

GABA能祖细胞移植治疗难治性癫痫的研究进展

王小锐¹, 张欣², 江文², 孙中轻^{2*}

¹西安医学院研究生处, 陕西 西安

²空军军医大学第一附属医院神经内科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月12日

摘要

癫痫是常见的慢性疾病, 全球约 ≥ 5000 万患者, 对公共卫生与社会功能造成影响显著。在其病理生理机制中, 兴奋性与抑制性神经传递失衡尤为关键, 其中以抑制性 γ -氨基丁酸(GABA)能中间神经元的减少或功能受损最具代表性。近年来, 基于干细胞的修复策略备受关注。将多能干细胞分化得到的GABA能祖细胞植入癫痫相关脑区, 可恢复局部的兴奋-抑制平衡, 降低癫痫发生频率和程度。近期, 一项针对癫痫患者、采用GABA能祖细胞移植的开放标签多中心I/II期临床研究(NCT05135091)亦呈现出良好的安全性和初步疗效。

关键词

癫痫, GABA能祖细胞, GABA能中间神经元, 细胞移植

Advances in GABAergic Progenitor Cells Transplantation for Drug-Resistant Epilepsy

Xiaorui Wang¹, Xin Zhang², Wen Jiang², Zhongqing Sun^{2*}

¹Graduate Student Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: November 11, 2025; accepted: December 5, 2025; published: December 12, 2025

Abstract

Epilepsy is a prevalent chronic neurological disorder affecting more than 50 million individuals worldwide, posing a substantial burden on public health and societal functioning. A central pathophysiological mechanism underlying epilepsy is the disruption of excitatory-inhibitory neurotransmission,

*通讯作者。

文章引用: 王小锐, 张欣, 江文, 孙中轻. GABA 能祖细胞移植治疗难治性癫痫的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1823-1829. DOI: 10.12677/acm.2025.15123598

prominently characterized by the loss or dysfunction of inhibitory γ -aminobutyric acid (GABA)-ergic interneurons. In recent years, stem cell-based regenerative strategies have received increasing attention. Transplantation of GABAergic progenitors differentiated from pluripotent stem cells into epileptogenic brain regions has been shown to restore local excitatory-inhibitory balance and reduce both the frequency and severity of seizures. Notably, an open-label, multicenter phase I/II clinical trial (NCT05135091) investigating GABAergic progenitor transplantation in patients with epilepsy has also reported favorable safety and promising preliminary efficacy.

Keywords

Epilepsy, GABAergic Progenitor Cells, GABAergic Interneurons, Cell Transplantation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫是一种由脑部神经元高度同步化异常放电所导致的慢性神经系统疾病,以反复、自发性癫痫发作为核心特征[1]。据世界卫生组织报告,全球约有 5000 万患者受其困扰[2]。虽然传统抗癫痫药物 (Antiepileptic Drugs, AEDs) 在控制癫痫发作方面取得显著临床疗效,但是约 30% 的癫痫患者仍对 AEDs 反应不佳,进展为药物难治性癫痫 (Drug-Resistant Epilepsy, DRE) [3]。癫痫发作源于大脑内短暂的阵发性、超同步化神经电活动,这种异常放电是由特定脑区神经元过度兴奋与抑制功能不足之间的失衡所诱发[4]。神经元活动受多种神经递质调控,其中 GABA 是大脑皮层中主要的抑制性神经递质[5]。GABA 主要存在于局部短轴突中间神经元中,这些神经元通过在胞体和邻近轴突之间形成连接,协助维持神经信号的平衡,从而抵消过度兴奋[6]。一旦这种精细的平衡被破坏,即可导致癫痫发作。因此,通过干细胞移植技术增加脑内抑制性神经元(特别是 GABA 能神经元)的数量,有望为 DRE 提供新的治疗途径。

