

medgen 2019 · 31:383–390
<https://doi.org/10.1007/s11825-019-00273-4>
Online publiziert: 12. Dezember 2019
© Der/die Autor(en) 2019



Uwe Kornak^{1,2,3} · Ralf Oheim⁴

¹ 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

² 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

³ FG Entwicklung & Krankheit, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin, Deutschland

⁴ Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Monogene frühmanifeste Osteoporose und Altersosteoporose – ein Kontinuum

Einleitung

Frakturen treten gehäuft im Kindes- und Jugendalter – meist traumatisch – sowie im höheren Lebensalter – dann meist atraumatisch – im Rahmen eines systemischen Knochenmasse- und Strukturverlustes der (Alters-) Osteoporose auf. Ihre Ursachen sind multifaktoriell und reichen vom Verhalten und Aspekten der neurologischen und muskulären Funktion über die Form und Architektur der Knochen bis hin zu deren Mikrostruktur. Im Folgenden soll auf genetische Faktoren eingegangen werden, die das Frakturrisiko beeinflussen und daher von diagnostischer und in der Zukunft möglicherweise auch direkter therapeutischer Konsequenz sind.

Modeling und Remodeling des Knochengewebes

Von Frakturen betroffen sind in der Regel Röhrenknochen und Wirbelkörper, die sich im Rahmen der enchondralen Ossifikation aus mesenchymalen Kondensationen und zunächst knorpeligen Vorläuferstrukturen bilden [13]. Diese verknöchern im Weiteren durch die Invasion von Gefäßen mithilfe der knochenbildenden Osteoblasten sowie der resorbierenden Osteoklasten. Im Zuge der fortschreitenden Knochenbildung wird ein Teil der Osteoblasten in die extrazellulär-

re Matrix eingemauert und zu Osteozyten. Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten bilden die sog. „basic multicellular unit“ (BMU), deren Zusammenspiel sowohl während des Wachstums (Modeling) als auch während des zeitlebens stattfindenden Knochenumbaus nach Abschluss des Wachstums (Remodeling) die meisten Aspekte der Form und Mikrostruktur der Knochen bestimmt [27]. Die Aktivität der BMU wird durch ein komplexes Geflecht von Signaltransduktionswegen und entsprechenden Botenstoffen reguliert, die wiederum unter der zentralen Kontrolle diverser Hormone und des vegetativen Nervensystems stehen. Außergewöhnlich ist die große

Rolle mechanischer Einflüsse in der Regulation der BMU, die vor allem durch die Osteozyten vermittelt wird. Seit der Identifikation von Mutationen in *LRP5* als Ursache des Osteoporose-Pseudogliom-Syndroms wurde die zentrale Rolle des Wnt-Pathways für die Differenzierung von Osteoblasten und damit für die Knochenbildung vielfältig bestätigt [1]. Entscheidend für die Differenzierung der Osteoklasten ist hingegen vor allem der RANKL/RANK/OPG-Pathway [31].

Während das Längenwachstum mit dem Schluss der Wachstumsfugen in der Adoleszenz sichtbar endet, nimmt die Gesamtmenge des Knochengewebes, die sog. Knochenmasse, ca. bis zum 30. Le-

Tab. 1 Auswahl sekundärer Ursachen einer frühmanifestierenden Osteoporose (EOOP).

Auswahl sekundärer Ursachen der EOOP

BMI <17,5 kg/m ² (Anorexia nervosa)
Diabetes mellitus Typ 1
Hochdosierter langjähriger systemischer Glukokortikoidgebrauch (>7,5 mg/d)
Hyperkortisolismus (M. Cushing)
Hypogonadismus
Malassimilation, Malabsorption (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
Mastozytose
Multiples Myelom/Plasmozytom
Persistierende hypo- oder hyperthyreote Stoffwechselleague
Primärer Hyperparathyreoidismus
Renale Osteopathie
Rheumatische Erkrankungen
Tumorassoziierte bzw. -induzierte Osteoporose (hormonablativ Therapie)

