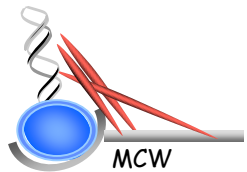
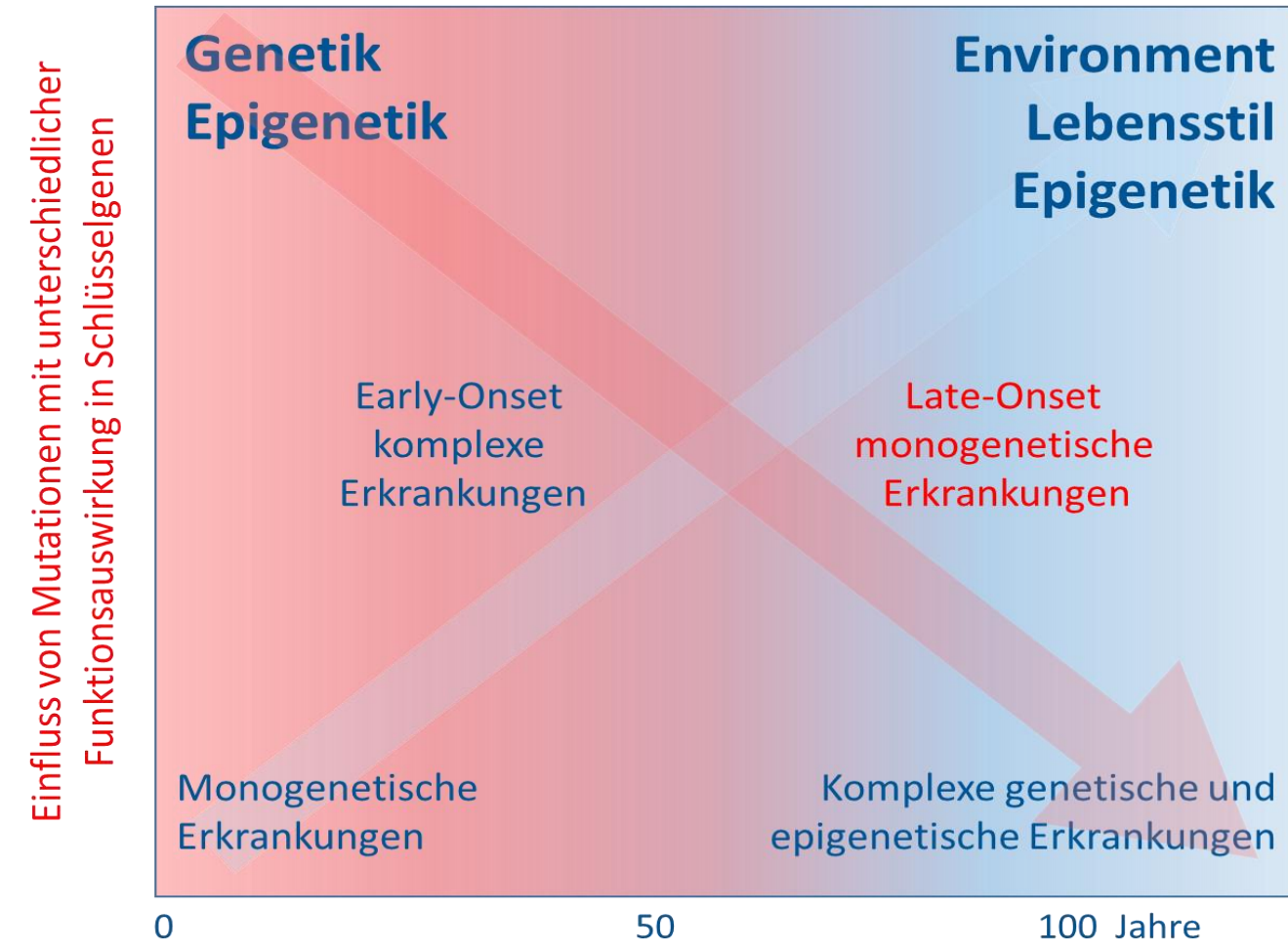


Genetik der Osteoporose

Lothar Seefried



Fließender Übergang zwischen monogenetischer Skeletterkrankung und multifaktorieller Osteoporose



