

## **PATHOPHYSIOLOGISCHE MECHANISMEN NEONATALER EPILEPSIE IN ZUSAMMENHANG MIT EINER NEUEN HOMOZYGOTEN MUTATION DES REGULATORISCHEN KALZIUMKANAL ALPHA-2-DELTA-2 PROTEINS**



**Projektträger:**

Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

**Handlungsfeld(er)**

Gesundheit und Ernährung

**Wissenschaftsdisziplin(en)**

3014 - Neurowissenschaften (40 %)

3011 - Anatomie, Pathologie, Physiologie (20 %)

3030 - Gesundheitswissenschaften (20 %)

1060 - Biologie (20 %)

**Förderinstrument:** Dissertationen

**Projekt-ID:** FTI22-D-013

**Projektbeginn:** 01. April 2023

**Projektende:** 31. März 2026

**Laufzeit:** 36 Monate / beendet

**Fördersumme:** ca. € 71.000,00

**Kurzzusammenfassung:**

Neugeborenenepilepsie tritt in den ersten Lebensmonaten auf kann, vor allem bei idiopathischen Fällen, ein Zeichen für eine schwerwiegende zugrunde liegende neurologische Entwicklungsstörung sein. Bisher wurde von 8 Fällen von Epilepsie im Kindesalter berichtet, die auf Mutationen im CACNA2D2-Gen, welches für das den regulatorischen Kalziumkanalbestandteil  $\alpha_2\delta_2$  kodiert, zurückzuführen sind. In meinem Dissertationsprojekt werde ich die pathophysiologischen Mechanismen einer neuen homozygoten Punktmutation in  $\alpha_2\delta_2$  untersuchen, die bei einem Neugeborenen mit neonataler Epilepsie identifiziert wurde. Spannungsgesteuerte Kalziumkanäle regulieren den Einstrom von Kalzium in Nervenzellen und bestehen aus einer  $\alpha_1$ -Untereinheit, der Kanalpore, sowie den regulatorischen  $\beta$  und  $\alpha_2\delta$  Proteinen. Die klassische Funktionen von  $\alpha_2\delta$  Proteinen für die Kalziumkanalfunktion sind weitestgehend bekannt. Neue Forschungen weisen jedoch auf eine wichtige Rolle bei der Bildung von Synapsen hin, die unabhängig von der Kanalfunktion vermittelt wird. Diese synaptischen Funktionen unterliegen der Bildung neuronaler Netzwerke und ist daher nicht überraschend, dass Mutationen in CACNA2D Genen mit neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen (z.B. Epilepsie, Autismus, Schizophrenie) in Zusammenhang stehen. Bis heute sind die synaptischen Funktionen von  $\alpha_2\delta_2$  in der Pathophysiologie dieser Erkrankungen noch nicht erforscht. Im vorliegenden Projekt werde ich daher im Gegensatz zu früheren Studien die synaptischen pathophysiologischen untersuchen. Die Analyse der neu entdeckten Mutation wird neue Erkenntnisse zur Bedeutung des CACNA2D2-Gen als Risikogen für neonatale Epilepsie liefern. Darüber hinaus wird es unser Verständnis zur Rolle der  $\alpha_2\delta$  Proteine für synaptischen Funktionen erweitern. Schlussendlich und entscheidend wird diese Studie zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze beitragen, einerseits für diesen speziellen Fall und andererseits zukünftige ähnliche neuronale Störungen.

**Schlüsselbegriffe:**

voltage-gated calcium channels, CACNA2D2 gene, synapse formation, epilepsy, neonatal seizures, site directed mutagenesis

## **ERGEBNISSE**

### **PEER-REVIEWED PUBLICATION**

A biallelic mutation in CACNA2D2 associated with developmental and epileptic encephalopathy affects calcium channel-dependent as well as synaptic functions of  $\alpha_2\delta_2$

<https://doi.org/10.1111/jnc.16197>