Schilddrüsenhormone für Gehirnfunktion essentiell

Schilddrüsenhormone für Gehirnfunktion essentiell
Schilddrüsenhormone (Thyroidhormone, TH) sind nicht nur an der Aufrechterhaltung zahlreicher physiologischer Körperfunktionen beteiligt, sondern spielen auch während des Wachstums und der Differenzierung eine wichtige Rolle. Insbesondere das Zentrale Nervensystem ist auf eine ausreichende Versorgung mit TH angewiesen. Kommt es zu einem TH-Mangel während der Entwicklung, können irreversible Schädigungen sowie schwere neurologische und mentale Beeinträchtigungen die Folge sein.
Über spezifische Transportproteine, wie das zur Familie der Monocarboxylat-Transporter gehörende Protein MCT8, werden Schilddrüsenhormone in die Blutbahn freigesetzt und wiederum aus dem Blut in verschiedene Gewebe, so beispielsweise in das Gehirn, transportiert. Mutationen im MCT8-Gen, die zu einer Inaktivierung dieses Proteins führen, rufen beim Menschen das Allan-Herndon-Dudley-Syndrom (AHDS) hervor; eine seltene, äußerst schwere Form der psychomotorischen Retardierung.
Betroffene Patienten können in der Regel nicht sprechen und nur sehr eingeschränkt mit ihrer Umwelt kommunizieren. Auch sind sie nicht in der Lage, ihre Muskelbewegungen zu kontrollieren und können deshalb weder eigenständig sitzen, stehen oder gehen. Als weiteres Symptom zeigen AHDS-Patienten stark erhöhte Schilddrüsenhormon-Spiegel in der Zirkulation auf, wodurch auch Gewebe, wie Leber, Muskel und Fettgewebe, in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Bis heute ist leider immer noch nicht hinreichend verstanden, warum ein Fehlen von MCT8 zu diesen schweren Symptomen führt. Das Verständnis hierüber ist für die Entwicklung von Therapie-Möglichkeiten jedoch unerlässlich.
Dr. Heike Heuer, Gruppenleiterin am Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena, beschäftigt sich mit ihrem Team bereits seit längerem mit der physiologischen Funktion von Mct8. Dazu entwickelt die Arbeitsgruppe neue Maus-Modelle und analysiert, ob sie einen den Patienten vergleichbaren neuronalen Phänotyp aufweisen und damit zur Testung therapeutischer Interventionen für die Behandlung von AHDS-Patienten geeignet sind. "Mäuse mit defektem Mct8 zeigen dieselben veränderten Blut-Werte wie AHDS-Patienten und haben uns bereits wichtige Informationen über die Rolle von Mct8 in Geweben, wie Leber, Niere und Schilddrüse, gebracht", berichtet die Jenaer Endokrinologin.
Im Gegensatz zu AHDS-Patienten zeigen diese sogenannten "Mct8 knockout Mäuse" jedoch keine neurologischen Beeinträchtigungen. Im Rahmen seiner Doktorarbeit konnte nun Dr. Steffen Mayerl dieses Phänomen erklären: "Mäuse verfügen neben Mct8 über einen weiteren Transporter im Gehirn. Dieses sogenannte "organische Anionen transportierende Protein Oatp1c1" kann in der Maus den TH-Transport ins Gehirn übernehmen, wenn Mct8 ausfällt. Beim Menschen scheint dieser "Backup"-Mechanismus jedoch nicht zu existieren", erläutert Dr. Mayerl, wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Heuer.
In Zusammenarbeit mit Kollegen aus Deutschland, Belgien und den Niederlanden konnten die Jenaer Forscher jetzt zeigen, dass die Inaktivierung beider Transporter (Mct8/Oatp1c1 doppelknockout Mäuse) zu einem ausgeprägten TH-Mangel im Gehirn führt, während die TH-Werte im Blut stark erhöht sind. "Infolge einer massiven Unterversorgung des Gehirns mit TH zeigen diese Tiere neben einem eingeschränkten Erinnerungs- und Lern-Verhalten Defizite in der Steuerung von Bewegungsabläufen sowie eine verringerte Muskelkraft", erläutert Dr. Heuer vom FLI. "Alles Merkmale, die mit der Symptomatik von AHDS-Patienten vergleichbar sind und auch mit Veränderungen in der neuronalen Differenzierung in spezifischen Gehirn-Arealen einhergehen". Diese Ergebnisse wurden jetzt in der renommierten Fachzeitschrift Journal of Clinical Investigation online veröffentlicht (J Clin Invest. 2014,124 (5), doi: 10. 1172/CJI70324).
