

Magnesium, het verwaarloosde mineraal

Marten Dooper

In zijn proefschrift *The distal convoluted tubule. The art of magnesium transport*, tijdens de Nefrologiedagen 2015 bekroond met de proefschriftprijs, beschrijft Jeroen de Baaij nieuwe moleculaire details van de Mg^{2+} -huishouding in de nier. Daarbij legt hij *en passant* een verband tussen een zeldzame, genetisch bepaalde vorm van neonatale hyperfenylnalaninemie en een verstoring in de Mg^{2+} -huishouding. Wat hem betreft mogen klinici in de dagelijkse praktijk wat meer aandacht besteden aan dit ‘verwaarloosde mineraal’.

Natuurlijk, als je net vijf jaar promotieonderzoek hebt gedaan naar magnesium, ben je een beetje bevooroordeeld. Dan vind je dat klinici veel te weinig aandacht hebben voor dit in jouw ogen zo belangrijke mineraal. Maar medisch bioloog en fysioloog Jeroen de Baaij, die op 21 januari 2015 in Nijmegen promoveerde op het proefschrift *The distal convoluted tubule. The art of magnesium transport*, heeft een punt. Artsen denken bij patiënten met klinische symptomen als vermoeidheid, spierkrampen, spierzwakte, depressie of hypertensie niet snel aan een verstoorde magnesiumhuishouding. Pas bij ernstige klachten als hartritmestoornissen, epileptische aanvallen of ernstige spierspasmen ontstaat de neiging om op het aanvraagformulier voor laboratoriumbepalingen het hokje ‘magnesium’ aan te kruisen. Wat De Baaij betreft mag dat vaker gebeuren. “Vergeleken met mineralen als natrium, kalium en calcium is magnesium een ondergeschoven kindje, het verwaarloosde mineraal”, meent De Baaij. Terwijl magnesium, kortweg Mg^{2+} , toch onmisbaar is voor tal van functies in het lichaam. De Baaij. “Het is om te beginnen een cofactor voor honderden enzymen in het lichaam. Zo is Mg^{2+} onmisbaar voor een goede werking van de RNA- en DNA-polymerasen, om eens wat te noemen. Daarnaast vormen Mg^{2+} -ionen bij veel processen de tegenhanger van Ca^{2+} -ionen. In de hartspier, bijvoorbeeld, werkt Mg^{2+} als antagonist van Ca^{2+} en beschermt zo tegen het ontstaan van hartritmestoornissen. Een tekort aan Mg^{2+} leidt verder tot - soms invaliderende - spierkrampen, benauwdheid als gevolg van het aanspannen van spierweefsel in de luchtwegen en hypertensie als gevolg van constrictie van de bloedvaten. In de hersenen beschermt Mg^{2+} de

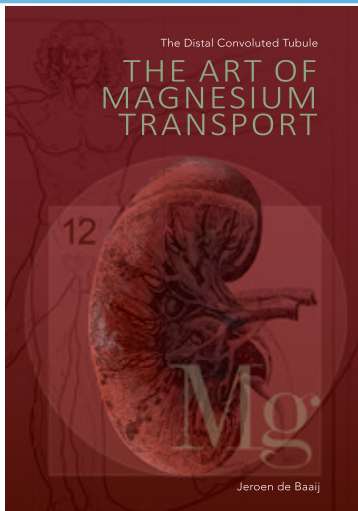
neuronen tegen overactivering. Een tekort aan Mg^{2+} in de hersenen kan leiden tot epileptische aanvallen, migraine en depressies.”

Genetische afwijkingen

Dat een tekort aan Mg^{2+} desondanks doorgaans niet vooraan staat tijdens de differentiaaldiagnose, komt vooral doordat voor het ontstaan van typerende klachten een ernstig en langdurig gebrek aan Mg^{2+} nodig is. Iets dat vrij zeldzaam is. De Baaij: “Een ernstig tekort aan Mg^{2+} ontstaat als gevolg van langdurig medicijngebruik, bijvoorbeeld protonpompremmers of diuretica, of als gevolg van een genetische afwijking die van invloed is op de Mg^{2+} -huishouding van het lichaam.” En dat was ook precies het onderwerp van het promotieonderzoek van De Baaij: het verkrijgen van meer inzicht hoe genetische afwijkingen en/of variaties in verband staan met een verstoorde Mg^{2+} -huishouding in het lichaam. Om van daaruit de moleculaire details van de Mg^{2+} -huishouding



Jeroen de Baaij



in het lichaam beter te begrijpen. De Baaij richtte zich daarbij specifiek op het (verder) ontrafelen van de moleculaire processen die van belang zijn voor de Mg^{2+} -huishouding in de nier. De Baaij deed zijn onderzoek immers onder leiding van prof. dr. René Bindels en prof. dr. Joost Hoenderop aan de afdeling fysiologie van het *Radboud Institute for Molecular Life Sciences*,

een afdeling die vermaard is om het onderzoek naar moleculaire processen in de nier.

