

Γενετικοί δείκτες χαμηλής οστικής πυκνότητας σε άτομα με κυστική ίνωση

Δρ Aleksandra Norek
Βοηθός
Τμήμα Ιατρικής Γενετικής
Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας και Παιδιού
Βαρσοβία, Πολωνία



Το μέσο προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων με κυστική ίνωση έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Σαν αποτέλεσμα, αναδεικνύονται νέες επιπλοκές εκτός του αναπνευστικού, όπως ηπατοπάθεια, διαβήτης και ανδρική υπογονιμότητα, με όλο και συχνότερη κλινική εκδήλωση για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Ένα τέτοιο πρόβλημα είναι και η χαμηλή οστική πυκνότητα (ΟΠ) ή οστεοπενία σε άτομα με κυστική ίνωση (ΑΜΚΙ), που αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1979. Στις μέρες μας, το πρόβλημα της υποβαθμισμένης οστικής ποιότητας και πυκνότητας είναι ιδιαίτερα αισθητό τόσο σε εφήβους, όσο και σε ενήλικους με ΚΙ.

Χαμηλή οστική πυκνότητα σε ΑΜΚΙ

Σύμφωνα με μελέτες, το 69% των ΑΜΚΙ παρουσιάζουν αυξημένη οστική απώλεια και μειωμένη οστεοπλασία (οστεοπενία), ενώ το 57% των περιπτώσεων κρίνονται σοβαρής μορφής. Η παθογένεση της οστεοπενίας σε ΑΜΚΙ δεν έχει τεκμηριωθεί. Σύμφωνα με αναλυτικές μελέτες που αφορούν στην οστική ανάπτυξη και ανασύνθεση, καθώς και στα κύτταρα και θρεπτικά στοιχεία που εμπλέκονται στην ανακύκλωση του οστού, η περιορισμένη οστεοπλασία και η επιταχυνόμενη οστική απορρόφηση διαδραματίζουν έναν καίριο ρόλο στην οστική νόσο σε ΑΜΚΙ. Οι μελέτες της οστεοπενίας σε ΑΜΚΙ δείχνουν μια αύξηση του επιπολασμού της οστικής νόσου σε συνάρτηση με την ηλικία και τη βαρύτητα της πνευμονοπάθειας. Η παγκρεατική ανεπάρκεια που παρατηρείται στο 80% περίπου των ΑΜΚΙ μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, λιπιδίων και βιταμίνης D, δηλ. των παραγόντων που είναι ζωτικοί για την ανάπτυξη και την ανασύνθεση των οστών. Διαταραχές της οστεοπλασίας σε ΑΜΚΙ μπορούν επίσης να προκληθούν από χρόνιες πνευμονικές

λοιμώξεις, διαβήτη, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, καθυστέρηση της ήβης ή από τη χορήγηση στεροειδών ή αντιβιοτικών.

Παρατηρήθηκε ότι ορισμένα παιδιά με ΚΙ έχουν χαμηλότερη ΟΠ τα πρώτα χρόνια της ζωής του σε σύγκριση με υγιείς συνομηλίκους τους. Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι τα ΑΜΚΙ που φέρουν τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο *CFTR* έχουν χαμηλότερη ΟΠ σε σύγκριση με άτομα που φέρουν άλλες μεταλλάξεις. Ο μηχανισμός του φαινομένου παραμένει άγνωστος, τα στοιχεία όμως υποδεικνύουν ότι η οστική πυκνότητα σε ΑΜΚΙ συσχετίζεται με γενετικούς παράγοντες. Υπάρχουν δύο αναπάντητα ερωτήματα: κατά πόσο το γονίδιο *CFTR* εκφράζεται στην επιφάνεια οστεοβλαστών (κύτταρα οστικής σύνθεσης) ή οστεοκλαστών (κύτταρα οστικής απορρόφησης) και ποια είναι η επίδραση της μετάλλαξης F508del στη δραστηριότητα αυτών των κυττάρων.

Γενετικό υπόβαθρο χαμηλής οστικής πυκνότητας

Η χαμηλή οστική πυκνότητα συνδέεται στενά με γενετικούς παράγοντες. Στοιχεία από μελέτες σε διδύμους και οικογένειες δείχνουν ότι ο φαινότυπος της χαμηλής ΟΠ καθορίζεται τόσο από γενετικούς, όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς επίσης από αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών. Οι διαταραχές της ΟΠ οφείλονται πιθανώς σε μεταλλάξεις ή/και πολυμορφισμούς σε πολυάριθμα διαφορετικά γονίδια. Οι μεταλλάξεις σε ένα μεμονωμένο γονίδιο δεν προκαλούν τον φαινότυπο της πάθησης. Επιπλέον, κάθε μετάλλαξη και πολυμορφισμός σε γονίδια που επιδρούν στην ΟΠ μπορεί να αποτελεί έναν δείκτη κινδύνου για διαταραχές του οστικού μεταβολισμού. Αυτές οι γονιδιακές εξαλλοιώσεις μεταβάλλουν ενδεχομένως την αλληλουχία των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από το γονίδιο ή απορρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Μια αλλαγή στο ιντρόνιο ή αλλαγές σε γειτονικές περιοχές του γονιδιώματος μπορούν να αξιοποιηθούν ως γονιδιακοί δείκτες, εφόσον διαταράσσουν την ισορροπία σύνδεσης γονιδίων που αποτελούν τεκμηριωμένους δείκτες ΟΠ.

Κατά την αναζήτηση γονιδίων τα αλληλόμορφα των οποίων ευθύνονται πιθανώς για τη χαμηλή ΟΠ, πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι άλλα γονίδια ρυθμίζουν τον οστικό μεταβολισμό, άλλα γονίδια κωδικοποιούν συστατικά της μεσοκυττάριας ουσίας του οστού και άλλα γονίδια ρυθμίζουν τις ασβεστιοτρόπες ορμόνες και τους υποδοχείς τους (Πίνακας 1). Οι πιο πολυμελετημένες μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί αφορούν τα γονίδια του *Κολλαγόνου Τύπου Ι Άλφα 1 (COL1A1)* και του *Υποδοχέα Βιταμίνης D (VDR)*.

Το γονίδιο *COL1A1* κωδικοποιεί το κολλαγόνο τύπου I άλφα 1, τη σημαντικότερη πρωτεΐνη της μεσοκυττάριας ουσίας των οστών. Οι μεταβολές στην παραγωγή και τη δομή του *COL1A1* οδηγούν σε μη φυσιολογική μεσοκυττάρια ουσία, οστεοπενία και κατάγματα. Ο πολυμορφισμός *Ball* [1] (ιντρόνιο 1) τροποποιεί την πρόσδεση μιας πρωτεΐνης (*Sp1*) που ρυθμίζει την έκφραση αυτού του πολύ σημαντικού γονιδίου. Η *Sp1* δεν προσδένεται πλέον καλά στη θέση αναγνώρισής της στο αντίστοιχο τμήμα DNA και κατά συνέπεια διαταράσσεται η αντιγραφή του γονιδίου *COL1A1*, η παραγωγή κολλαγόνου και άρα η αντοχή και οι ιδιότητες του οστού. Και άλλες μεταβολές του DNA στο συγκεκριμένο γονίδιο διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΟΠ και προγινώσκουν οστεοπορωτικά κατάγματα.

Το γονίδιο *VDR* κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D, που είναι ο κύριος ρυθμιστής του ασβεστίου και του οστικού μεταβολισμού. Η βιταμίνη D, μέσω του *VDR*, ελέγχει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, τις αυξητικές (οστεοβλαστικές) και ανασυνθετικές (οστεοκλαστικές) δραστηριότητες του οστού, την παραγωγή PTH και τη νεφρική υδροξυλίωση μιας μορφής βιταμίνης D. Κάποιες από τις εξαλλοιώσεις που έχουν εντοπιστεί στο συγκεκριμένο γονίδιο οδηγούν πιθανώς σε λειτουργικές μεταβολές της πρωτεΐνης *VDR* και επηρεάζουν τα επίπεδα της οστικής ορμόνης οστεοκαλσίνης στο αίμα και άρα την ΟΠ. Το γονίδιο *VDR* είναι ένας μείζων παράγοντας ρύθμισης του ασβεστίου και της ορυκτοποίησης του οστού.

Πίνακας 1. Επισκόπηση γονιδίων που συσχετίζονται με οστεοπενία

Σύμβολο γονιδίου	Προϊόν γονιδίου
Ασβεστιοτρόπες ορμόνες και υποδοχείς	
<i>VDR</i>	Υποδοχέας βιταμίνης D
<i>ESRA</i>	Υποδοχέας οιστρογόνου άλφα
<i>ESRB</i>	Υποδοχέας οιστρογόνου βήτα
<i>CALCR</i>	Υποδοχέας καλσιτονίνης
<i>CALC</i>	Καλσιτονίνη
<i>PTH</i>	Παραθυρεοειδής ορμόνη
<i>GCCR</i>	Υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών
<i>AR</i>	Υποδοχέας ανδρογόνων
<i>CASR</i>	Υποδοχέας ανίχνευσης ασβεστίου

Συστατικά μεσοκυττάριας ουσίας	
<i>COL1A1</i>	Κολλαγόνο τύπου I άλφα 1
<i>COL1A2</i>	Κολλαγόνο τύπου I άλφα 2
<i>OC</i>	Οστεοκαλσίνη
<i>ON</i>	Οστεονεκτίνη
<i>OPN</i>	Οστεοποντίνη
<i>AHSG</i>	Άλφα 2-HS-γλυκοπρωτεΐνη
<i>MGLAP</i>	Πρωτεΐνη μεσοκυττάριας ουσίας Gla
Ρυθμιστές οστικού μεταβολισμού	
<i>TGFβ1</i>	Τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας βήτα 1
<i>IGF1</i>	Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1
<i>IL1β</i>	Ιντερλευκίνη 1 βήτα
<i>IL1RN</i>	Ανταγωνιστής υποδοχέα ιντερλευκίνης 1
<i>IL6</i>	Ιντερλευκίνη 6
<i>TNFR2</i>	Υποδοχέας παράγοντα νέκρωσης όγκου R2
Διάφοροι παράγοντες	
<i>APOE</i>	Απολιποπρωτεΐνη E
<i>CLGN</i>	Κολλαγενάση
<i>CYP19</i>	Κυτόχρωμα P450
<i>DBP</i>	Πρωτεΐνη πρόσδεσης βιταμίνης D
<i>ADRB2</i>	Βήτα 2 αδρενεργικός υποδοχέας

Ο ρόλος των γενετικών δεικτών στην πρόγνωση της χαμηλής οστικής πυκνότητας σε AMKI

Η οστική πυκνότητα καθορίζεται από πολυάριθμα γονίδια. Η γνώση των μεταλλάξεων σε γονίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για την οστεοπενία σε AMKI θα διευκολύνει τον εντοπισμό ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο για ανάπτυξη οστικής νόσου. Η μοριακή διάγνωση διαταραχών στην οστική ανακύκλωση από νωρίς στην παιδική ηλικία και η έναρξη της κατάλληλης θεραπείας θα συμβάλλουν στην καταπολέμηση της οστικής νόσου σε AMKI.

Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για ειδικές μελέτες σε ΑΜΚΙ, προκειμένου να διαλευκάνουμε τη συσχέτιση κυστικής ίνωσης και οστεοπενίας, καθώς εκτός από τα γονίδια που είναι γνωστό ότι προκαλούν οστεοπενία σε άτομα με οστεοπόρωση και άλλες παθήσεις, υπάρχει σαφώς μια άμεση επίδραση των μεταλλάξεων της ΚΙ στη βαρύτητα της νόσου. Ο προσδιορισμός πιθανών ένοχων γονιδίων και η ανάλυση πολυμορφικών παραλλαγών τους ίσως εμπλουτίσει τις γνώσεις μας σχετικά με την χαμηλή ΟΠ σε ΑΜΚΙ και θα βοηθήσει να καθορίσουμε κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία.

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τον Δρ Jerzy Bal, τη Δρ Agnieszka Sobczynska-Tomaszewska, τη Δρ Dorota Sands, τον Δρ Dariusz Chmielewski, τη Δρ Katarzyna Szamotulska, για τη διαρκή τους υποστήριξη και την εποικοδομητική συνεργασία μας τα τελευταία 3 έτη.

[1] Η ονομασία κάθε πολυμορφισμού προέρχεται από την ονομασία των περιοριστικών ενζύμων τα οποία διαφοροποιούν την αλληλουχία του νουκλεοτιδίου και επιτρέπουν την ταυτοποίηση του αλληλόμορφου.

Translated by: Sofia Kanellopoulou

E-mail: sofiakangr@yahoo.gr