

Manuel Stuhlinger  
Dr. med.

## **The effects of *Foxp1* haploinsufficiency on the gastrointestinal tract and skeletal muscle in a mouse model of FOXP1 syndrome**

Fach: Humangenetik  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Gudrun Rappold

Das FOXP1 Syndrom ist eine neurologische Entwicklungsstörung, die durch eine *FOXP1* Haploinsuffizienz ausgelöst wird. Sie ist durch einen komplexen Phänotyp mit Sprachentwicklungsstörung, Intelligenzminderung, neurologischen Verhaltensauffälligkeiten, autistischen Zügen, neuromuskulären Symptomen und Dysmorphien gekennzeichnet. In Folge der zunehmenden Verfügbarkeit molekulargenetischer Testverfahren nimmt die Anzahl der bekannten Betroffenen mit einem FOXP1 Syndrom stetig zu, von denen viele auch gastrointestinale und muskuläre Symptome aufweisen. Es ist noch unklar, ob diese Symptomatik auf eine direkte Schädigung des Gastrointestinaltrakts oder der Muskulatur in Folge der FOXP1 Haploinsuffizienz zurückzuführen ist, oder ob sie eher eine Konsequenz eines oft mit Autismus einhergehenden gestörten Essverhaltens oder eine Nebenwirkung der verabreichten Psychopharmaka darstellt. Da aktuelle Studien eine mitochondriale Dysfunktion im Striatum und Hippocampus von *Foxp1*<sup>+/-</sup> Mäusen nachweisen konnten und ähnliche gastrointestinale und muskuläre Symptome in von Autismus betroffenen Menschen mit einer mitochondrialen Dysfunktion in Zusammenhang gebracht wurden, könnte sie auch eine Rolle in der Pathogenese des FOXP1 Syndroms spielen.

Das Ziel dieser Arbeit ist eine Untersuchung der Auswirkungen einer *Foxp1* Haploinsuffizienz auf den Gastrointestinaltrakt und die Skelettmuskulatur sowie auf die mitochondriale Funktion in einem Mausmodell für das FOXP1 Syndrom. Nachdem mit Hilfe einer Immunofluoreszenzfärbung eine *Foxp1* Expression in allen Schichten des Gastrointestinaltrakts nachgewiesen werden konnte, zeigte eine Genexpressionsanalyse eine verminderte *Foxp1* mRNA Expression in allen untersuchten Abschnitten des Gastrointestinaltrakts, in dessen glatter Muskulatur und in der Skelettmuskulatur von *Foxp1*<sup>+/-</sup> Mäusen in einem Alter von 12,5 Tage und in adulten Tieren. Die *Foxp1* Reduktion konnte auch auf Proteinebene im proxomedialen Kolon zu beiden Zeitpunkten bestätigt werden. Mit Hilfe von histologischen Untersuchungen ließ sich eine verminderte Muskeldicke im Duodenum von adulten Tieren zeigen, ohne dass eine solche Änderung im Duodenum im Alter von 12,5 Tagen oder im Ileum zu beiden Zeitpunkten nachzuweisen war. Eine Genexpressionsanalyse ergab keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Dysregulation der potenziell durch *Foxp1* regulierten Gene *Dach1*, *Foxo1* und *Pde3b*, es zeigte sich jedoch eine verminderte Kopienzahl der mitochondrialen DNA in der glatten Muskulatur des proxomedialen Kolons und im Musculus gastrocnemius von *Foxp1*<sup>+/-</sup> Mäusen, was auf das Vorliegen einer mitochondrialen Dysfunktion in den entsprechenden Geweben hindeuten könnte. Im Musculus gastrocnemius von 12,5 Tage alten *Foxp1*<sup>+/-</sup> Mäusen und im Musculus soleus adulter Tiere zeigte sich keine Veränderung der mitochondrialen Kopienzahl, in keinem der untersuchten Gewebe konnte eine vermehrte Deletion der mitochondrialen DNA festgestellt werden. Ein weiterer Hinweis auf eine mögliche mitochondriale Dysfunktion ist die hochregulierte Genexpression von *Nrf2* und *Ppar α* im Musculus gastrocnemius von 12,5 Tage alten beziehungsweise adulten *Foxp1*<sup>+/-</sup> Mäusen, da diese Gene eine Rolle in der mitochondrialen Biogenese und im mitochondrialen Metabolismus spielen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine *Foxp1* Haploinsuffizienz tatsächlich eine Schädigung des Gastrointestinaltrakts zur Folge hat. Da die glatte Muskulatur des

Gastrointestinaltrakts eine entscheidende Rolle in der Vermischung, dem Transport und der Verdauung der Nahrung spielt, könnte eine solche Schädigung zum Auftreten der gastrointestinalen Symptome beim FOXP1 Syndrom beitragen. Darüber hinaus deuten die Befunde darauf hin, dass eine mitochondriale Dysfunktion eine wichtige Rolle in der Pathogenese der gastrointestinalen und muskulären Symptomatik bei den betroffenen Patienten spielen könnte. Zusammengefasst tragen diese Erkenntnisse zum Verständnis des FOXP1 Syndroms bei und könnten damit helfen, zukünftige Therapien zu entwickeln sowie den Weg für zukünftige Forschungen ebnen.