2. GABA 能祖细胞

GABA 能祖细胞是生成 GABA 能中间神经元的前体细胞,主要来源于胚胎发育期间腹侧端脑的神经节隆起[7]。这些祖细胞可分化为不同亚型的 GABA 能中间神经元,并迁移至皮层。GABA 能中间神经元是中枢神经系统中主要的抑制性神经元,约占皮质神经元的 20%~30%。这些神经元通过释放 GABA 激活 GABAA 或 GABAB 受体抑制神经元放电,从而调节神经网络的动态平衡[8]。GABA 能中间神经元分为多个亚型,包括小清蛋白阳性神经元、生长抑素阳性神经元、血管活性肠肽/神经肽 Y 等亚型。这些中间神经元具有多种功能,例如生成振荡节律、处理信息和调控感觉输入[9]。GABA 能中间神经元的功能障碍可能导致神经网络的过度兴奋,这与癫痫疾病的发生密切相关。移植外源性 GABA 能祖细胞可增加抑制性突触连接、调节神经网络活动来减少癫痫的发作。移植细胞的来源包括胚胎组织、人类胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 和诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs), 后两种来源因其可扩展性和潜在的临床适用性而备受关注。

3. GABA 能祖细胞移植的相关研究

3.1. 胚胎组织来源的 GABA 能祖细胞移植

1999 年 Hynek Wichterle 等人发现来源于胚胎内侧神经节隆起 (Medial Ganglionic Eminence, MGE) 的

神经前体细胞可在发育或成年小鼠大脑皮层内迁移并分化为 GABA 能中间神经元[7]。将胚胎来源的 GABA 能祖细胞移植到癫痫动物模型中可有效降低癫痫的发作频率以及严重程度。研究者将更原始的祖细胞(即胚胎 MGE 来源的神经干细胞)移植到癫痫模型大鼠海马内发现,移植细胞成功存活并分化出了 GABA 能中间神经元,减轻癫痫发作频率;特别是移植 3 月后 V 级癫痫发作频率下降 90% [10]。之后有研究将胚胎 MGE 来源的 GABA 能祖细胞移植到新生小鼠的海马区以研究这些细胞在正常发育背景下的迁移、分化和突触整合情况[11]。研究发现移植的 GABA 能祖细胞可迁移至宿主海马,分化为成熟抑制性中间神经元;并且移植细胞的发育谱系、突触偏好和突触动力学与内源性 MGE 来源的中间神经元高度相似。对小鼠颞叶癫痫(Temporal Lobe Epilepsy, TLE)模型齿状回区移植的胚胎 MGE 来源的 GABA 能祖细胞并长程视频脑电记录后发现,癫痫发作次数、发作时间显著下降[12]。

3.2. ESCs 来源的 GABA 能祖细胞移植

ESCs 是从早期胚胎或原始性腺中分离出来的一类具有多能性的细胞,能够在体外繁育增殖,并具有分化为机体多数细胞类型的潜能[13]。研究证实人 ESCs 能被定向诱导分化为 MGE 来源的 GABA 能祖细胞[14]。GABA 能祖细胞具有进一步分化为大脑皮层中间神经元(cortical interneurons, cINs)的潜能。移植后, cINs 通过释放抑制性神经递质 GABA,有效抑制大脑皮层的异常过度兴奋,显著降低癫痫发作的频率[14]。针对 TLE 特征性的海马损伤和 GABA 能中间神经元缺失,移植源自人 MGE 的 GABA 能祖细胞展现出显著的治疗潜力[15]。在癫痫动物模型中,移植的人源 GABA 能祖细胞能高效的分化为 GABA 能中间神经元,整合至宿主海马神经环路并与宿主神经元形成功能性抑制性突触连接。不仅显著增强了 GABA 介导的抑制功能,有效降低了自发性反复癫痫发作的频率、强度和持续时间,还能改善 TLE 相关的认知功能障碍。