Kumulativer Einfluss polygenetischer Varianten und epigenetischer Modulation

Pathophysiological mechanism	Gene	Protein	Inheritance	Number of known mutations	
Defects in collagen type I synthesis, structure, folding, post-translational modification, processing and cross-linking	<i>COL1A1</i>	Collagen alpha-1(I) chain	AD	>1,000*	
	<i>COL1A2</i>	Collagen alpha-2(I) chain	AD; AR ^o	>600*	
	<i>CRTAP</i>	Cartilage-associated protein	AR	32*	
	<i>PIIB</i>	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B; cyclophilin B	AR	17*	
	<i>P3H1</i>	Prolyl 3-hydroxylase 1	AR	69*	
	<i>FKBP10</i>	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP10	AR	38*	
	<i>PLOD2</i>	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	AR	10*	
	<i>SERPINH1</i>	Serpin H1	AR	9*	
	<i>BMP1</i>	Bone morphogenetic protein 1	AR	11*	
	<i>SPARC</i>	SPARC; osteonectin	AR	2*	
Defects in other proteins leading to abnormal bone mineralization	<i>SERPINF1</i>	Pigment epithelium-derived factor (PEDF)	AR	38*	
	<i>IFITM5</i>	Interferon induced transmembrane protein 5	AD	2*	
	<i>PLS3</i>	Plastin 3	XLD	17	
	Defects in osteoblast differentiation and function	<i>TMEM38B</i>	Trimeric intracellular cation channel type B	AR	6*
		<i>WNT1</i>	Proto-oncogene Wnt-1	AR	35*
<i>SP7</i>		Transcription factor Sp7; osterix	AR	2*	
	<i>CREB3L1</i>	Cyclic AMP-responsive element-binding protein 3-like protein 1	AR	3*	
	<i>MBTPS2</i>	Membrane-bound transcription factor site-2 protease	XLR	2	
Unknown	<i>TENT5A</i> (also known as <i>FAM46A</i>)	Terminal nucleotidyltransferase 5A	AR	3	

