

Bevillingsmodtager Simon Chang, MD, PhD

Ansættelsessted Aarhus Universitetshospital, Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA)

Seniorforsker Anne Skakkebæk, Aarhus Universitetshospital, Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA)

Projekttitel Klinefelter syndrome and male hypogonadism – a human disease model for investigating genotype-phenotype relations associable with cardiometabolic risk and testosterone replacement therapy

Lægmandsresumé

Klinefelter syndrom er en tilstand hvor en mand fødes med et ekstra kvindeligt kønskromosom (X-kromosom). Omtrent 1 ud af 600 drenge fødes med syndromet og det ekstra X-kromosom giver anledning til gennemgribende udviklingsmæssige forandringer samt øger risikoen for en lang række alvorlige kardiometabolske sygdomme, såsom diabetes og hjertekarsygdomme.

Mænd med Klinefelter syndrom udvikler mangel på mandligt kønshormon, men overordnet er vores forståelse af sygdomsmekanismen stadig meget mangelfuld.

Vi ønsker at gennemføre en række studier, som netop skal tilvejebringe ny viden omkring sygdomsmekanismer ved at anvende Klinefelter syndrom som en medfødt sygdomsmodel for mangel på mandligt kønshormon og høj kardiometabolsk sygdomsrisiko.

Vores hypotese er, at det ekstra X-kromosom i Klinefelter syndrom giver anledning til et unikt genetisk landskab i den enkelte patient, som direkte påvirker faktorer forbundet til sygdomsrisiko. Dette vil vi undersøge ved at beskrive udtrykket af arvemateriale i prøver fra mænd med Klinefelter syndrom og holde resultaterne op i mod kliniske fund relateret til sygdomsrisiko, såsom graden af hormonmangel, overvægt mv. Vi har tidligere vist at mænd med Klinefelter syndrom er meget dårlige til at opløse blodpropper som dannes inde i karrene. Dette kan muligt skyldes ændringer i den måde disse blodpropper dannes og muligt at der findes et pågående inflammatorisk respons i karrene som øger risikoen for blodpropsdannelse. Vi ønsker at kortlægge hvordan tilstedeværelsen af Klinefelter syndrom påvirker dannelsen af det fibrinnetværk der udgør stilladset i en blodprop og vi vil beskrive samspillet imellem dele af immunsystemet og blodstørkningsystemet.

Mænd med Klinefelter syndrom behandles med mandligt kønshormon. Vi vil undersøge hvordan denne behandling påvirker risikoen for sygdom direkte målt på forekomst af kliniske risikomarkører men også ved at belyse i hvilken grad behandlingen påvirker udtrykket af arvemateriale og derigennem sygdomsrisiko. Vores hypotese er at behandling med mandligt kønshormon vil påvirke disse systemer i en retning forbundet med lavere sygdomsrisiko.

Endelig vil vi udføre det til dato mest gennemgribende epidemiologiske studie, der ved at integrere registerdata omhandlende bl.a. diagnoser, medicinforbrug og blodprøvesvar skal give et overblik over forekomst og behandling af metaboliske og inflammatoriske sygdomme blandt alle mænd med Klinefelter syndrom i Danmark. Vores hypotese er bl.a. at behandling med mandligt kønshormon vil være forbundet med en pænere metabolisk profil blandt patienterne, udtrykt ved fx bedre klinisk kontrol af sygdomme som type 2 diabetes.

Projektet gennemføres i samarbejde med en række nationale og internationale eksperter, der samlet dækker en bred vifte af relevante forskningsgrene. Vi håber med studiet at komme et afgørende skridt nærmere på at forstå de mekanismer som forårsager den markant øgede sygdomsrisiko ved Klinefelter syndrom. Studierne vil kunne medvirke til at identificere områder hvor specifik behandling både med mandligt kønshormon og andre typer medicin vil kunne bedre den overordnede prognose, til gavn for både patienter og behandlere. Dertil vil resultaterne fra studierne kunne give inspiration til forståelsen af kardiometabolske sygdomsmekanismer helt generelt i den brede befolkning.