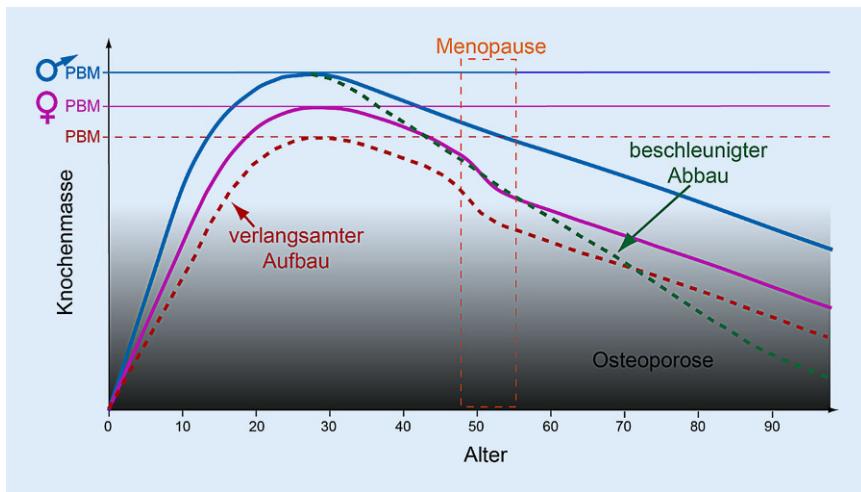


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Entwicklung der Knochenmineraldichte im Laufe des Lebens (blau Männer, pink Frauen) unter physiologischen (durchgezogene Linien) und pathologischen (gestrichelte Linien) Bedingungen. Zwei verschiedene pathologische Szenarien sind gezeigt: 1. ein verlangsamter Aufbau der Knochenmasse (bordeauxrot), 2. ein beschleunigter Abbau (grün). PBM peak bone mass.

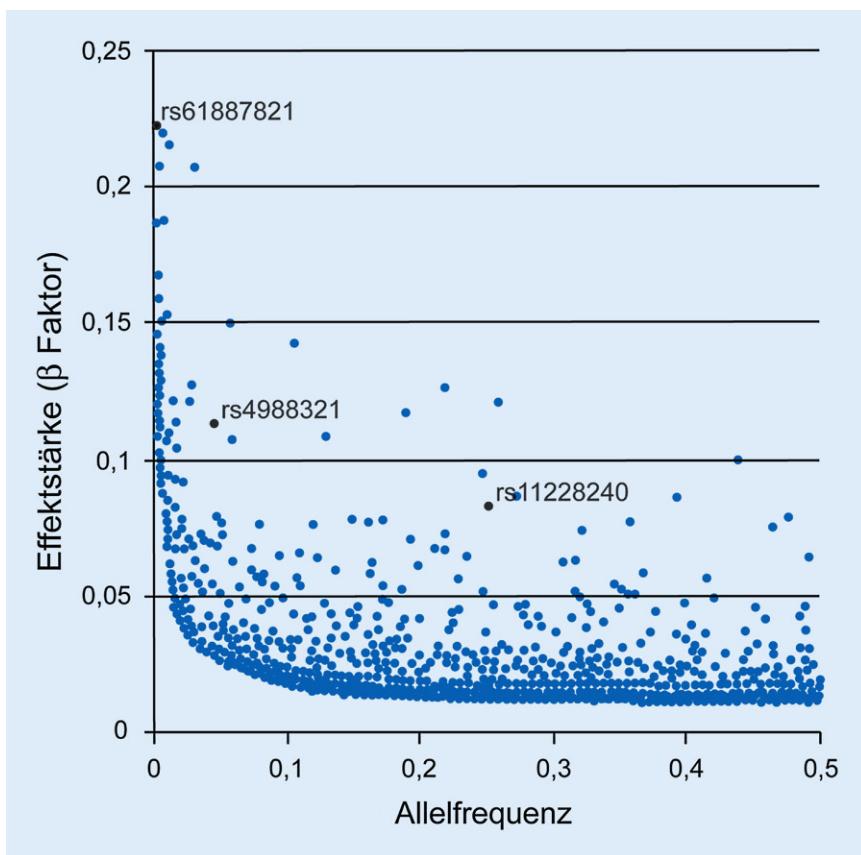


Abb. 2 ▲ Korrelation zwischen Frequenz von Genvarianten und Stärke des Effekts auf die Knochenmineraldichte. (Nachempfunden und modifiziert nach Kim [12]). Die blauen Punkte repräsentieren alle untersuchten SNPs. Graue Punkte zeigen beispielhaft drei SNPs im Gen *LRP5* mit unterschiedlicher Frequenz und Effektstärke (Tab. 1).

