



# Peter Scheiffele

## Biozentrum der Universität Basel

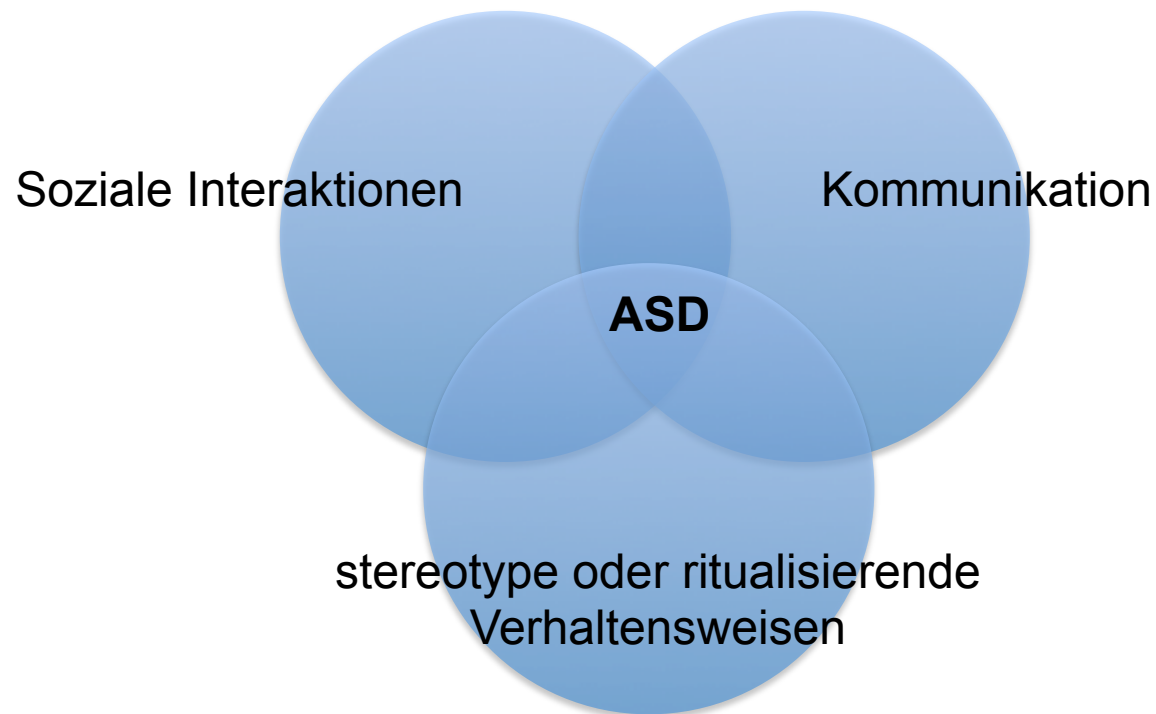
**BIOZENTRUM**  
Universität Basel  
The Center for  
Molecular Life Sciences



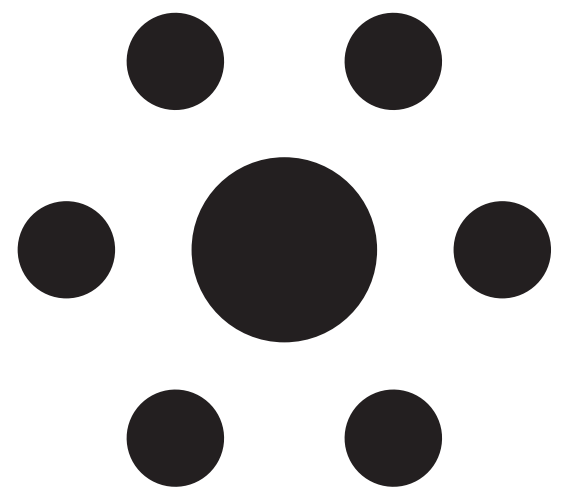
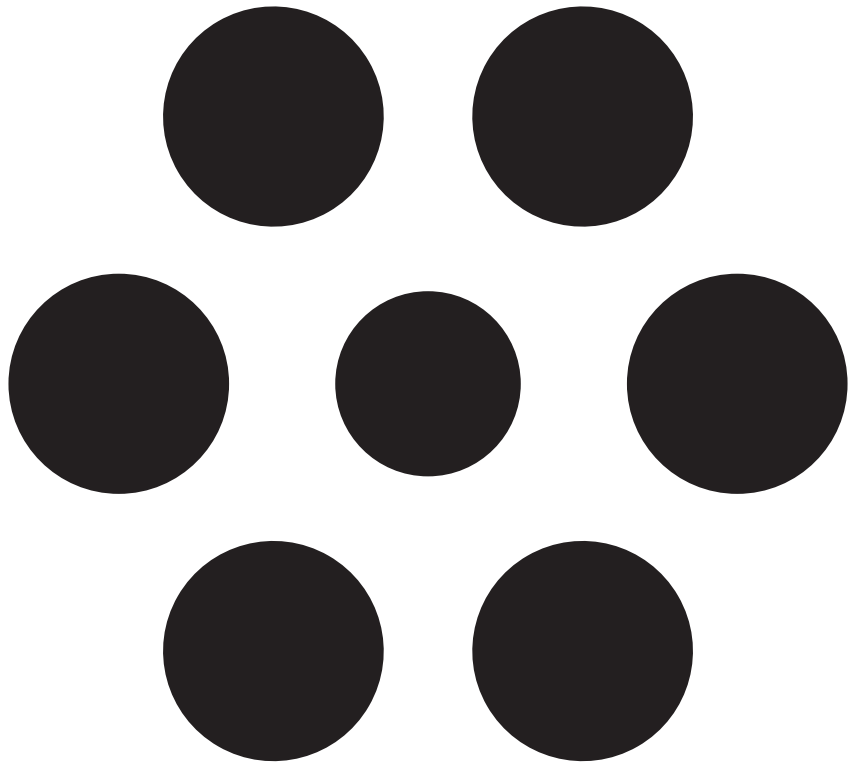
Aktuelle Erkenntnisse aus der neurobiologischen  
Grundlagenforschung zur ASS

# Autismus Spektrum Störung

- Beschrieben durch Leo Kanner 1943: “Autistic Disturbances of Affective Contact.” (*Nervous Child* 2, 217-250)



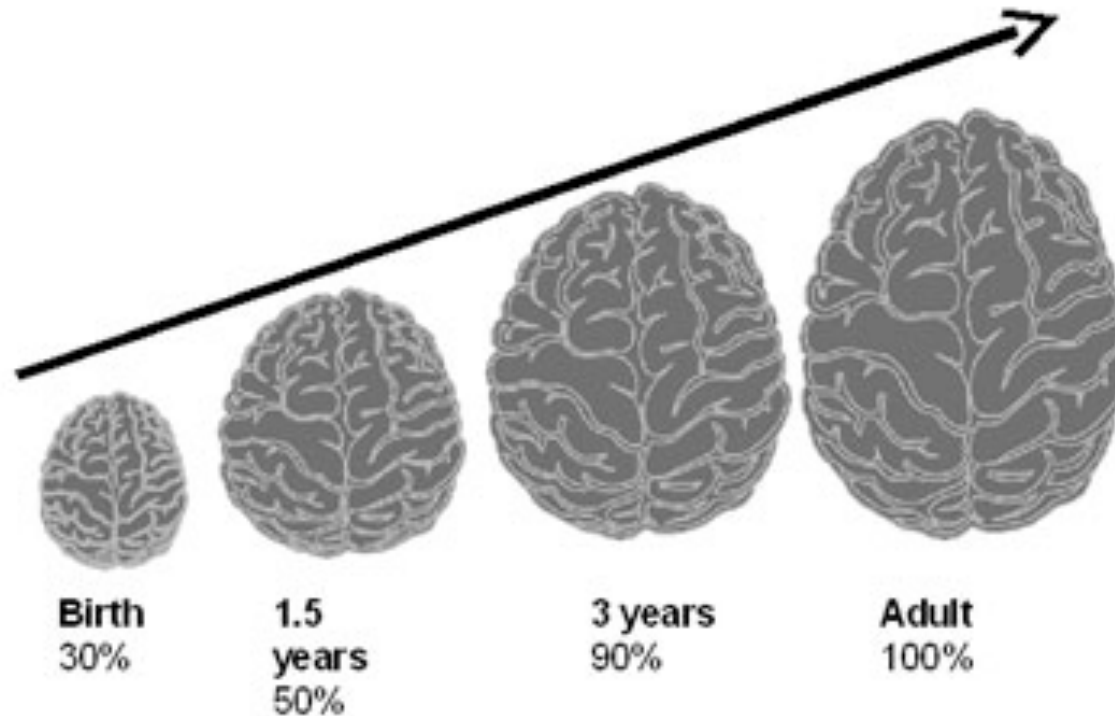
<b>Kanner Autismus</b>	<b>Asperger Syndrom</b>
Oft geringer IQ	“high-functioning”
Wenig oder keine Sprache	normale Sprache
Alle drei Kernsymptome	Sozialverhalten



