

Geny a osteoporóza – editorial

V. Palička

Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.

Žofková I. Význam genetiky v predikci rizika osteoporózy. Vnitř Lék 2011; 57(1): 78–84.

Skutečnost, že pozitivní rodinná anamnéza výrazně ovlivňuje riziko vzniku osteoporózy a osteoporotických zlomenin u potomků, není nijak překvapivá a je obecně akceptovaná. Genetické podklady této choroby, resp. genetické ovlivnění rizika jejího vzniku představují však mnohem složitější a komplexnější problematiku, k jejímuž pochopení se pouze opatrně přibližujeme. Prokazatelná změna v jednom genu a její vazba k osteoporóze je velmi výjimečná a týká se spíše vzácných vrozených chorob, které následně osteoporóza provází. Asociační studie detekovaly stovky změn v kandidátních genech a chromozomových lokusech (obvykle single nucleotide polymorphism – SNP) a následné metaanalýzy prokázaly jejich vazbu k různým projevům osteoporózy. Tyto asociační studie jsou postupně nahrazovány tzv. genome-wide asociačními studiemi, které zkoumají „celý genom“ a hledají změny, které by mohly mít vazbu k osteoporóze, riziku zlomenin, rychlosti kostního obrátu, aktivitě osteoklastů či osteoblastů a umožnily lepší prevenci a včasnější detekci choroby a rizika jejího vzniku. Je ale nepochybnou skutečností, že přes velké pokroky zůstává většina genetických podkladů neodhalena. Možná ještě více znalostí nám přitom chybí v hledání vazeb mezi genetickými podklady a zevními, environmentálními vlivy, životním stylem, tělesnou aktivitou, výživou a mnoha dalšími faktory.

Je potřeba si navíc uvědomit, že většina badatelů se dosud zaměřuje na hledání „přímých“ vazeb mezi SNP a BMD, konektivitou trámčů trabekulární kosti či tloušťkou kortikalis a dalšími zevními projevy onemocnění. Chybí nám přitom i základní znalosti např. o roli proteolytických procesů, které ovlivňují aktivitu a dobu života osteoklastů i osteoblastů, přesněji řečeno o genetických podkladech ovlivnění těchto procesů. Většina badatelů zkoumá zmíněné „přímé“ vazby a znalosti např. o genetické regulaci mineralizace osteoidu jsou minimální. I proto byla jedna z prvních studií této oblasti, tzv. ASARM hypotéza, označena přídomkem „a bridge too far“. Její logika je přitom jasná: osteoblasty mohou za určitých okolností produkovat dosud ne přesně specifikovaný faktor zvaný minihabin, který inhibuje mineralizaci extracelulární hmoty. ASARM je peptid, který je kandidátem pro minihabin. Patří mezi tzv. SIBLING proteiny (small integrin-binding ligand N-linked glykoprotein), obsahující protease-resistant acidic serine-aspartate-rich motiv – ASARM. ASARM-peptidy regulují mineralizaci kostní matrice. I zde je však prozatím více neobjasněného než jasného a opravdu jde zatím asi o „most příliš daleka“.

Mnohem bližší ke klinické aplikaci může být sledování vybraných epigenetických změn, především vlivu metylace DNA. Methylace je jednou z nej-

častějších epigenetických změn, která je charakteristická tím, že může být dědičná, ale i reverzibilní, a především při ní nedochází ke změnám kódujících sekvencí bází v polynukleotidovém řetězci DNA. Jde o modifikaci DNA, při níž dochází k vazbě metylové skupiny na cytosin (za vzniku 5-metylcytosinu). Tyto metylované skupiny se vyskytují u člověka na cytosinech v CG dinukleotidech (nazývané CpG). Jsou obvykle v promotorové části genů a metylace cytosinu brání transkripci. Na druhé straně ale metylace cytosinů v těchto místech vyvolává heterodimerizaci chromatinu zapojením histonů. Tyto modifikace histonů a chromatinu jsou – mohou být reverzibilní, zatímco DNA metylace může procházet generacemi. Methylace DNA je nejčastěji studována u nádorových změn tkání, má svůj význam ale i v kostním metabolismu. Epigenetické změny jsou dokonce pravděpodobně způsobem, jakým je ovlivněn vývoj kostry, kostní hmoty a její případné patologie v dospělosti pacienta metabolismem matky během intrauterinního vývoje plodu. Původní práce se soustřeďovaly především na vazbu hormonů (obvykle měřených v pupečnickové krvi) k následnému vývoji kostry. Hlavními „hráči“ jsou v tomto smyslu především cirkulující koncentrace leptinu a IGF-I. Nyní se ale pozornost soustřeďuje na vitamin D a saturaci mateřského organismu. Deficit vitaminu D v průběhu těhotenství

