



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic disorders in the growth hormone-IGF-I axis

Walenkamp, M.J.E.

Citation

Walenkamp, M. J. E. (2007, November 8). *Genetic disorders in the growth hormone-IGF-I axis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12422>

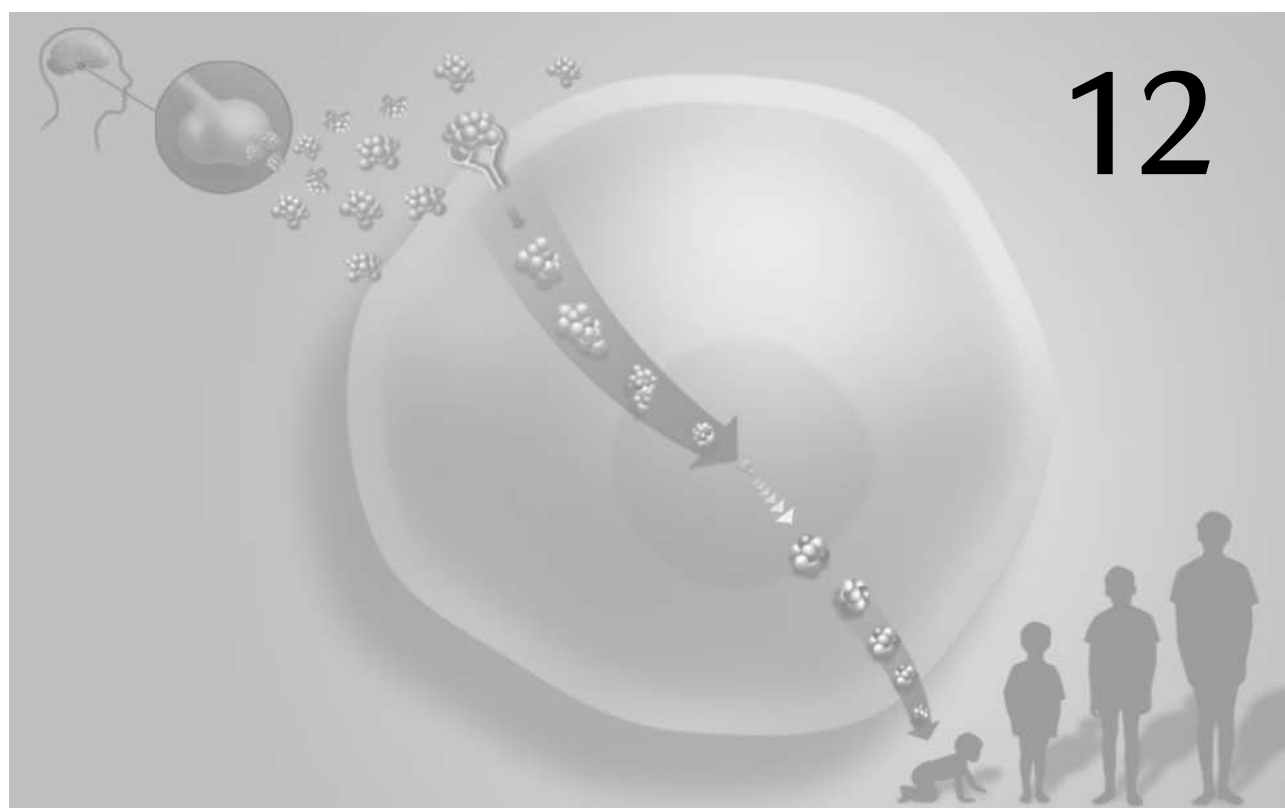
Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12422>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting



Groei is een complex proces, dat wordt gereguleerd door verschillende externe en interne factoren. Een afwijking van het normale groeipatroon kan een aanwijzing zijn voor een onderliggende afwijking, die het normale groeiproces verstoort. De groeihormoon (GH)-Insuline-achtige groeifactor I (IGF-I) as speelt een belangrijke rol in de regulatie van groei. Dit proefschrift is gericht op groeistoornissen als gevolg van een genetisch defect in de GH-IGF-I as.

Het doel van dit proefschrift is genotype-fenotype relaties te beschrijven in patiënten met een genetisch defect in één van de componenten van de GH-IGF-I as en om de rol van de GH-IGF-I as in het complexe proces van groei en ontwikkeling gedurende het leven te bestuderen.