## Autismus ist eine Entwicklungsstörung, welche meist in den ersten Jahren des Lebens diagnostiziert wird

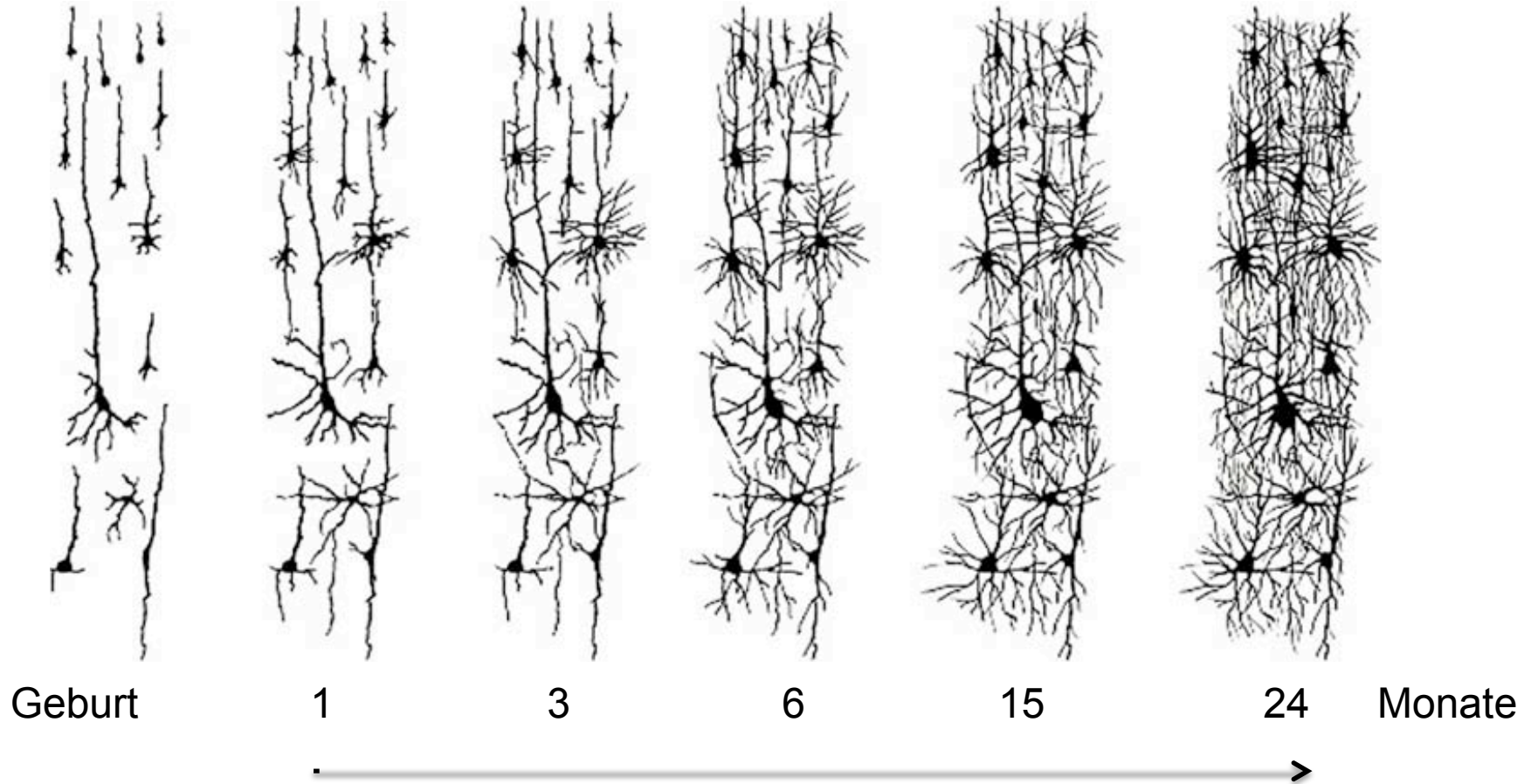
---

- Die meisten Kinder werden im Alter von 2 bis 3 Jahren diagnostiziert
- Im gleichen Entwicklungsstadium findet eine starke Expansion des Gehirns statt

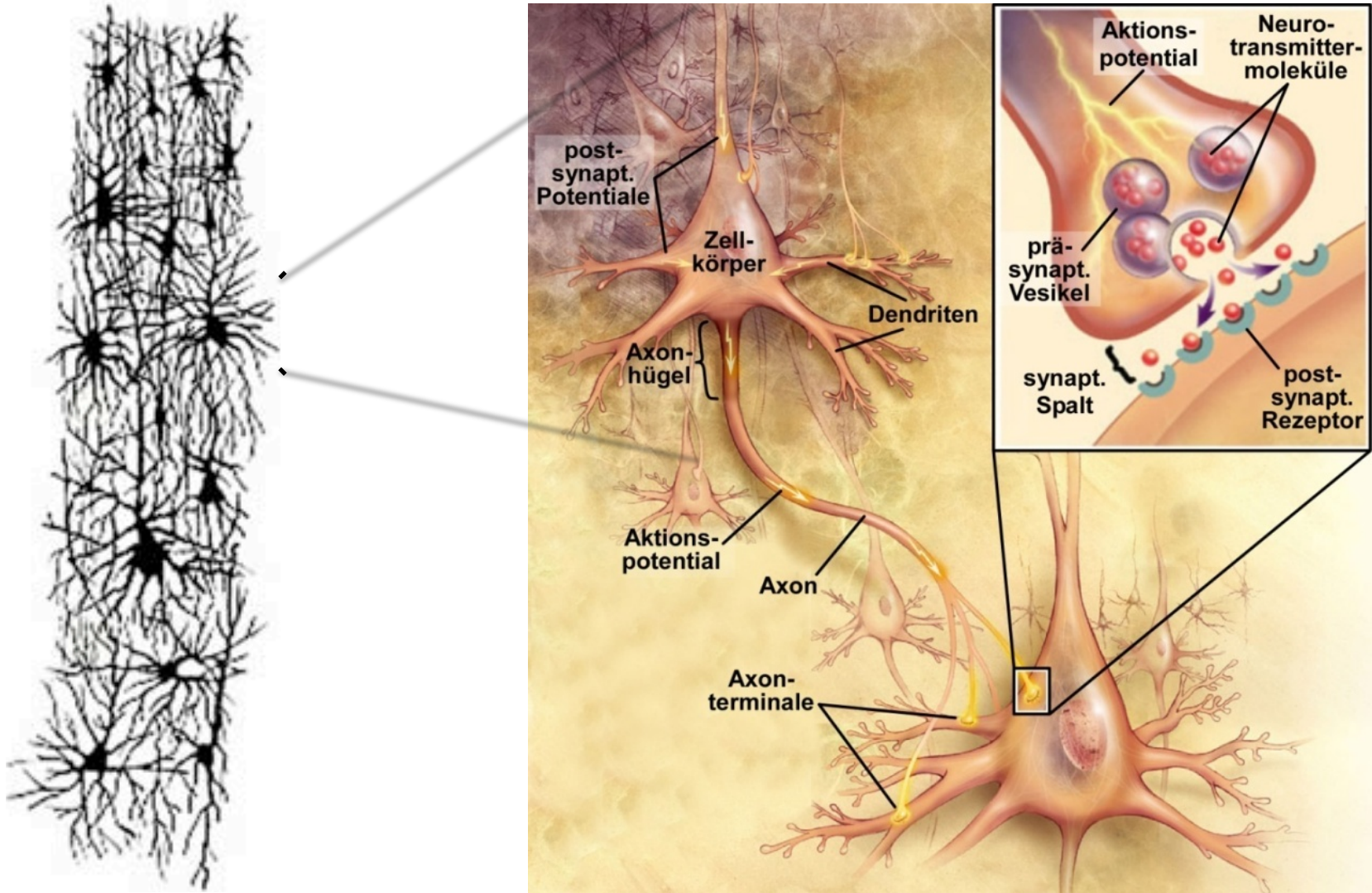


In den ersten Jahren des Lebens wachsen Nervenzellen, bilden und modifizieren neuronale Netzwerke durch Lernprozesse

---



# Nervenzellen werden über Synapsen in Netzwerke verbunden



Autismus ist eine Entwicklungsstörung, welche meist in den ersten Jahren des Lebens diagnostiziert wird

---

### **Hypothese:**

- In autistischen Patienten ist die Ausbildung und Reifung von neuronalen Netzwerken verändert
- Diese veränderten Netzwerke sind für die veränderten Verhaltensformen verantwortlich

### **Fragen:**

- Kann die Ausbildung der gestörten Netzwerke verhindert werden?
- Können veränderte Netzwerke im reifen Nervensystem korrigiert werden?