Fine-tuning

In grote lijnen zijn er drie orgaansystemen betrokken bij de Mg^{2+} -huishouding”, legt De Baaij uit. “De darmen nemen Mg^{2+} op uit de voeding, de botten slaan het Mg^{2+} op en de nieren scheiden overtollig Mg^{2+} uit. In mijn onderzoek heb ik me specifiek gericht op de moleculaire processen in de zogeheten distal convoluted tubele, de DCT. Hier immers vindt de finetuning plaats van de resorptie van Mg^{2+} uit de voorurine. Deze finetuning zorgt ervoor dat de plasmaconcentratie van Mg^{2+} bij een gezond mens voortdurend tussen de 0,7 en 1,1 mmol/l blijft. In eerder onderzoek bij patiënten met genetische bepaalde verstoring in de Mg^{2+} -huishouding zijn al enkele belangrijke transporteiwitten voor Mg^{2+} in de DCT cellen geïdentificeerd. Het doel van mijn onderzoek was nieuwe moleculaire spelers in het Mg^{2+} transport in de DCT te vinden.”

mRNA-expressie

Dat deed De Baaij door zich allereerst op muizen te richten. “Om een systeem te onderzoeken kun je het systeem het beste onder druk zetten. We hebben daarom muizen een tijdje op een dieet gezet met zeer weinig Mg^{2+} . Het resorptiesysteem in de DCT moet dan zijn uiterste best doen om zoveel mogelijk Mg^{2+} uit de voorurine te halen. Met een door ons ontwikkelde fluorescentietechniek konden we de cellen die betrokken zijn bij

de Mg^{2+} -resorptie in de DCT identificeren en vervolgens uit de DCT isoleren. In die cellen hebben we de expressie van mRNA bepaald. Dat zegt iets over de eiwitten die op dat moment in de cellen actief zijn. Het mRNA-expressiepatroon in die cellen hebben we vergeleken met het mRNA-expressiepatroon in DCT-cellen van muizen die een dieet kregen met een normale hoeveelheid Mg^{2+} . Dat leverde een lijst op van 46 genen waarvan de expressie verandert onder invloed van de hoeveelheid Mg^{2+} in het dieet. Daaronder waren enkele genen die al in het verleden in verband gebracht zijn met de Mg^{2+} -huishouding, zoals *Trpm6*, *Slc41a3*, *Egf* en *Cnnm2*. Maar we vonden ook een verandering in de expressie van diverse genen die tot nu toe niet met de Mg^{2+} -huishouding in de DCT in verband zijn gebracht.”

MODY5

Een van die genen is *PCBD1*. “Dit gen is een jaar of twintig geleden al in verband gebracht met neonatale hyperfenylalaninemie. Het eiwit PCBD1 is namelijk nodig voor een correcte werking van het enzym fenylalanine hydroxylase. Van de pasgeborenen die bij de hielprik een te hoog gehalte aan fenylalanine in het bloed hebben, blijkt ongeveer 1 procent een mutatie te hebben in het *PCBD1*-gen. Tot nu werd dit beschouwd als een milde aandoening van tijdelijke aard. Als de kinderen één jaar lang een aangepast dieet volgen, zijn zij daarna gezond en zonder verdere complicaties, is de opvatting. Nadat PCBD1 opdook in ons onderzoek naar de Mg^{2+} -huishouding zijn wij op zoek gegaan naar een aantal van deze mensen, inmiddels volwassenen. En wat bleek: enkelen van hen hadden een verlaagde Mg^{2+} -concentratie in het bloed als gevolg van een verhoogde uitscheiding van Mg^{2+} in de nier. Twee patiënten hadden bovendien diabetes van het MODY5-type. Zo'n zelfde type diabetes kennen we van mensen met een mutatie in het *HNF1B*-gen. Deze mensen ontwikkelen naast MODY5 ook cysten in de nieren en hypomagnesiëmie. We zijn daarom gaan uitzoeken wat de relatie is tussen de functie van de eiwitten PCBD1 en HNF1B in de cel. Dit leverde het inzicht op dat PCBD1 bindt aan HNF1B en dat dit eiwitcomplex de transcriptie van het gen *FXYD2* reguleert. Dat gen codeert op zijn beurt voor een eiwit dat deel uitmaakt van de Na^+K^+ -transporter in de het basolaterale celmembraan van DCT-cellen. De activiteit van deze Na^+K^+ -transporter is nodig om Na^+ uit de cel te pompen, zodat het vervolgens tegen intracellulair Mg^{2+} kan worden uitgewisseld. Zonder een goede werking van de Na^+K^+ transporter kan het Mg^{2+} de DCT-cel niet aan de basolaterale kant verlaten