In **Hoofdstuk 1** worden de mijlpalen in de geschiedenis van de GH-IGF-I as beschreven, die hebben geleid tot onze huidige kennis. Tevens wordt de meest recente kijk op de GH-IGF-I as samengevat.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de klinische aspecten en de biochemische parameters van de verschillende genetische defecten in de GH-IGF-I as. Klassieke GH deficiëntie, met als gevolg verminderde of afwezige hypofysaire GH secretie, kan het gevolg zijn van een mutatie in het GH releasing hormoon receptor (GHRH-R) gen, een defect in de ontogenese van de GH producerende cellen of een mutatie of deletie van het GH1 gen. Sinds het eerste artikel dat de etiologie van het syndroom van Laron aantoonde zijn er vele mutaties in de GH receptor beschreven. Er zijn meerdere patiënten beschreven met een mutatie in het STAT5b gen, waardoor de GH signaaltransductie wordt verstoord. Meer recent zijn er genetische defecten in het IGF-I gen of het IGF-I receptor gen beschreven. Al deze defecten resulteren in geproportioneerde kleine lengte. In de evaluatie van een patiënt met geproportioneerde kleine lengte is genetische analyse dan ook een essentieel onderdeel. Echter, zorgvuldige selectie van de patiënt is van belang voor een optimaal resultaat. Tevens worden flow-diagrammen gepresenteerd, gebaseerd op de beschreven patiënten in combinatie met theoretische overwegingen. Deze flow-diagrammen kunnen als richtlijn worden gebruikt in het diagnostisch proces van patiënten met idiopathisch kleine gestalte.

Hoofdstuk 3 beschrijft een broer en zus met een mutatie van het GHRH-R gen. Zij presenteerden zich met een lengte van -5,8 SDS en -7,6 SDS op de leeftijd van

respectievelijk 16 en 14,9 jaar in een vergevorderd puberteitstadium. Genetische analyse toonde een homozygote transitie van een enkel basepaar aan, ter hoogte van intron 7. Beide patiënten werden behandeld met groeihormoon. Om het groeibevorderend effect van groeihormoon te combineren met het uitstellen van de puberteit en daarmee het vertragen van de botrijping, werd een gonadotropine releasing hormoon analoog (GnRHa) toegevoegd aan de GH behandeling. Deze combinatie leidde tot een positief effect op de eindlengte.

GH ongevoeligheid kan het gevolg zijn van een defect in de GH receptor, zoals in Laron syndroom of een defect in de postreceptor signaaltransductie. Recent werden twee artikelen gepubliceerd waarin vrouwelijke patiënten werden beschreven met ernstige postnatale groeivertraging, pulmonale problemen en immuundeficiëntie. Deze patiënten hadden een homozygoot defect in het STAT5b gen.

In **hoofdstuk 4 en 5** van dit proefschrift wordt de eerste mannelijke patiënt beschreven met een homozygote frameshift mutatie in het STAT5b gen, leidend tot een inactief, getrunceerd eiwit, waarbij het grootste deel van het DNA bindend domein en het gehele SH2 domein ontbreekt. Het fenotype van de patiënt bestond uit extreem kleine lengte (eindlengte -5.9 SDS), late puberteit en een hoog percentage lichaamsvet (40%), maar er waren geen aanwijzingen voor pulmonale problemen of immuundeficiëntie. Biochemisch had hij extreem lage IGF-I waarden (-6,9 SDS), IGFBP-3 (-12 SDS) en ALS (-7. SDS). Tevens had hij verhoogde prolactine waarden. Bij deze patiënt werden ook 24-uurs groeihormoon en prolactine profielen verricht. De GH secretie was vergelijkbaar met gezonde mannelijke controles. In het licht van het verhoogde vetpercentage in de patiënt zou deze normale secretie als verhoogd kunnen worden beschouwd, aangezien bekend is dat de GH secretie wordt onderdrukt door visceraal vet. De prolactine secretie was zesvoudig verhoogd. Hoge dosis GH in de IGF-I generatietest liet een respons van IGF-I zien tot bijna normale referentiewaarden. Evaluatie van de monocyt en T-cel functie liet geen afwijkingen zien. De heterozygote familieleden van de patiënt lieten geen aanwijzingen zien voor GH ongevoeligheid. Concluderend veroorzaakt STAT5b deficiëntie een verstoring in de GH signaaltransductie, leidend tot kleine lengte. Hoewel STAT5b een rol speelt in de signaaltransductie van immuuncellen, is immuundeficiëntie geen obligaat symptoom van STAT5b deficiëntie. Hyperprolactinemie, daarentegen, lijkt een essentieel onderdeel van een STAT5b defect.

In **hoofdstuk 6** wordt de eerste patiënt beschreven met een inactiverende homozygote missense mutatie van het IGF-I gen. Het fenotype bestond uit ernstige intrauteriene groeivertraging (geboortegewicht -3,9 SDS en geboortelengte -4,3 SDS). Deze bevinding reflecteert de GH-onafhankelijke IGF-I secretie *in utero*. Verder bestond het fenotype uit ernstige mentale retardatie, microcefalie (hoofdomtrek -8 SDS) en perceptiedoofheid. Deze kenmerken zijn het gevolg van IGF-I deficiëntie op de intrauteriene hersenontwikkeling. De postnatale groei was vergelijkbaar met die van onbehandelde GH-deficiënte of GH-resistente patiënten (eindlengte was -8,5 SDS). Dit is overeenkomstig de hypothese dat IGF-I secretie na de geboorte voornamelijk GH-afhankelijk is. Blijkbaar wordt IGF-I deficiëntie goed verdragen in de rest van het leven, gezien de relatief gezonde conditie van deze 55 jarige patiënt. Biochemisch had de patiënt zeer hoge IGF-I waarden (+7,3 SDS) en een gestimuleerde GH secretie in de hoog normale range.

