

Valerie Catherine Linz
Dr. med.

Investigating the gastrointestinal phenotype in a knockout mouse model with a specific loss of Foxp1 (forkhead box protein P1) in neurons.

Fach/Einrichtung: Humangenetik
Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Gudrun Rappold

Die Autismus-Spektrum-Störung (ASD) ist eine genetisch bedingte, komplexe, tiefgreifende Entwicklungsstörung, die durch Probleme im sozialen Umgang, durch Sprachdefizite, eingeschränkte Interessen und repetitive Verhaltensweisen charakterisiert ist. Als Begleiterkrankungen werden oft gastrointestinale (GI) Dysfunktionen aufgeführt, die generell unterdiagnostiziert und untertherapiert sind.

Defekte im Transkriptionsfaktor FOXP1 (forkhead box protein P1) verursachen bestimmte kognitive Erkrankungen. Mutation im Transkriptionsfaktor Foxp1 werden mit ASD, geistiger Behinderung und Sprachdefiziten assoziiert. Um die Rolle von *Foxp1* im Kontext von neurologischen Entwicklungsstörungen besser zu verstehen, wurde ein Knockout (KO)-Mausmodell mit einer neuronenspezifischen *Foxp1* Deletion (*Nestin-Cre^{Foxp1}*) (*Foxp1* KO) generiert. *Foxp1* KO Mäuse weisen morphologisch eine starke striatale Degeneration und Veränderungen im Hippocampus auf und zeigen typische autistische Verhaltensweisen wie Hyperaktivität, gesteigertes repetitives Verhalten und reduziertes soziales Interesse. Außerdem gedeihen *Foxp1* KO Mäuse schlecht und versterben meist im Alter von drei bis fünf Wochen. Ein verringertes Körpergewicht wurde bereits bei weiteren Mausmodellen für ASD beschrieben. Interessanterweise induziert *Nestin-Cre* die *Foxp1* Deletion nicht nur in Neuronen im zentralen Nervensystem, sondern auch im enterischen Nervensystem (ENS), wie in dieser Arbeit gezeigt wurde.

Diese Studie zielte nun darauf ab zu analysieren, ob der Verlust von Foxp1 in enterischen und/oder zentralen Neuronen eine GI Dysfunktion hervorrufen könnte. Eine GI Dysfunktion könnte der beobachteten Gedeihstörung von *Foxp1* KO Mäusen zu Grunde liegen. Mittels quantitativer real-time PCR wurde gezeigt, dass *Foxp1* innerhalb des ganzen murinen GI-Trakts exprimiert wurde. Des Weiteren konnten mittels Western Blot von murinem Wildtyp (WT)-Gewebe höchstwahrscheinlich die Isoformen Foxp1A, Foxp1D und Foxp1C im GI-Trakt identifiziert werden. Zudem zeigten Immunfluoreszenzfärbungen mit Hilfe eines spezifischen Foxp1-Antikörpers, dass Foxp1 in allen Wandschichten des GI-Trakts exprimiert war. Dies umfasst den myenterischen Plexus, der Teil des ENS ist, und die Darmperistaltik, die den Darmtransit reguliert.

Um potentielle GI Dysfunktionen in *Foxp1* KO Mäusen zu untersuchen, wurde eine systematisch komparative Auswertung des GI-Trakts und der ENS Struktur in *Foxp1* KO und WT Mäusen mit Hilfe von histologischen Färbungen und Immunfluoreszenz durchgeführt. Analysiert wurden als proximaler Teil des GI-Trakts der Oesophagus und als distaler Teil das distale Colon im Embryonalstadium (E) 18.5 und postnatal (P) an Tag 12.5. Es waren keine morphologischen Unterschiede in den Wandschichten oder in den Neuronen im Oesophagus bei E18.5 und im Colon bei E18.5 und P12.5 ersichtlich.

Der distale Oesophagus von *Foxp1* KO Mäusen bei P12.5 zeigte jedoch eine signifikant verdickte Muskelschicht im Vergleich zu WT Tieren. Eine verdickte Muskelschicht des Oesophagus kann unter anderem Dysphagien verursachen und somit zu der Fehlentwicklung der *Foxp1* KO Mäuse beitragen.

Eine verdickte Muskelschicht ist auch im Oesophagus bei Patienten mit oesophagealen Symptomen vorzufinden und könnte in Zukunft als früher Marker für oesophageale Probleme fungieren. Bei Patienten mit einer *FOXPI* Haploinsuffizienz sind ebenfalls Ernährungsprobleme nach der Geburt, oromotorische Dysfunktionen und einmalig eine oesophageale Dysfunktion beschrieben. Dies deutet somit auf eine oesophageale Beteiligung im Rahmen des *FOXPI* Syndroms hin. Trotz der sich überschneidenden Hinweise auf eine oesophageale Dysfunktion in Patienten mit einem *FOXPI* Defekt und in den neuronenspezifischen *Foxp1* KO Mäusen, gilt es diese Annahme weiter mithilfe des patientenrelevanteren Mausmodells *Foxp1*^{+/-} zu bestätigen.

Die Untersuchungen geben damit einen Einblick in die funktionelle Relevanz des neuronalen Verlustes von *Foxp1* im GI-Trakt und zeigen, dass die neuronale Deletion von *Foxp1* mit einer verdickten Muskulatur und möglichen Dysfunktionen im Oesophagus korreliert.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass potentiellen oesophagealen Problemen bei Patienten mit einer *FOXPI* Haploinsuffizienz eine erhöhte Aufmerksamkeit zukommen sollte, um eine mögliche gastrointestinale Dysfunktion frühzeitig zu entdecken und zu therapieren.

Generell diene diese Arbeit dazu, auf die oft übersehenen gastrointestinalen Komorbiditäten bei bestimmten ASD Patienten hinzuweisen und deren Erforschung zu unterstützen, um Diagnosestellungen und aktuelle Therapiekonzepte zu verbessern.