bensjahr weiter zu (Abb. 1). Die maximale individuell erreichte Knochenmasse wird als sog. „peak bone mass“ (PBM) bezeichnet. Je höher diese ausfällt, desto länger kann die Knochenmasse im Alter trotz des jährlichen Verlustes im physiologischen Referenzbereich gehalten werden. Man geht davon aus, dass durch das Remodeling jährlich ca. 10% des erwachsenen Knochengewebes erneuert werden. Gründe für den Knochenmasseverlust im Alter sind geschlechterübergreifend zelluläre Alterungsprozesse, zunehmende inflammatorische Signale sowie eine generell zunehmend katabole Stoffwechselleage [8]. Da die hormonellen Umstellungen bei Frauen im Klimakterium schneller und ausgeprägter ablaufen als bei Männern, kann bei Frauen in dieser Phase mitunter ein rapider Verlust an Knochenmasse innerhalb weniger Jahre beobachtet werden, der bei Männern erst mit entsprechender Verzögerung nachweisbar ist.

Knochenmineraldichte und Frakturrisiko

Um das Frakturrisiko einzuschätzen, haben sich im klinischen Alltag eine Anzahl von Parametern durchgesetzt, unter denen die Knochenmineraldichte („bone mineral density“; BMD) eine führende Rolle einnimmt. Die BMD wird durch Röntgenabsorptiometrie (DEXA) an definierten Stellen der lumbalen Wirbelsäule (L1–4) und des proximalen Femurs bestimmt. Die Resultate werden zur Abschätzung des individuellen Frakturrisikos genutzt und als Standardabweichungen von der durchschnittlichen PBM als T-Score angegeben. Ein T-Score von -1,0 bis -2,5 definiert eine Osteopenie, unter -2,5 liegt eine Knochendichte im Bereich der Osteoporose vor. Es muss jedoch betont werden, dass ein großer Teil der (osteoporotischen) Frakturen im Alter (56% bei Frauen, 79% bei Männern) nach inadäquatem Trauma bei einem T-Score über -2,5, also im Bereich der Osteopenie, auftritt [29]. Dies verdeutlicht, dass die gemessene Knochenmasse (BMD) nur ein wichtiger Teilaspekt ist, um das Frakturrisiko vorherzusagen. Andere wichtige Aspekte wie Knochenstrukturstörungen

