

Genetische Diagnostik bei Osteoporose

Einleitung

Osteoporose ist durch einen quantitativen und qualitativen Verfall der Mikroarchitektur des Knochengewebes gekennzeichnet, was zu einer erhöhten Fragilität führt. Klinisch ist die Osteoporose durch eine verminderte Knochenmineraldichte (BMD) definiert (< 2.5 StAbw unter dem Durchschnittswert eines jungen Erwachsenen). In Deutschland leiden derzeit 24% der weiblichen und 6% der männlichen Bevölkerung über 50 Jahre unter einer Osteoporose, was einer jährlichen Inzidenz von 880.000 entspricht [1]. Andererseits gibt es Erkrankungen mit erhöhter Knochenmineraldichte, die ebenfalls mit einer erhöhten Frakturanfälligkeit und anderen Komplikationen einhergehen. Die Prävalenz von Erkrankungen mit abnormer Knochenmineraldichte liegt bei ca. 1: 5.000 bis 1: 10.000.

Genetische Diagnostik bei Osteoporose

Die Heritabilität der Knochenmineraldichte (BMD) beträgt 60-80%, so dass genetische Faktoren für die Vorhersage des Osteoporoserisikos geeignet sein könnten [2]. Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS) mittels der Genotypisierung häufiger genetischer Varianten identifizierten ca. 50 mit BMD assoziierte genetische Loci, die ca. 10% der beobachteten Heritabilität erklären [3].

Zusätzlich jedoch gibt es eine größere Zahl monogener Erkrankungen, die eine Osteopenie oder Osteoporose aufweisen. Als klassisches Beispiel ist hier die Glasknochenkrankheit (Osteogenesis imperfecta) zu nennen, die durch genetisch bedingte Veränderungen des Typ 1 Kollagens verursacht wird [4]. Aber auch genetische Veränderungen von Komponenten des WNT-Signalweges (WNT1, LRP5) haben sich als wichtige Regulatoren der Knochenmineraldichte und -stabilität

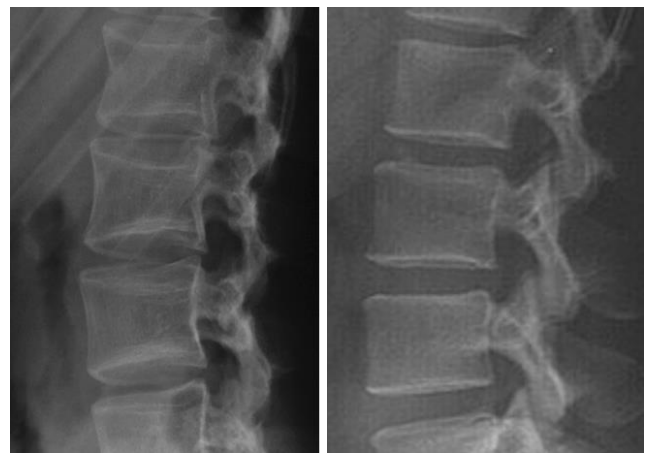


Abbildung 1: Röntgenbilder einer Person mit Osteoporose (links) im Vergleich zu einer Normalperson (rechts)

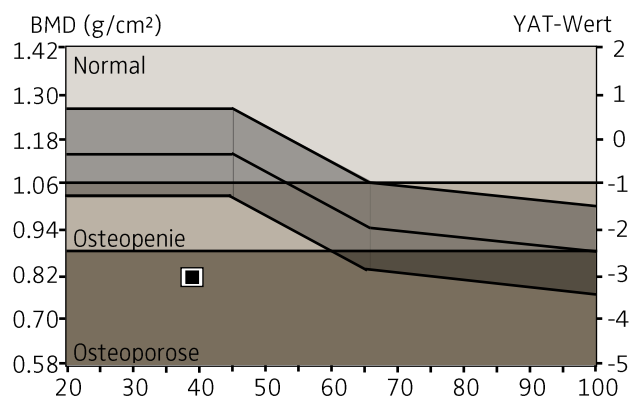


Abbildung 2: Densitometrieref.: AP-Wirbelsäule L1-L4 (BMD)

Durch die Technik des Next-Generation-Sequencing (NGS) sind die Kosten für die molekulargenetische Diagnostik gegenüber der konventionellen Sanger Sequenzierung um den Faktor 10.000 gesunken. Dies erlaubt die parallele Sequenzierung von allen für eine gegebene Erkrankungsgruppe bekannten Krankheitsgenen durch sogenannte Gen Panels.

Aufgrund aktueller EBM-Bestimmungen ist eine Ab-

herausgestellt [5-7].

ab 01.07.2016 möglich. Bis dahin erfolgt die Diagnostik auf der Basis individueller Vereinbarungen mit den Krankenkassen.

