



Uwe Kornak<sup>1,2,3</sup> · Ralf Oheim<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup> BIH Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup> FG Entwicklung & Krankheit, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin, Deutschland

<sup>4</sup> Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

## Humangenetische Zeitenwende in der Osteologie

Während die humangenetische Forschung und Diagnostik spätestens seit der Entdeckung von Typ 1 Kollagen Mutationen als Ursache der Osteogenesis imperfecta (OI) in den 80er Jahren einen festen Platz in der pädiatrischen Osteologie hat, spielte sie bis vor Kurzem in der Erwachsenen-Osteologie kaum eine Rolle. Dies lag einerseits daran, dass die Diagnose der Early-Onset Osteoporose (EOOP) – wenn sie als klinisches Merkmal allein stand – hinsichtlich einer zugrundeliegenden Pathologie schwer einzuordnen und damit eine Einzelgenanalyse wenig erfolgversprechend war. Andererseits wurde selbst bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer OI häufig auf eine molekulargenetische Bestätigung verzichtet, u. a. mit Hinweis auf die vormals hohen Kosten (103 Exons für *COL1A1* und *COL1A2*). Ein Argument, das sich seit Einführung des *Next Generation Sequencing* (NGS) in der molekulargenetischen Diagnostik erheblich relativiert hat. Zudem war den behandelnden KollegInnen erwachsener PatientInnen mit Knochenkrankheiten oft die klinische Relevanz eines Mutationsbefundes zu gering. Dies lag vor allem daran, dass dabei „klinische Relevanz“ mit „therapeutischer Konsequenz“ gleichgesetzt wurde. Lange Zeit waren in der Tat die Therapie-Optionen für die Krankheitsentität EOOP sehr beschränkt. Bei fast allen Formen von erhöhter Frakturneigung waren die Bisphosphonate das Mittel der Wahl, bzw.

die einzig vorhandene Option. PatientInnen mit Hypophosphatämie wurden durch Gabe von Phosphat und bei Bedarf mittels operativer Korrekturingriffe behandelt, während man bei PatientInnen mit Hypophosphatasie vor allem auf die Schmerztherapie fokussierte. Bei anderen Erkrankungen wie der Fibrodysplasia ossificans progressiva gab es noch nicht einmal diese symptomatisch palliativen Ansätze. In den letzten Jahren konnten jedoch entscheidende Fortschritte in der medikamentösen Therapie verschiedener seltener Knochenkrankheiten erzielt werden, die unter anderem in diesem Themenheft vorgestellt werden sollen.

Meist stellt ein klarer Mutationsbefund die Zugangsvoraussetzung für eine solche Therapie dar, was u. a. die Nachfrage nach genetischer Diagnostik spürbar erhöht hat. Darüber hinaus haben sich interdisziplinäre Strukturen gebildet, die für ÄrztInnen von und PatientInnen mit seltenen Knochenkrankheiten als AnsprechpartnerInnen fungieren und eine Plattform für den Austausch klinischer und wissenschaftlicher Expertise bilden. Hier ist das National Bone Board zu nennen, das von Prof. Dr. med. Michael Amling zusammen mit PD Dr. med. Ralf Oheim ins Leben gerufen wurde. Darüber hinaus hat sich innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Osteologie das Netzwerk seltene Osteopathien (Net-sOs) formiert. Wir sehen die monogenen Knochenkrankheiten als Schrittmacher für die Etablierung der humangene-

tischen Diagnostik und personalisierten Therapie für PatientenInnen mit systemischen Knochenerkrankungen. Nur auf Basis dieser Erfahrungen wird es möglich sein, dieses Prinzip auch auf komplexe Knochenkrankheiten, allen voran die Altersosteoporose, auszuweiten. Dies wiederum setzt weitere Anstrengungen bei der Klassifizierung und Integration seltener und häufiger genetischer Varianten in einen übergreifenden Risiko- und Pathway-Score voraus. Die Osteologie ist hier ein Paradebeispiel für die schrittweise Integration der Humangenetik in die klinische Routine, wie sie derzeit in vielen Bereichen zu sehen ist. Es bleibt zu hoffen, dass dem hierdurch gestiegenen und weiter steigenden Bedarf an humangenetischer Kompetenz auch systemisch durch vermehrte Anstrengungen in Ausbildung und Nachwuchsförderung sowie Verbesserung der Versorgungsstruktur, z. B. durch Anpassung der aktuell absurd geringen Anzahl humangenetischer Facharztsitze, begegnet wird.