# Mögliche Ursachen von Autistischen Störungen

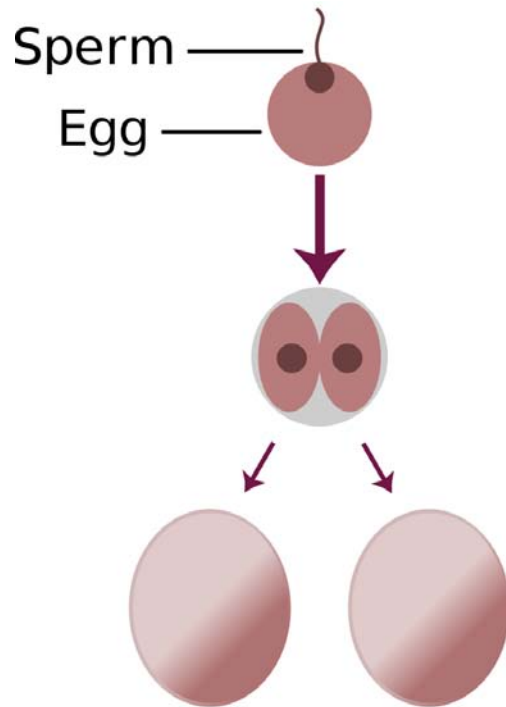
---

- **Genetische Ursachen:** Erbgutsveränderungen, entweder von Eltern geerbt oder in der Keimbahn neu entstanden
- **Umwelteinflüsse:** toxische Substanzen oder virale Infektionen während der Schwangerschaft erhöhen das Risiko
- Es gibt **keine** glaubwürdigen **Hinweise**, dass Impfungen in der frühen Kindheit das Autismusrisiko erhöhen

# Zwillings-Studien deuten auf eine genetische Ursachen hin

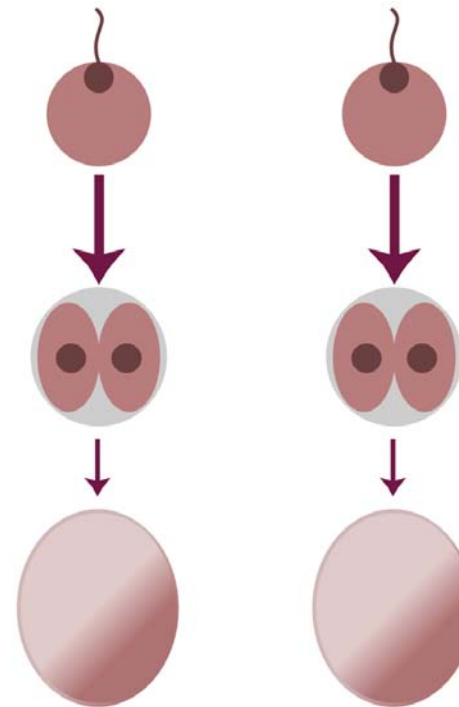
---

Ein-eiige Zwillinge  
Identisches Genom  
Identische Umweltbedingungen



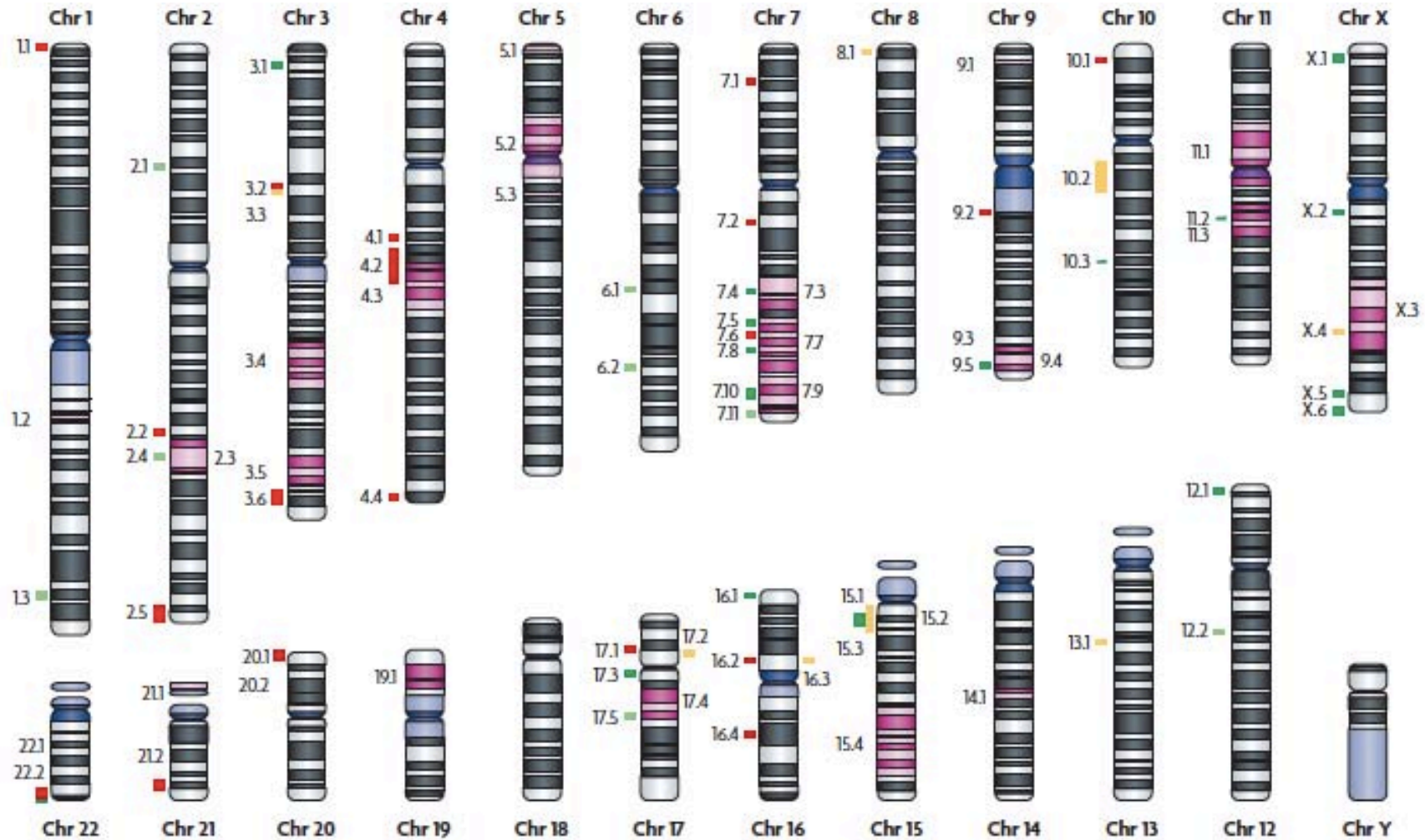
Autismus in einem, dann 90%  
Wahrscheinlichkeit in zweitem

Zwei-eiige Zwillinge  
Nicht-identisches Genom  
Identische Umweltbedingungen



Autismus in einem, dann 10%  
Wahrscheinlichkeit in zweitem

# Veränderungen in über 100 Genen wurden in Patienten mit Autismus identifiziert

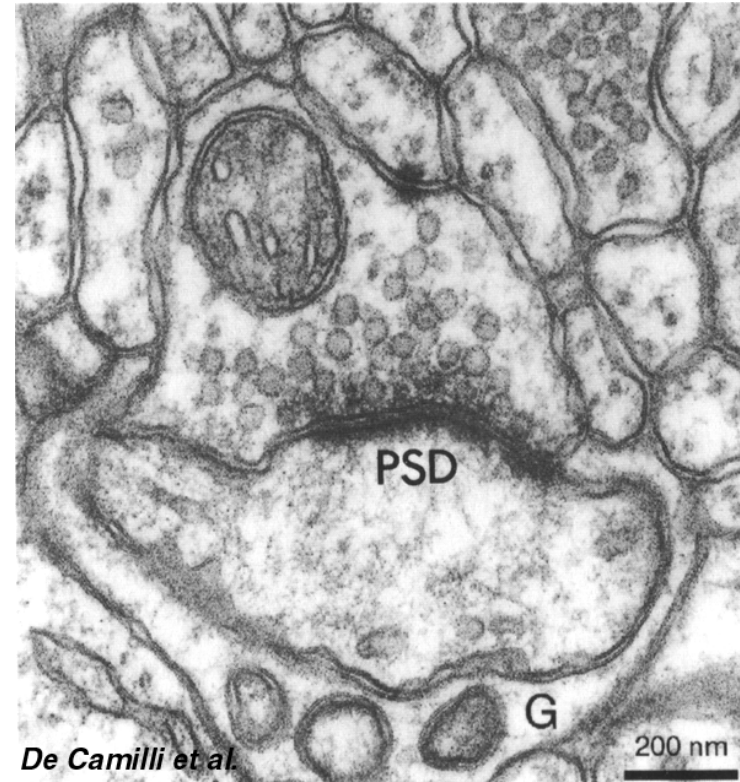
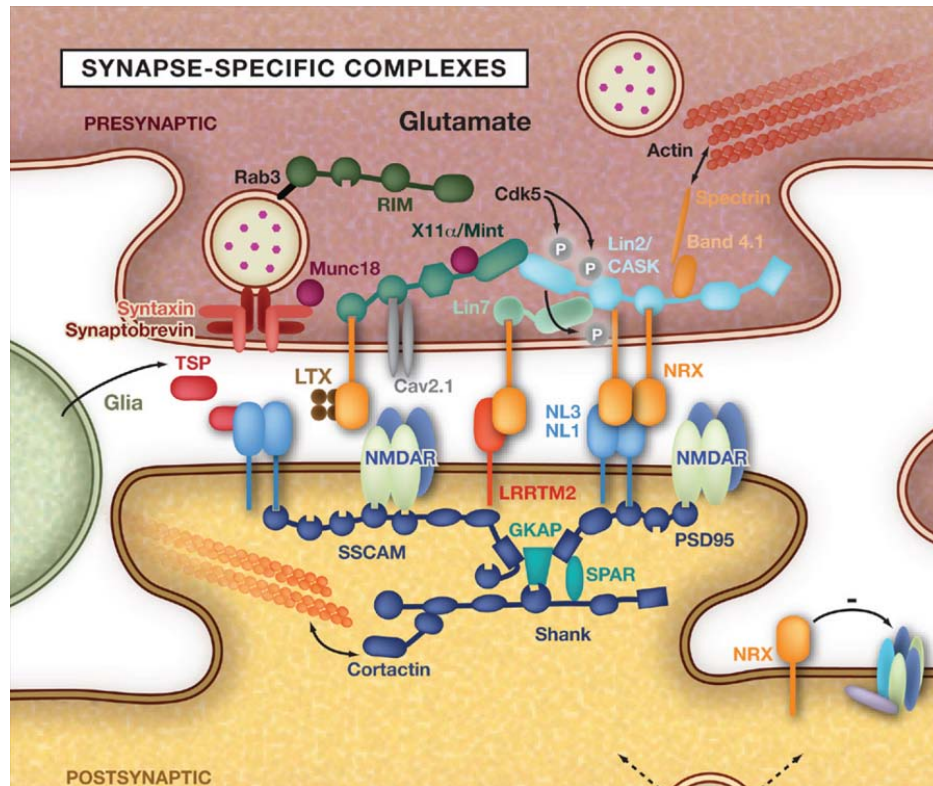


