR-134 сопровождалось снижением уровня белка как в Limk1, так и в CREB, что позволяет предположить, что они могут быть мишенями *in vivo*. Приступы также увеличили уровни miR-134, что подразумевает функциональное поглощение. Уровни miR-134 были также повышены в гиппокампе эпилептических мышей и в полученном хирургическим путем височном неокортексе от пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией. Таким образом, активация miR-134, по-видимому, является общим ответом на патологическую активность мозга. Однако ингибирование miR-134 может воздействовать на другие мишени при использовании *in vivo*. Хотя функциональная значимость изменения дендрита неизвестна, временные сокращения дендритных шипов, как известно, развязывают NMDA-зависимую передачу сигналов и защищают от эксцитотоксического повреждения. В соответствии с этой гипотезой, мыши, у которых молчали miR-134, были сильно резистентны к судорогам на модели эпилептического статуса с использованием каиновой кислоты, испытывая менее 50% нормальных приступов и значительно уменьшая повреждение гиппокампа. Антагомиры miR-134 также предотвращали токсичность каиновой кислоты *in vitro*. Эти результаты впервые показали, что нацеливание на одну микроРНК (при условии,

что антагомиры влияют только на эту микроРНК) может снизить патологическую активность мозга *in vivo* [15].

Заключение. Проведенные исследования значительно расширили число микроРНК с потенциальной ролью в эпилептогенезе и улучшили наше понимание точек их приложения. Решающим тестом для клинического перевода будет доказательство того, может ли лечение повлиять или обратить вспять эпилепсию в эпилептогенной ткани. Результаты представленных исследований являются богатым источником новых мишеней для микроРНК, но остаются значительные трудности, прежде чем их роль в патогенезе, диагностике и лечении эпилепсии может быть использована в клинической практике. В настоящее время недостаточно доказательств того, что микроРНК имеют множественные цели у пациентов с эпилепсией. Кроме того, противоэпилептические препараты могут оказывать действие на уровни микроРНК в головном мозге, что требует проведения дополнительных исследований.

Несмотря на то, что данные являются многообещающими, детальная валидация микроРНК будет иметь важное значение для клинического использования данных биомаркеров.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых в соответствии с заявкой на получение Гранта № 2.2, приказ №203 осн. от 26.03.2019 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Литература

1. Ассоциация носительства полиморфизмов rs1143634 и rs16944 гена IL-1B и rs6265 гена BDNF с височной эпилепсией / Ю.С. Панина, Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – №11(2). – С. 46-51. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-46-51
2. Биомаркеры эпилепсии / К.Д. Яковлева, М.Р. Сапронова, А.А. Усолтсева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 4(68). – С. 99-102
3. Биомаркеры эпилепсии / К.Д. Яковлева, М.Р. Сапронова, А.А. Усолтсева AA et al. Biomarkers of epilepsy. *Yakut Medical Journal* 2019; 4(68): 99-102. (In Russ.).
4. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, И.Г. Строцкая [и др.] // Неврология, ней-

ропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9 (1). – С. 89-96. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96.

Dmitrenko DV, Shnaider NA, Strotskaya IG et al. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017; 9(1): 89-96. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96.

4. МикроРНК как регуляторы эффектов ультрафиолетового излучения в клетках кожи / Т. Г. Рукша, Е. Ю. Сергеева, Н. В. Палкина [и др.] // Цитология. – 2016. – №58(10). – С. 733-742.

Ruksha TG, Sergeeva EYu, Palkina NV et al. MicroRNAs as ultraviolet irradiation effects regulators in skin cells. *Cell and Tissue Biology*. 2016; 58(10): 733-742. (In Russ.).

5. Chandradoss SD, Schirle NT, Szczepaniak M et al. A dynamic search process underlies microRNA targeting. *Cell*. 2015; 162: 96-107. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.032.

6. Kaalund SS, Veno MT, Bak M et al. Aberrant expression of miR-218 and miR-204 in human mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis-convergence on axonal guidance. *Epilepsia*. 2014; 55: 2017-2745. DOI: 10.1111/epi.12839

7. Cui L, Tao H, Wang Y et al. A functional polymorphism of the microRNA-146a gene is associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy and seizures frequency. *Seizure*. 2015; 27: 60-65. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.032

8. Panjwani N, Wilson MD, Addis L et al. A microRNA-328 binding site in PAX6 is associated with centrotemporal spikes of rolandic epilepsy. *Ann Clin Trans Neurol*. 2016; 3: 512-522. DOI: 10.1002/acn3.320

9. Pitkanen A, Loscher W, Vezzani A et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2016; 15:843-856. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00112-5

10. Manna I, Labate A, Borzi G et al. An SNP site in pri-miR-124, a brain expressed miRNA gene, no contribution to mesial temporal lobe epilepsy in an Italian sample. *Neuro Sci* 2016; 37: 1335-1339. DOI: 10.1007/s10072-016-2597-7

11. Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M et al. A Novel Non-Transcriptional Pathway Mediates the Proconvulsive Effects of interleukin-1beta. *Brain*. 2008; 131(12):3256-3265. DOI: 10.1093/brain/awn271

12. Liu DZ, Tian Y, Ander BP et al. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010; 30: 92-101. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.186

13. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018; 173:20-51. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.006

14. Brennan GP, Henshall DC. MicroRNAs in the pathophysiology of epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018; 667: 47-52. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.01.017

15. Cava C, Manna I, Gambardella A. Potential Role of miRNAs as Theranostic Biomarkers of Epilepsy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018; 13: 275-290. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.09.008

16. Covanis A, Guekht A, Li S. From Global Campaign to Global Commitment: The World Health Assembly's Resolution on Epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(11):1651-1657. DOI: 10.1111/epl.13192

17. Miller-Delaney SF, Bryan K, Das S et al. Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes in hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2015; 138: 616-631. DOI: 10.1093/brain/awu373

18. Brennan GP, Dey D, Chen Y et al. Dual and opposing roles of microRNA-124 in epilepsy are mediated through inflammatory and NRSF-de-

- pendent gene networks. *Cell Rep.* 2016; 14: 2402–2412. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.042
19. Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell.* 2012; 149: 515–524. DOI: 10.1016/j.cell.2012.04.005
20. Li C, Li S, Zhang F et al. Endothelial micro-particles-mediated transfer of microRNA-19b promotes atherosclerosis via activating perivascular adipose tissue inflammation in apoE^{-/-} Mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 495:1922–1929. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.195
21. Aronica E, Fluiter K, Iyer A et al. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci.* 2010; 31: 1100–1107. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07122.x
22. McKiernan CR, Jimenez-Mateos ME, Sano T et al. Expression Profiling the microRNA Response to Epileptic Preconditioning Identifies miR-184 as a Modulator of Seizure-Induced Neuronal Death. *Exp Neurol.* 2012; 237(2):346-354. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.06.029
23. Kan AA, van Erp S, Derijck AA et al. Genome-wide microRNA profiling of human temporal lobe epilepsy identifies modulators of the immune response. *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69: 3127–3145. DOI: 10.1007/s00018-012-0992-7
24. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15: 509–524. DOI: 10.1038/nrm3838
25. Hegde M, Lowenstein DH. The search for circulating epilepsy biomarkers. *BiomarkMed.* 2014; 8: 413–427. DOI: 10.2217/bmm.13.142
26. Henshall DC. MicroRNA and epilepsy: Profiling, functions and potential clinical applications. *Curr Opin Neurol.* 2014; 2: 199-205. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000079
27. Henshall DC. MicroRNAs in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. *Front Mol Neurosci.* 2013; 6: 1-11. DOI: 10.3389/fnmol.2013.00037
28. Huang W, Li Z, Zhao L et al. Simvastatin Ameliorate Memory Deficits and Inflammation in Clinical and Mouse Model of Alzheimer's Disease via Modulating the Expression of miR-106b. *Biomed Pharmacother.* 2017; 92:46-57. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.060
29. Sun J, Cheng W, Liu L et al. Identification of serum miRNAs differentially expressed in human epilepsy at seizure onset and post-seizure. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14: 5318–5324. DOI:10.3892/mmr.2016.5906
30. Jessberger S, Parent MJ. Epilepsy and Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 9: 7(12): 1-10. DOI: 10.1101/cshperspect.a020677
31. Jimenez-Mateos EM, Henshall DC. Epilepsy and microRNA. *Neuroscience.* 2013; 238: 218-222. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.027
32. Kapur J. Role of Neuronal Loss in the Pathogenesis of Recurrent Spontaneous Seizures. *Epilepsy Curr.* 2003; 3(5): 166-167. DOI: 10.1046/j.1535-7597.2003.03506.x
33. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucl Acid Res.* 2014; 42: 68–73. DOI: 10.1093/nar/gkt1181
34. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993; 75: 843–854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
35. Li T, Kuang Y, Li B. The genetic variants in 3U untranslated region of voltage-gated sodium channel alpha 1 subunit gene affect the mRNA-microRNA interactions and associate with epilepsy. *BMC Genet.* 2016; 17: 1-12. DOI: 10.1186/s12863-016-0417-y
