

Neues Autismus-Gen charakterisiert:

## Verhaltensauffälligkeiten und synaptische Fehlregulation im Mausmodell

Störungen an synaptischen Kontaktstellen im zentralen Nervensystem werden vermehrt für die Entwicklung von Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis verantwortlich gemacht. Darauf deuten nun auch Versuche an genetisch veränderten Mäusen hin, denen das synaptische Protein ProSAP1/Shank2 fehlt. Unregelmäßigkeiten an der so genannten glutamatergen Synapse spielen offenbar eine Schlüsselrolle. Diese Erkenntnis könnte ein wichtiger Baustein für eine künftige Autismus-Therapie sein.

Foto: Eberhardt/Kiz



Die beteiligten Forscher vom Ulmer Institut für Anatomie und Zellbiologie: Prof. Tobias Böckers, Andreas Grabrucker, Patrick Udvardi, Jürgen Bockmann, Dr. Michael Schmeißer (obere Reihe v. l. n. r.) sowie Elody Ey (Paris) und Anna Lena Jansen (untere Reihe v. l. n. r.)

Eine internationale Gruppe um die Ulmer Forscher Professor Tobias Böckers und Dr. Michael Schmeißer hat eine entsprechende Studie auf der Webseite des hochrenommierten Journals „Nature“ veröffentlicht. An dem Fachbeitrag „Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking ProSAP1/Shank2“ sind Wissenschaftler verschiedener bedeutender Einrichtungen wie dem Pariser Institut Pasteur und der Berliner Charité-Universitätsmedizin beteiligt.

Unter dem Begriff „Autismus“ werden verschiedene neuronale Entwicklungsstörungen zusammengefasst, die sich durch soziale und kommunikative Verhaltensauffälligkeiten sowie stereotype Handlungen äußern. Bekanntlich kommunizieren Nervenzellen per Signalübertragung an Kontaktstellen (Synapsen) miteinander. Diese Kommunikation wird durch Gerüstproteine wie ProSAP1/Shank2 stabilisiert, die so einen Beitrag zum Funktionsgefüge erregender Synapsen leisten. Um die Rolle von ProSAP1/Shank2 an

der Synapse und letztlich bei der Entstehung von Autismus zu verstehen, haben die Forscher Mäuse genetisch modifiziert und ProSAP1/Shank2 ausgeschaltet. Die Wahl dieses Proteins ist nicht ganz zufällig: Im Vorfeld der aktuellen Studie hatten einige der beteiligten Wissenschaftler gezeigt, dass Mutationen im ProSAP1/Shank2-Gen beim Menschen zu Autismus führen können.

Auch im Mausmodell hat das Fehlen von ProSAP1/Shank2 sichtbare Auswirkungen: Tiere mit der Gen-Mutation sind hyperaktiv und zeigen sich immer wiederholende Handlungen – etwa bei der Fellpflege. In Verhaltensexperimenten werden zudem Auffälligkeiten in der sozialen und kommunikativen Interaktion deutlich.

Auch in den Gehirnen der Mäuse fanden die Forscher Änderungen: „Die Dichte dendritischer Dornen, an denen die vorgeschalteten Nervenzellen synaptische Kontakte bilden, ist wesentlich geringer als beim Wildtyp. Elektrophysiologische Messungen zeigen

eine auffällig veränderte Signalübertragung“, sagt Tobias Böckers, Direktor des Ulmer Instituts für Anatomie und Zellbiologie.

Ist ProSAP1/Shank2 ausgeschaltet, wird das verwandte Gerüstprotein ProSAP2/Shank3 vermehrt an der Synapse gebildet. Diese Substitution haben die Forscher anhand der genetisch veränderten Tiere nachgewiesen. Gleichzeitig beschreiben sie eine Zunahme sogenannter ionotroper Glutamaterezeptoren. Glutamat ist ein erregender Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Als wohl wichtigstes Ergebnis untermauert der aktuelle Fachbeitrag die bedeutende Rolle des glutamatergen Systems bei Autismus: „Die molekulare Proteinzusammensetzung an glutamatergen Synapsen ist in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlich stark gestört. Das Ausmaß der Unregelmäßigkeiten hängt auch vom Entwicklungsstand der Tiere ab“, erläutert Michael Schmeißer. Bei den genetisch modifizierten Mäusen liege

