Carolin Kneppo
Dr. med.

Molekulargenetische Analyse des TSH-Rezeptors bei Patienten mit konnataler Hypothyreose

Geboren am 03.04.1973 in Stuttgart
Reifeprüfung am 14.06.1993 in Viernheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2002
Physikum am 08.09.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Mannheim
Praktisches Jahr in Heidelberg, Mannheim, Davos, CH
Staatsexamen am 28.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. U.E. Heinrich

Die Schilddrüsenfunktion spielt im Kindesalter die wesentliche Rolle für die Reifung und die Entwicklung des Gehirns. Nahezu alle Reifungsprozesse werden von den Schilddrüsenhormonen beeinflusst. Sie sind essentiell für den Intermediärstoffwechsel und für die Funktion wichtiger Organsysteme. Bei der Hypothyreose ist die Schilddrüse nicht in der Lage den Organismus mit einer ausreichenden Menge Schilddrüsenhormon zu versorgen. Ursächlich für die Hypothyreose kommen Schilddrüsenhormonbiosynthesedefekte, Schilddrüsendysgenesien oder eine gestörte hypothalamisch-hypophysäre Regulation in Betracht. Dysgenesien werden bei 85-90% der Patienten mit konnataler Hypothyreose als Ursache beschrieben, wohingegen 10-15% der konnatalen Hypothyreosen durch Störungen der Hormonbiosynthese erklärt werden. Bei den restlichen 5% der Patienten mit konnataler Hypothyreose geht man von einer Schilddrüsenantikörperübertragung von der Mutter auf das Kind aus. Es sind mehrere Transkriptionsfaktorgene bekannt, deren Mutationen zu schweren Entwicklungsdefekten der Schilddrüse führen können. Hierzu gehören Pax 8, FOXE 1 (TTF 2) und NKX 2-1(TTF 1). Bei einem Defekt der Strukturgene TPO, TG, TSH-R oder NIS, die später exprimiert werden, kommt es zu einer Ausreifungsstörung oder Störung der Schilddrüsenhormonbiosynthese. Das TSH-Rezeptor Gen galt als eines der ersten Kandidatengene der konnatalen Hypothyreose, nachdem in einem untersuchten Mausstamm mit inaktivierender TSH-Rezeptor Gen Mutation, hypoplastische Schilddrüsen und schwere Hypothyreosen beobachtet wurden. Heidelberg ist Screeningzentrum für Süd-West-Deutschland. Wir konnten so ein repräsentatives Patientenkollektiv mit konnataler Hypothyreose für dieses geographische Gebiet untersuchen. Wir wählten den TSH-Rezeptor, da er eine entscheidende Rolle für die fetale Ausdifferenzierung der Schilddrüsenanlage spielt. Mit verschiedenen molekulargenetischen Methoden analysierten wir die Exons des TSH-Rezeptor Gens. Trotz Steigerung der Sensitivität der Methoden,

insbesondere der SSCP Gel Analyse, durch die Anwendung verschiedener Laufbedingungen, konnten wir keine der bisher in der Literatur beschriebenen inaktivierenden Mutationen des TSH-Rezeptor Gens nachweisen. Es fanden sich in dem untersuchten Kollektiv jedoch Patienten mit einem Polymorphismus. Dieser ist in der Literatur für das Exon 1 des TSH-Rezeptors beschrieben und findet sich bei 12% der Bevölkerung. Auch in der Kontrollgruppe gesunder Probanden konnten wir diesen Polymorphismus, der zum Basenaustausch und damit zum Austausch der Aminosäure Prolin zu Threonin führt, nachweisen. Dieses Ergebnis bestätigt die Richtigkeit unserer molekulargenetischen Analyse und zeigt gleichzeitig, dass das von uns untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ für die Bevölkerung ist. Eine krankmachende Mutation des TSH-Rezeptors konnten wir bei keinem unserer Patienten mit Schilddrüsendysgenesie nachweisen. Es muss sich daher wohl um ein extrem seltenes Ereignis handeln. Da auch Mutationen anderer Gene (TPO, PAX8) in unserem Kollektiv eine große Seltenheit darstellen, ist davon auszugehen, dass es noch andere, bisher noch unvollständig verstandene Ursachen für die konnatale Hypothyreose gibt.