

Nina Kluck
Dr. med.

Short-term treatment of *Foxp1*^{+/-} mice with the specific Pde10a antagonist MP-10

Fach: Humangenetik
Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Gudrun A. Rappold

Mit Zunahme der Diagnosen von Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) wird der Bedarf an gezielten Therapien zur effektiven Behandlung dieser Erkrankungen immer größer. Eine spezifische mit ASS verbundene Erkrankung ist das FOXP1-Syndrom, das durch eine *FOXP1*-Haploinsuffizienz verursacht wird. Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch eine globale Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, Sprachstörungen sowie Verhaltensauffälligkeiten einschließlich autistischer Merkmale. Derzeit gibt es keine spezifische Therapie, die sich als wirksam in der Behandlung des FOXP1 Syndroms erwiesen hat.

Vorangegangene Studien unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass die Expression von Pde10a im Striatum von *Foxp1*^{+/-} Mäusen, deren Genotyp den der menschlichen *FOXP1*-Haploinsuffizienz widerspiegelt, signifikant reduziert ist, was auf eine Beteiligung in der Pathophysiologie des FOXP1-Syndroms hinweist. PDE10A spielt eine wichtige Rolle in der Regulierung des Striatums und der Basalganglien und seine Inhibition wurde bereits als potenzieller therapeutischer Ansatz auch für andere neurologische Erkrankungen wie Chorea Huntington und das Parkinson-Syndrom untersucht, bei welchen die PDE10A Expression ebenfalls erniedrigt ist. In früheren Untersuchungen hat unsere Arbeitsgruppe festgestellt, dass die Behandlung von *Foxp1*^{+/-} Mäusen mit MP-10 (PF-2545920), einem selektiven PDE10A-Antagonisten, von Geburt an Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität und erhöhte Angst verbesserte. Allerdings wird das FOXP1-Syndrom typischerweise nicht bei Geburt diagnostiziert und die Effekte einer zu einem späteren Zeitpunkt initiierten Therapie sind nicht bekannt. Um zu untersuchen, ob eine Behandlung im Erwachsenenalter noch effektiv ist, wurden in dieser Studie die Auswirkungen einer kurzfristigen Behandlung mit MP-10 auf Verhaltensauffälligkeiten und die Genexpression im Striatum adulter *Foxp1*^{+/-} Mäusen ausgewertet. Es wurden sowohl behandelte als auch unbehandelte Wildtyp-(WT) und *Foxp1*^{+/-} Mäuse untersucht, um mögliche Nebenwirkungen von MP-10 zu erfassen.

Die mRNA- und Proteinexpressionslevel von Pde10a in verschiedenen Hirnregionen zeigten eine striatale Spezifität, wodurch sichergestellt wird, dass die Auswirkungen von MP-10 hauptsächlich das Striatum betreffen, was möglicherweise Nebenwirkungen reduziert. Erwachsene *Foxp1*^{+/-} Mäuse zeigten Hyperaktivität, gestörtes räumliches und furchtbezogenes Lernen und Erinnerung, Gangauffälligkeiten sowie eine reduzierte Ausdauer in den Verhaltenstests, die Symptome der menschlichen *FOXP1*-Haploinsuffizienz widerspiegeln, wie unter anderem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Intelligenzminderung, motorische Entwicklungsverzögerung und muskuläre Hypotonie. Das Angstverhalten zwischen adulten *Foxp1*^{+/-} Mäusen und WT-Mäusen unterschied sich nicht, möglicherweise aufgrund erhöhter Testosteronspiegel bei adulten männlichen Mäusen, die in dieser Studie ausschließlich untersucht wurden. Insgesamt war MP-10 nicht in der Lage, die beobachteten Defizite bei adulten *Foxp1*^{+/-} Mäusen signifikant zu verbessern. Es gab jedoch Hinweise auf mögliche leichte Symptomverbesserungen, wie eine reduzierte Hyperaktivität im Open Field Test und ein verbessertes Furchtgedächtnis im Fear Conditioning Test. Diese Effekte könnten bei einer größeren Gruppengröße oder einer erhöhten Dosis signifikant werden, da der tatsächlich MP-10 Bedarf mit dem Alter variieren könnte. Abgesehen von einer schlechteren Leistung beim

räumlichen Lernen bei WT-Mäusen nach MP-10-Behandlung wurden keine signifikanten Nebenwirkungen von MP-10 beobachtet. Die Genexpressionslevel von *Foxp1*, *Pde10a*, *Foxo1*, *Pgc-1α* und *Sod2* zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen adulten *Foxp1*^{+/-} Mäusen und WT-Mäusen und blieben nach MP-10-Behandlung unverändert. Die Expression von *Pde10a* und *Foxo1* zeigte jedoch eine signifikante Korrelation zur *Foxp1*-Expression. Die *Nrf2*-Expression war bei unbehandelten adulten *Foxp1*^{+/-} Mäusen signifikant reduziert, unterschied sich jedoch nach Behandlung von *Foxp1*^{+/-} Mäusen mit MP-10 nicht signifikant von WT-Mäusen. Die *Nrf2*-Expression zeigte ebenfalls eine signifikante Korrelation zur *Foxp1*-Expression in den mit Placebo behandelten Gruppen. Dies deutet auf eine moderate Normalisierung der *Nrf2*-Genexpression durch MP-10 bei adulten *Foxp1*^{+/-} Mäusen hin, was auf eine potenzielle Rolle in der Reduzierung mitochondrialer Dysfunktion hinweist.

Auch wenn MP-10 bei erwachsenen *Foxp1*^{+/-} Mäusen die Verhaltensdefizite nicht signifikant verbessern konnte, stellt es dennoch eine vielversprechende Therapieoption für das FOXP1-Syndrom dar, da die reduzierte Wirksamkeit von MP-10 bei adulten *Foxp1*^{+/-} Mäusen möglicherweise auf altersbedingte Faktoren wie neurophysiologische Veränderungen infolge mitochondrialer Dysfunktion und erhöhtem oxidativen Stress zurückzuführen ist. Dies unterstreicht die Bedeutung eines frühen Therapiebeginns, um signifikante Verbesserungen zu erreichen, da FOXP1 und PDE10A kritische Rollen in der frühen Neuroentwicklung spielen.