

Poster P.09.52

NLG3 SHAPES EXCITATION/INHIBITION RATIO IN NEURONAL CIRCUITS OF ASD MURINE MODELS: IMPLICATIONS OF THE CA2 HIPPOCAMPAL CIRCUIT IN SOCIAL DEFICITS

Griguoli M.^[1], Petrini E.^[2], Modi B.^[1], Pimpinella D.^[1], Pazienti A.^[1], Barberis A.*^[2], Cherubini E.^[1]

^[1]EBRI ~ Rome ~ Italy, ^[2]Italian Institute of Technology ~ Genova ~ Italy

Autism Spectrum Disorders (ASDs) comprise a heterogeneous group of neuro-developmental abnormalities with strong genetic component, characterized by impaired social interactions and stereotyped behaviors. A subset of ASDs is associated with alterations of genes involved in synaptic function. Among these are mutations/deletions of genes encoding for neuroligins (NLGs), postsynaptic adhesion molecules that interact with the presynaptic partners neuroligins to bridge the pre and postsynaptic elements. Here we study the role of synaptic dysfunctions in NLG3 KO and NLG3R451C KI mice, two animal models of autism exhibiting deficits in social behavior reminiscent of those found in ASDs. First, in vivo recordings from NLG3 KO anesthetized animals revealed a selective impairment of spike related slow wave activity in the CA2, a hippocampal area which has emerged as a central structure for social memory processing. In addition, theta and gamma frequencies in both CA2 and CA3 hippocampal regions were reduced. These network effects were associated with increased neuronal excitability of CA2 hippocampal area. Ex vivo recordings from CA2 principal cells unveiled an imbalance of excitation and inhibition in this area accompanied by the reduction of perisomatic inhibition mediated by CCK GABAergic interneurons. Second, we studied the excitatory and inhibitory synaptic function in cultures from NL3R451C KI mice following the delivery of a chemical plasticity-inducing protocol known to induce potentiation of inhibitory synapses (iLTP). iLTP induction in wild-type (WT) neurons determined the increase of gephyrin along with the accumulation and immobilization of GABAAR at synapses. In addition, the iLTP expression led to the immobilization of NL3 at GABAergic synapses. On the contrary, in neurons from NL3R451C KI mice, the synaptic abundance of gephyrin and GABAARs were indistinguishable from control neurons. In line with this, in KI neurons the higher lateral diffusion of GABAAR and NL3R451C at inhibitory synapses observed in basal conditions persisted after the chemical stimulation. In a parallel set of data, we found that the chemical protocol induced depression of excitatory synapses (LTD) in WT but not in NL3R451C KI neurons. Overall, these data indicate that NLG3 is an important “molecular hub” for the regulation of the excitation-to-inhibition ratio that may contribute for the deficits in social memory reminiscent of those observed in autistic patients.

La neuroligina 3 controlla l'equilibrio tra eccitazione e inibizione nei circuiti neuronali: coinvolgimento della regione ippocampale CA2 nei deficit sociali osservati in modelli murini di disordini dello spettro autistico.

I disordini dello spettro autistico (ASD) comprendono una serie di anomalie del neurosviluppo con una forte componente genetica i cui sintomi includono alterazioni nelle interazioni sociali e comportamenti stereotipati. Un sottogruppo ASD è caratterizzato da alterazioni a carico di geni che codificano per le proteine sinaptiche. In particolare, sono state osservate mutazioni o delezioni nei geni delle proteine postsinaptiche neuroligine (NLG), che interagendo con le proteine presinaptiche neuroligine fanno da ponte tra l'elemento presinaptico e quello postsinaptico. In questo studio sono stati analizzati due modelli murini di ASD che non hanno la NLG3 (NLG3KO) o hanno una forma mutata della stessa (NLG3KI) e che presentano alterazioni nel comportamento sociale simili a quelli osservati nei pazienti affetti da ASD.

Registrazioni elettrofisiologiche da una regione dell'ippocampo coinvolta nella formazione della memoria sociale, ovvero la capacità di riconoscere un individuo familiare, hanno evidenziato delle alterazioni dell'attività neuronale e difetti nella trasmissione sinaptica eccitatoria e inibitoria nei topi NLG3KO, che potrebbero essere responsabili delle alterazioni nel loro comportamento sociale. Inoltre lo studio dettagliato dell'attività sinaptica nei topi NLG3KI ha evidenziato alterazioni nel movimento dei recettori all'interno delle sinapsi inibitorie e un alterata plasticità a livello delle sinapsi eccitatorie. La mancanza della NLG3 o la presenza di una sua forma mutata può quindi alterare l'equilibrio tra eccitazione e inibizione, fondamentale per il corretto funzionamento dei circuiti neuronali che sono alla base delle funzioni cognitive complesse. Queste evidenze aiuteranno a trovare nuovi target molecolari per interventi terapeutici, che mirino a ripristinare il corretto equilibrio tra inibizione ed eccitazione nei circuiti neuronali in ASD.

Hitti FL, Siegelbaum SA (2014) The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature* 508:88-92.

Modi B et al. (2019) Possible Implication of the CA2 Hippocampal Circuit in Social Cognition Deficits Observed in the Neuroligin 3 Knock-Out Mouse, a Non-Syndromic Animal Model of Autism. *Front Psychiatry*. 2019 Jul 19;10:513. doi: 10.3389/fpsy.2019.00513. eCollection 2019.

Radyushkin K et al. (2009) Neuroligin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit. *Genes Brain Behav* 8:416-425.

Stevenson EL, Caldwell HK (2014) Lesions to the CA2 region of the hippocampus impair social memory in mice. *Eur J Neurosci* 40:3294-3301.

Sudhof TC (2008) Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 455:903-911.

Zoghbi HY, Bear MF (2012) Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4(3). pii: a009886. doi: 10.1101/cshperspect.a009886.

Disordini dello spettro autistico

Coordinator: Enrico Cherubini

Partner: Andrea Barberis

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2017

Telethon Project (nr):

GGP16083

Disease Name:

Autism Spectrum Disorders

Keywords:

CA2 hippocampal region, GABAA receptor lateral diffusion, iLTP