基于 ESCs 分化技术的进步,研究者成功将 ESCs 来源的 cINs 移植至 TLE 模型小鼠海马区[16]。值得注意的是 cINs 并非完全成熟的中间神经元,而是在体外诱导 ESCs 使其具有向成熟 cINs 分化趋势的早期 cINs。这一设计在一定程度上既规避了成瘤风险,又保留细胞的迁移及与宿主整合的能力。这些移植细胞可在体内成熟、广泛迁移并长期存活(≥ 9 个月)并有效整合至宿主神经环路,通过释放 GABA 显著增强抑制功能,从而持久降低癫痫发作频率和持续时间,重建海马抑制-兴奋平衡。此外,利用单细胞 RNA 测序等先进技术优化分选纯化的 cINs 移植,可实现剂量依赖性的更强疗效[17]。

3.3. iPSCs 来源的 GABA 能祖细胞移植

iPSCs 具有分化为多种神经细胞类型的潜能,包括不同亚型的 GABA 能中间神经元、星形胶质细胞等[13]。通过表达特定重编程因子,可将成纤维细胞或血管组织等体细胞重编程为 iPSCs。该类细胞保留供体的完整遗传背景,显著降低移植后的免疫排斥风险,同时也规避了 ESCs 涉及的伦理争议问题[18]。

目前有体外分化方案可将人 iPSCs 诱导分化为特定类型的 GABA 能中间神经元,为移植后在 TLE 模型中分化为特定所需细胞类型提供了可能[19]。将人 iPSCs 分化的 GABA 能祖细胞移植至 TLE 动物模型的海马区,结果显示移植细胞不仅稳定表达 GABA 能神经元特异性标志物,还能与宿主兴奋性神经元建立功能性突触连接,并表现出改善情绪和认知功能的效果[20]。利用化学遗传学技术特异性沉默移植神经元后发现癫痫抑制作用下降,证明移植细胞直接参与抑制发作[20]。

4. GABA 能祖细胞移植作用机制

4.1. 抑制性神经传递的恢复

在 TLE 中,特定类型的 GABA 能中间神经元在海马等关键脑区显著减少或功能受损。利用光遗传学技

术特异性激发脑切片中移植的神经元并同步记录宿主脑神经元的反应发现,移植细胞诱发邻近颗粒细胞产生超极化突触后电位,表明移植细胞的突触激活导致了 GABA 的释放[21]。进一步观察突触后支架蛋白与移植神经元的共定位情况发现,突触后支架蛋白形成的大型簇状聚集物与移植的 GABA 能祖细胞形成的突触前终末扣结相对排列,表明形成功能性抑制性突触所必需的关键分子被募集并精确定位于移植细胞形成的突触前结构 [21]。对 GABAA-R $\alpha 4$ 亚基缺陷小鼠和同窝野生型小鼠同时移植 MGE 来源的 GABA 能祖细胞发现只能降低野生型小鼠癫痫发作强度[22],表明带有 $\alpha 4$ 亚基的突触外 GABA 受体产生的紧张性抑制,对降低癫痫活动是必需的。中间神经元发挥作用可能通过突触和/或突触外 GABAA 受体来抑制癫痫。

4.2. 异常神经回路的重塑

在癫痫病理进程中,海马齿状回颗粒细胞会发生异常重组,形成病理性兴奋性反馈环路,例如特征性的苔藓纤维出芽[23]。在诱导小鼠癫痫持续状态 3 天后开始消融颗粒细胞可以改善疾病进程,减轻癫痫发作[24]。对 TLE 模型小鼠移植 MGE 来源的 GABA 能祖细胞,并利用病毒神经示踪技术观察后发现,移植的 GABA 能祖细胞与宿主新生颗粒细胞形成功能性抑制性突触连接,有效逆转癫痫诱导的兴奋性输入异常,恢复了海马局部神经网络以及长程环路的功能稳态平衡[25]。另一项研究表明,在动物癫痫诱导后 7 天移植人 iPSCs 来源的 GABA 能祖细胞,可与宿主神经网络形成抑制性突触连接并成功整合至海马回路,不仅抑制癫痫发作,也改善了认知功能障碍[20]。综上所述,细胞移植治疗可能通过多种机制发挥作用: 1) 通过突触或突触外抑制恢复海马区被破坏的抑制-兴奋平衡; 2) 抑制异常兴奋颗粒细胞的活性,重塑由异常神经重组(如苔藓纤维出芽)形成的病理性兴奋环路等。

