

## **Genetische Marker für verringerte Knochendichte bei Patienten mit Mukoviszidose**

Aleksandra Norek, PhD  
Assistentin  
Abteilung für Medizinische Genetik  
Institut für Mutter und Kind  
Warschau, Polen



In den letzten Jahrzehnten hat sich die durchschnittliche Lebenserwartung für Menschen mit Mukoviszidose erheblich erhöht. Demzufolge rücken neue, nicht respiratorische Komplikationen wie zum Beispiel Lebererkrankungen, Diabetes und Infertilität bei Männern in den Vordergrund und spielen klinisch eine wichtige Rolle für diese Patienten. Eines dieser Probleme ist die niedrige Knochendichte (KD) bei Patienten mit Mukoviszidose (CF), über das 1979 erstmalig berichtet wurde. Heutzutage stellen verschlechterte Knochenqualität und –quantität ein großes Problem für Heranwachsende und Erwachsene mit CF dar.

### **Verringerte Knochendichte bei CF-Patienten**

Einigen Studien zufolge leiden 69 % der CF-Patienten an vermehrtem Knochenschwund und verringerter Knochenbildung (Osteopenie) und bei 57 % ist der Knochenschwund erheblich. Die Pathogenese (Krankheitsentwicklung) der Knochendichte bei CF-Patienten ist immer noch nicht gewiss. Eingehenden Studien zufolge, die sich mit dem Wachsen und Nachwachsen und den am Knochenstoffwechsel beteiligten Zellen und Nährstoffen befassen, spielen sowohl die verringerte Knochenbildung als auch die beschleunigte Knochenresorption eine wichtige Rolle bei CF-Knochenerkrankungen. Studien zur Knochendichte bei CF-Patienten zeigen ein erhöhtes Auftreten von Knochenerkrankungen mit dem Alter und mit der Schwere der Lungenerkrankung. Die Pankreasinsuffizienz, die bei 80 % aller CF-Patienten vorkommt, kann zu niedrigen Kalziumwerten, essenziellen Fettsäure- und Vitamin D-Werten führen, die alle den Abbau von Faktoren veranlassen, die für das Knochenwachstum bzw. den Knochenumbau erforderlich sind. Störungen, die die Knochenbildung von Menschen mit CF betreffen, können auch als Folge von chronischen

Lungenentzündungen, Diabetes, verminderter körperlicher Aktivität, verzögerter Pubertät oder einer Behandlung mit Steroiden oder Antibiotika entstehen.

Es wurde auch beobachtet, dass einige kleine Kinder mit Mukoviszidose eine geringere Knochendichte in frühen Lebensabschnitten haben als gesunde gleichaltrige Kinder. Es zeigte sich auch, dass CF-Patienten mit F508del-Mutation des *CFTR*-Gens, eine geringere KD haben im Vergleich zu CF-Patienten mit anderen Mutationen. Der Mechanismus dieses Effekts ist noch nicht klar aber die Tatsachen deuten darauf hin, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf die Knochendichte von CF-Patienten haben. Zwei Fragen bleiben unbeantwortet: ist das *CFTR*-Gen auf der Oberfläche von Osteoblasten (knochenbildende Zellen) oder Osteoklasten (knochenresorbierende Zellen) exprimiert, und wie beeinflusst die F508del-Mutation die Aktivität dieser Zellen.

### **Genetischer Hintergrund der verringerten Knochendichte**

Verringerte Knochendichte hat eine starke genetische Komponente. Informationen aus Studien über Zwillinge und Familien deuten darauf hin, dass das äußere Erscheinungsbild verringerter KD sowohl durch genetische und umweltbedingte Faktoren als auch durch das Zusammenspiel zwischen diesen bestimmt wird. Man nimmt an, dass Mutationen und/oder Polymorphismen (Vielgestaltigkeit) vieler unterschiedlicher Gene zu Störungen der Knochendichte führen können. Mutationen in einem einzelnen Gen führen wahrscheinlich nicht zu dem krankheitsspezifischen Erscheinungsbild. Zudem kann jede Mutation und jeder Polymorphismus bei Genen, die die Knochendichte beeinflussen, ein Risikomarker für Krankheiten des Knochenstoffwechsels bedeuten. Derartige Genveränderungen können entweder Veränderungen der von dem Gen codierten Proteinsequenzen oder die Deregulierung der Genexpression hervorrufen. Alle intronischen Veränderungen oder Veränderungen in benachbarten Regionen des Genoms (der Erbmasse) können als Genmarker verwendet werden, wenn sie mit Markern, die für Knochendichte identifiziert wurden, in einem Verbindungsdysäquilibrium (in einer „unausgewogenen Verbindung“) stehen.

Auf der Suche nach Genen deren Allele vielleicht für eine verringerte Knochendichte verantwortlich sein können, sollte man die Gene beachten, die den Knochenstoffwechsel regulieren, Gene, die die Knochenmatrix codieren, und Gene, die die kalziotropen Hormone und deren Rezeptoren codieren (Tabelle 1). Am eingehendsten wurden Mutationen und

Polymorphismen in *Collagen Typ I Alpha 1 (COL1A1)* und *Vitamin D- Rezeptor (VDR)*-Gene untersucht.

*COL1A1* genetischer Code für Kollagen Typ I, Alpha 1, die Haupt-Proteinkomponente der Knochenmatrix. Änderungen der *COL1A1*-Produktion und –Struktur führen zu einer anormalen Knochenmatrix, Osteopenie und Knochenbrüchen. Der *Ball-* [1] (intron1) Polymorphismus verändert die Bindung eines Proteins (Sp1), das die Exprimierung dieses äußerst wichtigen Gens reguliert. Sp1 kann nicht länger gut an die Erkennungsstelle dieser DNS-Strecke binden, was in einer Störung der *COL1A1*-Genkopie und Produktion des Proteins Kollagen resultiert und somit zu einer Beeinträchtigung der Stärke und Eigenschaften von Knochen führt. Andere DNS-Veränderungen dieses Gens spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Regulierung von KD, und durch sie können osteoporotische Brüche vorausgesagt werden.

Das *VDR*-Gen codiert den Vitamin D-Rezeptor, dem wichtigsten Regulator des Kalzium- und Knochenstoffwechsels. Vitamin D, das durch das VDR wirkt, kontrolliert die Kalziumaufnahme im Darm, die Aktivitäten des Knochenwachstums (osteoblastisch) und Knochenumbaus (osteoklastisch), die Produktion von Parathormon (PTH) und Nierenhydroxylierung einer Form von Vitamin D. Einige Veränderungen, die in diesem Gen gefunden wurden, führten wahrscheinlich zu funktionellen Veränderungen des VDR-Proteins und wirken sich auf die Konzentration des Knochenhormons Osteocalcin im Blut aus und somit auch auf die Knochendichte. Das *VDR*-Gen ist ein Schlüsselfaktor, der Kalzium und Knochendichte reguliert.

Tabelle 1. Überblick von Genen, die mit verringerter Knochendichte in Verbindung stehen

<b>Gensymbol</b>	<b>Genprodukt</b>
<b>Calcitrope Hormone und Rezeptoren</b>	
<i>VDR</i>	Vitamin D-Rezeptor
<i>ESRA</i>	Estrogenrezeptor alpha
<i>ESRB</i>	Estrogenrezeptor beta
<i>CALCR</i>	Calcitoninrezeptor
<i>CALC</i>	Calcitonin
<i>PTH</i>	Parathormon
<i>GCCR</i>	Glucocorticoidrezeptor
<i>AR</i>	Androgenrezeptor

<i>CASR</i>	Calciumsensitiver Rezeptor
<b>Bestandteile der Knochenmatrix</b>	
<i>COL1A1</i>	Collagen Typ I alpha 1
<i>COL1A2</i>	Collagen Typ I alpha 2
<i>OC</i>	Osteocalcin
<i>ON</i>	Osteonectin
<i>OPN</i>	Osteopontin
<i>AHSG</i>	Alpha 2-HS-Glycoprotein
<i>MGLAP</i>	Matrix Gla-Protein
<b>Regulator des Knochenstoffwechsels</b>	
<i>TGFBI</i>	Transformierender Wachstumsfaktor beta 1
<i>IGF1</i>	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1
<i>IL1B</i>	Interleukin 1beta
<i>IL1RN</i>	Interleukin 1 Rezeptorantagonist
<i>IL6</i>	Interleukin 6
<i>TNFR2</i>	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor R2
<b>Sonstige</b>	
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E
<i>CLGN</i>	Collagenase
<i>CYP19</i>	Cytochrom P450
<i>DBP</i>	Vitamin D-bindendes Protein
<i>ADRB2</i>	Beta 2-adrenerger Rezeptor

### **Die Rolle von genetischen Markern in der Voraussage von verringerter Knochendichte bei CF-Patienten**

Einige unterschiedliche Gene bestimmen die Knochendichte. Informationen über die Mutationen von Genen, die für die verringerte Knochendichte bei Patienten mit Mukoviszidose verantwortlich sind, können dabei helfen, Personen mit Risiko für Knochenerkrankungen zu identifizieren. Molekulardiagnostik für Störungen des Knochenstoffwechsels in frühem Kindesalter und der Beginn einer grundlegenden Behandlung, kann dazu verhelfen, Knochenerkrankungen bei CF-Patienten zu eliminieren.

Jedoch setzt das Verständnis für den Zusammenhang zwischen Mukoviszidose und verringerter Knochendichte Studien voraus, die speziell für CF-Patienten durchgeführt werden, da es zusätzlich zu den Genen, die bei Osteoporose und anderen Krankheiten zu Problemen hinsichtlich der Knochendichte führen können, deutlich eine direkte Wirkung der CF-Mutation auf die Schwere der Krankheit gibt. Die Typisierung von Genkandidaten und die Analyse ihrer polymorphen Varianten sollen das Wissen über verringerte Knochendichte bei Mukoviszidose vermehren und können dazu beitragen, Behandlungsrichtlinien zu definieren.

### **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Prof. Jerzy Bal, PhD, Agnieszka Sobczynska-Tomaszewska, PhD, Dorota Sands, MD, PhD, Dariusz Chmielewski, MD, PhD, Katarzyna Szamotulska, PhD für die laufende Unterstützung und die produktive Zusammenarbeit in den letzten drei Jahren.

---

[1] Der Name für jeden Polymorphismus wurde den Namen der Restriktionsenzymen entnommen, die die Nucleotidsequenz differenzieren und die Identifizierung von Allelen ermöglichen.

Translated by: Martina Keskin-tepe  
E-mail: keskin82tr@yahoo.de