

Zusammenfassung

Die Studie konzentriert sich auf die Entwicklung einer neuen Zelltherapie durch die Isolierung und Transplantation von MGE-abgeleiteten GABAergen Interneuron-Vorläuferzellen im adulten und neonatalen Gehirn in einem Mausmodell für STXBP1. Man hat beobachtet, dass die MGE-Zellen, wenn sie transplantiert werden, mehrere Millimeter um die Injektionsstelle wandern und fast den gesamten Hippocampus und die Großhirnrinde mit einer einzigen Injektion abdecken. Die Überlebensrate der Mäuse ist hoch. Innerhalb von 3-4 Wochen differenzieren die MGE-Zellen sich auf natürliche Weise zu reifen, funktionellen GABAergen Interneuronen. Dies wird mit Markern und elektrophysiologischen Analysen nachgewiesen, so dass das therapeutische Potential im Tiermodell nach Transplantation demonstriert wird. Die Auswertung der Wiederherstellung der hemmenden Aktivität zeigt ermutigende vorläufige Ergebnisse.

METHODIK UND PHASEN.

Phase 1.

- Beschaffen Sie sich eine ausreichend große Kolonie von Modellmäusen, um alle zukünftigen Versuche durchzuführen.
- Charakterisierung auf Verhaltens- und EEG-Ebene der Modellmäuse durchführen.
- Bereiten Sie die Spenderkohorten vor, mit denen in der nächsten Phase die neonatale Transplantation durchgeführt werden soll.

Phase 2.

- Durchführen von Transplantationen in neonatalen Mäusen.
- Sammeln Sie Informationen über die Vorteile der Transplantation auf der Verhaltensebene.
- Sie haben alles, was Sie brauchen, um in der nächsten Phase die Transplantation bei Erwachsenen durchzuführen.

Phase 3.

- Überprüfen Sie den Nutzen der neonatalen Transplantation auf elektrophysiologischer Ebene (EEG, Anfallsreduktion, Wellenspektrum).
- Leiten Sie die Probenahme der neonatalen Kohorte ein.
- Führen Sie Transplantationen in erwachsenen Mäusen durch.
- Führen Sie Verhaltenstests in der erwachsenen Kohorte durch.

Phase 4.

- Überprüfung der Vorteile der neonatalen Transplantation bei erwachsenen Mäusen auf elektrophysiologischer und Verhaltensebene.
- Probeentnahme aus der erwachsenen Kohorte und histologische und molekulare Analyse zusammen mit der neonatalen Kohorte.
- Globale Analyse des Projekts, Schlussfolgerungen und Abschlussbericht.

Schlussfolgerungen

1. 100 % der für die Phasen 1 und 2 des Projekts festgelegten Meilensteine sind ausgeführt worden.
2. Es gibt ein Mausmodell für STXBP1.
3. Die phänotypische Charakterisierung hat eine Reihe von Tests identifiziert, die der Analyse von Verbesserungen ihrer Symptome nach Anwendung der experimentellen Behandlung dienen werden.
4. STXBP1-Mäuse zeigen die folgenden Symptome: Stress und Angst in den Studien mit erhöhtem Kreuzlabyrinth und Hell / Dunkel-Box, Defizit im kontextuellen und assoziativen Langzeitgedächtnis, in Verbindung mit Stimuli. Moderate Ataxie im Alter von über 4 Monaten. Sie zeigen keine räumlichen Gedächtnis- oder Erkennungsdefekte in der NORT.

5. Enzephalogramme zeigen eine hohe Frequenz von spike-wave epileptischen Entladungen besonders während des Schlafes (20-fach erhöht).
6. Veränderung der Leistung von Delta-, Theta- und Sigma-Wellen während des Schlafes, was die Grundlage für das hohe SUDEP-Risiko von Kindern mit STXBP1-Syndrom sein kann.
7. Mögliche Veränderung des retikulären Thalamuskerns bei STXBP1-Pathologie.
8. Die Transplantation von GABAergen Vorläufern verbessert die Symptome von Angst und kontextuellem Gedächtnis.