

Transporterafwijkingen; een studie naar nieuwe mechanismen van schildklierhormoonresistentie met dramatische gevolgen.

Gepubliceerd: 29-08-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Ons project focust op de functie van deze transporters en de jodases in de dysregulatie van T3 waarden in patiënten met psychomotorische retardatie en afwijkende serum schildklierhormoonspiegels. De belangrijkste onderwerpen die bestudeerd zullen worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30085

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOP-R Studie (Thyroid hormone Origin of Psychomotor Retardation Study)

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

Psychomotorische retardatie; geestelijke en motorische handicap

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: NWO: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dejodase, Psychomotore retardatie, Schildklierhormoontransporter, Schildklierresistentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Serumwaarden van fT4, T3, rT3 en TSH, en de ratio's van deze.
2. Mutaties in schildkliergerelateerde kandidaatgenen (in ieder geval: MCT8, MCT10, OATP1C1, D2 en D3).
3. Gevolgen voor de functie van deze mutaties.

Secundaire uitkomstmaten

Wanneer meerdere familieleden een combinatie hebben van mentale retardatie en afwijkende schildklierhormoonwaarden, zal door middel van linkage analysis met chromosomale markers het gemuteerde gen getracht worden op te sporen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schildklierhormoon is belangrijk voor de ontwikkeling van de hersenen, zoals blijkt uit de ernstige afwijkingen bij onbehandelde foetale en neonatale hypothyreoïdie. In de hersenen zijn primair neuronen de cellen waar T3 zijn werking uitoefent. T3 wordt verkregen door deïodering middels type 2 dejodase (D2) van de buitenste ring van het prohormoon T4. Dit gebeurt in de aangrenzende astrocyten.

Zoals in alle T3-gevoelige cellen begint de werking van T3 door te binden met de kernreceptoren geassocieerd met T3 response elements in het promotorgebied. Dit resulteert in een veranderde transcriptie van deze genen. Om de werking van T3 ongedaan te maken, komt in neuronen type 3 dejodase (D3) tot expressie. Dit katalyseert de inactivatie van T3 tot T2 d.m.v. de dejodering van de buitenste ring. Een gezonde ontwikkeling van de hersenen vereist een gecoördineerde spatiotemporele expressie van de dejodases in de verschillende celtypen.

Transport van schildklierhormoon over de celwand wordt mogelijk gemaakt door transporters. De afgelopen jaren zijn verschillende schildklierhormoontransporters geïdentificeerd, zoals organic anion transporters (NTCP, OATPs), LAT and FAT. Echter, de meeste tonen een lage activiteit en specificiteit voor schildklierhormoon. Een duidelijke uitzondering is OATP1C1 die een sterke voorkeur heeft voor T4 en in de hersenen tot expressie komt.

Recent heeft ons laboratorium de monocarboxylaats transporter 8 (MCT8) geïdentificeerd als een actieve en specifieke schildklierhormoontransporter. De functie van dit gen, dat reeds in 1994 werd gekloneerd, is nu duidelijk gemaakt. Het is gelokaliseerd op het X chromosoom (Xq13.2) en bestaat uit 6 exonen.

Van alle MCTs vertoont MCT10 de meeste overeenkomst met MCT8. Studies hebben aangetoond dat MCT10 plasmamembraantransport van alleen aromatische aminozuren faciliteert. Echter, ons laboratorium heeft getoond dat er een snel schildklierhormoontransport is in cellen die getransfecteerd worden met MCT10, en voor T3 zelfs een grotere opname bestaat dan bij MCT8. MCT10 heeft een grotere spreiding in de weefsels dan MCT8, m.n. vertoont deze een hoge expressie in de placenta. Dit is erg belangrijk wanneer men bedenkt dat de foetus in de eerste helft van de zwangerschap wat betreft schildklierhormoon afhankelijk is van de moeder. Het is aannemelijk dat MCT10 een belangrijke rol speelt in de maternale-foetale transfer.

Ons laboratorium heeft recent 8 jongens onderzocht die leden aan ernstige psychomotore retardatie met o.a. hypotonie van de romp in combinatie met sterk verhoogde serum T3 waarden. In alle patiënten zijn er mutaties aangetoond in het MCT8-gen (3 deleties en 5 puntmutaties). Deze mutaties zijn fnuikend voor de functie van MCT8. Transfectie van cellen met dit gemuteerde MCT8 liet een complete inactivatie van schildklierhormoontransport zien. Er zijn nog 9 andere mutaties vastgesteld in verschillende families, waar de mannen een overeenkomstig fenotype hadden. Deze afwijking staat ook bekend als het Allan-Herndon-Dudley syndroom.

De neurologische afwijkingen die veroorzaakt worden door mutaties in het MCT8-gen zijn zeker zo dramatisch als die veroorzaakt worden door jodiumtekort (kretinisme) of onbehandelde congenitale hypothyreoïdie. Een hypothese is dat ook andere verstoringen van de lokale bioregulatie van schildklierhormoon in het centrale zenuwstelsel de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel negatief zullen beïnvloeden. Deze verstoringen kunnen het gevolg zijn van verminderde expressie van de andere transporters MCT10 en OATP1C1 of de dejodases D2 of D3. Totnutoe zijn er in deze genen geen mutaties bekend. De studies in de jongens met MCT8-mutaties laten zien dat deze niet opgemerkt worden in de TSH-screening voor congenitaal hypothyreoïdisme, hoewel in het bijzonder T3 en rT3 al sterk afwijkend kunnen zijn.

Doel van het onderzoek

Ons project focust op de functie van deze transporters en dejodases in de dysregulatie van T3 waarden in patiënten met psychomotore retardatie en

afwijkende serum schildklierhormoonspiegels.

De belangrijkste onderwerpen die bestudeerd zullen worden zijn:

1. Het bepalen van de mogelijke rol van schildkliergerelateerde kandidaatgenen (in ieder geval de schildklierhormoontransporters MCT8, MCT10 en OATP1C1 en de deiodases D2 en D3) in het ontstaan van psychomotore retardatie.
2. Het bepalen van de functionele gevolgen van de mutaties voor de activiteiten van transporters en/of deiodases, en dus voor de regulatie voor de bioactiviteit van schildklierhormoon.

Wanneer meerdere familieleden een combinatie hebben van mentale retardatie en afwijkende schildklierhormoonwaarden, zal door middel van linkage analysis met chromosomale markers het gemuteerde gen getracht worden op te sporen.

Onderzoeksopzet

Patiënten met onverklaarde psychomotore retardatie zullen onderzocht worden. Eerst zullen serumwaarden van fT4, T3, rT3 en TSH bepaald worden. In patiënten met afwijkende serumwaarden of afwijkende ratio's zullen de schildkliergerelateerde kandidaatgenen geanalyseerd worden op mutaties. Vervolgens zullen de gevolgen hiervan op opname, efflux, metabolisme en werking van schildklierhormoon bestudeerd worden.

Inschatting van belasting en risico

Er zal 1 bloedafname plaatsvinden d.m.v. een venapunctie. Deze bloedafname vindt in principe plaats tijdens de - in deze populatie- gebruikelijke jaarlijkse venapunctie. Een mogelijk gevolg van de venapunctie kan een (klein) hematoom zijn.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Onverklaarde psychomotore retardatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitgesproken schildklierziekte.
Beïnvloeding van het schildkliermetabolisme.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 01-09-2006
Aantal proefpersonen: 1000
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-08-2006
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL12111.078.06