Zur Untersuchung von genetischen Veränderungen/Mutationen bei Osteoporose haben wir ein Genpanel etabliert: Osteoporose/Osteogenesis imperfecta (OI)/Skelettdysplasien mit reduzierter Knochenmineraldichte (low bone mass): 45 Gene.

Mit diesem Genpanel können alle derzeit bekannten Gene getestet werden, die zu einer verminderten Knochenmineraldichte bzw. Osteoporose führen.

Unsere Erfahrung zeigt, dass dieser Panel insbesondere bei Patienten mit V.a. Osteogenesis imperfecta indiziert ist, aber auch bei Patienten mit early onset Osteo-

rechnung der NGS-Panel über einen Überweisungsschein porose eine hohe diagnostische Sensitivität aufweist.

Unsere Fachärzte für Humangenetik haben besondere Expertise im Bereich der hereditären Skeletterkrankungen und beurteilen die molekularen Ergebnisse nach Rücksprache mit Ihnen im zusammen mit dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten.

Weitere Informationen:

Dr. sc. Hum Tomasz Zemojtel
Prof. Dr. med. Stefan Mundlos

Fachbereich Humangenetik

Tel.: +49 (30) 450 566306

Tomasz.Zemojtel@laborberlin.com

Stefan.Mundlos@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- In Deutschland leiden 24% der weiblichen und 6% der männlichen Bevölkerung über 50 Jahre unter einer Osteoporose.
- Zur Untersuchung von genetischen Veränderungen bei Osteoporose wurde ein Genpanel etabliert, das auf alle derzeit bekannten Gene testen kann, die zu verminderter Knochenmineraldichte führen.

Literatur

- 1) Hadji, P., S. Klein, H. Gothe, B. Häussler, T. Kless, T. Schmidt, T. Steinle, F. Verheyen, R. Linder, *Epidemiologie der Osteoporose – Bone Evaluation Study: Eine Analyse von Krankenkassen-Routinedaten*. Dtsch Arztebl International, 2013. **110**(4): p. 52-7
- 2) Ralston, S.H., *Genetics of osteoporosis*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1192**: p. 181-9.
- 3) Stykarsdottir, U., B.V. Halldorsson, S. Gretarsdottir, D.F. Gudbjartsson, G.B. Walters, T. Ingvarsson, T. Jonsdottir, J. Saemundsdottir, S. Snorraddottir, J.R. Center, T.V. Nguyen, P. Alexandersen, J.R. Gulcher, J.A. Eisman, C. Christiansen, G. Sigurdsson, A. Kong, U. Thorsteinsdottir, and K. Stefansson, *New sequence variants associated with bone mineral density*. Nat Genet, 2009. **41**(1): p. 15-7.
- 4) Stykarsdottir, U., B.V. Halldorsson, S. Gretarsdottir, D.F. Gudbjartsson, G.B. Walters, T. Ingvarsson, T. Jonsdottir, J. Saemundsdottir, S. Snorraddottir, J.R. Center, T.V. Nguyen, P. Alexandersen, J.R. Gulcher, J.A. Eisman, C. Christiansen, G. Sigurdsson, A. Kong, U. Thorsteinsdottir, K. Stefansson, *New sequence variants associated with bone mineral density*. Nat Genet, 2009. **41**(1): p. 15-7.
- 5) Forlino, A. and J.C. Marini, *Osteogenesis imperfecta*. Lancet, 2015.
- 6) de Vernejoul, M.C. and U. Kornak, *Heritable sclerosing bone disorders: presentation and new molecular mechanisms*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1192**(1): p. 269-77.
- 6) Rachner, T.D., S. Khosla, and L.C. Hofbauer, *Osteoporosis: now and the future*. Lancet, 2011. **377**(9773): p. 1276-87.
- 7) Keupp, K., F. Beleggia, H. Kayserili, A.M. Barnes, M. Steiner, O. Semler, B. Fischer, G. Yigit, C.Y. Janda, J. Becker, S. Breer, U. Altunoglu, J. Grunhagen, P. Krawitz, J. Hecht, T. Schinke, E. Makareeva, E. Lausch, T. Cankaya, J.A. Caparros-Martin, P. Lapunzina, S. Temtamy, M. Aglan, B. Zabel, P. Eysel, F. Koerber, S. Leikin, K.C. Garcia, C. Netzer, E. Schonau, V.L. Ruiz-Perez, S. Mundlos, M. Amling, U. Kornak, J. Marini, B. Wollnik, *Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility*. Am J Hum Genet, 2013. **92**(4): p. 565-74.

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin

Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com

Verantwortliche im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert

Redaktion: Dr. Tomasz Zemojtel, Prof. Dr. Mundlos

Veröffentlicht: Berlin, 19.04.2016