

Oliver Ludwig Eichmüller  
Dr. med.

## **Human *in vitro* models for brain development uncover the origins of neurodevelopmental disorders**

Fach/Einrichtung: Institut für Anatomie und Zellbiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Kuner

Neuroentwicklungserkrankungen entstehen während der pränatalen Gehirnentwicklung und führen häufig zu schwerwiegenden Symptomen wie die medikamentenresistente Epilepsie. Obwohl die genetischen Ursachen häufig bekannt sind, ist die Erforschung der Pathogenese erschwert, da die fötale Hirnentwicklung beim Menschen, und damit die Krankheitsentstehung, nicht direkt studiert werden kann. Die Tuberöse Sklerose ist eine genetische Entwicklungserkrankung und ein charakteristisches Beispiel für kortikale Malformationen. Tiermodelle für die Tuberöse Sklerose waren jedoch nicht in der Lage, das gesamte Spektrum neuropathologischer Anomalien, einschließlich subependymaler Hirntumore und dysplastischer kortikaler Läsionen, die als kortikale Tubera bekannt sind, genau zu reproduzieren. Außerdem erforderten Tiermodelle eine Inaktivierung des zweiten Allels, die nicht bei allen Patiententuberosen zu beobachten ist. Um die Pathophysiologie der Tuberösen Sklerose zu verstehen, wird daher ein menschliches Modellsystem benötigt, das es erlaubt die fötale Gehirnentwicklung zu studieren.

In dieser Dissertation wurden Hirnorganoide von Patienten mit Tuberöser Sklerose generiert, um die pathogenen Prozesse zu studieren, die die charakteristischen Hirnanomalien der Krankheit verursachen. Dabei stellte sich heraus, dass ein neuer Zelltyp, caudal late interneuron progenitor (CLIP) cells, die Ursprungszelle für die Krankheitsentstehung sind. Dieser Prozess erforderte keine Inaktivierung des zweiten Allels. Stattdessen verloren nur die Hirntumor-Läsionen im Laufe eines Progresses das gesunde Allel, während die kortikalen Tubera heterozygot blieben. Somit konnte eine wichtige Frage zur Pathogenese der Tuberösen Sklerose aufgeklärt werden. Darüber hinaus hat diese Studie gezeigt, dass die späten Stadien der Gehirnentwicklung, insbesondere bestimmte Arten von Interneuronen, an der Entstehung neurologischer Entwicklungserkrankungen beteiligt sind, was darauf hindeutet, dass der Mensch aufgrund seiner ausgedehnten und komplizierten Gehirnentwicklung besonders anfällig für diese Krankheiten ist. Innovative Modellsysteme wie menschliche Hirnorganoide werden benötigt, um diese Anfälligkeiten zu modellieren und zu verstehen. Das zweite Manuskript dieser kumulativen Dissertation bietet eine Zusammenfassung der Hirnorganoid-Forschung mit dem Schwerpunkt neurologischer Krankheitsmodellen. Insgesamt zeigt diese Arbeit, wie *in vitro* Modelle die Forschung zu neurologischen Erkrankungen revolutioniert haben.