"Wir konnten nicht nur ein neuartiges Tiermodell für AHDS etablieren, sondern auch neue Erkenntnisse zur Wirkung von TH während der Gehirnentwicklung gewinnen", berichten die Forscher. "Darüber hinaus ist die Mct8/Oatp1c1 dko Maus auch geeignet, Therapie-Ansätze für AHDS-Patienten zu entwickeln. Das ist uns ein besonders dringliches Anliegen, da es bislang noch keine Möglichkeiten gibt, die neurologischen Symptome dieser Patienten zu behandeln". Für diesen neuen Forschungsansatz wurde das Jenaer Team kürzlich mit einem E-RARE Grant gewürdigt und für die nächsten 3 Jahre vom BMBF gefördert.
In Kooperation mit der Bar-Ilan University in Israel und dem Center for Biomedical Research on Rare Diseases in Spanien startet im August 2014 das E-RARE-Projekt "THYRONERVE". "Ziel dieses Verbundprojektes ist es, mit Hilfe geeigneter Tiermodelle, wie zum Beispiel der Mct8/Oatp1c1 dko Maus und dem Zebrafisch, die neuronalen Entwicklungsstörungen, die dem AHDS zugrunde liegen, auf zellulärer und molekularer Ebene aufzuklären und zu untersuchen, inwieweit die Gabe von TH-ähnlichen Substanzen, die beobachteten neuronalen Veränderungen normalisieren kann", berichtet Dr. Heike Heuer, THYRONERVE-Projektleiterin und Koordinatorin. Getestet werden sollen dabei Wirkstoffe, die bereits im Rahmen anderer TH-Erkrankungen klinisch eingesetzt werden, um sie bei Erfolg möglichst rasch Patienten mit MCT8-Mutationen verabreichen zu können.
Publikation:
Mayerl S, Müller J, Bauer R, Richert S, Kassmann CM, Darras VM, Buder K, Boelen A, Visser TJ, Heuer H. Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis. J Clin Invest. 2014 124 (5), doi: 10. 1172/CJI70324. http://www.jci.org/articles/view/70324
Kontakt:
Dr. Kerstin Wagner
Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI)
Beutenbergstr. 11, 07745 Jena
Tel.: 03641-656378, Fax: 03641-656351, E-Mail: presse@fli-leibniz.de
Hintergrundinfo
Die Schilddrüse produziert die Schilddrüsenhormone, die eine essentielle Rolle bei der Entwicklung des menschlichen Gehirns, beim Wachstum und in vielen metabolischen Prozessen spielen. Sie regulieren das Wachstum des Neugeborenen und die Entwicklung von Zellen, insbesondere des Zentralen Nervensystems (Gehirn und Rückenmark). Besteht in den ersten Lebensmonaten ein Mangel an Schilddrüsenhormonen, lassen sich Veränderungen im Aufbau und in der Funktion der Gliazellen des Nervensystems nachweisen. Weiterhin beeinflussen sie die Entwicklung (Differenzierung) von Nervenzellen und vielen anderen Zellen des Organismus, indem sie auf molekularer Ebene die Expression von Genen steuern. Wird ein Schilddrüsenhormonmangel des Neugeborenen nicht erkannt und behandelt, entwickeln sich schwere neurologische Störungen (Bewegungsstörungen und Störungen der kognitiven Entwicklung).
Die Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (Tetraiodthyronin, T4) sind jodhaltig und von großer Bedeutung für eine regelgerechte Entwicklung des neugeborenen Organismus. Auch beim Erwachsenen beeinflussen sie den Stoffwechsel und Funktionszustand fast aller Organe. T3 und T4 vermitteln ihre Wirkungen über Rezeptoren in den Zielzellen. Dafür müssen sie allerdings mittels sogenannter TH-Transporter in die Zellen aufgenommen werden. Das bislang bekannteste und am besten charakterisierte TH-Transport-System stellt der Monocarboxylat-Transporter MCT8 dar.