Loss, gain, candidate genes, linkage peaks

Abrahams & Geschwind, 2008

AGAAGGGGAAGGCTCCTGGGCTTTCAATACATCCTCCTGAATCATACTCGTTTTCGGGTTCCTAGAAAA  
ATCTGGACGTGTAAAAAGAACTCTTAACGGCCGATGCAGCTCTTCAAAGCTAAGGCTGCCTTGGAGTTT  
TCATAAGAAATTGTCCCTGGAGGTGTTGGATGATCACAGCTTCTTGGAGCATTGCAGTTGCTGGAATCC  
AGTTTCAGGATTAAGGGAGGGCTGCCTCCTTGCAATGGGCTGCCAAGAAAACGGCTGTGCTTGTTCTTAA  
CCTCAGGCTCTGTCTGTGATCAGTCTGAGAGTCTCTCCAGGTCTACTGCTCCCTGGAAAGCCCTATCTC  
TCTGCAGGCTCGCCTCTGGGCTTTGTCTCCTTGGAGCCACATCACTGGGACAGCTGTGGATGTGGATGCA  
GATTTGAACCATGTCACGGCCCCAGGGACTGCTATGGCTTCCTTTGTTGTTACCCCCGGTCTGCGTCATG  
TTAAACTCCAATGTCCTCCTGTGGTAACTGCTCTTGCCATCAAGTTCACCCTCATTGACAGCCAAGCAC  
AGTATCCAGTTGTCAACACAAATTATGGCAAATCCGGGGCCTAAGAACACCGTTACCCAATGAGATCTT  
GGGTCCAGTGGAGCAGTACTTAGGGGTCCCCTATGCCTCACCCCCACTGGAGAGAGGCGGTTTTAGCCC  
CCAGAACCCCCGTCTCCTGGACTGGCATCCGAAATACTACTCAGTTTGCTGCTGTGTGCCCCCAGCACC  
TGGATGAGAGATCCTTACTGCATGACATGCTGCCATCTGGTTTACCGCCAATTTGGATACTTTGATGAC  
CTATGTTCAAGATCAAATGAAGACTGCCTTTACTTAAACATCTACGTGCCACGGAAGATGATATTCAT  
GATCAGAACAGTAAGAAGCCCGTCATGGTCTATATCCAATGGGGGATCTTACATGGAGGGCACCGGCAACATGAT  
TGACGGCAGCATTTTTGGCAAGCTACGGAAACGTCATTGTGATCACCATTA ACTACCGTCTGGGAAT  
ACTAGGGTTTTTAAGTACCGGTGACCAGGCAGCAAAGGCAACTATGGGCTCCTGGATCAGATTCAAGCA  
CTGCGGTGGATTGAGGAGAATGTGGGAGCCTTTGGCGGGGACCCCAAGAGAGTGACCATCTTTGGCTCGGGGG  
CTGGGGCCTCCTGTGTCAGCCTGTTGACCCTGTCCCACTACTCAGAAGGTCTCTTCCAGAAGGCCAT  
CATTAGAGCGGCACCGCCCTGTCCAGCTGGGCAGTGA ACTACAGCCGGCCAAGTACACTCGGATATTG  
GCAGACAAGGTCGGCTGCAACATGCTGGACACCACGGACATGGTAGAATGCCTGCGGAACAAGAACTACAAGG  
AGCTCATCCAGCAGACCATCACCCCGGCCACCTACCACATAGCCTTCGGGCCGGTGATCGACGGCGACGTCATCC  
CAGACGACCCCCAGATCCTGATGGAGCAAGGCGAGTTCCTCAACTACGACATCATGCTGGGCGTCAACCAAGGG  
GAAGGCCTGAAGTTCGTGGACGGCATCGTGGATAACGAGGACGGTGTGACGCCAACGACTTTGACTTCTCCGT  
GTCCA ACTTCGTGGACAACCTTTACGGCTACCCTGAAGGGAAAGACACTTTGCGGGAGACTATCAAGTTCATGTA  
CACAGACTGGGCCGATAAGGAAAACCCGGAGACGCGGCGGAAAACCTGGTGGCTCTTTTACTGACCACAGT  
GGGTGGCCCCCGCCGTGGCCACCGCCGACCTGCACGCGCAGTACGGCTCCCCACCTACTTCTATGCCTTCTATCA  
TCACTGCCAAAGCGAAATGAAGCCCAGCTGGGCAGATT

# Humangenetische Studien haben Mutationen in einer Vielzahl von synaptischen Proteinen identifiziert



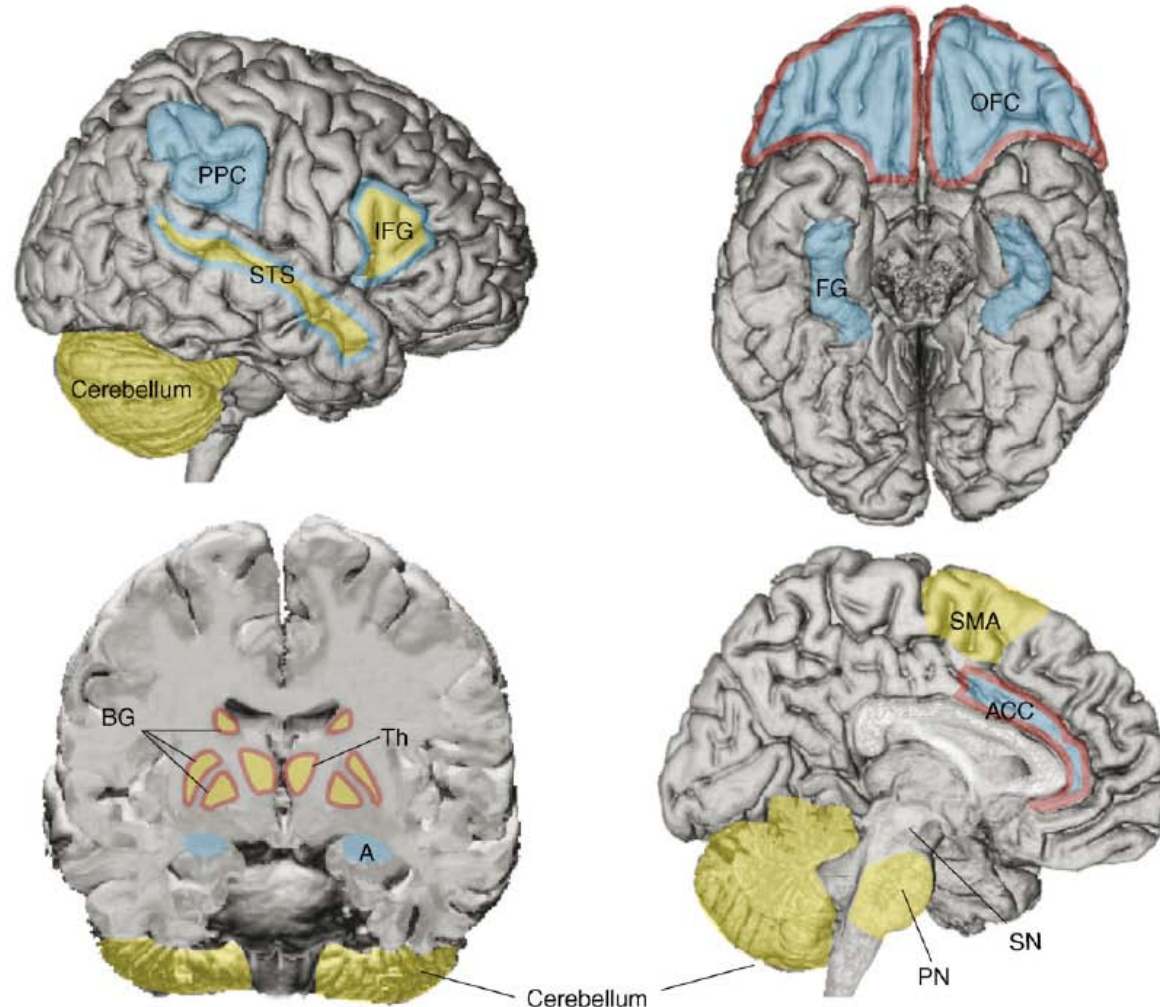
**Präsynaptischer Rezeptor Neurexin** (Autism Genome Project Consortium, 2007; Kim et al., 2008; Glessner et al., 2009)

