

PREDYSPOZYCJE GENETYCZNE
DO OSTEOPOROZY I USZKODZEŃ CHRZĘSTKI STAWOWEJ

dfMedica
POLSKA



Genetyczne predyspozycje do
OSTEOPOROZY
i uszkodzeń chrząstki stawowej

dfMedica

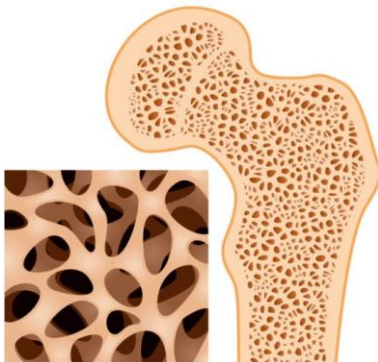
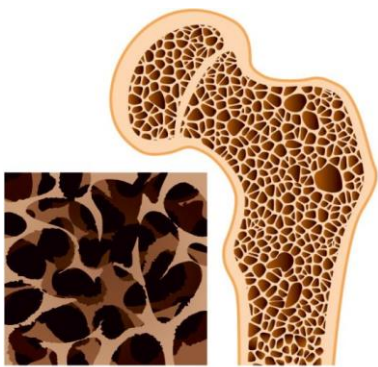
MEDLINE
OSTEO

GENETYCZNE PREDYSPOZYCJE DO OSTEOPOROZY I USZKODZEŃ CHRZĄSTKI STAWOWEJ

Osteoporoza jest chorobą o wieloczynnikowej etiologii; diagnozowana jest poprzez pomiar gęstości mineralnej kości (pomiar BMD). Jest to w dużym stopniu choroba o podłożu genetycznym: dziedziczność wynosi 78% dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz 84% dla szyjki kości udowej. Jest to na tyle stały i rosnący problem, że Światowa Organizacja Zdrowia oznaczyła osteoporozę jako globalny priorytet sanitarny: szacuje się, że złamania przypisywane osteoporozie wzrosną z jednego złamania mającego miejsce co 8 minut w 2001 r. do jednego złamania co 3,7 minuty w 2021 r.

Wpływ na osteoporozę mają zarówno genetyczne czynniki ryzyka, jak i ich połączenie z czynnikami środowiskowymi.

Badania powiązań na poziomie genomu (genome-wide) są możliwe dzięki projektowi HapMap oraz postępom w zakresie technik wykorzystujących mikromatryce do genotypowania.



Wśród czynników środowiskowych szczególne znaczenie przypisuje się stylowi życia, zarówno jeśli chodzi o odżywianie, jak i aktywność fizyczną. W przypadku diety, zasadniczą kwestią jest dostarczanie właściwych ilości witaminy D oraz wapnia, dostosowane do płci i wieku. Również istotne jest systematyczne dbanie o odpowiednią aktywność fizyczną. Niedostarczanie tkance kostnej mechanicznych bodźców spowodowanych długimi okresami braku aktywności prowadzi do zwiększenia tempa demineralizacji kości.

Warto przypomnieć, że witamina D jest syntetyzowana głównie w skórze pod wpływem działania promieni słonecznych. Odgrywa ona zasadniczą rolę w procesie wchłaniania wapnia z nerek, wchłaniania zarówno wapnia, jak i fosforu w jelitach oraz w procesie mineralizacji kości.

Z kolei wapń jest jednym z najważniejszych składników mineralnych w naszym ciele: jest niezbędny dla utrzymania dobrego stanu zdrowia kości i zębów, ale również do sterowania znaczną liczbą działań komórkowych i pozakomórkowych, takich jak aktywność enzymatyczna, przekazywanie impulsów w układzie nerwowym i krzepnięcie krwi.

