

PDE10A-assoziierte Bewegungs- und Entwicklungsstörungen: Phänotypisierung und Etablierung Patient*innen-orientierter Therapieziele

Studienleitung

Prof. Dr. Markus Schülke

Klinik für Pädiatrie m. S. Neurologie, NeuroCure Clinical Research Center, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel: +49-30-450-566920; -616207

E-Mail: markus.schuelke@charite.de, nina-maria.wilpert@charite.de

Prof. Dr. Andrea Kühn

Sektion für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Tel: +49-30-450-660203; -660455

E-Mail: andrea.kuehn@charite.de, ana.almeida@charite.de

Ziel der Studie

Wir möchten in diesem Studienvorhaben [1] PDE10A-assoziierte Bewegungs- und Entwicklungsstörungen geno- und phänotypisieren und [2] durch ein *Stakeholder Engagement* Patient*innen-orientierte Therapieziele definieren.

Hintergrund

Die Phosphodiesterase 10A (PDE10A) ist ein transmembranöses Protein, das in den striatalen Medium Spiny Neuronen der Basalganglien exprimiert wird. PDE10A katalysiert den Abbau der Second Messenger cAMP, cGMP zu AMP, GMP^{1,2} und ist somit ein zentraler Baustein intrazellulärer Signalwege, die eine physiologische Bewegungskontrolle ermöglichen. 2016 wurden erstmals *loss-of-function* Mutationen der PDE10A als krankheitsauslösend identifiziert^{1,2}. Mencacci und Kollegen konnten heterozygote *de novo* Mutationen im PDE10A Gen bei drei nicht verwandten, altersgerecht entwickelten Patient*innen nachweisen, die im Kindesalter eine nicht progressive, isolierte Chorea entwickelten und radiologisch bilaterale Signalveränderungen in den Basalganglien aufwiesen². Diggle und Kollegen hingegen konnten autosomal-rezessive Mutationen bei Patient*innen konsanguiner Familien mit einem komplexeren Zerebralparese-ähnlichem

Phänotyp (einschl. choreatiform-dystonen Bewegungsstörungen, axialer Hypotonie, assoziierten Entwicklungsstörungen) nachweisen¹. Seitdem wurden acht genetische Varianten publiziert – eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation mit milderer Symptomatik heterozygoter Patient*innen deutet sich an. In dieser Studie planen wir [1] die genaue Beschreibung des phänotypischen Spektrums der Kohorte anhand (a) einer Literaturübersicht der bisher publizierten Fälle und (b) einer prospektiven Phänotypisierung nicht publizierter Patient*Innen. Die gut beschriebenen zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen der bisher bekannten PDE10A-Varianten ermöglichen zudem die Entwicklung neuer pharmakologischer Therapiestrategien. Um Therapieziele möglichst Patient*innen-orientiert zu wählen, möchten wir [2] Betroffene frühzeitig involvieren und deshalb ein *Stakeholder Engagement* mit Patient*innen/Familien durchführen.

Ablauf der Studie

[1] Studienvisite einschl. Anamnese, Untersuchung, Videoaufnahmen, Durchführung standardisierter motorischer Skalen. Erfassung retrospektiver klinischer Daten. Nach der Phänotypisierung erfolgt ggf. eine Re-Evaluation der genetischen Variante nach ACMG-Kriterien.

[2] Erstellung und Durchführung eines Fragebogens zu Therapiezielen zusammen mit Betroffenen und optional deren Eltern.

Betreuen Sie Patient*innen mit PDE10A-assoziierten Bewegungs- und Entwicklungsstörungen, bitten wir um Rückmeldung an ESNEK. Ihre Anfrage wird direkt an die Studienleitung weitergeleitet.

Ethikvotum der Charité – Universitätsmedizin Berlin: Nr. EA2/250/23

Literatur

1. Diggle, C. P. *et al.* Biallelic Mutations in PDE10A Lead to Loss of Striatal PDE10A and a Hyperkinetic Movement Disorder with Onset in Infancy. *Am. J. Hum. Genet.* **98**, 735–743 (2016).
2. Mencacci, N. E. *et al.* De Novo Mutations in PDE10A Cause Childhood-Onset Chorea with Bilateral Striatal Lesions. *Am. J. Hum. Genet.* **98**, 763–771 (2016).