5. GABA 能祖细胞移植的临床研究

鉴于临床前研究观察到的可观效果以及体外定向诱导分化技术的进步,目前正在进行一项开放标签、多中心的 I/II 期临床实验(NCT05135091) [26],旨在评估移植 GABA 能中间神经元治疗难治性单侧内侧颞叶癫痫(Mesial Temporal Lobe Epilepsy, MTLE)的安全性和初步疗效。该类移植细胞来源于人源多能干细胞特定皮层谱系的 GABA 能祖细胞有丝分裂后期的中间神经元,与上文的 cINs 相似,保留了迁移和整合的能力并且最大程度地规避了肿瘤风险。

该实验被称为 NRTX-1001 疗法,计划招募约 58 名患者,由 Neuron Therapeutics 发起,得到了加州再生医学研究所的支持,包括 800 万美元的资助。患有耐药单侧 TLE 伴内侧颞叶硬化症的成年受试者通过脑立体定位技术在术中成像参考下向海马头部和尾部给予 NRTX-1001。在术前 1 周开始免疫抑制并计划在 1 年后逐渐减少。主要重点事件为安全性,次要重点事件包括治疗 1 年后癫痫发作频率、神经影像学、脑电、认知功能和视野。在给予 NRTX-1001 后的 2 年内,将每季度评估一次安全性、耐受性以及降低癫痫发作频率和癫痫疾病症状的影响。两年后,受试者将在第 3 至 5 年进行季度电话和年度访问,然后在第 6 至 15 年进行年度访问。该实验分为两个队列,分别为低剂量组和高剂量组[27]。

截至 2025 年 4 月 8 日[28],该实验在美国 13 个综合性癫痫中心共招募了 18 名受试者,其中 10 名受试者在 NRTX-1001 给药后被随访了 9 至 24 个月。低剂量组($n=5$)中的患者在治疗后第 7~12 个月的主要疗效评估期间,致残性癫痫发作的中位减少较基线下降 92%。高剂量组($n=5$)中的患者在第 4~9 个月的中位致残性癫痫发作较基线下降 72%。NRTX-1001 给药在 10 例耐药 TLE 患者中耐受良好。目前,该实验仍在进行中,并启动了针对双侧 MTLE 的 I/II 期临床试验(NCT06422923),这有望为难治性癫痫患者提供新的治疗选择。

6. GABA 能祖细胞移植的局限性

引导干细胞分化为特定细胞类型并保持高纯度是一项重大挑战。干细胞具有高度增值性,如果未分

化的干细胞残留在移植细胞群中,可能会不受控制地增殖,进而导致肿瘤形成[13][29]。此外,生成 iPSCs 的重编程过程可能因使用病毒载体或重编程因子而诱发基因组不稳定和插入突变,进一步加剧了致癌风险[30]。细胞的生产,特别是在药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)级别下实现商业化大规模制备面临众多挑战,包括人才短缺、资金不足、监管复杂性和设施利用率不均等。此外,大规模商业化生产还面临原料供应链短缺、制造标准化困难以及自动化技术尚未成熟等瓶颈[31]。

干细胞治疗中面临的另一个主要挑战是确保移植后细胞在宿主体内长期存活。现有研究表明,移植细胞的存活率相对较低,且分化为功能性神经元的比例也有限。此外,同种异体干细胞的移植可能涉及免疫排斥等挑战导致移植失败[32][33]。同种异体细胞来源决定了患者往往需要接受中长期免疫抑制,带来感染、恶性肿瘤及代谢紊乱等风险,如何在保证移植细胞长期存活与功能的前提下,优化免疫抑制用药方案或构建低免疫原性的“通用型”细胞系,是未来需要重点突破的方向。最佳移植手术策略尚未统一,包括靶向脑区选择、注射剂量和注射点数量、注射速度及载体材料等均缺乏标准化流程,仍需在动物实验和临床研究中进一步验证和规范,以在安全性与疗效之间取得平衡。

