

Kistik Fibrozisli Hastalarda Azalmış Kemik Mineral Dansitesinin Genetik Göstergeleri

Aleksandra Norek, PhD
Asistan
Tıbbi Genetik Bölümü
Anne ve Çocuk Enstitüsü
Varşova, Polonya



Son yıllarda, kistik fibrozisli kişilerin ortalama yaşam beklentisi belirgin artmıştır. Sonuç olarak, karaciğer hastalığı, diyabet ve erkek infertilitesi gibi solunum-dışı komplikasyonlar öne çıkmış ve bu hastalar için klinik olarak önemli olmuştur. Bu problemlerden biri, KF hastalarında ilk olarak 1979'da rapor edilmiş olan, düşük kemik mineral dansitesi (KMD) dir. Son günlerde, kemik kalitesinde ve kantitesinde kötüleşme problemleri KF'li erişkin ve ergenlerde büyük problemlerdir.

KF hastalarında azalmış kemik mineral dansitesi

Bazı çalışmalara göre, KF hastalarının %69'unda artmış kemik kaybı ve azalmış kemik yapımı (osteopeni) vardır ve %57'sinde ağır kemik kaybı olur. KF hastalarında düşük KMD'nin nedenleri hala net değildir. Kemiklerin nasıl büyüdüğü ve kemik döngüsünde rol alan hücre ve besinler hakkındaki ayrıntılı çalışmalara göre, hem düşük kemik yapımı ve hızlanmış kemik rezorpsiyonu, KF kemik hastalığında önemli rol oynar. KF hastalarındaki KMD çalışmaları, yaş ve akciğer hastalığının ağırlığı arttıkça, kemik hastalığında da artış olduğunu gösterir. KF hastalarının yaklaşık %80'inde görülen pankreas yetmezliği, kalsiyum, esansiyel yağlar ve vitamin D düzeylerinde düşüklüğe; bunların tümü de kemik büyümesi ve yeniden yapılanması için gerekli olan faktörlerin azalmasına neden olur. KF'li kişilerde kemik yapımını etkileyen bozukluklar, aynı zamanda kronik akciğer enfeksiyonları, diyabet, azalmış fizik aktivite, gecikmiş puberte ya da steroid ya da antibiyotik tedavisinden de kaynaklanabilir.

Bazı küçük KF'li çocukların, erken yaşamda, sağlıklı yaşlılarına göre daha düşük KMD'ye sahip oldukları fark edilmiştir. Ayrıca, CFTR geninde F508del mutasyonu olan KF

hastalarında, diğer mutasyonu olanlara göre daha düşük KMD olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Bu etkinin mekanizması anlaşılmamıştır ama bu bilgiler, KF hastalarında genetik etmenlerin KMD' ni etkilediğini düşündürmektedir. İki soru hala yanıtızdır: CFTR geni osteoblastların (kemik yapım hücreleri) mı yoksa osteoklastların (kemik yıkım hücreleri) mı yüzeyinde eksprese olur. Ve bu hücrelerin aktivitesine F508del mutasyonunun etkisi nedir.

Azalmış kemik mineral dansitenin genetik alt yapısı

Azalmış KMD' nin güçlü genetik komponenti vardır. İkiz ve aile çalışmaları, azalmış KMD fenotipinin hem genetik hem çevresel etmenler, hem de bunların birbiri ile ilişkisi tarafından belirlendiğine işaret etmektedir. Birçok farklı gendeki mutasyon ve/veya polimorfizmin KMD bozukluklarına neden olabileceği öne sürülmektedir. Tek gendeki mutasyonlar, büyük olasılıkla hastalık fenotipine neden olmaz. Ayrıca, KMD' ni etkileyen her mutasyon ve polimorfizm kemik metabolizma bozuklukları için risk faktörü olabilir. Böyle genler, genin kodladığı protein dizisinde değişikliklere ya da gen ekspresyonunun regülasyonunda bozukluklara neden olabilirler. Tanımlanmış gen göstergeleri ile “linkage disequilibrium” halinde olan herhangi bir intron değişikliği ya da genomun komşuluğundaki bölgelerdeki değişiklikler, KMD için gen göstergeleri olarak kullanılabilirler.

Azalmış KMD' den sorumlu genleri ararken, kemik metabolizmasını düzenleyen, kemik matriks içeriğini kodlayan ve kalsitropik hormonlar ve onların reseptörlerini kodlayan genler göz önüne alınmalıdır (Tablo 1). En ayrıntılı incelenenler *Kolajen Tip 1 Alfa 1* (COL1A1) ve *Vitamin D Reseptör* (VDR) genlerindeki mutasyon ve polimorfizmlerdir.

