

Muizen met een mutatie in het gen voor een bepaalde schildklierhormoonreceptor zijn mager, onhandig en nerveus.

De hoeveelheid schildklierhormoon in hun bloed is echter normaal. Waarschijnlijk worden de afwijkingen veroorzaakt door een verandering in de hersenen. En misschien leiden mutaties in hetzelfde gen bij de mens wel tot ADHD of tot moeilijkheden met lopen. Anneke Alkemade kreeg een Veni-subsidie van NWO om het uit te zoeken.

Mager en

Een volwassen schildklier weegt gemiddeld tien gram, evenveel als twee suikerklontjes. Dit kleine orgaan heeft echter grote invloed op hoe wij ons voelen. Niet alleen onze groei, vetverbranding en lichaamstemperatuur, maar ook ons geheugen en onze emoties raken danig in de war als de schildklier te snel of te langzaam werkt. Over de werking van de schildklier is de laatste jaren veel duidelijk geworden. 'We weten bijvoorbeeld dat het schildklierhormoon via receptoren tot in de kern van veel lichaamscellen doordringt', vertelt Alkemade, die als post-doc verbonden is aan het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen op het AMC-terrein. 'Over een bepaald type van deze kernreceptoren, de α -receptor, was tot voor kort echter weinig bekend.' Op het laboratorium van professor Björn Vennström in het Zweedse Karolinska Instituut, waar Alkemade een tijd heeft gewerkt, werd daarom bij muizen het gen hiervoor uitgeschakeld. Op die manier konden de onderzoekers de gevolgen van een defecte schildklierhormoon α -receptor in kaart brengen.

ONTREGELD BREIN

'We zagen dat de gemuteerde muizen mager waren, weinig spierkracht hadden en achterbleven in groei en ontwikkeling. Ook hun gedrag veranderde: ze waren bijvoorbeeld angstig en hadden een slechter geheugen', vervolgt Alkemade. Maar de hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed van de muizen bleek normaal. De onderzoekers vermoedden dat de mutatie de werking van een specifiek deel van de hersenen, de hypothalamus, verstoort. Waarschijnlijk werden de verschijnselen bij de muis dus niet rechtstreeks veroorzaakt door een afwijkend gehalte van het schildklierhormoon, maar door een ontregelde hypothalamus. 'Normaal gesproken geeft de hypothalamus opdracht om vet te verbranden, zodat de temperatuur van het lichaam op peil blijft. De muizen met de mutatie waren echter veel te mager. Wellicht gaf de hypothalamus wat al te enthousiast aan dat er warmte moest worden geleverd. We hebben de muizen daarom een tijdje bij dertig graden laten leven en zagen toen dat hun gewicht weer

toenam. Dit versterkte ons idee dat de hypothalamus niet goed werkte.'

In het eerste gedeelte van haar onderzoek wil Alkemade nu gaan bewijzen dat een mutatie in het gen voor de α -receptor inderdaad de werking van dit deel van het brein verstoort. 'We gaan een hoge dosis schildklierhormoon rechtstreeks in de hersenen van de gemuteerde muizen spuiten, terwijl we de hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed constant houden. Tegelijkertijd wordt op meerdere plaatsen in het lichaam en op verschillende manieren de stofwisseling gemeten, onder andere in de lever, het bloed en het vetweefsel. We werken hiervoor samen met de afdeling Endocrinologie en Metabolisme van het AMC. Als de stofwisseling herstelt na de injectie in de hersenkamers, dan hebben we aangetoond dat de α -receptor in het brein in ieder geval belangrijk is voor de vetregulatie.'

MENSELIJKE MUTANTEN

Het tweede gedeelte van Alkemades onderzoek richt zich op de mens. 'Tot nu toe zijn er geen mensen gevonden met een mutatie in het gen voor de α -receptor', verklaart Alkemade. 'Misschien bestaan zij niet omdat die mutatie zo erg is, dat deze niet met het leven verenigbaar is. Of wellicht zijn personen met zo'n mutatie niet vruchtbaar, en planten ze zich niet voort. Maar net als bij de muis vermoed ik dat deze mensen wel bestaan. Alleen worden ze niet herkend. Wie denkt er nou aan een schildklierprobleem als de hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed normaal is?'

Alkemade wil daarom DNA-onderzoek gaan doen bij een groep kinderen met Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder, ofwel ADHD. Een logische keus, vindt ze zelf, omdat bij kinderen met ADHD in het broertje van de α -receptor, de β -receptor, al eerder afwijkingen zijn gevonden. De werking van de α -receptor overlapt met die van de β -receptor, dus is het heel goed mogelijk dat ook de ziektebeelden op elkaar lijken. 'In Nijmegen zijn uitgebreide gegevens van 377 kinderen met ADHD verzameld. Het is heel mooi dat we van die informatie en van het bloed van deze kinderen gebruik mogen maken.



onhandig door mutatie



Zo kunnen we niet alleen selecteren op ADHD, maar ook op bijvoorbeeld groeiachterstand of motorische onhandigheid, zoals we dat bij de muizen zagen.'

UIT EVENWICHT

Het is mogelijk dat mutaties in het α -receptor gen niet alleen leiden tot ADHD, maar ook tot andere neurologische ziekten. In het algemeen blijkt dat verschillende mutaties in hetzelfde gen verschillende symptomen kunnen veroorzaken. Zo werden muizen met een iets andere dan de Zweedse beschadiging in het α -receptor gen, juist dik in plaats van mager.

Alkemade gaat dan ook van meer mensen het DNA analyseren. 'In Californië is onderzoek gedaan naar een type schildklierafwijking waarbij vooral het vervoer van het schildklierhormoon door het lichaam niet goed werkt. Mensen met deze ziekte hebben onder andere moeite met lopen. Sommige patiënten zijn volledig invalide, anderen hebben weinig klachten en raken alleen uit hun evenwicht als ze zich omdraaien. Van de patiënten uit Californië, bij wie geen defect in het schildklierhormoontransport aanwezig bleek, heb ik het DNA gekregen. Misschien hebben deze mensen wel degelijk een afwijking in de schildklierstofwisseling, maar dan op het gebied van de α -receptoren. Het zou me niet verbazen, want ook de gemuteerde muizen bewegen niet bepaald soepel.'

Resultaten van de eerste DNA-analyses verwacht Alkemade al over een aantal maanden. 'Het zou natuurlijk geweldig zijn als we ook echt mutaties vinden. Dat zou betekenen dat we nieuwe oorzaken voor bekende neurologische verschijnselen hebben gevonden. En nog belangrijker, dat er nieuwe mogelijkheden voor behandeling zijn. De kinderen met ADHD door een mutatie in dat andere gen, het β -receptor gen, worden deels al behandeld met schildklierhormoon en hebben daar baat bij. Het lijkt dan ook zeker zinvol om datzelfde te gaan proberen bij alle patiënten met een afwijkende α -receptor.'

Rechts een gewone muis, links de muis met de mutatie: het diertje is magerder en slaagt er niet in om op de rand van het glas te balanceren.

FOTO: KAROLINSKA INSTITUUT

Cora Aalfs