	Zusammenfassung · Abstract
<p>oder Mineralisationsdefizite können mit der DEXA nicht direkt erfasst werden.</p> <p>Die basale Diagnostik wird ergänzt durch laborchemische Untersuchungen, die insbesondere das Vorliegen sekundärer Osteoporoseformen (z.B. bei Hyper- oder Hypothyreose, chronischen Nierenerkrankungen oder Plasmozytom) ausschließen sollen (► Tab. 1). Erweiterte Analysen können Auskunft über den Knochenstoffwechsel (Formations- und Resorptionsparameter) bzw. über dessen hormonelle Regulation geben.</p> <p>Genetische Einflüsse auf die Knochenmineraldichte/ „peak bone mass“</p> <p>Die Knochenmineraldichte (BMD) ist ein klassisches quantitatives Merkmal mit Normalverteilung in der Bevölkerung für das jeweilige Geschlecht. Auch wenn die BMD nur Auskunft über die Masse an mineralisiertem Knochenge webe und nicht über dessen „Klasse“ (Mikrostruktur, biomechanische Eigen schaften der Knochenmatrix etc.) gibt, wurde sie in reduktionistischer Weise dankbar als Grundlage für genomweite Assoziationsstudien (GWAS) genutzt [26]. Als wichtige Voraussetzung für Studien zu genetischen Einflussfaktoren konnte für die BMD eine recht hohe Heritabilität von 60–80 % nachgewiesen werden [24]. Für eine generelle Übersicht über das Zusammenspiel seltener und häufiger Varianten in der Entstehung häufiger Erkrankungen und das Thema der „missing heritability“ verweisen wir auf einen kürzlich in dieser Zeitschrift erschienenen exzellenten Artikel [16].</p> <p>Häufige genetische Varianten</p> <p>Nach anfänglicher Untersuchung einzelner Polymorphismen in offensichtlichen Kandidatengenen (Östrogenrezeptor, Kollagen Typ 1 etc.) in kleineren Probandenkohorten Anfang der 2000er-Jahre nahm der Umfang der untersuchten genomweiten Polymorphismen und der Kohorten rasch zu [9, 17]. Wurden 2008 noch ca. 300.000 SNPs in insgesamt 8000 Probanden untersucht, umfasst die aktuell größte Studie mehr als 13 Mio. SNPs und 400.000 Probanden. Mit der</p>	<p>medgen 2019 · 31:383–390 https://doi.org/10.1007/s11825-019-00273-4 © Der/die Autor(en) 2019</p> <p>U. Kornak · R. Oheim</p> <p>Monogene frühmanifeste Osteoporose und Altersosteoporose – ein Kontinuum</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Das Risiko für atraumatische/osteoporotische Frakturen nimmt ab einem Alter von 55 Jahren zu und wird zu einem großen Teil durch die individuelle Knochenmineraldichte und -struktur bestimmt. Durch Modeling während des Wachstums und anschließendes Remodelling passen Osteoblasten und Osteoklasten als Teil der sog. „basic multicellular unit“ das Knochengewebe kontinuierlich an die Erfordernisse an. Angeborene Störungen ihrer Funktion und/oder ihres Zusammenspiels durch häufige oder seltene Genvarianten können durch verzögerten Knochenaufbau oder beschleunigten Knochenabbau zu einer pathologisch niedrigen Knochenmineraldichte (BMD) führen. Häufige Varianten in über 500 Genloci erklären zusammen derzeit ca. 20 % der BMD-Varianz und beeinflussen das Risiko der Altersosteoporose. In einem signifikanten Teil der erwachsenen Patienten mit frühmanifester Osteoporose (vor dem</p> <p>55. Lebensjahr) finden sich hingegen seltene Varianten als monogene Krankheitsursache. Aufgrund der mitunter sehr milden und variablen Manifestation dieser monogenen Krankheiten ist die genetische Diagnostik die zuverlässigste Möglichkeit der molekularen Zuordnung. Die bei der früh- und spätmanifesten Osteoporose involvierten Gene zeigen eine deutliche Überlappung, besonders bei Genen mit Funktion im Wnt-Signalweg. Die Einbeziehung genetischer Varianten in den diagnostischen Prozess erlaubt eine genauere Prognose und möglicherweise auch eine spezifischere Therapie. Auf die Altersosteoporose lässt sich dieser personalisierte Ansatz unter Umständen in einem nächsten Schritt mithilfe polygener Risiko-Scores übertragen.</p> <p>Schlüsselwörter</p> <p>Osteoporose · Knochen-Remodeling · Wnt-Signalweg · GWAS · Personalisierte Medizin</p>
	<p>Monogenic early-onset osteoporosis and senile osteoporosis: a continuum</p> <p>Abstract</p> <p>The risk of atraumatic/osteoporotic fractures increases from the age of 55 years onwards and is largely determined by the individual bone mineral density (BMD) and bone structure. By modelling during growth and subsequent remodelling, osteoblasts and osteoclasts, as part of the so-called basic multicellular unit (BMU), continuously adapt the bone tissue to changing mechanical or metabolic requirements. Congenital perturbations of their function and/or interplay due to rare or frequent genetic variants can result in pathologically low BMD caused by delayed bone accrual or accelerated bone loss. Frequent genetic variants in over 500 loci explain the current BMD variance of approximately 20% and influence the risk of late onset osteoporosis. In a significant portion of adult patients with early-onset osteoporosis (before the</p> <p>age of 55), however, rare genetic variants are found as monogenic disease causes. Given the sometimes very mild and variable manifestation of these monogenic disorders, genetic diagnostics is the most reliable option for molecular classification. The genes involved in early-onset and senile osteoporosis show a considerable overlap, especially genes that function in the Wnt pathway. The integration of genetic variants into the diagnostic workup permits a more precise prognosis and possibly more specific treatment. In a next step, this personalized approach might be applied also to senile osteoporosis in the form of polygenic risk scores.</p> <p>Keywords</p> <p>Osteoporosis · Bone remodeling · Wnt-pathway · GWAS · Personalized medicine</p>