COL1A1 geni, kemik matriksin temel protein içeriği olan kollajen tip 1 alfa 1'i kodlar. *COL1A1* yapımı ve yapısındaki değişiklikler anormal kemik matriksi, osteopeni ve kırıklara neden olur. *Ball* [1] (intron1) polimorfizmi, bu çok önemli genin ekspresyonunu düzenleyen bir proteinin (Sp1) bağlanmasını değiştirir. Sp1, bu DNA kesimi üzerindeki tanıma bölgesine iyi bağlanamaz ve sonuç olarak *COL1A1* gen kopyalanmasında, kollajen protein yapımında ve böylece de kemik güç ve özelliklerinde bozukluklar ortaya çıkar. Bu gendeki diğer DNA değişiklikleri KMD' nin düzenlenmesinde önemli rol oynar ve osteoporotik kırıkları belirler.

VDR geni, kalsiyum ve kemik metabolizmasının ana düzenleyicisi olan vitamin D reseptörünü kodlar. Vitamin D, VDR aracılığı ile, bağırsaktan kalsiyum Emilimi, kemik büyümesi (osteoblastik) ve yeniden şekillenmesi (osteoklastik) aktivitelerini, PTH yapımı ve vitamin D'nin bir formunun böbrekteki hidroksilasyonunu kontrol eder. Bu gende bulunan

bazı değişiklikler VDR proteininde işlevsel değişikliklere neden olabilir ve kandaki kemik hormonu osteokalsin düzeyini ve böylece de KMD' sini etkiler. VDR geni kalsiyumu ve kemik mineralizasyonunu düzenleyen ana etmendir.

Tablo 1. Azalmış kemik mineral dansitesi ile ilişkili genlere genel bakış

Gen sembolül	Gene ürünü
Kalsiyotropik hormonlar ve reseptörleri	
<i>VDR</i>	Vitamin D reseptörü
<i>ESRA</i>	Östrojen reseptörü alfa
<i>ESRB</i>	Östrojen reseptörü beta
<i>CALCR</i>	Kalsitonin reseptörü
<i>CALC</i>	Kalsitonin
<i>PTH</i>	Paratiroid hormonu
<i>GCCR</i>	Glukokortikoid reseptörü
<i>AR</i>	Androjen reseptörü
<i>CASR</i>	Kalsiyuma duyarlı reseptör
Kemik matriks içerikleri	
<i>COL1A1</i>	Kolajen tip I alfa 1
<i>COL1A2</i>	Kolajen tip I alfa 2
<i>OC</i>	Osteokalsin
<i>ON</i>	Osteonektin
<i>OPN</i>	Osteopontin
<i>AHSG</i>	Alfa 2-HS-glikoprotein
<i>MGLAP</i>	Matriks Gla proteini
Kemik metabolizma düzenleyicileri	
<i>TGFB1</i>	Transforming growth factor beta 1
<i>IGF1</i>	Insulin-like growth factor 1
<i>IL1B</i>	İnterlökin 1 beta
<i>IL1RN</i>	İnterlökin 1 reseptör antagonisti
<i>IL6</i>	İnterlökin 6
<i>TNFR2</i>	Tumor necrosis factor reseptörü R2

Diğer	
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E
<i>CLGN</i>	Kolajenaz
<i>CYP19</i>	Sitokrom P450
<i>DBP</i>	Vitamin D bağlayıcı protein
<i>ADRB2</i>	Beta 2 adrenerjik reseptör

KF hastalarında azalmış kemik mineral dansitesini ön görmede genetik belirleyicilerin rolü

Kemik mineral dansitesini birkaç farklı gen belirler. Kistik fibrozis hastalarında azalmış kemik mineral dansitesinden sorumlu genlerdeki mutasyonların bilinmesi, kemik hastalığı açısından risk taşıyan hastaların tanınmasına yardımcı olacaktır. Kemik döngüsündeki bozuklukların erken çocuklukta moleküler tanısı ve gerekli tedavinin başlanması KF hastalarında kemik hastalığının ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir.

Ancak, osteoporoz ve diğer hastalıklardaki KMD problemlerine neden olduğu bilinmeyenlere ek olarak KF mutasyonu da hastalık ağırlığını doğrudan etkilediğinden, KF ve azalmış KMD arasındaki ilişkinin anlaşılması, KF hastalarına özgü çalışmaları gerektirecektir. Aday genlerin belirlenmesi ve polimorfik varyantlarının analizi, KF' de azalmış KMD hakkındaki bilgiyi arttıracak ve tedavi rehberlerinin tanımlanmasına yardımcı olabilecektir.

Teşekkür

Prof. Jerzy Bal, PhD, Agnieszka Sobczynska-Tomaszewska, PhD, Dorota Sands, MD, PhD, Dariusz Chmielewski, MD, PhD, Katarzyna Szamotulska, PhD'e son 3 yılda süregelen destekleri ve yapıcı iş birlikleri için teşekkür ediyorum.

[1] Her polimorfizmin adı, nükleotid dizisini farklılaştırarak alel tanınısını sağlayan kesici enzimin adından alınmıştır.

Translated by: Uz.Dr. Özge Yılmaz
Website/profile: Celal Bayar Üni, Pediatrik Alerji BD ve Solunum Birimi, Manisa, Türkiye
E-mail: oyilmaz_76@hotmail.com