ESCs 的获取需要破坏人类胚胎,胚胎具有生长潜力并发育成婴儿,有研究者认为使用 ESC 等同于终止潜在人类生命[34]。但 ESCs 凭借其独特的自我更新能力和高效的分化潜能得到部分研究者的支持,认为这些益处足以权衡伦理成本[35]。为应对这些问题,不同国家制定了不同的监管政策。例如,胚胎培养不应超过 14 天;研究参与者有权随时拒绝参与;涉及将人类干细胞移植到动物模型中的研究应受到严格监督等[36]。iPSCs 是通过成体细胞进行基因重编程以使其类似于 ESCs 而创建的,这在一定程度上部分规避了 ESCs 所涉及到的伦理争议,但关于使用基因编辑细胞的长期安全性和潜在不可预见后果的伦理问题仍然存在。

总的来看, GABA 能祖细胞移植虽然在多种癫痫动物模型以及早期临床试验中显示出显著的抗癫痫和认知改善效应,为 DRE 提供了极具前景的细胞替代治疗途径,但其临床转化仍面临多重瓶颈。

7. 小结

细胞疗法在再生医学领域拥有巨大的潜力,相关技术的快速发展为改善癫痫患者的病理生理学和探索其潜在机制开辟了新的途径。众多动物研究表明, GABA 能祖细胞移植疗法可以显著降低动物模型的癫痫发作,抑制过度的神经元活动并表现出神经保护作用。另外, Neurona Therapeutics 的 I/II 期临床试验显示出可观的效果,细胞替代疗法有望成为 DRE 患者的一线选择。然而,实现全面临床转化仍需解决细胞整合效率、长期安全性及个体化治疗等关键问题。未来,随着基因编辑、类器官模型及智能递送系统技术的发展,细胞疗法有望控制癫痫发作,更有可能重塑神经网络功能,为癫痫的治疗提供新方向。

基金项目

陕西省 - 省级项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(2025JC-YBQN-1034); 西京医院 - 院级项目: 西京医院青年医师培育专项基金(XJZT25QN46)。

参考文献

- [1] Fisher, R.S., Boas, W.V.E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., *et al.* (2005) Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, **46**, 470-472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- [2] World Health Organization (2023) Epilepsy: A Public Health Imperative: Summary. WHO/MSD/MER/19.2.
- [3] Kwan, P. and Brodie, M.J. (2000) Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, **342**, 314-319. <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503>
- [4] Gettings, J.V., Mohammad Alizadeh Chafjiri, F., Patel, A.A., Shorvon, S., Goodkin, H.P. and Loddenkemper, T. (2025)