Artsen denken bij vermoeidheid, spierkrampen, spierzwakte, depressie of hypertensie niet snel aan een verstoorde magnesiumhuishouding

Controleer patiënten met een PCBD1- of HNF1B-mutatie regelmatig op hun Mg²⁺ en geef tijdig Mg²⁺-supplementen

waardoor ook de opname van Mg²⁺ uit de voorurine stil valt. Kortom, zowel mutaties in het PCBD1-gen als in het HNF1B-gen leiden tot een verstoorde Mg²⁺-huishouding. De betekenis voor de kliniek van deze bevinding is dat het zinvol is patiënten met deze mutaties regelmatig te controleren op hun Mg²⁺ en tijdig te beginnen met het geven van Mg²⁺-supplementen. Ook moet bij deze patiënten gelet worden op klachten die wijzen op diabetes. In de patiënten met PCBD1-mutaties is sulfonyleureum-derivaat behandeling succesvol gebleken; de patiënten gebruiken geen insuline meer.”

Opname Mg²⁺ beïnvloeden

In zijn onderzoek bekeek De Baaij tenslotte ook enkele mogelijkheden om de resorptie van Mg²⁺ uit de voorurine actief te beïnvloeden. Daarbij stuitte hij onder andere op de flavaglines. “Dat is een klasse van moleculen die kunnen binden aan de zogeheten prohibitines. Een van die prohibitines, het prohibitine2, kan de activiteit remmen van TRPM6, een belangrijke Mg²⁺ transporter aan de apicale zijde van de DCT-cellen. In theorie zou je met de flavaglines dus prohibitine2 kunnen wegvangen en daarmee de activiteit van TRPM6 kunnen verhogen. Dat zou kunnen bijdragen aan een sterkere opname van Mg²⁺

uit de voorurine. Met *in vitro* testen konden we aantonen dat twee typen flavaglines inderdaad in staat zijn de activiteit van TRPM6 te verhogen. Proeven in muizen met een lage dosis van één van deze flavaglines lieten echter geen invloed zien op de Mg²⁺-huishouding. We gaan dat nu verder uitzoeken.” Dat is niet het enige dat Baaij de komende tijd wil aanpakken. “Ongeveer één op de drie mensen met diabetes heeft een tekort aan Mg²⁺ blijkt uit onderzoek. Als deze mensen een Mg²⁺ supplement gaan gebruiken, hebben zij minder insuline nodig. Onduidelijk is hoe dit precies werkt. Dankzij een Rubiconsubsidie ga ik dit nu uitzoeken in samenwerking met onderzoekers in Oxford. Daarnaast blijkt de calcificatie in de bloedvaten bij mensen met chronisch nierfalen minder snel te verlopen als zij extra Mg²⁺ innemen of als er meer Mg²⁺ in de dialysevloeistof zit. Ook daar wil ik graag het mechanisme van onderzoeken en met behulp van een beurs van de Nierstichting kan ik dit nu gaan doen.”

Iontransport in de DCT-cel

Aan de apicale membraan neemt Na⁺-Cl⁻-transporter (NCC) Na⁺ en Cl⁻ op vanuit de voorurine (in deze illustratie bovenkant van de cel). De opname van Mg²⁺ uit de voorurine verloopt via TRPM6 en is afhankelijk van de voltagegradiënt die ontstaat doordat K⁺ via de kaliumkanalen ROMK en Kv1.1 de cel verlaat. Epidermal growth factor (EGF) en insuline stimuleren de werking van TRPM6.

Aan de basolaterale membraan (onderkant van de cel) verlaat Mg²⁺ de cel via het ionkanaal SLC41A3. De activiteit van SLC41A3 staat onder controle van het eiwit CNNM2 dat voor zijn werking afhankelijk is van de hoeveelheid Mg²⁺ in de cel. Het uit de cel pompen van Mg²⁺ via de basolaterale membraan is afhankelijk van de Na⁺-gradiënt over deze membraan. Deze gradiënt wordt in stand gehouden door het Na⁺-K⁺-ATPase in deze membraan. De aanmaak van de γ -subunit van de Na⁺-K⁺-ATPase in de celkern wordt geregeld door PCBD1 en HNF1B.