Die Schilddrüsenzellen produzieren vorwiegend T4, welches in den Zielzellen zu T3 umgewandelt (deiodiert) wird. Die Rezeptoren für die Schilddrüsenhormone sind hauptsächlich in den Zellkernen und Mitochondrien der Zellen lokalisiert. Es handelt sich um Proteine, die an die DNA der von ihnen regulierten Gene gebunden sind und damit die Genexpression beeinflussen. Durch Bindung der Schilddrüsenhormone werden die Rezeptoren aktiviert, so dass die Genexpression einer ganzen Reihe von Proteinen entweder stimuliert oder inhibiert wird.
Die Schilddrüsenhormone sind Bestandteil des thyreotropen Regelkreises, d.h. die Funktion der Schilddrüse wird durch den Hypothalamus und die Hirnanhangsdrüse reguliert. In der Hirnanhangsdrüse wird das Hormon TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon) gebildet und in die Blutbahn abgegeben. An den Schilddrüsenzellen angelangt, fördert es deren Wachstum und die Ausschüttung von T3 und T4. Diese wiederum hemmen die Ausschüttung von TSH. So werden durch den als negative Rückkopplung bezeichneten Mechanismus im gesunden Organismus die Stoffwechselparameter konstant gehalten.
Die X-chromosomale Erkrankung AHDS (Allan-Herndon-Dudley Syndrom) ist vor allem durch eine schwere geistige Retardation, Muskelhypotonie, Sprachstörung und Spastik gekennzeichnet und wird hervorgerufen durch inaktivierende Mutationen im MCT8 Gen. AHDS-Patienten weisen erhöhte T3- und verminderte T4-Spiegel im Serum bei normalem oder leicht erhöhtem TSH auf.
Das Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena ist das erste deutsche Forschungsinstitut, das sich seit 2004 der biomedizinischen Altersforschung widmet. Über 330 Mitarbeiter aus 30 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und alternsbedingten Krankheiten. Näheres unter www.fli-leibniz.de .
Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 89 selbständige Forschungseinrichtungen. Deren Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute bearbeiten gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevante Fragestellungen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Grundlagenforschung. Sie unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer in Richtung Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Institute pflegen intensive Kooperationen mit den Hochschulen - u.a. in Form der WissenschaftsCampi -, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem maßstabsetzenden transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 17.200 Personen, darunter 8.200 Wissenschaftlerinnen und

Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 1,5 Milliarden Euro. Näheres unter www.leibniz-gemeinschaft.de .

Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V.
Beutenbergstraße 11
07745 Jena
Telefon: +49-3641-65-6333
Telefax: +49-3641-65-6351
Mail: wissdir@fli-leibniz.de
URL: http://www.fli-leibniz.de/index.php
<img src="http://www.pressrelations.de/new/pmcounter.cfm?n_pinr_=561449" width="1" height="1">

Pressekontakt

Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V.

07745 Jena

fli-leibniz.de/index.php
wissdir@fli-leibniz.de

Firmenkontakt

Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V.

07745 Jena

fli-leibniz.de/index.php
wissdir@fli-leibniz.de

Das Altern von lebenden Organismen ist ein multifaktorieller Prozess, der von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren beeinflusst wird. Unser Hauptanliegen ist es, die molekularen Mechanismen zu verstehen, die dem menschlichen Alterungsprozess zugrunde liegen und zu altersbedingten Krankheiten führen. Wir hoffen, dass dieses Wissen zu einem gesunden Alterungsprozess der Menschen beitragen kann.