- Diagnosis and Management of Status Epilepticus: Improving the Status Quo. *The Lancet Neurology*, **24**, 65-76. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00430-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00430-7)
- [5] Zhang, Q., Zhu, L., Li, H., Chen, Q., Li, N., Li, J., *et al.* (2024) Insights and Progress on the Biosynthesis, Metabolism, and Physiological Functions of Gamma-Aminobutyric Acid (GABA): A Review. *PeerJ*, **12**, e18712. <https://doi.org/10.7717/peerj.18712>
- [6] Treiman, D.M. (2001) GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*, **42**, 8-12. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x>
- [7] Wichterle, H., Garcia-Verdugo, J.M., Herrera, D.G. and Alvarez-Buylla, A. (1999) Young Neurons from Medial Ganglionic Eminence Disperse in Adult and Embryonic Brain. *Nature Neuroscience*, **2**, 461-466. <https://doi.org/10.1038/8131>
- [8] Vargas, R. (2018) The Gabaergic System: An Overview of Physiology, Physiopathology and Therapeutics. *International Journal of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy*, **3**, Article 142. <https://doi.org/10.15344/2456-3501/2018/142>
- [9] Tremblay, R., Lee, S. and Rudy, B. (2016) Gabaergic Interneurons in the Neocortex: From Cellular Properties to Circuits. *Neuron*, **91**, 260-292. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.033>
- [10] Waldau, B., Hattiangady, B., Kuruba, R. and Shetty, A.K. (2010) Medial Ganglionic Eminence-Derived Neural Stem Cell Grafts Ease Spontaneous Seizures and Restore GDNF Expression in a Rat Model of Chronic Temporal Lobe Epilepsy. *Stem Cells*, **28**, 1153-1164. <https://doi.org/10.1002/stem.446>
- [11] Hsieh, J. and Baraban, S.C. (2017) Medial Ganglionic Eminence Progenitors Transplanted into Hippocampus Integrate in a Functional and Subtype-Appropriate Manner. *ENEURO*, **4**, ENEURO.0359-16.2017. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0359-16.2017>
- [12] Henderson, K.W., Gupta, J., Tagliatela, S., Litvina, E., Zheng, X., Van Zandt, M.A., *et al.* (2014) Long-Term Seizure Suppression and Optogenetic Analyses of Synaptic Connectivity in Epileptic Mice with Hippocampal Grafts of Gabaergic Interneurons. *The Journal of Neuroscience*, **34**, 13492-13504. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0005-14.2014>
- [13] Chang, B. and Chang, K. (2022) Stem Cell Therapy in Treating Epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 934507. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.934507>
- [14] Maroof, A.M., Keros, S., Tyson, J.A., Ying, S., Ganat, Y.M., Merkle, F.T., *et al.* (2013) Directed Differentiation and Functional Maturation of Cortical Interneurons from Human Embryonic Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **12**, 559-572. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.04.008>
- [15] Upadhyay, D., Attaluri, S., Liu, Y., Hattiangady, B., Castro, O.W., Shuai, B., *et al.* (2022) Grafted hPSC-Derived GABAergic Interneurons Regulate Seizures and Specific Cognitive Function in Temporal Lobe Epilepsy. *npj Regenerative Medicine*, **7**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41536-022-00234-7>
- [16] Zhu, Q., Mishra, A., Park, J.S., Liu, D., Le, D.T., Gonzalez, S.Z., *et al.* (2023) Human Cortical Interneurons Optimized for Grafting Specifically Integrate, Abort Seizures, and Display Prolonged Efficacy without Over-inhibition. *Neuron*, **111**, 807-823.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.014>
- [17] Pai, E.L., Chen, J., Fazel Darbandi, S., Cho, F.S., Chen, J., Lindtner, S., *et al.* (2020) Maf and Mafb Control Mouse Pallial Interneuron Fate and Maturation through Neuropsychiatric Disease Gene Regulation. *eLife*, **9**, e54903. <https://doi.org/10.7554/elife.54903>
- [18] Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., *et al.* (2007) Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*, **131**, 861-872. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
- [19] Naegele, J.R. (2025) From Stumbling Blocks to Stepping Stones: Progress in Treating Temporal Lobe Epilepsy with Stem Cell Transplantation. *Epilepsy Currents*, **25**, 179-183. <https://doi.org/10.1177/15357597251318571>
- [20] Upadhyay, D., Hattiangady, B., Castro, O.W., Shuai, B., Kodali, M., Attaluri, S., *et al.* (2018) Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived MGE Cell Grafting after Status Epilepticus Attenuates Chronic Epilepsy and Comorbidities via Synaptic Integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 287-296. <https://doi.org/10.1073/pnas.1814185115>
- [21] Gupta, J., Bromwich, M., Radell, J.E., Arshad, M.N., Gonzalez, S., Luikart, B.W., *et al.* (2019) Restrained Dendritic Growth of Adult-Born Granule Cells Innervated by Transplanted Fetal Gabaergic Interneurons in Mice with Temporal Lobe Epilepsy. *ENEURO*, **6**, ENEURO.0110-18.2019. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0110-18.2019>
- [22] Jaiswal, M.K., Keros, S., Zhao, M., Inan, M., Schwartz, T.H., Anderson, S.A., *et al.* (2015) Reduction in Focal Ictal Activity Following Transplantation of MGE Interneurons Requires Expression of the GABA_A Receptor $\alpha 4$ Subunit. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **9**, Article 127. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00127>
- [23] Cho, K., Lybrand, Z.R., Ito, N., Brulet, R., Tafacory, F., Zhang, L., *et al.* (2015) Aberrant Hippocampal Neurogenesis Contributes to Epilepsy and Associated Cognitive Decline. *Nature Communications*, **6**, Article No. 6606. <https://doi.org/10.1038/ncomms7606>

