

## Fehlen des Transmembranproteins PIANP ist mit Verhaltensauffälligkeiten verknüpft, die Autismus-Spektrum-Störungen ähneln

### **Mechanismus schließt Signalübertragung über den GABA<sub>B</sub>-Rezeptorkomplex ein**

Wissenschaftler der Dermatologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) haben in PIANP einen Faktor entdeckt, der eine Rolle bei Autismus-Spektrum-Störungen spielen könnte. PIANP ist ein vor 9 Jahren von der Arbeitsgruppe identifiziertes, bisher wenig verstandenes Typ-1-Transmembranprotein, das vor allem im Zentralnervensystem exprimiert wird.

Die Arbeit, die in Kooperation mit Wissenschaftlern des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit sowie der Universitätsmedizin Greifswald, des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Universität Basel entstanden ist, wurde im hochrangigen wissenschaftlichen Journal *Molecular Psychiatry* (Nature Research) publiziert.

Eine Fallbeschreibung eines Jungen aus Saudi-Arabien, die 2017 ebenfalls in *Molecular Psychiatry* publiziert wurde, gab bereits einen ersten Anhaltspunkt, dass PIANP eine Rolle bei neuronalen Entwicklungsstörungen spielen könnte. Der Junge wies einen vollständigen Funktionsverlust des PIANP Gens auf. Dies ging mit einer ausgeprägten, globalen Entwicklungsverzögerung einher. Diese Hypothese wird von der aktuellen Arbeit der Mannheimer Wissenschaftler unter der Leitung von Professor Dr. Cyrill Géraud unterstützt. Anhand eines präklinischen Mausmodells konnten sie zeigen, dass die Abwesenheit des PIANP-Gens, das zwischen Mensch und Maus hoch konserviert ist, ebenfalls mit dem Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten assoziiert ist.

Es zeigte sich, dass Mäuse, denen das Gen fehlt, Veränderungen im Angstverhalten, im räumlichen Lernvermögen sowie im Sozialverhalten aufwiesen. Die Tiere zeigten ein deutlich geringeres Interesse an der Interaktion mit anderen Mäusen und verstärkt repetitive Verhaltensweisen. Diese Auffälligkeiten werden als charakteristische Merkmale der Störungen, die dem Autismus-Spektrum zuzuordnen sind, angesehen.

PIANP ist erst kürzlich als Bestandteil des GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Komplexes identifiziert worden. GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist ein Botenstoff des zentralen Nervensystems. Dass die Signalübertragung über GABA an einer Vielzahl von Erkrankungen des Nervensystems beteiligt ist, ist bekannt. Allerdings gab es bisher eher wenige und teils widersprüchliche Hinweise, wie dieser Signalweg an der Entwicklung von Autismus-Spektrum-Störungen bedeutend beteiligt ist.

Die biologische Charakterisierung des Gens im präklinischen Modell ergab nun, dass die Funktion von PIANP mit der Signalübertragung über GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren verknüpft ist und dessen Abwesenheit in einer veränderten Zusammensetzung von Nervenzellen im Hippocampus und Kleinhirn resultiert, die auch beim Menschen mit Autismus-Spektrum-Störungen assoziiert ist.

Konkret konnten die Wissenschaftler nachweisen, dass PIANP die Größe und Zusammensetzung der Nervenzellen des Kleinhirns und des Hippocampus verändert, einschließlich einer Verringerung von Purkinje-Zellen, den größten Nervenzellen der Kleinhirnrinde. Purkinje-Zellen haben sich in den letzten Jahren als sehr bedeutend für Autismus-Spektrum-Störungen herausgestellt. Zudem konnte

erstmals gezeigt werden, dass die durch den GABA<sub>B</sub>-Rezeptor vermittelte Hemmung der Glutamat-Freisetzung bei Abwesenheit von PIANP beeinträchtigt ist, ebenso wie die Genexpression in verschiedenen Hirnregionen.

„Unsere aktuelle Arbeit identifiziert damit nicht nur ein neues Kandidatengen für neuronale Entwicklungsstörungen, das insbesondere für weitere Untersuchungen von Autismus-Spektrum-Störungen von Interesse sein wird“, betont Professor Géraud. „Sie verbessert auch das Verständnis dafür, wie Signalübertragung mittels GABA moduliert werden kann.“

### **Publikation**

*Pianp deficiency links GABA<sub>B</sub> receptor signaling and hippocampal and cerebellar neuronal cell composition to autism-like behavior.*

Winkler, M., Biswas, S., Berger, S.M., Kuchler, M., Preisendörfer, L., Choo, M., Früh, S., Rem, P.D., Enkel, T., Arnold, B., Komljenovic, D., Sticht C., Goerdts S., Bettler B., von Bohlen und Halbach O., Bartsch D., Géraud C.

Mol. Psychiatry. (2019).

DOI: [10.1038/s41380-019-0519-9](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0519-9)