

## - Zusammenfassung -

Marie Luise Kollmeyer  
Dr. med.

### **The gastrointestinal phenotype of a mouse model for the neurodevelopmental disorder FOXP1 syndrome**

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

Die Autismus-Spektrum-Störung (ASD) ist eine häufige neurologische Entwicklungsstörung mit einer großen Varianz an Phänotypen. ASD-Patientinnen und -Patienten leiden häufig unter gastrointestinaler Dysfunktion, wobei der genaue Zusammenhang zwischen ASD und dem Magen-Darm-Trakt noch unklar ist. Einer der syndromalen ASD-Genotypen ist die FOXP1 (Forkhead Box Protein P1) Haploinsuffizienz, die den Phänotyp des FOXP1-Syndroms verursacht. Das FOXP1-Syndrom ist durch Störung des Sozialverhaltens, Sprachbeeinträchtigung, Intelligenzminderung sowie psychiatrische und dysmorphe Merkmale gekennzeichnet. Die Prävalenz gastrointestinaler Symptome bei FOXP1-Syndrom ist hoch. In der Zusammenschau veröffentlichter Fallberichte zu FOXP1-Syndrom zeigte sich, dass mindestens 30 % der Patientinnen und Patienten von gastrointestinalen Symptomen betroffen sind. Die tatsächliche Prävalenz ist vermutlich höher, da in den bisherigen Publikationen gastrointestinale Beschwerden kaum untersucht wurden.

Der gastrointestinale Phänotyp der *Foxp1*<sup>+/-</sup> Maus war Gegenstand dieser Untersuchung, um der gastrointestinalen Dysfunktion bei FOXP1-Syndrom auf den Grund zu gehen. Eine verminderte Expression von *Foxp1*-mRNA sowie von Foxp1-Protein im Magen-Darm-Gewebe von *Foxp1*<sup>+/-</sup> im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen konnte durch quantitative real-time PCR und Western-Blot-Analyse bestätigt werden. Die histologische Analyse zeigte eine veränderte Struktur des *Foxp1*<sup>+/-</sup> Ösophagus sowie des Colons in zwei verschiedenen Entwicklungsstadien. Eine deutlich atrophierte Muskelschicht im *Foxp1*<sup>+/-</sup> distalen Ösophagus und im *Foxp1*<sup>+/-</sup> distalen Colon im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen wurde gezeigt, sowohl am postnatalen Tag 12,5 als auch im Erwachsenenstadium. Ein genauere Blick auf die Muskelschicht des *Foxp1*<sup>+/-</sup> Ösophagus ergab eine verringerte Zellzahl sowie eine verringerte Proliferationsrate bei *Foxp1*<sup>+/-</sup> im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen, was eine Erklärung für die atrophierte Muskelschicht bietet. *In-vivo*-Experimente mit *Foxp1*<sup>+/-</sup> und Wildtyp-Mäusen zeigten Unterschiede im Fress- und Trinkverhalten, insbesondere eine verringerte Futter- und Wasseraufnahme sowie eine Tendenz zu einer verlangsamten Nahrungsaufnahme. Darüber hinaus wurde bei erwachsenen *Foxp1*<sup>+/-</sup> Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen ein geringeres Körpergewicht festgestellt sowie ein zunehmender Gewichtsverlust mit zunehmendem Alter. Diese Ergebnisse deuten auf eine Auswirkung der anatomischen Unterschiede auf die Physiologie des Magen-Darm-Trakts hin, was schließlich auch von klinischer Bedeutung ist.

Insgesamt bietet die vorgelegte Studie ausgehend vom gastrointestinalen Phänotyp des *Foxp1*<sup>+/-</sup> Mausmodells eine Erklärung für die klinisch beobachteten gastrointestinalen Symptome bei FOXP1-Syndrom. Es wurde gezeigt, dass eine genetische Mutation, die Autismus verursacht, nicht nur eine Auswirkung auf das Verhalten hat, sondern auch auf einen strukturell beeinträchtigten Magen-Darm-Trakt hinwirkt, welches wiederum eine Auswirkung auf das Verhalten haben kann. Die Ergebnisse dieses Projekts beleuchten somit nicht nur die Funktion des Transkriptionsfaktors Foxp1 bei Mäusen, sondern können auch für Patientinnen und Patienten mit FOXP1-Syndrom von klinischer Relevanz sein.