#### Nützliche Links

<http://www.dgosteo.de/netsos/initiative>  
[www.boneboard.de](http://www.boneboard.de)

#### Korrespondenzadresse

##### Prof. Dr. rer. nat. Uwe Kornak

Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health  
 Augustenburger Platz 1, 13351 Berlin, Deutschland  
[uwe.kornak@charite.de](mailto:uwe.kornak@charite.de)

##### PD Dr. med. Ralf Oheim

Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland  
[r.oheim@uke.de](mailto:r.oheim@uke.de)

**Interessenkonflikt.** U. Kornak und R. Oheim geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Traumata hinterlassen epigenetische Spuren

Translatiionaler Ansatz ermöglicht neue Erkenntnisse der Epigenetik

**In einer in *Translational Psychiatry* veröffentlichten Studie untersuchten Forscher des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie (MPI) molekulare Mechanismen, die an der Entstehung einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) beteiligt sind. Dafür suchten sie bei Menschen und Mäusen Veränderungen auf molekularer Ebene, die nach traumatischen Ereignissen auftreten. Sie konnten zeigen, dass traumatische Erlebnisse bei Menschen und Mäusen zu ähnlichen molekularen Veränderungen führen.**

Die Erkenntnisse aus der Studie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie (MPI) könnten dazu beitragen, das Risiko einer PTBS frühzeitig einzuschätzen und so eine erneute Traumatisierung zu verhindern. Der translationale Ansatz des MPI ermöglicht Wissenschaftlern, ihre Forschung am Menschen und im Mausmodell durchzuführen. Spezialisten beider Bereiche untersuchten die Rolle des Transkriptor-Faktors GILZ (Glukokortikoid-induzierter Leucin-Zipper). GILZ wird durch das Gen Tsc22d3 kodiert, das auf dem X-Chromosom sitzt, wird von Glukokortikoiden hochreguliert und wirkt entzündungshemmend. In Blutproben aus einer Kohorte von stark traumatisierten Amerikanern maßen die Forscher GILZ-mRNA, Moleküle, die Erbinformation in sich tragen und für deren Übertragung zuständig sind, sowie den epigenetischen Prozess der GILZ-Methylierung. Im Mausmodell erzeugten sie zu verschiedenen Zeitpunkten Traumata: Ein Modellstressor stimulierte pränatal die biologische Aktivierung der zentralen Stressantwort, der andere verursachte PTBS-ähnliches Verhalten im Erwachsenenalter.

### GILZ beeinflusst Reaktion auf Stress

Die Direktorin des MPI Elisabeth Binder fasst die Erkenntnisse aus den menschlichen Blutproben zusammen: „Interessanterweise sahen wir bei den Männern, dass mehr traumatische Ereignisse in ihrem Leben zu niedrigeren GILZ-mRNA-Werten und umso höherer GILZ-Methylierung führten. Deshalb nehmen wir an, dass GILZ die Reaktion auf Stress beeinflusst.“

Die männlichen Mäuse, die pränatalem und späterem Stress ausgesetzt waren, zeigten dreimal so häufig PTBS-ähnliches Verhalten wie die Tiere in der Kontrollgruppe. Zudem ging die erhöhte Stressanfälligkeit mit einer reduzierten GILZ-mRNA und anderen epigenetischen Veränderungen einher.

### PTBS-ähnliches Verhalten bei reduziertem GILZ

MPI-Direktor Alon Chen, der neurobiologische Vorgänge in Zusammenhang mit Stress im Mausmodell erforscht, erklärt: „Wir wollten herausfinden, wie die Mäuse auf verringerte GILZ-Werte reagierten. So sahen wir, dass 70 Prozent der Versuchstiere mit reduziertem GILZ PTBS-ähnliches Verhalten zeigten, während es bei den nicht behandelten Mäusen nur 10 Prozent waren.“

Originalpublikation:

Lebow, M.A., Schroeder, M., Tsoory, M. et al. Glucocorticoid-induced leucine zipper “quantifies” stressors and increases male susceptibility to PTSD. *Transl Psychiatry* 9, 178 (2019) doi:10.1038/s41398-019-0509-3

**Anke Schlee,**  
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie