

## **Marker genetici di ridotta densità ossea nei pazienti affetti da fibrosi cistica**

Aleksandra Norek, PhD  
Assistente  
Dipartimento di Genetica Medica  
Istituto Materno e Infantile  
Varsavia, Polonia



Negli ultimi decenni l'aspettativa di vita media delle persone con fibrosi cistica è sensibilmente aumentata e di conseguenza sono emerse nuove complicanze di tipo non respiratorio (epatopatie, diabete, infertilità maschile ecc.) che hanno assunto una rilevanza clinica per questi pazienti. Uno di questi problemi è la riduzione, nei pazienti con FC, della densità minerale ossea o BMD (dall'inglese *bone mineral density*), segnalata per la prima volta nel 1979. Oggigiorno i disturbi legati alla degenerazione ossea, sia qualitativa sia quantitativa, rappresentano un problema importante per gli adolescenti e gli adulti con FC.

### **La riduzione della densità ossea nei pazienti con fibrosi cistica**

Secondo alcuni studi, il 69% dei soggetti con FC presenta un aumento di perdita ossea e una ridotta formazione del tessuto osseo (osteopenia); nel 57% dei casi la perdita d'osso assume tratti gravi. La patogenesi della riduzione della massa ossea nei pazienti con FC non è ancora stata accertata. Da studi dettagliati sulle modalità di crescita e ricrescita dell'osso e sulle cellule e sostanze nutritive coinvolte nel processo di rimodellamento osseo è emerso che la ridotta formazione e un più rapido riassorbimento del tessuto osseo svolgono un ruolo di pari importanza nelle osteopatie da FC. Gli studi sulla BMD nei pazienti con fibrosi cistica indicano un aumento delle malattie ossee associate all'invecchiamento e alla gravità dei disturbi polmonari. L'insufficienza pancreatica che si osserva in circa l'80% dei pazienti con FC può comportare una diminuzione dei livelli di calcio, lipidi essenziali e vitamina D, con un conseguente depauperamento dei fattori essenziali per la crescita e il rimodellamento dell'osso. I problemi nella formazione del tessuto osseo nei soggetti con FC possono inoltre essere dovuti a infezioni polmonari croniche, al diabete, alla scarsa attività fisica, al ritardo puberale o al trattamento con corticosteroidi o antibiotici.

È stato notato che in alcuni piccoli pazienti affetti da fibrosi cistica la BMD è già minore rispetto ai valori osservati nei coetanei sani. È stato inoltre dimostrato che i pazienti che presentano la mutazione F508del nel gene CFTR hanno una densità ossea inferiore rispetto ai pazienti con altre mutazioni. Il meccanismo d'azione di questo effetto non è ancora stato compreso, ma questi dati sembrano indicare l'esistenza di fattori genetici in grado di influire sulla densità minerale ossea dei pazienti con fibrosi cistica. Due domande attendono ancora una risposta: sulla superficie di quali cellule viene espresso il gene CFTR: sugli osteoblasti, preposti alla crescita del tessuto osseo, o sugli osteoclasti, responsabili del suo riassorbimento? E in che modo la mutazione F508del influenza l'attività di queste cellule?

### **Uno sguardo ai fattori genetici responsabili della riduzione della densità minerale ossea**

Alla base della riduzione della BMD troviamo una forte componente genetica. I dati raccolti da studi su gemelli e su famiglie dimostrano che il fenotipo con ridotta massa ossea è determinato da fattori sia genetici sia ambientali e dalla loro interazione. Le indicazioni puntano a una compresenza di mutazioni e/o poliformismi di svariati geni per spiegare le alterazioni della BMD. Le mutazioni a carico di un singolo gene probabilmente non sono in grado di spiegare il fenotipo della malattia. Inoltre, ogni mutazione o poliformismo dei geni che agiscono sulla densità minerale ossea può essere un marker di rischio di patologie osteometaboliche. Alterazioni di questo tipo possono modificare le sequenze delle proteine codificate dal gene in questione, oppure causare la deregolazione dell'espressione genica. Le alterazioni a carico degli introni, ovvero le regioni adiacenti al genoma, possono essere considerate come marker genetici se si individua un'associazione, nota con il nome di *linkage disequilibrium*, con marker già identificati per la BMD.

Nella ricerca dei geni i cui alleli potrebbero essere responsabili di una ridotta BMD è necessario prendere in considerazione i geni regolatori del metabolismo osseo, i geni che codificano per i componenti della matrice ossea e i geni che codificano per gli ormoni calciotropi e i relativi recettori (Tabella 1). Le mutazioni e i poliformismi oggetto di maggiore indagine riguardano il gene *COL1A1* (Collagen Type I Alpha 1) e il gene del recettore per la vitamina D (*VDR*).

Il gene *COL1A1* codifica per il collagene di tipo I alfa-1, il principale componente proteico presente nella matrice ossea. Le alterazioni nella produzione e nella struttura di questo gene sono responsabili di anomalie della matrice ossea, osteopenia e fratture. Il

polimorfismo *Ball* [1] (introne 1) modifica le proprietà di legame di Sp1, una proteina che regola l'espressione di questo importantissimo gene. La proteina Sp1 non riesce più a legarsi in modo corretto con il sito di riconoscimento in questo frammento di DNA, con conseguenti problemi nel processo di copia del gene *COLIA1* e nella produzione di collagene, compromettendo quindi la solidità e le proprietà dell'osso. Anche altre modifiche nel DNA di questo gene svolgono un ruolo importante nella regolazione della densità minerale ossea e la loro presenza è un predittore di fratture da osteoporosi.