	Osteogenesis imperfecta / OI, Typ 1-4 (klassisch) / Typ 5	Osteogenesis imperfecta Varianten Typ 6-20	WNT1 / LRP assoziierte Early Onset Osteoporose	X-Chromosomale Osteoporose	Hypophosphatasie / HPP	X-Chromosomale Hypophosphatämie / XLH	Bindegewebsschwäche; Marfan-Syndrom, Ehlers- Danlos Syndrom, Loeys- Dietz-Syndrom
Genetik	COL1A1 / COL1A2 / IFITM5 (Typ 5)	u.a. SERPIN F / H, CRTAP, BMP1, FKBP10	WNT1 / LRP5 / LRP 6	PLS-3	ALPL-Gen	PHEX-Gen	FBN1, COL5A1/2, COL1A1/2, , TGF-β R1/2, TGF-β 2/3
Vererbung	Autosomal dominant	Autosomal rezessiv	Autosomal rezessiv	X-chromosomal dominant, Männer i.d.R. schwerer betroffen	Autosomal rezessiv / dominant	X-chromosomal dominant, M:F 1:2	MFS / LDS Autosom dom., EDS nach Form teils autosom. dominant, teils rezessiv
Pathophysiologie	Störung Kollagensynthese / - prozessierung, Verminderte Knochenmasse bei fokal suffizienter / gesteigerter Mineralisierung	Kollagen-Reifungsstörung, defiziente Hydroxylierung (CRTAP,, PPIB, P3H1), Faltung (FKBP10)	Formationsdefizit durch vermindertes wnt Signalling, gestörte Osteoblastäre Differenzierung und Aktivität	Gestörte Knochenformation, ggf zus. Unkoordinierte Resorption	AP-Defizienz, Substrat- Akkumulation (PPi, PLP), Mineralisationsdefizit, Vitamin B6 Umbaustörung	Erhöhung FGF-23, Reduktion TmP/GFR, renaler Phosphatverlust, verminderte 1α-Hydroxylase Aktivität	sekundäre Osteoporose durch verminderten Krafteintrag, DD primäre Störung der Knochenstruktur
Klinische Differentialdiagnosen	Spondyloepiphysäre Dysplasien, Mucopolysaccharidose 4A / Morquio, Early-onset / X- chromosomale Osteoporose, Ehlers-Danlos-Syndrom,	andere Formen der Osteogenesis imperfecta, sek. Osteoporose	andere Formen der Osteogenesis imperfecta, sek. Osteoporose	andere Formen der Osteogenesis imperfecta, sek. Osteoporose	Rheumatologische Erkrankungen, Fibromyalgie / Myastenie, Multiple Sklerose / Chronic Fatigue Syndrom, Chron. Entzündliche Darmerkrankungen	Vitamin D abhängige Rachitis/Osteomalazie, andere Formen von Phosphatdiabetes / Fanconi- Syndorm, Achondroplasie / Hypochondroplasie	Osteogenesis imperfecta (overlap)
Labor	unspezifisch, ggf. PINP / CTx / NTx ↑	unspezifisch	unspezifisch, ggf. Osteocalcin ↓	unspezifisch	AP ↓, PLP ↑, PEA/Krea (Urin) ↑, ggf. PINP / CTx / NTx ↓	Phosphat (Serum) ↓, FGF- 23↑, 1,25-D3 ↓, Urin- Phosphat ↑ (relativ)	unspezifisch
Frakturen	WK-Sinterungen, Frakturen der Röhrenknochen	WK-Sinterungen, Frakturen der Röhrenknochen	WK-Sinterungen	WK-Sinterungen, Frakturen der Röhrenknochen	Diaphysäre Pseudofrakturen/ Looser'sche Umbauzonen, Femur, Metatarsalia	Diaphysäre (Pseudo-)frakturen,	Extremitätenfrakturen
Skelettale Auffälligkeiten	Kleinwuchs, Achsabweichungen n. Frakturen, Platt-/Keilwirbel IFITM5: Hypertropher Kallus	Deformitäten Röhrenknochen bei comp. Het. Konstellation; heterozygote Pat phänotypisch unauffällig			Heterotope Ossifikationen, Tendinosis calcarea	Kleinwuchs, Achsabweichungen infolge Rachitis, Frühe Arthrose, Osteo-/Spondylo- /Enthesiophyten	Skoliose
Muskeln/Gelenke	Überdehnbarkeit	tbd	tbd	tbd	Schmerzen, Schwäche, Erschöpfung	Schwäche	Überdehnbarkeit, Gefäß- /Klappeninsuffizienz
Knochendichte / DXA	Lumbal + femoral ↓(↓)	Lumb. /fem. teils nur mäßig erneidrigt	Lumbar ↓↓, Femoral ↓	Lumb. /fem. teils nur mäßig erneidrigt	Lumbal: normal - ↑, Femoral normal	Lumbal normal - ↑, Femoral normal	
Extraskeletale Charakteristika	Blaue Skleren, Dentinogenesis imperfecta, Höstörungen				Parodontitis, ggf. Kalzifikationen: Cornea, Conjunctive, Nephrokalzinose	Zahnabszesse, Hörverlust, Nephrokalzinose	vegetative Symptomatik, Schmerzen
Therapeutische Besonderheiten	Gute Daten für BP, teilweise TPTD, Anti-Sclerostin wird erprobt	BP unterschiedlich gut geeignet	Hinweise auf Nutzen osteonanaboler Therapie	Daten für BP und TPTD	Asfotase alfa für "päd. Onset" + Skelett verfügbar; TPTD / Anti-Sclerostin möglich; BP und Dmab, relativ KI / keine guten Daten	Burosumab (Anti-FGF-23); alternativ Substitution mit Phosphat (Reducto spezial / Calcium Sandoz) + Calcitriol	

Bei welchen Osteoporosepatienten sollte man eine molekulargenetische Diagnostik erwägen

- ✓ Außergewöhnlich niedrige Knochendichte, die durch das Risikoprofil nicht adäquat erklärt werden kann
- ✓ Multiple Frakturen die durch die Knochendichte nicht stimmig erklärbar ist
- ✓ Multiple Frakturen auch im unmittelbaren familiären Umfeld
- ✓ Multiple Frakturen bereits in der Kindheit

- ✓ Auffällige Stigmata im Sinne einer Skelettdysplasie (Kleinwuchs, Deformierungen der langen Röhrenknochen, Deformierungen der Wirbelsäule, Morphologische Auffälligkeiten im Kopf/Gesichtsbereich)
- ✓ Zusätzliche extraskelettale Veränderungen als Hinweis auf eine syndromale Erkrankung mit Knochenbeteiligung

Implikationen einer korrekten molekulargenetischen Diagnostik

- ✓ Teilweise spezifische Therapieoptionen verfügbar (HPP, XLH,...)
- ✓ Vermeidung nicht hilfreicher / potentiell schädlicher Therapien (BP / GC bei HPP)
- ✓ Ermöglicht zielgerichtete Zusatzdiagnostik
- ✓ Ermöglicht adäquate genetische Beratung, auch prädiktiv
- ✓ Optimale sozialmedizinische Versorgung (Langzeit-Physiotherapie, GdB, Selbsthilfegruppen,...)
- ✓ Vermeidung Stigmatisierung durch Fehldiagnose bzw. fehlende Diagnose