Tevens werden 24 familieleden van de patiënt onderzocht, waarvan negen familieleden heterozygoot waren voor de mutatie. Zij hadden een significant lager geboortegewicht, eindlengte en hoofdomtrek dan de familieleden die geen drager waren.

De structurele en functionele eigenschappen van de IGF-I mutatie worden gedetailleerd beschreven in **hoofdstuk 7**. De mutatie leidt tot de expressie van IGF-I met een methionine in plaats van een valine op positie 44 (val⁴⁴met IGF-I). val⁴⁴met IGF-I heeft een 90-voudig verminderde capaciteit om aan de IGF1R te binden, vergeleken met wild type IGF-I. Een indirect argument voor de belangrijke rol van dit deel van het molecuul is dat een punt mutatie in het insuline gen (val^{A3}leu insulin, ook wel bekend als insuline Wakayama, dat overeenkomt met Val⁴⁴ van IGF-I.) resulteert in hyperinsulinisme als gevolg van een verminderde binding aan de insuline receptor. Activatie van de signaaltransductie-route door val⁴⁴met IGF-I was verminderd, overeenkomend met de verminderde affiniteit voor de IGF1R. Tevens was val⁴⁴met IGF-I niet in staat om DNA synthese te stimuleren. Ook was er geen binding en activatie van de insuline receptor detecteerbaar. Echter, val⁴⁴met IGF-I was wel in staat IGFBP-2, IGFBP-3 en IGFBP-6 te binden, met dezelfde affiniteit als IGF-I. Dit suggereert dat de globale structuur behouden is gebleven. Dit werd bevestigd met nucleaire magnetische resonantie studies, waarbij de oorspronkelijke structuur onveranderd was en alleen locale veranderingen in de zijketen werden gezien.

In **hoofdstuk 8** beschrijven wij een moeder en haar dochter met een heterozygote missense mutatie in het intracellulaire tyrosine kinase domein van de IGF1R. Het fenotype van de moeder bestaat uit milde intrauteriene groeiretardatie (geboortegewicht -2,1 SDS, geboortelengte -0,3 SDS), progressieve postnatale groeivertraging (eindlengte -4 SDS), microcefalie (hoofdomtrek -3 SDS) en slechte gewichtstoename (“failure to thrive”). Haar dochter werd geboren met een geboortegewicht van -3,3 SDS en een geboortelengte van -4,2 SDS, dus een ernstige intrauteriene groeivertraging. In beide patiënten was het IGF-I verhoogd (respectievelijk +1,6 SDS en +2,9 SDS). Functionele karakterisatie liet een normale binding van IGF-I zien aan de IGF-I receptor, maar een duidelijk verminderde autofosforylatie en activatie van de signaaltransductie cascade. Dit suggereert inactivatie van één kopie van het IGF1R gen. De overige patiënten die in de literatuur beschreven zijn, worden samengevat in dit hoofdstuk, waarbij geconcludeerd wordt dat de mate van intrauteriene groeivertraging ten dele afhankelijk zou kunnen zijn van de aanwezigheid van maternale IGF-I resistentie.

In **hoofdstuk 9** wordt het fenotype beschreven van een patiënte met een heterozygote deletie van het terminale deel van chromosoom 15q. Dit fenotype bestaat uit intrauteriene groeiretardatie, postnatale groeivertraging, microcefalie en verhoogde IGF-I waarden. Dit fenotype is gelijk aan het fenotype dat beschreven is bij de inactiverende IGF1R mutatie en kan dus worden toegeschreven aan de afwezigheid van één kopie van het IGF1R gen. Dit werd gediagnosticeerd met een nieuwe genetische techniek: multiplex ligatie-afhankelijke probe amplificatie (MLPA). Vervolgens werd door middel van array comparatieve genomische hybridisatie de grootte van het missende deel vastgesteld: 15q26.2->qter. De patiënt werd behandeld met groeihormoon met goed resultaat. Zij bereikte een eindlengte van -1.8 SDS. Dit is binnen de populatierange, maar niet binnen haar genetisch bepaalde lengte.

In **hoofdstuk 10** worden de publicaties over patiënten met een genetische afwijking in de GH-IGF-I as beschreven en de data van dierexperimenteel onderzoek samengevat. De rol van de GH-IGF-I as in intrauteriene en postnatale groei wordt beschreven. Tevens worden de effecten van de GH-IGF-I as op ontwikkeling en functie van verschillende orgaansystemen als hersenen, ogen, skelet, glucose-metabolisme, gonadale functie en immuunsysteem bediscussieerd. In dit hoofdstuk

wordt een systematische diagnostische benadering en selectieve genetische analyse van patiënten met een groeistoornis voorgesteld om zo meer patiënten met een genetisch defect in de GH-IGF-I as te kunnen identificeren. Hierdoor zal de kennis over de genen die een rol spelen bij het complexe proces van groei en ontwikkeling toenemen.