- [24] Hosford, B.E., Liska, J.P. and Danzer, S.C. (2016) Ablation of Newly Generated Hippocampal Granule Cells Has Disease-Modifying Effects in Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, **36**, 11013-11023. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1371-16.2016>
- [25] Arshad, M.N., Pinto, A., van Praag, H. and Naegele, J.R. (2023) Altered Connectomes of Adult-Born Granule Cells Following Engraftment of Gabaergic Progenitors in the Mouse Hippocampus. *Progress in Neurobiology*, **226**, Article ID: 102450. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2023.102450>
- [26] Therapeutics, N. (2024) FIH Study of NRTX-1001 Neural Cell Therapy in Drug-Resistant Unilateral Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Clinical Trials gov Identifier: NCT05135091. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05135091>
- [27] Hixson, J., Spencer, D., Burchiel, K., Babu, H., Beach, R., Shih, J., *et al.* (2025) First-in-Human Trial of NRTX-1001 Gabaergic Interneuron Cell Therapy for Focal Epilepsy—Updated Clinical Trial Results (P8-9.003). *Neurology*, **104**, No. 7. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000210525>
- [28] Therapeutics, N. (2025) Neurona Therapeutics Presents Positive Clinical Data Update from NRTX-1001 Cell Therapy Trial in Drug-Resistant Epilepsy at American Academy of Neurology Annual Meeting. <https://www.neuronatherapeutics.com/news/press-releases/040825/>
- [29] Pazzin, D., Previato, T., Budelon Gonçalves, J., Zanirati, G., Xavier, F., da Costa, J., *et al.* (2024) Induced Pluripotent Stem Cells and Organoids in Advancing Neuropathology Research and Therapies. *Cells*, **13**, Article 745. <https://doi.org/10.3390/cells13090745>
- [30] Lee, A.S., Tang, C., Rao, M.S., Weissman, I.L. and Wu, J.C. (2013) Tumorigenicity as a Clinical Hurdle for Pluripotent Stem Cell Therapies. *Nature Medicine*, **19**, 998-1004. <https://doi.org/10.1038/nm.3267>
- [31] Fury, B. and Bauer, G. (2025) GMP Manufacturing of Cell and Gene Therapy Products: Challenges, Opportunities, and Pathways Forward. *Molecular Therapy*, **33**, 1886-1888. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.02.022>
- [32] Yasuhara, T., Kawauchi, S., Kin, K., Morimoto, J., Kameda, M., Sasaki, T., *et al.* (2019) Cell Therapy for Central Nervous System Disorders: Current Obstacles to Progress. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **26**, 595-602. <https://doi.org/10.1111/cns.13247>
- [33] Zhou, Y., Wang, Y. and Yang, L. (2024) Stem Cell Transplantation Represents a New Strategy for the Treatment of Epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, **40**, 673-676. <https://doi.org/10.1007/s12264-024-01208-z>
- [34] Ju, H., Sohn, Y., Nam, Y. and Rim, Y.A. (2024) Progresses in Overcoming the Limitations of *in Vitro* Erythropoiesis Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **15**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03754-9>
- [35] Khandia, R., Gurjar, P., Priyanka, Romashchenko, V., Al-Hussain, S.A. and Zaki, M.E.A. (2024) Recent Advances in Stem Cell Therapy: Efficacy, Ethics, Safety Concerns, and Future Directions Focusing on Neurodegenerative Disorders—A Review. *International Journal of Surgery*, **110**, 6367-6381. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001609>
- [36] (2016) Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. International Society for Stem Cell Research Skokie.