

Poster P.09.62

SPOTLIGHT ON LATERAL HABENULA (LHB) FUNCTION IN TETRASPANIN7 (TSPAN7) KNOCK-OUT MICE

Murru L.^[1], Ponzoni L.^[2], Longatti A.^[1], Sala M.^[3], Passafaro M.^[3]

^[1]CNR Institute of Neuroscience ~ Milano ~ Italy, ^[2]Fondazione Zardi Gori ~ Milano ~ Italy, ^[3]~ Italy

Mutations in many genes have been linked to increased risk of developing Intellectual disability (ID) and autism spectrum disorders (ASD) so far, including Tm4sf2 that encodes for tetraspanin7 (TSPAN7) protein (Zemni R. et al. 2000; Piton A. et al 2011). Often, ID and ASD share clinical and genetic components resulting in high comorbidity. In line with these observations, patients displaying mutated tm4sf2 gene has been diagnosed for ID and ASD (Zemni R. et al. 2000; Piton A. et al 2011). We previously demonstrated defects in hippocampal function and related behaviors in Tm4sf2 knock-out (Tm4sf2-/y) mice (Bassani S. et al 2012; Murru L. et al. 2017).

Recently, the lateral habenula (LHb) has emerged as master regulator of several brain areas, such as the limbic system and monoaminergic nuclei, known to regulate behaviors that are impaired in neuropsychiatric disorders, including behavioral flexibility and sociability.

For these reasons, the aim of the project is to unravel a possible link between ASD-like behaviors and lateral habenula (LHb) function in Tm4sf2-/y mice.

In preliminary results, Tm4sf2-/y mice showed a minor sociability, increased self-grooming, altered marble burying, decreased sucrose preference and increased depressive-like state. Moreover, functional experiments showed a strong hypo-excitability, an aberrant neuronal firing pattern and altered potassium and sodium conductances in LHb neurons of Tm4sf2-/y mice.

With our data, we suggest that an altered LHb activity could be causative for aberrant behavioral phenotypes common with ASD.

Funzionalità della Lateral Habenula (LHb) negli animali knock-out per tetraspanin7 (TSPAN7)

Mutazioni in diversi geni sono state associate a un aumentato rischio di sviluppare disabilità intellettive (ID) e disordini dello spettro autistico (ASD), che includono anche quelle a carico di tm4sf2 che codifica per la proteina tetraspanin7 (TSPAN7) (Zemni R. et al. 2000; Piton A. et al 2011). Spesso, ID e ASD condividono componenti genetiche e cliniche risultando in un'alta comorbilità. In linea con queste osservazioni, i pazienti che posseggono il gene tm4sf2 mutato sono stati diagnosticati per ID e ASD (Zemni R. et al. 2000; Piton A. et al 2011). Precedentemente il nostro gruppo ha dimostrato difetti nella funzionalità ippocampale e nei comportamenti associati all'ippocampo nei topi tm4sf2 knock out (Tm4sf2-/y) (Bassani S. et al 2012; Murru L. et al. 2017).

Recentemente, la Lateral habenula (LHb) è emersa come principale regolatore di alcune aree del cervello, come il Sistema limbico e I nuclei monoamminergici, conosciuti per regolare alcuni comportamenti alterati nei disturbi neuropsichiatrici, includendo la sociabilità e la flessibilità comportamentale.

Per queste ragioni, l'obiettivo del progetto è svelare un possibile collegamento tra ASD e funzionalità della LHb nei topi Tm4sf2-/y.

Dati preliminari hanno mostrato una minore socievolezza, un aumento dei comportamenti ripetitivi, un'accentuata anhedonia e un aumentato comportamento simil-depressivo sui topi Tm4sf2-/y. Inoltre, esperimenti funzionali hanno mostrato una forte ipoeccitabilità, un aberrante attività neuronale e conduttanze del sodio e del potassio alterate nei neuroni della LHb degli animali Tm4sf2-/y.

Con I nostril dati, noi suggeriamo che un'alterata attività della LHb potrebbe essere causa per I

fenotipi comportamentali riscontrati nei disordini dello spettro autistico.

1) Zemni R, Bienvenu T, Vinet MC, Sefiani A, Carrie A, Billuart P, McDonell N, Couvert P, Francis F, Chafey P, et al. 2000. A new gene involved in X-linked mental retardation identified by analysis of an X;2 balanced translocation. *Nat Genet.* 24:167–170.

2) Piton A, Gauthier J, Hamdan FF, Lafreniere RG, Yang Y, Henrion E, Laurent S, Noreau A, Thibodeau P, Karemera L, et al. 2011. Systematic resequencing of X-chromosome synaptic genes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 16:867–880.

3) Bassani S, Cingolani LA, Valnegri P, Folci A, Zapata J, Gianfelice A, Sala C, Goda Y, Passafaro M. 2012. The X-linked intellectual disability protein TSPAN7 regulates excitatory synapse development and AMPAR trafficking. *Neuron.* 73:1143–1158.

4) Murru L, Vezzoli E, Longatti A, Ponzoni L, Falqui A, Folci A, Moretto E, Bianchi V, Braidà D, Sala M, D'Adamo P, Bassani S, Francolini M, Passafaro M. Pharmacological Modulation of AMPAR Rescues Intellectual Disability-Like Phenotype in Tm4sf2-/y Mice. *Cereb Cortex.* 2017 Nov 1;27(11):5369-5384. doi: 10.1093/cercor/bhx221.

Disabilità intellettiva

Coordinator: Maria Passafaro

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2018

Telethon Project (nr):

GGP17283

Disease Name:

X-linked Intellectual Disability

Keywords:

Lateral habenula, autism spectrum disorder, ion channels