USZKODZENIA CHRZĄSTKI STAWOWEJ

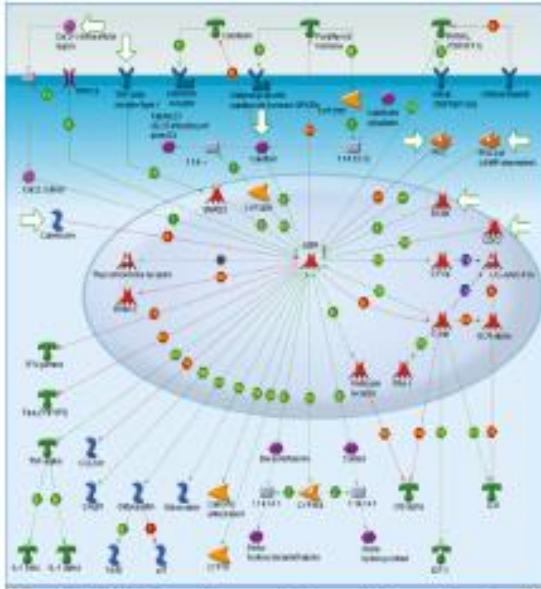
Tkanka chrzęstna to podporowa tkanka łączna, początkowo występująca w rozwijającym się zarodku, gdzie tworzy podstawę dla większości kości w naszym ciele. W okresie wzrostu zostaje niemal całkowicie zastąpiona tkanką kostną,

która jest znacznie bardziej wytrzymała. Na tym etapie tkanka chrzęstna pełni funkcję podporową na powierzchniach stawowych, w krążkach międzykręgowych i łątkach stawowych. Tkanka taka jest lita, elastyczna i w ograniczonym zakresie może ulegać odkształceniom.

Tkanka chrzęstna zbudowana jest z chondrocytów, zwanych również komórkami chrzęstnymi, zanurzonymi w amorficznej substancji międzykomórkowej, syntetyzowanej przez same chondrocyty, składającej się z matrycy oraz włókien kolagenowych.

Kolagen to białko, które wzmacnia i podtrzymuje wiele rodzajów tkanek, w tym również chrząstkę, nadając jej wytrzymałość i sprężystość.

PANEL GENETYCZNY



Il ruolo del VDR nella regolazione dei geni coinvolti nell'osteoporosi

Niniejszy panel został opracowany na podstawie badań obejmujących tysiące pacjentów, z uwzględnieniem metaanalizy potwierdzającej. Warianty genetyczne (SNP - polimorfizm pojedynczego nukleotydu) uwzględnione w panelu zostały potwierdzone w licznych badaniach naukowych.

Bardzo istotny jest dobór SNP, które znajdują się w obrębie różnych genów, ale wszystkie należą do tego samego szlaku, który jak wykazano, bierze udział w regulacji kumulowania masy kostnej oraz obrotu kostnego.

Gen LRP5 koduje białko, które przechodzi przez błony komórkowe i należy do rodziny receptorów LDL (lipoprotein o małej gęstości).

Reguluje ono namnażanie osteoblastów, czyli komórek budujących tkankę kostną. Duże mutacje LRP5 powodują utratę funkcjonalności genu, wywołując ciężką postać osteoporozy. Receptor witaminy D (VDR) może się wiązać z genem LRP5 i zwiększać jego transkrypcję.

Osteoprotegeryna (**OPG**) odgrywa ważną rolę w biologii kości, poprzez regulację osteoklastogenezy, która jest celem dla wielu nowych środków terapeutycznych. Osteoprotegeryna hamuje niszczenie kości przez osteoklasty (komórki, które niszczą tkankę kostną); w tym celu OPG łączy się z RANKL, co uniemożliwia z kolei jego połączenie się z receptorem RANK.

ESR1 to gen, który koduje receptor estrogenowy. Estrogeny stymulują powstawanie kalcytoniny i wpływają na wzrost ilości receptorów witaminy D. Z kolei witamina D może również regulować poziom receptorów estrogenowych.

Dla genu VDR uwzględnia się 4 SNP, które, wzięte pod uwagę wspólnie jako haplotyp, są powiązane ze zmianami w gęstości mineralnej kości.

COL1A1 koduje główny składnik kolagenu typu I, kolagen włóknisty, który znajduje się w większości tkanek łącznych, w tym w chrząstce.

Jego wariant funkcjonalny wpływa na łączenie się tego białka z DNA, regulację genową kolagenu oraz mineralizację kości.

SOX6 jest czynnikiem transkrypcji, którego ekspresja następuje w chrząstce; wiadomo, że pełni ważną rolę w różnicowaniu chondrocytów (komórek tkanki chrząstecznej), produkcji chrząstki oraz w tworzeniu się tkanki kostnej.

