

## **Genetische Prädisposition für Osteoporose**

**Nachweis genetischer Polymorphismen in den Genen für  
Vitamin-D-Rezeptor (VDR, MIM 601769),  
Collagen Typ-I (COLIA1, MIM 129150) und den  
Estrogenrezeptor-alpha (ER-alpha, MIM 133430)  
Osteoprotegerin (OPG, MIM 602643)  
Laktase (MIM 603202)**

### **Indikationen für den Nachweis der genetischen Prädisposition für Osteoporose:**

- zur Abklärung des Risikos für eine Osteoporose (insbesondere bei jüngeren Patienten)
- männliche Patienten ohne klare Genese für eine Osteoporose
- familiäre Osteoporose

### **Pathophysiologie und klinische Bedeutung**

Osteoporose ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei deren Entstehung genetische Faktoren eine große Rolle spielen. Zwillings- und Familienuntersuchungen belegen die Bedeutung genetischer Faktoren für die Knochendichte. Die Fraktur ist der klinisch manifeste Endpunkt der Erkrankung, die durch verminderte Knochendichte, Veränderungen von Knochenumsatz und Mikroarchitektur des Knochens sowie Fallneigung charakterisiert werden kann. Nur in sehr seltenen Fällen wird eine Osteoporose durch Mutationen in einem einzelnen Gen hervorgerufen (z.B. Lipoprotein receptor related protein-5 Gen beim Osteoporose-Pseudogliom-Syndrom). Viel häufiger sind polygenetische Ursachen in Kombination mit anderen endokrinen und nicht-endokrinen Erkrankungen oder mit verschiedenen Umweltfaktoren. Genomweite Linkage-Untersuchungen haben Kandidatenregionen auf verschiedenen Chromosomen identifiziert, die einen Zusammenhang zu einer verminderten Knochendichte (BMD) und/oder einem erhöhten Frakturrisiko aufweisen. Die genauen Genlokalisationen konnten aber meist noch nicht identifiziert werden.

In einigen Kandidatengenomen (Komponenten der Knochenmatrix, Rezeptoren für calciotrope Hormone, Cytokine, Wachstumsfaktoren) wurden genetische Polymorphismen beschrieben, die einen Zusammenhang zu einer verminderten Knochendichte oder einem erhöhten Frakturrisiko erkennen lassen. Bisher am besten untersucht sind der Vitamin-D Rezeptor (VDR) und das Collagen Typ-1-alpha-1 Gen (ColIA1).

In der 3'-Region (Intron 8) des **Genes für den Vitamin-D-Rezeptor (VDR)** wurden verschiedene Polymorphismen beschrieben. Der bekannteste betrifft eine Schnittstelle für das Restriktionsenzym *BsmI*. Der sogenannte **BB-Genotyp** dieses Polymorphismus (fehlende *BsmI*-Schnittstelle auf beiden Allelen) ist mit einer niedrigeren Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Die Häufigkeit des BB-Genotyps in der kaukasischen Bevölkerung beträgt 18%, in Asien aber nur ca. 2%. Allerdings war der Einfluss dieses Polymorphismus auf die genannten Parameter in einigen Studien nur relativ gering. In einer Metaanalyse wurde für den BB-Genotyp eine um ca. 2 – 2,5% verringerte Knochendichte erhalten. Das relative Risiko für Wirbelfrakturen war in verschiedenen Studien für den

BB-Genotyp um maximal das 2,5fache erhöht. Deshalb kann der VDR-Genotyp allein nicht zur Beurteilung des Osteoporoserisikos verwendet werden. Diskutiert wird auch ein Zusammenhang zwischen den VDR-Allelen bzw. der Knochendichte und der Calcium- bzw. Vitamin D-Aufnahme aus dem Darm. Für den Bb- bzw. bb-Genotyp (d.h. Schnittstelle für *BsmI* auf einem oder beiden Allelen vorhanden) besteht keine Assoziation zu einer veränderten Knochendichte oder einem erhöhten Frakturrisiko.

Ein genetischer Polymorphismus im Intron 1 des **Collagen Typ-I-alpha-1-Gens (COLIA1)** beeinflusst die Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor SP-1. Das sogenannte "s-Allel" hat eine erhöhte Affinität für das SP-1 Bindungsprotein und führt zu einer erhöhten Transkriptionsrate. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung des Verhältnisses zwischen den Collagen alpha-1 und alpha-2 Ketten und in der Folge zu einer Abnahme der Knochenfestigkeit und der Mineralisierung. Jede Kopie des "s-Allels" ist nach verschiedenen Meta-Analysen gegenüber dem "S-Allel" mit einer Verringerung der Knochendichte um 0.15 Standardabweichungen und unabhängig davon mit einer Zunahme des Frakturrisikos um das 1.62 fache assoziiert. In der kaukasischen Bevölkerung beträgt die Häufigkeit des ss-Genotyps nur 3%, der Ss-Genotyp wird bei ca. 30% der Patienten nachgewiesen. Für den ColIA1(SP-1)-Polymorphismus wurden auch Assoziationen mit einer beschleunigten Abnahme der postmenopausalen Knochendichte sowie zum Ansprechen auf eine Etidronat-Therapie beschrieben.

