



‘Valproïnezuur geeft een tienmaal hoger risico’

Poot gebruikt bij zijn onderzoek zowel humane neurale stamcellen als zebrafissen. ‘Die stamcellen zijn een goed model, omdat autisme vaak samengaat met een te snelle hersengroei, en daarmee een vergroot hoofd, kort na de geboorte. En dat hangt weer samen met een overschot aan neurale stamcellen. Met behulp van CRISPR-Cas maak ik nu mutaties in chromatin modifier-genen die bij autisme betrokken zijn. We gaan dan bestuderen hoe snel de mutante stamcellen groeien en hoe goed ze kunnen differentiëren tot neuronen. Ook kijken we naar het genexpressieprofiel, het chromatine en naar welke signaaltransductiepaden aanstaan.’

De beperking van het onderzoek met de neurale stamcellen is dat je niet het effect van de mutaties op het gehele brein ziet. En dus betreft Poot ook zebrafissen bij zijn onderzoek. ‘De jonge visjes zijn doorzichtig, dus je ziet precies wat er gebeurt bij de hersenontwikkeling en je kunt de ontwikkeling van de verschillende celtypes live volgen.’

Epilepsie medicijn

Poot kijkt onder meer naar vissen die zich tijdens hun vroege ontwikkeling zijn blootgesteld aan het epilepsie medicijn valproïnezuur. ‘Daarvan is sinds kort bekend dat gebruik tijdens de zwangerschap een tienmaal hogere kans geeft op een autistisch kind’, vertelt Poot. ‘Dat is misschien niet toevallig; valproïnezuur is een chemische chromatin modifier.’ En inderdaad, de eerste resultaten wijzen uit dat de vissen die deze stof hebben binnengekregen een groter hoofd krijgen en gedragsafwijkingen laten zien, zoals een verminderd onderling contact, die misschien kunnen worden gezien als gerelateerd aan autisme. Hoewel Poot al drie jaar bezig is met zijn autismeonderzoek, begint het volgens hem dankzij de subsidie van het NWO nu pas een beetje te lopen. Hij lacht: ‘Er is nog zoveel te doen; ik ben hiermee zoet tot aan mijn pensioen!’ ●

Autisme gelinkt aan chromatine

De oorzaak van autisme is grotendeels een mysterie. Chromatin modifiers lijken een grote rol te spelen, ontdekte Raymond Poot, een van de weinige onderzoekers in Nederland die zich hiermee bezighoudt.

‘**G**ek genoeg is autisme-onderzoek sterk ondergefinancierd in Europa; we geven per jaar drie kwartjes uit aan onderzoek per autismepatiënt en € 300 per kankerpatiënt’, zegt biochemicus Raymond Poot van het Erasmus MC. Poot is een van de weinige moleculaire autismeonderzoekers in Nederland. Zijn eigen departement sponsort zijn studies en daarnaast krijgt hij een enkele subsidie van het Nederlandse onderzoeksinstituut NWO. En dat terwijl autisme de maatschappij veel geld kost: volgens Engels onderzoek is autisme de duurste medische aandoening in de westerse landen.

Ruim 170.000 Nederlanders hebben een autismespectrumstoornis. Hun brein werkt anders en dat geeft moeilijkheden bij communicatie, sociaal contact en het gehele

denken en doen. Veel van hen hebben geregeld zorg en behandeling nodig, sommigen kunnen niet werken.

Autismegenen

Sinds een jaar of vijf is van een aantal genen bekend dat ze betrokken zijn bij autisme (in 80 % van de gevallen is de oorzaak genetisch). ‘Frappant is dat bijna de helft van die enkele tientallen autismegenen coderen voor *chromatin modifiers*, eiwitten die het chromatine waarin het DNA verpakt zit openen of sluiten of chemisch modificeren. Dat is veel, omdat chromatin modifier-genen maar zo’n 3 % van alle genen uitmaken’, vertelt Poot enthousiast. ‘Ook is bekend dat die eiwitten nodig zijn voor een goede cognitieve ontwikkeling van het kind. Maar waarom en wat er dan misgaat bij autisme is een mysterie. Dat vraagstuk intrigeert mij en probeer ik nu te onderzoeken.’