36. Loscher W, Klitgaard H, Twyman RE et al. New avenues for antiepileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2013; 12: 757–776. DOI: 10.1038/nrd4126
37. Ma Y. The Challenge of microRNA as a Biomarker of Epilepsy. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16: 37–42. DOI: 10.2174/1570159X15666170703102410
38. Hu K, Xie Y, Zhanget C et al. MicroRNA expression profile of the hippocampus in a rat model of temporal lobe epilepsy and miR-34a-targeted neuroprotection against hippocampal neuron cell apoptosis post-status epilepticus. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 1-11. DOI: 10.1186/1471-2202-13-115
39. Avansini SH, de Sousa Lima BP, Secolin R et al. MicroRNA hsa-miR-134 is a circulating biomarker for mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One.* 2017; 12: 1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0173060
40. Henshall DC, Hamer HM, Pasterkamp RJ et al. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 1368–1376. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30246-0
41. Roncon P, Soukupova M, Binaschi A et al. MicroRNA profiles in hippocampal granule cells and plasma of rats with pilocarpine-induced epilepsy—comparison with human epileptic samples. *Sci Rep.* 2015; 5: 141-143. DOI: 10.1038/srep14143
42. Tan CL, Plotkin JL, Veno MT et al. MicroRNA-128 governs neuronal excitability and motor behavior in mice. *Science.* 2013; 342: 1254–1258. DOI: 10.1126/science.1244193
43. Iyer A, Zurolo E, Prabowo A et al. MicroRNA-146a: a key regulator of astrocyte-mediated inflammatory response. *PLoS One.* 2012; 13: 1-13 DOI: 10.1371/journal.pone.0044789
44. Yang X, Tang X, Sun P et al. MicroRNA-15a/16-1 Antagonist Ameliorates Ischemic Brain Injury in Experimental. *Stroke.* 2017; 48(7):1941-1947. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017284
45. Chou CH, Chang N, Shrestha S et al. miR-TarBase 2016: updates to the experimentally validated miRNA-target interactions database. *Nucl Acid Res.* 2016; 44: 239–247. DOI: 10.1093/nar/gkv1258
46. Xiao W, Wu Y, Wang J et al. Network and Pathway-Based Analysis of Single-Nucleotide Polymorphism of miRNA in Temporal Lobe Epilepsy. *Mol Neurobiol.* 2019; 56(10): 7022-7031. DOI: 10.1007/s12035-019-1584-4
47. Zamay TN, Zamay GS, Shnayder NA et al. Nucleic acid aptamers for molecular therapy of epilepsy and blood-brain barrier damages. *Molecular Therapy - Nucleic Acids.* 2019; 19(6): 1-22. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.042
48. Pitkänen A, Ekolle Ndode-Ekane X, Lapinlampi N et al. Epilepsy biomarkers - Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis.* 2019; 123: 42-58. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.007
49. Pitkanen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol.* 2011; 10:173–186. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70310-0
50. Reschke CR, Henshall DC. microRNA and Epilepsy. In Santulli G. ed. *microRNA: Medical Evidence. From Molecular Biology to Clinical Practice.* Springer, Cham, 2015. DOI 10.1007/978-3-319-22671-2
51. Ruberti F, Barbato C, Cogoni C. Targeting microRNAs in Neurons: Tools and Perspectives. *Exp Neurol.* 2012; 235(2): 419-426. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.10.031
52. Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P et al. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects. *Nat Med.* 2012; 18: 1087–1094. DOI: 10.1038/nm.2834
53. Sørensen SS, Nygaard AB, Christensen T. miRNA expression profiles in cerebrospinal fluid and blood of patients with Alzheimer's disease and other types of dementia - an exploratory study. *Transl Neurodegener.* 2016; 15: 1-12. DOI: 10.1186/s40035-016-0053-5
54. Johnson MR, Behmoaras J, Bottolo L et al. Systems genetics identifies Sestrin 3 as a regulator of a proconvulsant gene network in human epileptic hippocampus. *Nat Commun.* 2015; 6: 1-11. DOI: 10.1038/ncomms7031
55. Baulac M, De Boer H, Elger C et al. The Written Declaration on Epilepsy: an important achievement for Europe and beyond. *Seizure.* 2012; 21: 75-76. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.11.001
56. Tiwari D, Peariso K, Gross C. MicroRNA-induced silencing in epilepsy: Opportunities and challenges for clinical application. *Dev Dyn.* 2018; 247(1):94-110. DOI: 10.1002/dvdy.24582
57. Wang J, Tai JY, Tan L. Genome-wide Circulating microRNA Expression Profiling Indicates Biomarkers for Epilepsy. *Sci Rep.* 2015; 5: 1-9. DOI: 10.1038/srep09522
58. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell.* 1993; 75:855–862. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90530-4
59. Younus I, Reddy DS. Epigenetic Interventions for Epileptogenesis: A New Frontier for Curing Epilepsy. *Pharmacol Ther.* 2017; 177:108-122. DOI: 10.1016/j.pharmthera.03.002
60. Ziats MN, Rennert OM. Identification of differentially expressed microRNAs across the developing human brain. *Mol Psychiatry.* 2014; 19: 848–852. DOI: 10.1038/mp.2013.93