vede k nižší kostní minerální hustotě (BMD) i celkovému obsahu minerálu v kostech (BMC), měřeným v 9. roce věku dítěte. Saturace vitaminem D ovlivňuje především transfer kalcia placentou. Aktivní transport Ca, především ve III. trimestru, vede k vyšší koncentraci kalcia ve fetální než mateřské plazmě. Mechanismus, kterým saturace vitaminem D u matky a pupečníková koncentrace kalcia následně ovlivní vývoj a kvalitu kostní hmoty dítěte, není zcela jasný. Heterodimer, vznikající vazbou receptoru pro vitamin D (s navázaným vitaminem) a RXR (retinod acid receptor), zřejmě ovlivňuje tzv. vitamin D-response elementy v cílových genech. Tyto vitamin D-response elementy jsou sekvence DNA v promotorových regionech genů, ovlivňovaných vitaminem D. Studia metylace těchto genů a jejich potenciální vliv na kostní metabolismus jsou v počátcích. Pravděpodobně však je, že právě takové epigenetické změny a regulace genů ovlivňujících transfer kalcia přes placentární bariéru by mohly představovat cestu, kterou saturace organismu matky vitaminem D ovlivňuje množství kostního minerálu u dítěte.

Epigenetické změny jsou pravděpodobně také cesta, kterou zasahuje do vývoje skeletu výživa. Studie na pokusných zvířatech potvrdily, že restrikce

proteinů ve II. a III. trimestru těhotenství je spojena se sníženou metylací klíčových CpG ostrůvků promotoru genu pro glukokortikoidní receptor. To vede ke zvýšené expresi tohoto genu s následným hyperkortisolizmem. Epigenetické modulace osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinka tedy mohou touto cestou ovlivňovat vazbu mezi špatným výživovým prostředím matky a porušenou akvizicí kostního minerálu u jejího potomka.

Velmi málo probádanou překvapivě zůstává oblast farmakogenomiky osteoporózy, tedy oblast, která by mohla být velmi slibná. Vazby mezi genovými variantami genu pro receptor vitaminu D (BsmI), LPR5 genu, genu pro estrogení receptory- β , nebo genovou regulací tvorby kolagenu (COL1A1) a efektem léčby jsou sice zajímavé a poučné, jde však o sledování vazeb mezi jinými oblastmi než těmi, do kterých zasahuje vlastní efekt léčby. Tak zatím zcela ojedinělou zůstává studie sledující gen FDPS, který je klíčovým genem regulace mevalonátové cesty a efektu bisfosfonátů. Právě to je však jedna z nezbytných cest rozvoje genetiky a molekulární biologie při studiu osteoporózy a dalších metabolických chorob kostí.

Podpořeno Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Chmelařová M, Palička V. Hypermetylace DNA u ovariálního karcinomu. *Klin Biochem Metab* 2010; 18: 214–218.
2. David V, Quarles LD. ASARM Mineralization Hypothesis: A Bridge Too Far? *J Bone Miner Res* 2010; 25: 692–694.
3. Duncan EL, Brown MA. Genetic Determinants of Bone Density and Fracture Risk – State of the Art and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2576–2587.
4. Earl SC, Harvey N, Cooper C. The Epigenetic Regulation of Bone Mass. *IBMS BoneKEy* 2010; 7: 54–62.
5. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocr Metab* 2008; 22: 723–735.
6. Kato S, Inoue K, Youn MY. Emergence of the Osteo-Epigenome in Bone Biology. *IBMS BoneKEy* 2010; 7: 314–324.
7. Marini F, Falchetti A, Silvestri S et al. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism on the response to long-term amino-bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2609–2615.
8. Reppe S, Refvem H, Gautvik VT et al. Eight genes are highly associated with BMD variation in postmenopausal Caucasian women. *Bone* 2010; 46: 604–612.
9. Zhang YP, Deng FY, Chen Y et al. Replication study of candidate genes/loci associated with osteoporosis based on genome-wide screening. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 785–795.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: palička@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 5. 1. 2011

www.vnitrnilekarstvi.cz