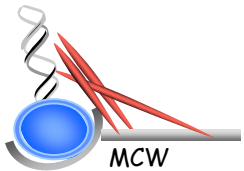
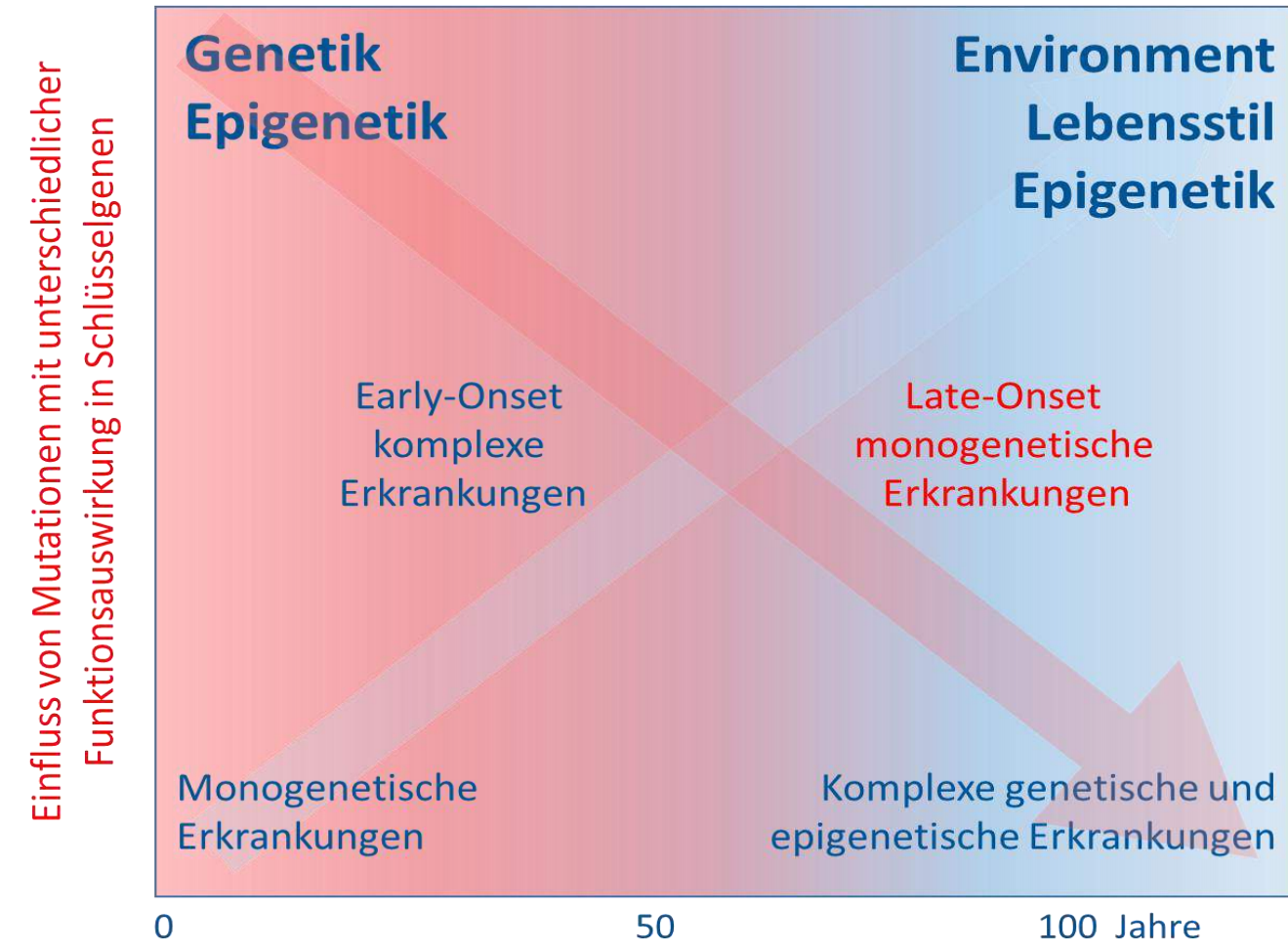


# Genetik der Osteoporose

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 <sup>o</sup>	>600*
	<i>CRTAP</i>	Cartilage-associated protein	AR	32*
	<i>PPIB</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*
	Defects in other proteins leading to abnormal bone mineralization	<i>SPARC</i>	SPARC; osteonectin	AR
<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
	<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> )	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 Sclerose / 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