

Veranderen mutaties in het TBL1X gen de gevoeligheid voor schildklierhormoon?

Gepubliceerd: 14-11-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het onderzoeken van het effect van mutaties in het TBL1X-gen op de schildklierhormoon signaaloverdracht in uit iPSCs gegenereerde levercellen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Endocriene aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45797

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mutaties in TBL1X en gevoeligheid voor schildklierhormoon

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Geïsoleerde centrale hypothyreoïdie; lage schildklierhormoon productie door onvoldoende stimulatie van de schildklier door de hypofyse

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Schildklierhormoon, TBL1X gen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Schildklierhormoon-afhankelijke signaaloverdracht in hepatocyten met een mutatie in het TBL1X-gen.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congenitale centrale hypothyreoïdie wordt gekenmerkt door onvoldoende productie van schildklierhormoon (SH) als gevolg van onvoldoende stimulatie door schildklier stimulerend hormoon (thyroid stimulating hormone, TSH) van een normale schildklier. Centrale hypothyreoïdie komt ofwel geïsoleerd voor, of in combinatie met andere hypofysehormoondeficiënties. Bekende genetische oorzaken van geïsoleerde centrale hypothyreoïdie omvatten mutaties in de TSHB-, TRHR- en IGSF1-genen.

Met behulp van X-exome-sequencing in drie verwante patiënten met geïsoleerde centrale hypothyreoïdie, werd een nieuwe mutatie geïdentificeerd in het *Transducin *-like Protein 1, X-gekoppelde (TBL1X) gen.

De plasma schildklierhormoon concentraties worden continu gemonitord en geregeld door de hypothalamus-hypofyse-schildklier (HPT)-as, een *multi-loop* feedbacksysteem. De productie van schildklierhormoon wordt gestimuleerd door TSH uit de hypofyse, dat - op zijn beurt - wordt gestimuleerd door *thyrotropin releasing hormone* (TRH) uit de hypothalamus. TRH en TSH worden beide onderdrukt door de actieve vorm van schildklierhormoon, triiodothyronine (T3), via zogenaamde *negatieve regulatie*. In deze regulatie onderdrukt T3 de hormoonproductie door transcriptie van de voor TRH en TSH coderende genen te remmen.

Corepressors (CoR's) en coactivators (CoAs) dienen als coregulatorische factoren in T3-negatieve regulatie voor zowel gentranscriptie onderdrukking als activering. Het TBL1X-product, TBL1, is een essentiële kern-subeenheid van de belangrijkste CoR's in dit pad. TBL1 stabiliseert de binding van CoR's aan het DNA voor adequate transcriptie-modificatie. Daarnaast bemiddelt TBL1 bij het

afwijzen van CoR*s en de recrutering van CoA's in aanwezigheid van T3. In genen die negatief worden gereguleerd door T3, waaronder TSHB en TRH, zijn CoR's van cruciaal belang bij activering van gentranscriptie bij afwezigheid van T3. Het mechanisme van deze route en de rol van TBL1 hierin is nog steeds onbekend. Naast de drie bovengenoemde patiënten, vonden we TBL1X-mutaties bij zes andere patiënten met geïsoleerde centrale hypothyreoïdie uit vijf families. Het fenotype van deze patiënten en van enkele mutatie-dragende familieleden met een normale schildklierfunctie, is uitgebreid geëvalueerd. Naast geïsoleerde centrale hypothyreoïdie bleken 11 van de 16 mutatiedragers mild, hoge frequentie gehoorverlies te hebben.

Centrale hypothyreoïdie is gekenmerkt door een te lage plasma vrije thyroxine (FT4) concentratie in combinatie met een normale TSH concentratie. Hoewel bij de meeste patiënten met een TBL1X gen mutatie het FT4 gehalte te laag was, hadden verschillende patiënten slechts milde of geen tekenen of symptomen van hypothyreoïdie. Muizen die een gemuteerde NCoR tot expressie brengen - een andere component van de CoR - bleken lage schildklierhormoon gehalten te hebben, maar leken klinisch niet hypothyreoot te zijn. Hierop werd gespeculeerd dat deze muizen gevoeliger voor schildklierhormoon zouden kunnen zijn, en voldoende zouden kunnen hebben aan lagere schildklierhormoon gehalten. Tot nu toe is dit fenomeen niet bij mensen aangetroffen. Met betrekking tot de lage FT4-concentraties gevonden bij onze patiënten met mutaties in TBL1X, weten we niet of ze schadelijk zijn voor de cellulaire functie.

Daarom willen we de functionele gevolgen van mutaties in TBL1X in menselijke levercellen bestuderen door dergelijke cellen te genereren uit geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's), afgeleid van perifere mononucleaire witte bloedcellen verkregen van patiënten met een TBL1X-genmutatie en hun broers en zussen (als controles). Functionele studies uitvoeren op cellulair niveau zal het mogelijk maken om de hypothese te testen dat patiënten met een (te) lage FT4-plasmaconcentratie als gevolg van een mutatie in TBL1X niet hypothyreoot zijn op het doelweefselniveau vanwege een verhoogde gevoeligheid voor TH. Deze studies kunnen mogelijk het antwoord geven op de vraag of patiënten met te lage FT4-concentraties ten gevolge van TBL1X-mutaties wel of niet moeten worden behandeld met schildklierhormoon.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van het effect van mutaties in het TBL1X-gen op de schildklierhormoon signaaloverdracht in uit iPSCs gegenereerde levercellen.

Onderzoeksopzet

Prospectief beschrijvend onderzoek. Om schildklierhormoon-afhankelijke signaaloverdracht in levercellen te kunnen onderzoeken, zullen iPSC's worden gegenereerd uit perifere mononucleaire witte bloedcellen en worden getransformeerd in hepatocyten. Dit zal gebeuren in samenwerking met Prof. Hollenberg en Dr. Wilson, Harvard University / Boston Medical Center, Boston.

Perifere mononucleaire witte bloedcellen worden geïsoleerd uit een veneus bloedmonster en naar Boston worden verzonden. Daartoe wordt bij een regulier polikliniekbezoek bloed van patiënten afgenomen. Het resterende werk - het genereren van iPSC / hepatocyten en functionele studies / genexpressie - zal worden gedaan in Boston.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met een TBL1X gen mutatie, en eerste- of tweede graads verwanten zonder een mutatie worden uitgenodigd voor een veneuze bloedafname op de afdeling kindergeneeskunde of interne geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum. Aangezien congenitale centrale hypothyreoïdie een zeldzame aandoening is en veel bekende patiënten kinderen zijn, zullen minderjarigen in de studie worden opgenomen. Veneuze bloedafname kan enigszins pijnlijk zijn, en een klein risico op blauwe plekken en bloeding met zich meebrengen. De risico's van deelname zijn verwaarloosbaar, de last wordt als minimaal beschouwd. Er zijn geen andere risico's of voordelen verbonden aan deelname.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

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)

Geïsoleerde centrale hypothyreoïdie (laag serum FT4, normale TSH concentratie)
veroorzaakt door een mutatie in het TBL1X gen,
Eerste- of tweede graad verwant van een patiënt met centrale hypothyreoïdie veroorzaakt
voor een mutatie in het TBL1X gen, die NIET de mutatie heeft.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Dragerschap van mutaties in andere genen die geïsoleerde centrale hypothyreoïdie kunnen
veroorzaken.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-05-2019

Aantal proefpersonen: 20

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

14-11-2018

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Amsterdam UMC

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

CCMO

ID

NL66178.018.18