Für den **Estrogenrezeptor-alpha (ER-alpha)** wurden verschiedene genetische Polymorphismen im Promotor (TA-Repeats) und im Intron 1 (Schnittstellen für die Restriktionsenzyme *PvuII* und *XbaI*) beschrieben. Einer neueren Meta-Analyse zufolge (JPA Ioannidis et al. 2002) weisen homozygote Träger des XX-Genotyps (Schnittstelle für *XbaI* auf beiden Allelen fehlend) eine höhere Knochendichte und ein geringeres Frakturrisiko auf als heterozygote oder homozygote Träger des x-Allels (Schnittstelle für *XbaI* auf einem oder beiden Allelen vorhanden). Eine signifikante Assoziation des *PvuII*-Polymorphismus mit der Knochendichte war nicht nachweisbar.

Von Bedeutung für die Knochendichte ist auch das **Osteoprotegerin (OPG)**, das zusammen mit RANKL und RANK Teil eines essentiellen Cytokin-Systems für die Regulation der Osteoklastenfunktion ist.

RANKL (Rezeptoraktivator des Transkriptionsfaktors NFκB-Ligand) aktiviert die Differenzierung von Osteoklasten, steigert die Aktivität ausgereifter Osteoklasten und hemmt ihre Apoptose durch Bindung an seinen Rezeptor RANK (Rezeptoraktivator des Transkriptionsfaktors NFκB). Diese Interaktion kann durch OPG gehemmt werden, das als löslicher Rezeptor für RANKL fungiert und dieses abfangen kann. Seine Wirkungen sind also antagonistisch zu RANKL und umfassen die Hemmung der Osteoklasten-Genese, die Suppression der Osteoklasten-Aktivierung und die Induktion der Apoptose. Entscheidend für die Regulation der Osteoklasten-Differenzierung und -Funktion ist das Verhältnis RANKL/OPG. Mehrere Polymorphismen im Promotor des OPG-Gens, A163G, G209A und T245G, konnten mit einem gesteigerten Frakturrisiko assoziiert werden.

Ein Einfluß auf die Knochendichte wurde auch für die adulte Form der Laktoseintoleranz, basierend auf einer verminderten Expression des **Laktase-Gens**, beobachtet. Neuere Studien haben eine strenge Korrelation zwischen der adulten Form der Laktoseintoleranz und der genetischen Variante -13910 C/T in einer regulatorischen Sequenz vor dem Laktase-Gen gezeigt. Bei Patienten mit der adulten Form der Laktoseintoleranz wird in 96-98% die homozygote Variante -13910 C/C gefunden. Die C/C-Variante wurde in einer Untersuchung an postmenopausalen Frauen auch mit einer verringerten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert.

Einschränkend muß für diese genetischen Untersuchungen erwähnt werden, daß die bisher bekannten genetischen Polymorphismen nur einen Teil der Variabilität von Knochendichte und Frakturrisiko erklären können. Insbesondere gibt es noch keine schlüssigen Daten über den kombinierten Einfluss verschiedener genetischer Faktoren (also z.B. die Kombination der verschiedenen VDR-Genotypen mit den Polymorphismen im ColIA1- und ER-alpha Gen). Außerdem müssen weitere genetische Faktoren, die heute noch nicht bekannt sind, sowie Ernährung und Umwelteinflüsse berücksichtigt werden.

**Methode:**

DNA-Extraktion, PCR

Nachweis der DNA-Polymorphismen mittels Light-Cycler oder durch DNA-Sequenzierung

**Untersuchungsmaterial:**

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

**Dauer der Untersuchung:** 2 – 3 Wochen

**Literatur**

Ralston SH Genetic control of susceptibility to osteoporosis (2002) J Clin Endocrinol Metab 87: 2460-2466

Ioannidis JPA et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor  $\alpha$  gene with bone mineral density and fracture risk in women: A meta-analysis (2002) J Bone Miner Res 17: 2048-2060

McGuigan FEA et al. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women (2002) J Bone Miner Res 17: 1273-1279

Rizzoli R et al. Osteoporosis, genetics and hormones (2001) J Mol Endocrinol 26: 79-94

Ferrari S et al. Genetic aspects of osteoporosis (1999) Curr Opinion Rheumatol 11: 294-300

Eisman JA Genetics of osteoporosis (1999) Endocrine Rev 20: 788-804

Mann V et al. A COLIA1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality (2001) J Clin Invest 107: 899-907

Hofbauer L and Schoppet M Clinical implications of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases (2004) JAMA 292: 490-495

Arko B et al. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis (2002) J Clin Endocrinol Metab 87: 4080-4084

Langdahl BL et al. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures (2002) J Bone Miner Res 17: 1245-1255

Obermayer-Pietsch BM et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures (2004) J Bone Miner Res 19: 42-47

Die angegebene Literatur können Sie per Fax oder E-mail in unserem Labor anfordern.

**Stand 02/2005**