

# Een prikkelgevoelige muis met sociale gedragsproblemen



ARTIKEL



## LITERATUUR

- Bruining H, Matsui A, Oguro-Ando A, Kahn RS, Van 't Spijker HM, Akkermans G, Stiedl O, van Engeland H, Koopmans B, van Lith HA, Oppelaar H, Tieland L, Nonkes LJ, Yagi T, Kaneko R, Burbach JP, Yamamoto N, Kas MJ. Genetic mapping of social recognition reveals the involvement of *Pcdh9* in long-term recognition and sensorimotor development. *Biol Psychiatry* 2015; doi: 10.1016/j.biopsych.2015.01.017

## AUTEUR

**HILGO BRUINING**

E-mail: h.bruining@umcutrecht.nl

## Waarom dit onderzoek?

In het onderzoek naar de behandeling van kinderen met autisme is er steeds meer aandacht voor overgevoeligheid voor zintuiglijke prikkels. Dit zou mogelijk een fysiologisch en behandelbaar deel kunnen zijn van hun (sociale) gedragsproblemen.

## Onderzoeksvraag

Hoe hangen afwijkingen in sociale interactie samen met een gestoorde verwerking van zintuiglijke prikkels bij autisme gerelateerde aandoeningen?

## Hoe werd dit onderzocht?

Er werd gebruikgemaakt van diermodellen om zo op gecontroleerde wijze de samenhang tussen sociale cognitie en prikkelverwerking te kunnen onderzoeken. Eerst werden speciale muizenstammen getest op hun vermogen om bekende van onbekende soortgenoten te onderscheiden. Deze zogeheten chromosoom-substitutiestammen bestaan uit muizenlijnen die steeds één chromosoom van elkaar verschillen. Met het te onderzoeken gedrag als uitgangspunt werden de substitutiestammen net zo lang gekruist (mapping), tot duidelijk werd welk specifiek stukje DNA verantwoordelijk is voor de waargenomen gedragsverschillen. Vervolgens werd in dit stuk DNA een kandidaatgen geselecteerd, waarvan vervolgens een muizenmodel gekarakteriseerd werd op gedrag, hersenstructuur en functie.

## Belangrijkste resultaten

Door de mapping in de substitutiestammen ontdekten we in Utrecht een genvariatie die er voor zorgde dat muizen binnen 24 uur vergaten dat ze een soortgenoot eerder hadden ontmoet. Eerder was al een verband aangetoond tussen dit gen, protocadherine-9 (*Pcdh9*), en autisme, wat een aanwijzing was dat dit gen ook bij mensen essentieel is voor sociale cognitie en gedrag. Vervolgens onderzochten we in samenwerking met de Universiteit van Osaka een muizenstam waarbij het *Pcdh9*-gen specifiek is gemuteerd. Het bleek inderdaad dat deze muis duidelijk verminderde sociale herkenning bezat na 24 uur. Deze verstoring van sociale herkenning ging gepaard met afwijkende prikkelgevoeligheid bij verschillende testen, terwijl andere gedragstesten niet afwijkend bleken. Vervolgens bleek dat mutatie van *Pcdh9* leidde tot structurele en functionele verandering in zintuiglijke hersenschorsgebieden waar *Pcdh9* specifiek tot expressie komt.

## Consequenties voor de toekomst

Er zijn al honderden genen bekend die verband houden met autisme, maar nu hebben we een heel selectief model om het werkelijke biologische effect van behandelingen op sociaal gedrag en prikkelgevoeligheid te testen. Denk aan medicijnen die de prikkelverwerking reguleren zoals GABA-erge middelen, maar ook aan aanpassingen in de omgeving zoals prikkelreductie. Deze 'van-gedrag-tot-gen'-studie laat zien hoe genetische mapping bij muizen gebruikt kan worden om een brug tussen fysiologie en gedrag te slaan bij het onderzoek naar aan autisme verwante stoornissen.