**Postsynaptischer Rezeptor Neuroligin** (Jamain et al., 2003; Laumonnier et al., 2004; Lawson-Yuen et al., 2008; Daoud et al., 2009; Glessner et al., 2009)

**Synaptische Gerüstproteine SHANK2, SHANK3 und DLG3** (Tarpey et al., 2004; Durand et al., 2007; Moessner et al., 2007; Gauthier et al., 2008)

Bildgebungsmethoden im Menschen erlauben es veränderte Hirnregionen zu identifizieren, aber nicht veränderte Synapsen

---



Amaral et al., 2008

=> Es werden Modelle benötigt, um die Konsequenzen von Genmutationen zu verstehen

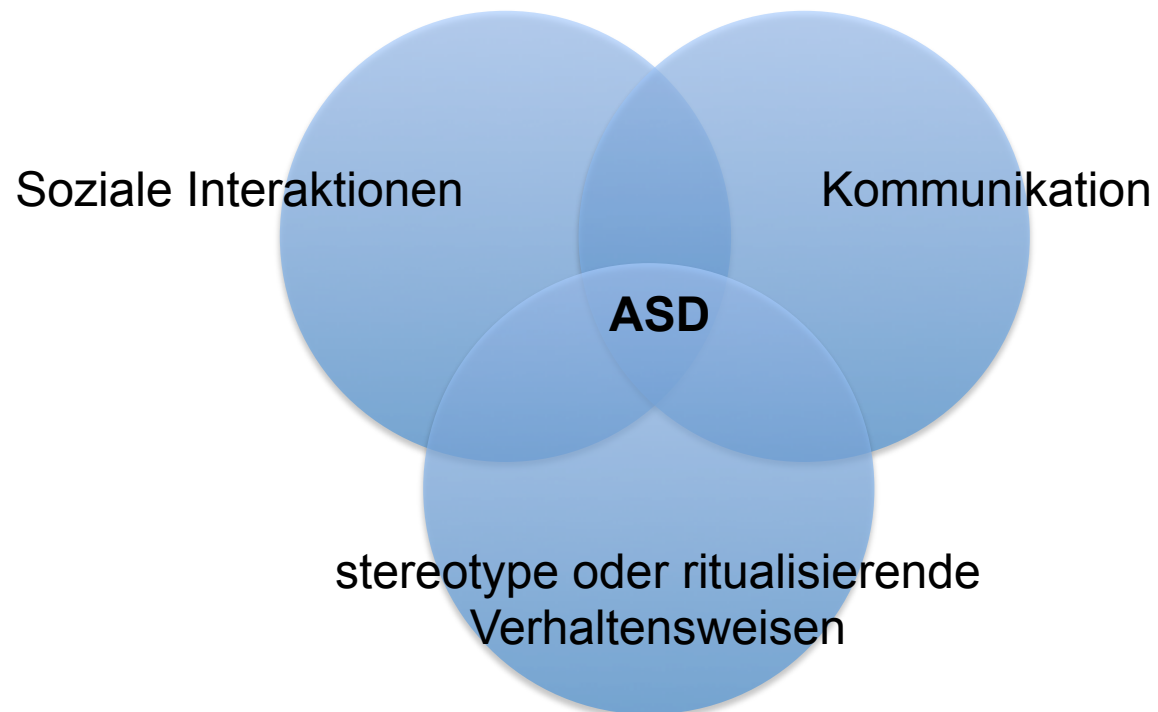
Kann eine Maus autistisch sein?



# Autismus Spektrum Störung

---

- Beschrieben durch Leo Kanner 1943: “Autistic Disturbances of Affective Contact.” (*Nervous Child* 2, 217-250)



## Ein Test für soziale Interaktionen zwischen Mäusen



# Mäuse geben vokale Signale im Ultraschall ab, die als Mass für Kommunikation analysiert werden können

---

## Response to female Urine



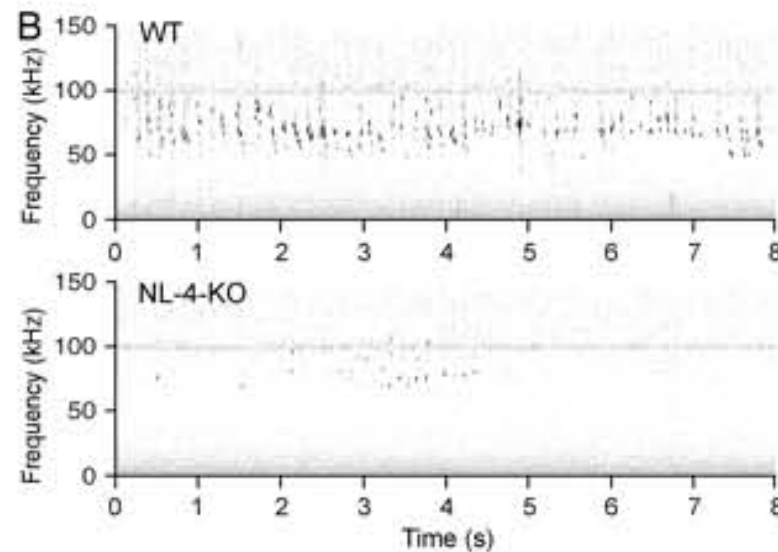
2 Sekunden, Tonlage 16x erniedrigt

## Repetition of Phrases



16x verlangsamt

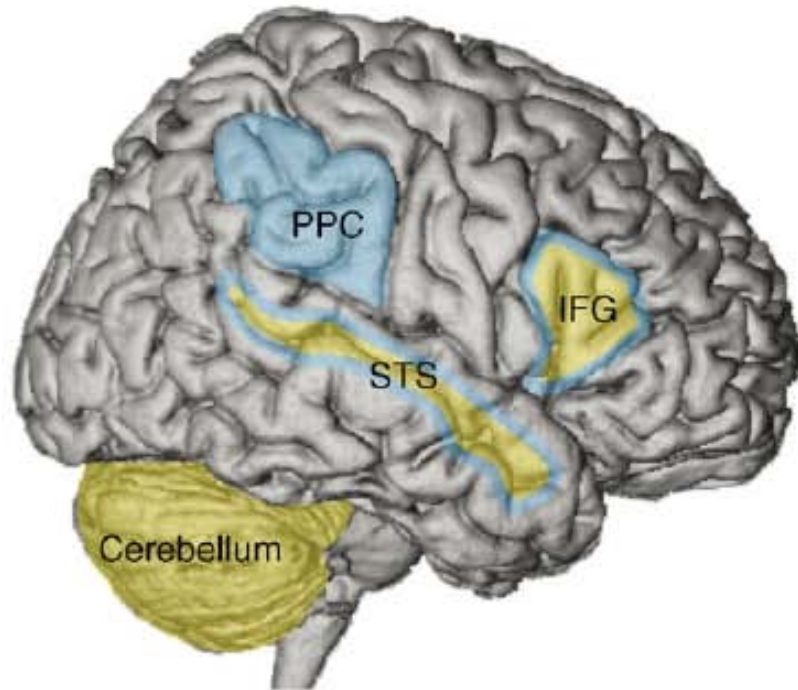
NLGN4 Mutanten:  
Mäuse, in denen eine ASS  
Mutation aus Patienten  
nachgestellt wurde



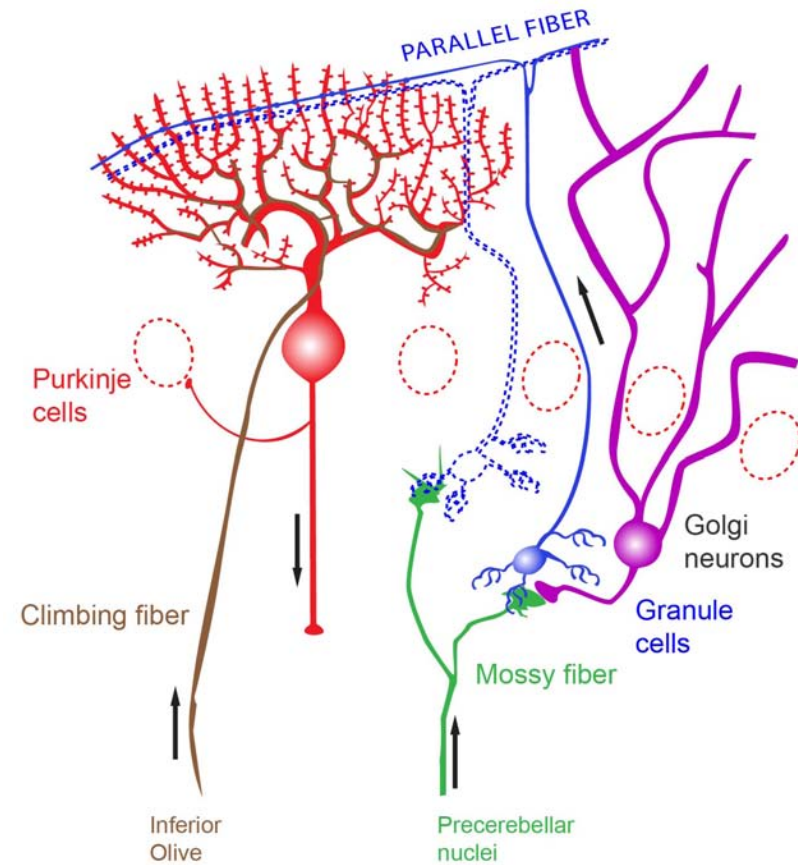
Ultrasonic songs of male mice, Holy & Guo, *PLoS Biol.* 2005  
Jamain et al., *PNAS*, 2008