Il gene *VDR* codifica per il recettore della vitamina D, considerata la principale sostanza preposta alla regolazione del calcio e del metabolismo osseo. Attraverso il *VDR*, la vitamina D controlla l'assorbimento intestinale del calcio, l'attività osteoblastica e osteoclastica (ovvero di crescita e rimodellamento dell'osso), la produzione dell'ormone paratiroideo e l'idrossilazione renale di una particolare forma di vitamina D. Alcune delle alterazioni riscontrate in questo gene probabilmente sono all'origine delle alterazioni funzionali della sua proteina, e hanno un effetto sul livello ematico di un ormone chiamato osteocalcina e quindi sulla BMD. Il gene *VDR* è un fattore chiave nella modulazione del calcio e nella mineralizzazione ossea.

Tabella 1. Quadro sinottico dei geni associati alla riduzione della densità minerale ossea

<b>Nome del gene</b>	<b>Proteina prodotta</b>
<b>Ormoni e recettori calciotropi</b>	
<i>VDR</i>	Recettore per la vitamina D
<i>ESRA</i>	Recettore estrogenico alfa
<i>ESRB</i>	Recettore estrogenico beta
<i>CALCR</i>	Recettore per la calcitonina
<i>CALC</i>	Calcitonina
<i>PTH</i>	Ormone paratiroideo
<i>GCCR</i>	Recettore per i glucocorticoidi
<i>AR</i>	Recettore androgenico
<i>CASR</i>	Recettore sensibile al calcio
<b>Componenti della matrice ossea</b>	
<i>COLIA1</i>	Collagene tipo I alfa-1
<i>COLIA2</i>	Collagene tipo I alfa-2
<i>OC</i>	Osteocalcina

<i>ON</i>	Osteonectina
<i>OPN</i>	Osteopontina
<i>AHSG</i>	Alfa 2-HS-glicoproteina
<i>MGLAP</i>	Matrix Gla protein
<b>Regolatori del metabolismo osseo</b>	
<i>TGFB1</i>	Fattore di crescita di trasformazione beta 1
<i>IGF1</i>	Fattore di crescita insulino-simile 1
<i>IL1B</i>	Interleuchina 1 beta
<i>IL1RN</i>	Antagonista recettoriale dell'interleuchina 1
<i>IL6</i>	Interleuchina 6
<i>TNFR2</i>	Recettore tipo 2 per il fattore di necrosi tumorale
<b>Vari</b>	
<i>APOE</i>	Apolipoproteina E
<i>CLGN</i>	Collagenasi
<i>CYP19</i>	Citocromo P450
<i>DBP</i>	Proteina di legame della vitamina D
<i>ADRB2</i>	Recettore beta-2-adrenergico

### **Il ruolo dei marker genetici nella predizione di una ridotta densità ossea nei pazienti con fibrosi cistica**

La densità minerale ossea è determinata da una varietà di geni diversi tra loro. La conoscenza delle mutazioni geniche responsabili della riduzione della BMD nei pazienti affetti da fibrosi cistica consentirà di individuare più facilmente quei soggetti a rischio di sviluppare patologie a carico delle ossa. La diagnosi molecolare di problemi del rimodellamento osseo eseguita precocemente già in età infantile e l'avvio delle indispensabili terapie potrà contribuire a evitare l'insorgenza di malattie ossee nei pazienti con FC.

Tuttavia, per comprendere la relazione esistente fra fibrosi cistica e diminuzione della densità minerale ossea sarà necessario condurre studi specifici sui pazienti con FC, giacché oltre alla presenza di geni noti per i loro effetti negativi sulla BMD nell'osteoporosi e in altre malattie, esiste chiaramente un rapporto diretto fra la mutazione genica alla base della FC e la gravità della malattia. La tipizzazione di geni candidati e l'analisi delle loro varianti polimorfiche dovrebbe migliorare le conoscenze nel campo della riduzione della BMD nei



pazienti con fibrosi cistica e potrebbe contribuire a formulare delle linee guida per il trattamento di questo problema.

### **Ringraziamenti**

I miei ringraziamenti vanno al prof. Jerzy Bal, PhD e ad Agnieszka Sobczynska-Tomaszewska, PhD, Dorota Sands, MD, PhD, Dariusz Chmielewski, MD, PhD e Katarzyna Szamotulska, PhD, per il continuo sostegno e la fruttuosa collaborazione negli ultimi tre anni.

---

[1] Il nome scelto per ogni polimorfismo si basa sul nome degli enzimi di restrizione che differenziano la sequenza nucleotidica indispensabile per l'identificazione dell'allele.

<p><u>Translated by:</u> Letizia Pellerito Gittins <u>Website/profile:</u> <a href="http://www.proz.com/profile/6176">www.proz.com/profile/6176</a> <u>E-mail:</u> <a href="mailto:letizia.pellerito@libero.it">letizia.pellerito@libero.it</a></p>
---