## Autismus-Forschung in Ulm

Das Ulmer Institut für Anatomie und Zellbiologie hat sich zu einem wichtigen Standort der Autismus-Forschung entwickelt. Experten für genetische Ursachen der Entwicklungsstörung sind Professor Tobias Böckers und seine Arbeitsgruppe eher durch Zufall geworden. Die Wissenschaftler haben nämlich zu Eiweißen an synaptischen Kontakten geforscht, die nunmehr mit Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis assoziiert werden. „Vor etwa fünf Jahren haben Genetiker die Hypothese aufgestellt, dass Mutationen in synaptischen Proteinen autistische Störungen verursachen können“, erinnert sich Böckers. So hätten die in Ulm erforschten Eiweiße an Bedeutung gewonnen, aus Grundlagenforschung sei klinische-translazionale Forschung geworden. In diesem Zusammenhang ist eine intensive Zusammenarbeit mit international renommierten Wissenschaftlern, allen voran Professor Thomas Bourgeron vom Pariser Institut Pasteur, entstanden. In einer kürzlich im Online-Journal Public Library of Science – Genetics (PLoS) erschienenen Studie haben die Forscher den Zusammenhang zwischen gestörter Nervenzell-Kommunikation und Autismus erhärtet: Auslöser für die Kommunikations-Störung können Mutationen im sogenannten ProSAP1/Shank2-Gen sein. Dieses Gen kodiert ein synaptisches Pro-

tein und ist somit für die Vernetzung von Nervenzellen mitverantwortlich. In neuronalen Zellkulturen haben die Wissenschaftler gezeigt, dass Mutationen im ProSAP1/Shank2-Gen eine reduzierte Synapsen-Zahl mit sich bringen und somit die Signalübertragung zwischen Nervenzellen gestört ist. Autistische Erkrankungen können die Folge sein.

Seit April geht die erfolgreiche internationale Zusammenarbeit in der Autismus-Forschung auch im Projekt „European Autism Interventions – A Multicentre Study for Developing New Medications“ (EU-AIMS) auf. Dahinter verbirgt sich eine der größten Kooperationen von Wissenschaft und Industrie. In den kommenden fünf Jahren werden die Forscher im Konsortium mit insgesamt 29 Millionen Euro unterstützt. Ziel von EU-AIMS ist die Entwicklung neuer Therapieansätze bei Autismus. Außerdem sollen Forschungszentren für klinische Studien in ganz Europa eingerichtet und vernetzt werden. Eine interaktive Plattform wird Wissenschaftlern, Ärzten und Autismus-Patienten den Austausch erleichtern. Die Federführung haben das Londoner King's College und der Pharmakonzern Roche.

EU-AIMS wird unter anderem von der „Innovative Medicine Initiative“ (IMI), der Europäischen Union sowie Patienten- und Pharmaorganisationen finanziert. ■ ab

anscheinend ein molekularer Reifungsdefekt der Synapse vor. Eines Tages könnte die „Reparatur“ dieses Defekts eventuell Grundlage einer Autismus-Therapie sein. Eine weitere wichtige Erkenntnis beruht auf dem Vergleich der genetisch modifizierten Tiere mit einer zweiten Gruppe Mäuse, denen ProSAP2/Shank3 fehlt. Dieses Protein wird ebenfalls mit Autismus assoziiert. Offenbar erfüllen ProSAP1/Shank2 und ProSAP2/Shank3 an erregenden Synapsen verschiedene, in Wechselwirkung stehende Funktionen. Das gilt vor allem im Zusammenhang mit dem glutamatergen System. „Die unterschiedlichen Funktionen der Proteine sollten künftig weiter untersucht und gegebenenfalls bei der Entwicklung einer individualisierten Autismus-Behandlung berücksichtigt werden“, so Tobias Böckers.

Es gelte, wirksame Therapien auf die zugrunde liegende synaptische Störung abzustimmen.

Die Forscher vom Institut für Anatomie und Zellbiologie sind bei der aktuellen Studie insbesondere von der International Graduate School in Molecular Medicine Ulm, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und von der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm unterstützt worden.

Besonders mit den ebenfalls am Fachbeitrag beteiligten Wissenschaftlern um Professor Thomas Bourgeron vom Pariser Institut Pasteur, Professor Dietmar Schmitz (Charité-Universitätsmedizin, Berlin) und Professor Eckart Gundelfinger vom Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg, unterhalten die Ulmer seit Jahren einen fruchtbaren wissenschaftlichen Austausch. ■ ab