# Im Mausmodell ist es möglich, Synapsen und Netzwerke direkt zu analysieren

---

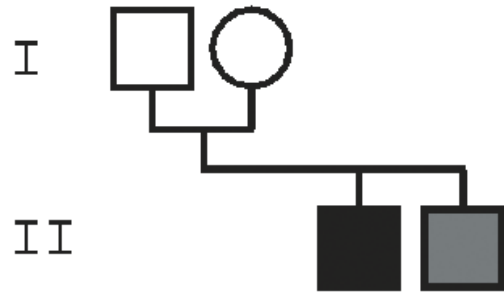


Kleinhirn (Cerebellum) des  
menschlichen Gehirns



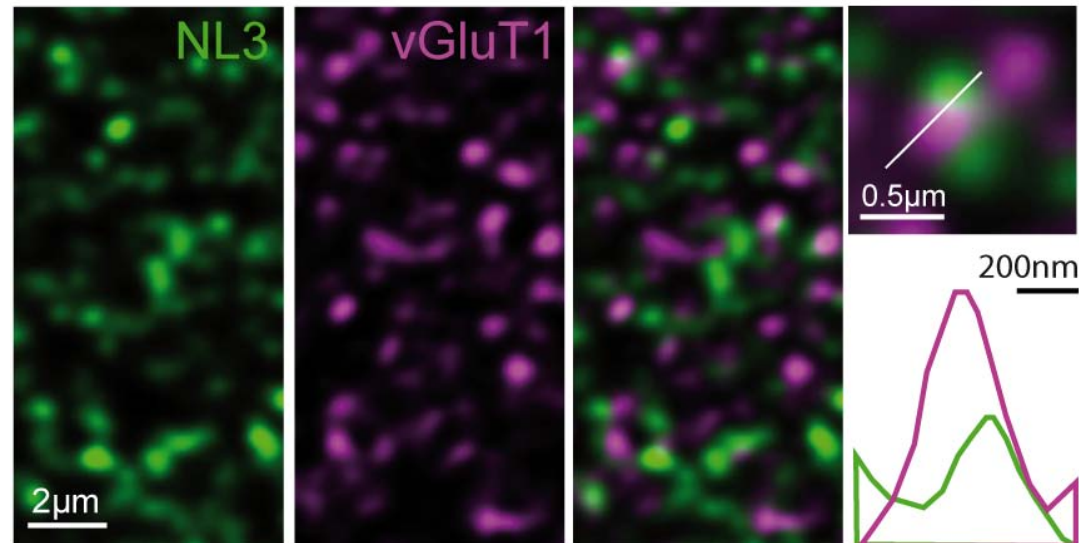
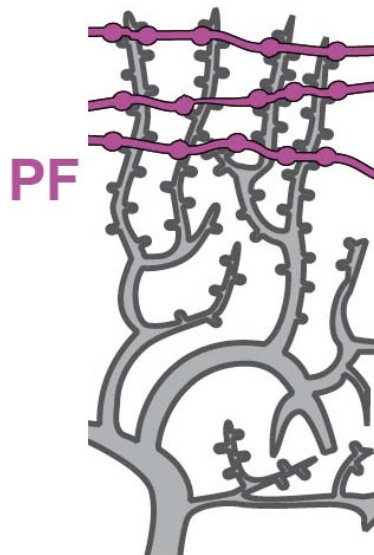
Neuronales Netzwerk des  
Kleinhirns (Cerebellum)

## Neurologin-3 ist in einigen Patienten mit ASS verändert



Beispiel einer schwedischen Familie: Beide Söhne tragen Mutation in Neurologin-3. Einer ist diagnostiziert mit Kanner Autismus, einer mit Asperger.

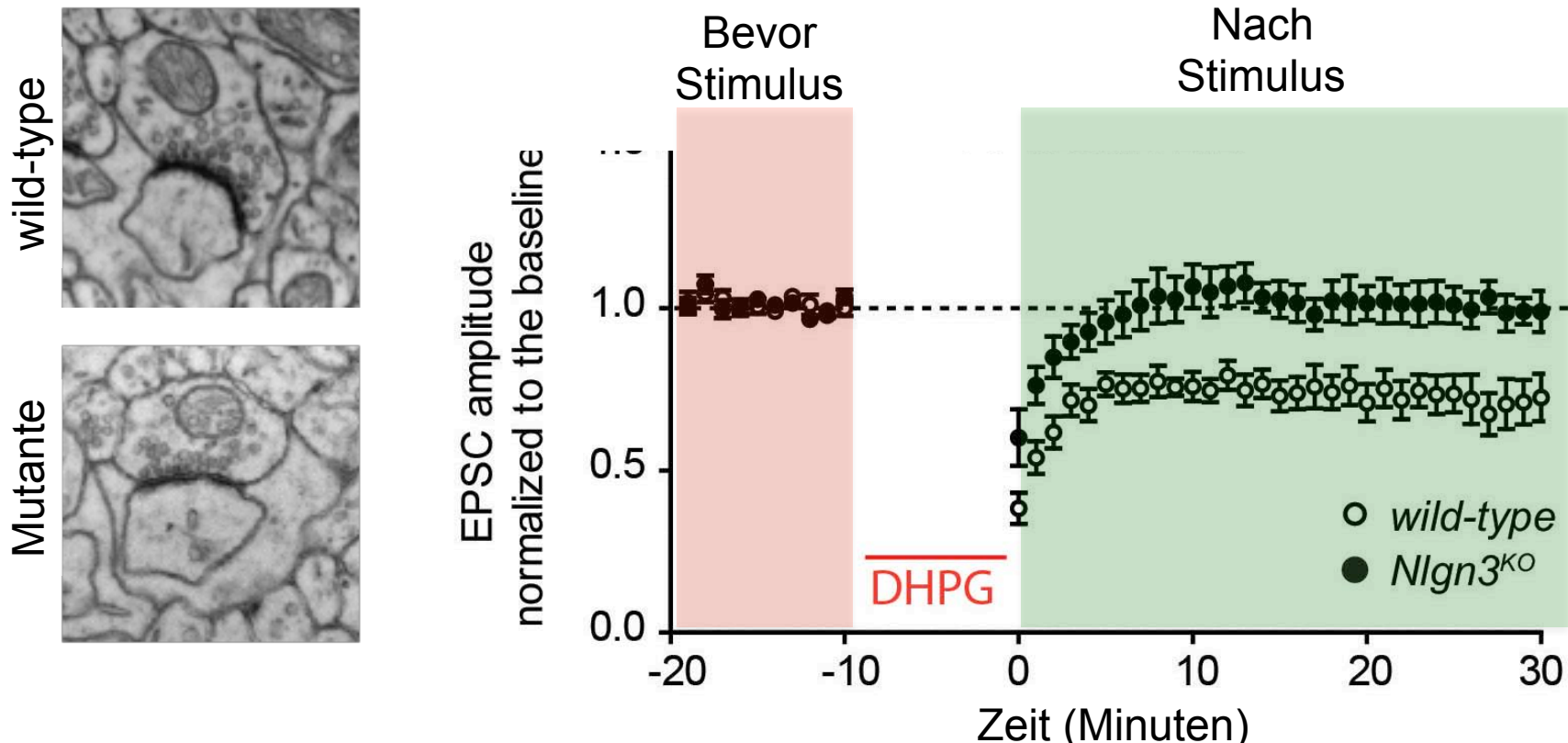
Im Kleinhirn der Maus ist Neurologin-3 Protein an Parallel Faser Synapses lokalisiert



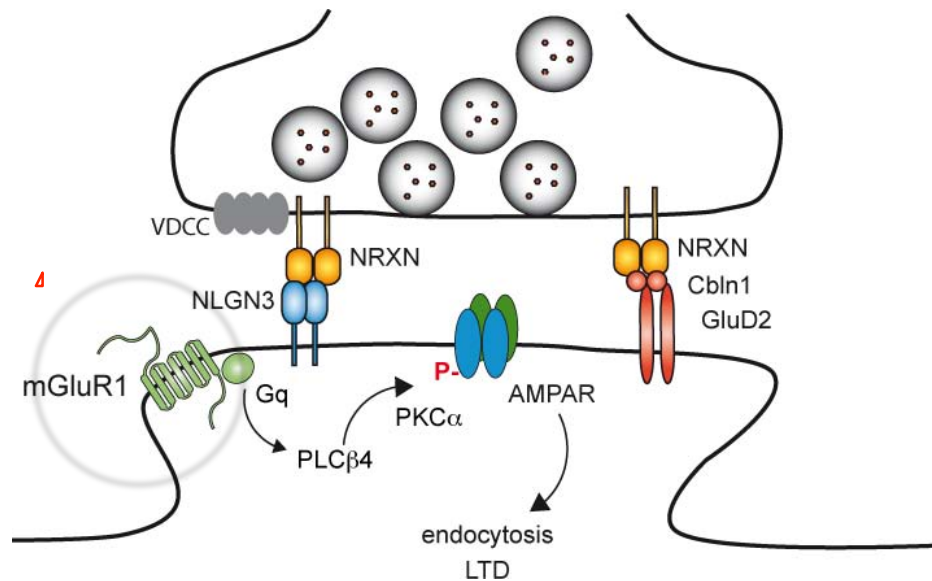
# Synaptische Plastizität der Parallelfasern ist gestört in einer Mausmutante mit Neuroligin-3 Gendefekt