Analizowany polimorfizm SOX6 może wpływać na skuteczność tego czynnika transkrypcji.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE I STYL ŻYCIA



Osteoporoza jest chorobą wieloczynnikową, dlatego działania profilaktyczne muszą być wielokierunkowe. Ponadto, biorąc pod uwagę wysokie ludzkie i społeczne koszty osteoporozy, im wcześniej profilaktyka jest wprowadzona, tym lepiej. Musi ona uwzględniać czynniki genetyczne, osobowe i środowiskowe. Jeśli chodzi o wiek, w przedziale powyżej 50 roku życia, 1 kobieta na 3 oraz 1 mężczyzna na 5 doświadcza złamań z powodu kruchości kości. Wartości te będą rosły globalnie w takim samym tempie, w jakim wydłuża się nasze życie.

Zapotrzebowanie na witaminę D i wapń zaczyna spadać po 17-20 roku życia. U kobiet w wieku pomenopauzalnym, które nie przechodziły terapii hormonalnej i nie podlegają ochronie estrogenowej, codzienne zapotrzebowanie jest większe niż u mężczyzn w tym samym wieku.

Niedobór witaminy D jest powszechnym zjawiskiem również wśród osób starszych, nie tylko z powodu ograniczonego jej spożycia, ale również ze względu na zmniejszone wchłanianie w jelitach. Ponadto często się zdarza, że spożycie witaminy D i wapnia, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, jest mniejsze od zalecanego.

Jeżeli chodzi o środowisko i styl życia, należy pamiętać, że witamina D jest syntetyzowana w skórze wystawionej na bezpośrednie działanie promieni słonecznych. Dlatego też osoby, które spędzają większość czasu w zamkniętych pomieszczeniach lub które jak w Polsce żyją w rejonie, gdzie ilość promieni słonecznych jest ograniczona, powinny skupić się na uwzględnieniu w swoich dietach pożywienia bogatego w witaminę D i wapń. Dym papierosowy ma negatywny wpływ i predysponuje palaczy do zwiększonego ryzyka złamań w porównaniu z osobami niepalącymi. W przypadku alkoholu, skutki zdefiniowano mniej precyzyjnie: umiarkowane spożycie wiąże się ze zwiększoną masą kostną u kobiet w okresie menopauzy, z drugiej strony, długotrwałe spożycie alkoholu prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Na wytrzymałość kości i ruchomość stawów dobrze wpływa aktywność fizyczna.

Jednocześnie, istotne jest, aby zapobiegać uszkodzeniom chrząstki stawowej, które pojawiają się wraz z postępującym zużyciem stawów, będącym konsekwencją ograniczonej elastyczności chrząstki. Predyspozycje genetyczne stanowią ważny czynnik, który muszą uwzględniać zarówno sportowcy, ale i osoby które wykonują czynności wiążące się z obciążaniem stawów.

BIBLIOGRAFIA

Nat Genet. 2009 Nov;41 (11): 1199-206. Rivadeneira F et al. Genetic Factors for Osteoporosis (GEFOS) Consortium. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale metaanalysis of genome-wide association studies.

N Engl J Med. 2008 May 29;358(22):2355-65. Styrkarsdottir U. et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures.

J Clin Endocrinol Metab. 2010 Aug;95(8):3940-8. Paternoster L et al. OPG and RANK polymorphisms are both associated with cortical bone mineral density: findings from a metaanalysis of the Avon longitudinal study of parents and children and gothenburg osteoporosis and obesity determinants cohorts.

Nat Genet. 2012 Apr 15;44(5):491-501. Estrada K. Et al. Genome-wide metaanalysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture.

Lancet 371:1505-1512; 2008. Richards JB et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study.

Nat Genet 41:15-17. 2009. Styrkarsdottir U. et al. New sequence variants associated with bone mineral density.

J Bone Miner Res 24:182-195. 2009. Kostenuik PJ. Et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL.

Cytokine Growth Factor Rev. 2004; 15:457-75. Theoleyre S, et al. The molecular triad Opg/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling.

Stat Med. 2000 Nov 30; 19(22):3127-31. Chinn S. A

PLoS Genet., 2011 April; 7(4): e1001372. Duncan E. L. et al. Genome-Wide Association Study Using Extreme Truncation Selection Identifies Novel Genes Affecting Bone Mineral Density and Fracture Risk.

PLoS Med., 2006 April; 3(4):e90. Ralston S. H. et al. Large-Scale Evidence for the Effect of the COL1A1 Sp1 Polymorphism on Osteoporosis Outcomes: The GENOMOS Study.