Synaptische Plastizität ermöglicht eine langfristige Erhöhung  
oder Erniedrigung der synaptischen Funktion

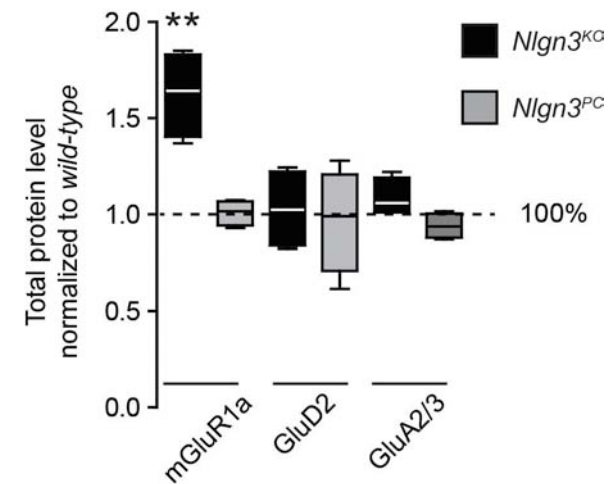
Diese dynamische Anpassung von Funktionen ist oft mit  
Lernprozessen assoziiert



# In Neuroligin-3 Mutanten Tieren ein Glutamat-Rezeptor erhöht



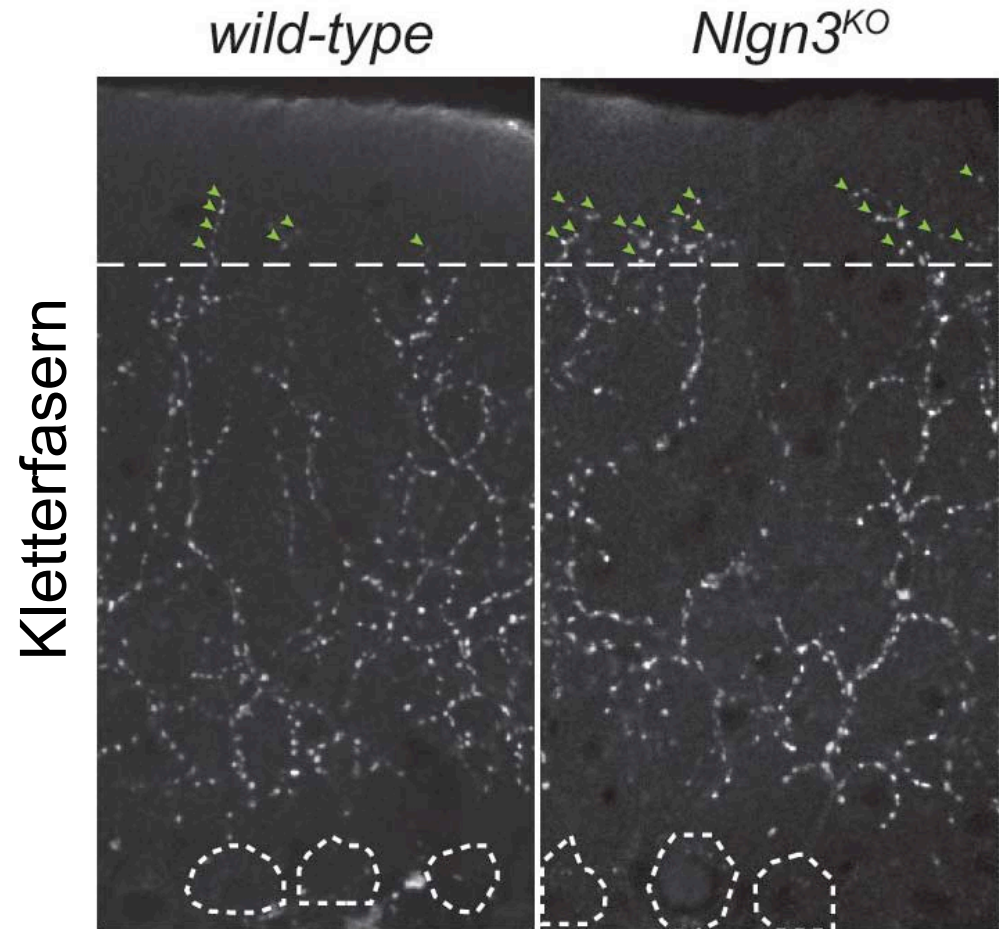
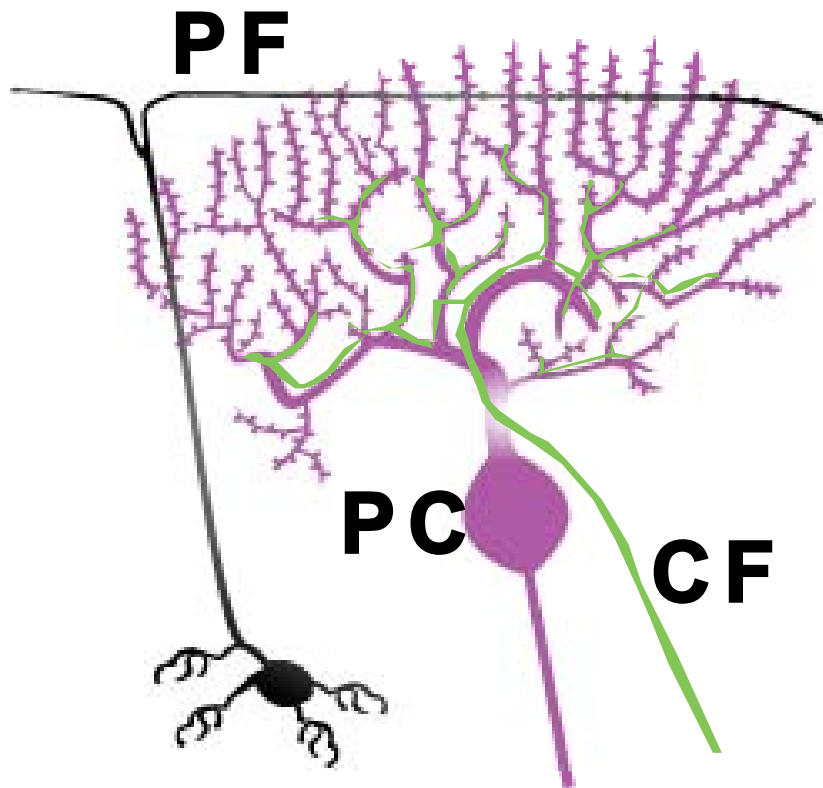
Proteinmenge im Vergleich zu Wild-typ



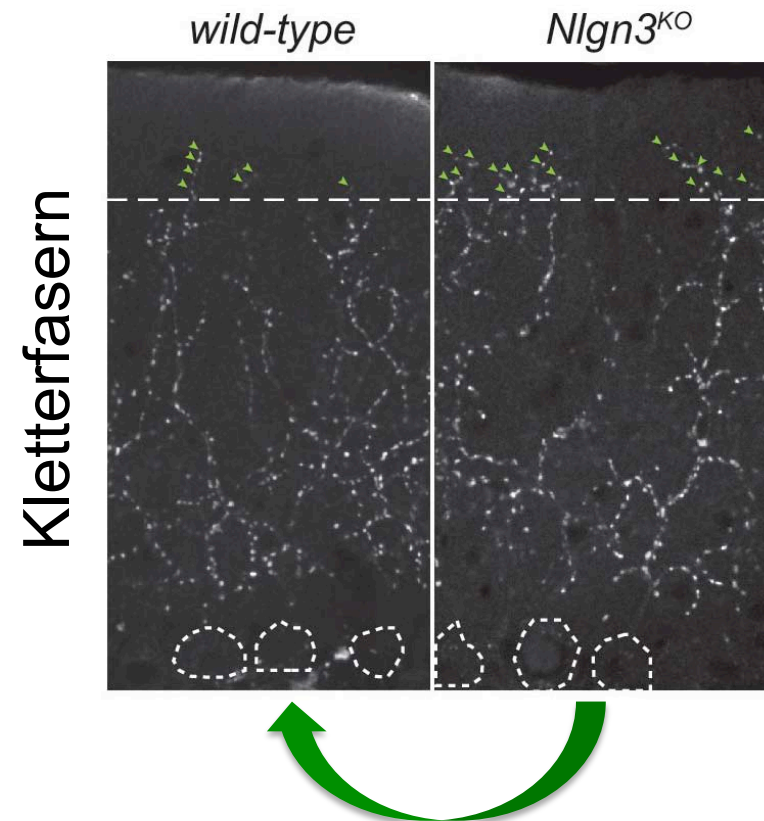
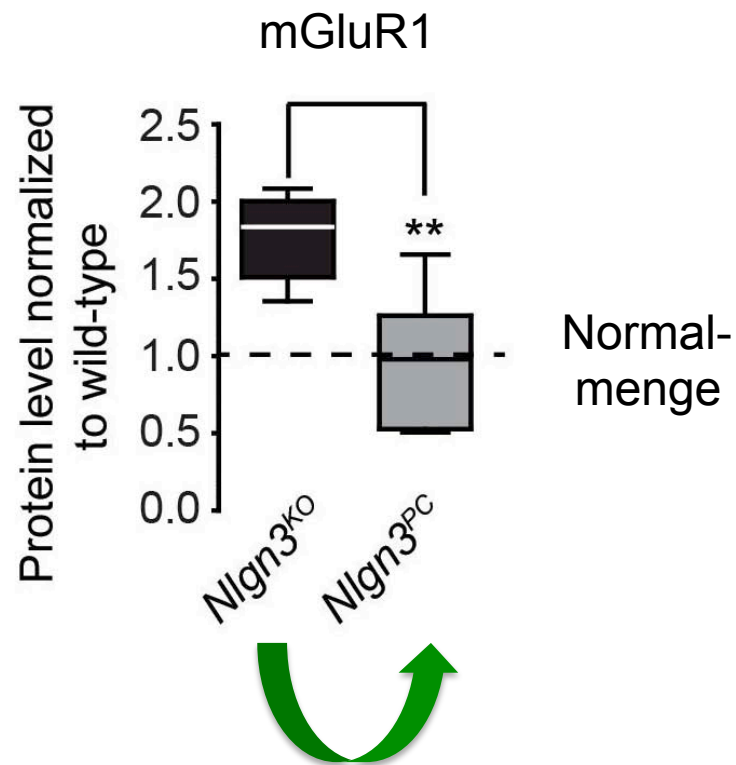
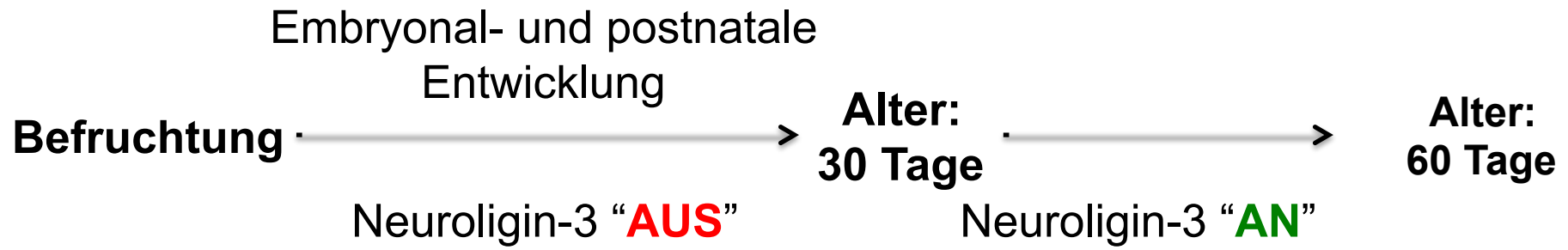
## mGluR1: Metabotroper Glutamat-Rezeptor 1

- Spielt eine wichtige Rolle in der synaptischen Plastizität
- Veränderungen in der Menge von synaptischen mGluRs führen zu gestörter synaptischer Übertragung und Plastizität

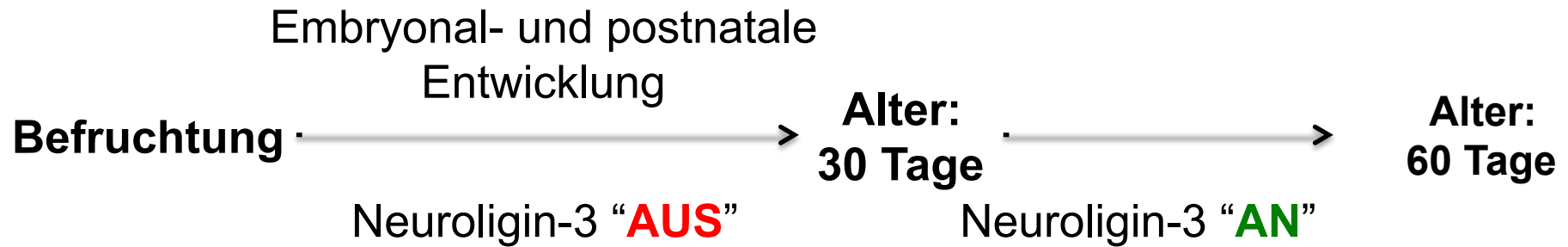
# In Neuroligin-3 Mutanten bilden Kletterfasern zu viele Synapsen aus



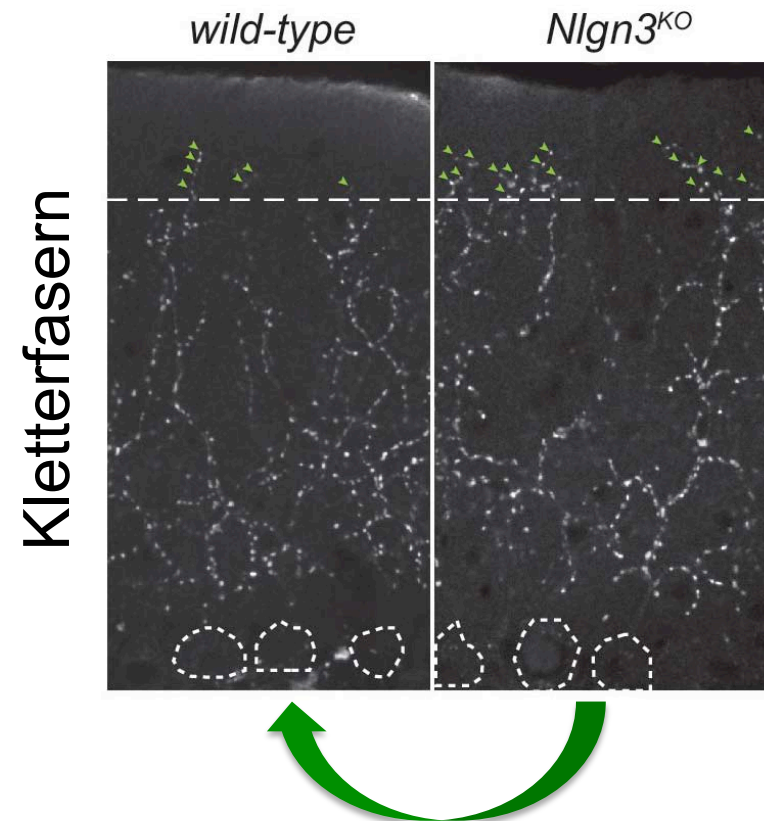
# Ein Schalter im Maus Neuroligin-3 Gen: Neuronale Veränderungen im ASS Modell sind reversibel



# Ein Schalter im Maus Neuroligin-3 Gen: Neuronale Veränderungen im ASS Modell sind reversibel



Wenn Neuroligin-3 Expression nach Abschluss der Hirnentwicklung wieder angeschaltet wird, erniedrigt sich die Menge von mGluR1, und überschüssige Synapsen werden entfernt.

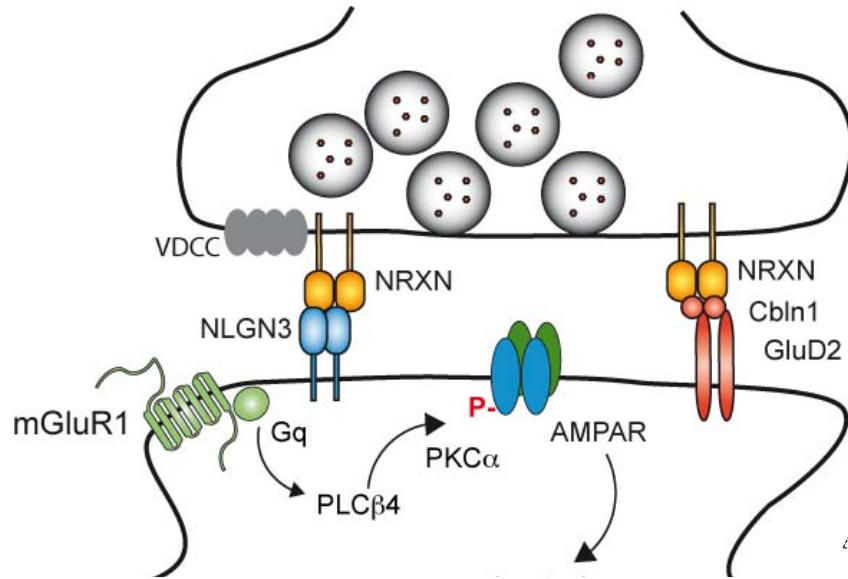


## Zusammenfassung

---

- Mausmodelle ermöglichen es, die Auswirkungen von genetischen Veränderungen zu erproben, welche im Menschen mit Autismus assoziiert
- In Mausmodelle können Verhaltensformen analysiert werden, welche parallelen zu Symptomen im Menschen aufweisen
- In einem Mausmodell, welches Mutationen im Neuroligin-3 Gen nachstellt, konnte eine Veränderung in der synaptischen Plastizität und eine Ausbildung von überschüssigen Synapsen identifiziert werden
- Diese Veränderungen, die während der Hirnentwicklung entstehen, sind reversibel, selbst wenn die Hirnentwicklung abgeschlossen ist

# mGluR1 als Ansatzpunkt für Behandlungsversuche



- Inhibitoren von mGluR1 sollten synaptische Funktion und Netzwerke normalisieren
- Diese Hypothese wird nun im Mausmodell getestet



**Stéphane Baudouin**  
**Laetitia Hatstatt**

**Kaspar Vogt**  
**Julien Gaudias**  
**Stefan Gerharz**

**Kenji Tanaka (Keio, Japan)**  
**René Hen (Columbia, USA)**  
**Chris De Zeeuw (Erasmus, NL)**

**Will Spooren (Roche)**