niedrigeren Power der 2008er-Studie wurden hauptsächlich zwei Loci identifiziert: *LRP5* und *TNFRSF11B*, die für einen Wnt-Korezeptor bzw. Osteoprotegerin (OPG) kodieren [22]. Die gefundenen SNPs erklärten jedoch nur einen

winzigen Bruchteil der BMD-Varianz. Seitdem ist die Zahl der mit BMD und/oder Frakturen assoziierten Loci auf über 500 angestiegen, wodurch nun ca. 20 % der Varianz erklärt werden kann [6, 12, 18, 30, 33]. Die Effektstärken der neu

Schwerpunktthema: Seltene Knochenerkrankungen

Tab. 2 Wichtige häufige Genvarianten/Genloci mit Einfluss auf die Knochenmineraldichte.

Position (hg19)	SNP	Gen	MAF	Effekt	Literatur
chr2:54659707	rs4233949	<i>SPTBN1</i>	C = 0,26	0,06	Estrada et al. (2012) [6]
chr5:52239972	rs13179969	<i>ITGA1</i>	A = 0,15	0,07	Richards et al. (2009) [23]
chr10:54427825	rs1373004	<i>DKK1</i>	T = 0,13	-0,05	Estrada et al. (2012) [6]
chr11:68099622	rs61887821	<i>LRP5</i>	A = 0,003	0,22	Kim et al. (2018) [12]
chr11:68174189	rs4988321	<i>LRP5</i>	A = 0,04	0,11	Morris et al. (2018) [18]
chr11:68218290	rs11228240	<i>LRP5</i>	T = 0,24	0,08	Morris et al. (2018) [18]
chr13:43040043	rs9594766	<i>TNFSF11</i>	A = 0,5	-0,08	Styrkarsdottir et al. (2009) [30]
chr13:43062379	rs6561055	<i>TNFSF11</i>	T = 0,06	0,18	Richards et al. (2009)
chr15:63160301	rs6532023	<i>MEPE</i>	T = 0,34	0,07	Rivadeneira et al. (2009) [25]
chr17:41773814	rs1107748	<i>SOST</i>	T = 0,48	-0,07	Styrkarsdottir et al. (2009) [30]
chr17:41798824	rs4792909	<i>SOST</i>	T = 0,49	0,06	Richards et al. (2009)
chr17:48277749	rs1800012	<i>COL1AT</i>	T = 0,11	-0,15	Zintzaras et al. Biomarkers (2011) [33]
chr18:60066888	rs2957137	<i>TNFRSF11A</i>	A = 0,43	-0,06	Richards et al. (2009)
chr18:60082093	rs3018362	<i>TNFRSF11A</i>	A = 0,42	-0,08	Styrkarsdottir et al. (2009) [30]

Effekt = β -Faktor = Beitrag der Variante in einem Regressionsmodell für die Knochenmineraldichte

MAF minor allele frequency

gefundenen Varianten werden erwartungsgemäß immer kleiner. Alle Studien zeigen außerdem eine inverse Korrelation zwischen der Frequenz eines assoziierten SNPs und seiner Effektstärke (Abb. 2; [10, 12]). Um auch SNPs mit niedriger Frequenz zu erfassen, werden in neueren GWAS daher die Ergebnisse der SNP-Genotypisierung mit Daten aus Ganzgenomsequenzierungen ergänzt. Auf diese Weise wurde beispielsweise eine Assoziation von SNPs mit einer Frequenz von ca. 2 % in einer Gewüste upstream des Gens *EN1* detektiert [32]. Dieses Gen kodiert für das Genprodukt Engrailed, einen Regulator des Wnt-Signalwegs,

in dem auch viele weitere GWAS-Gene funktionell angesiedelt sind. Neben dem bereits erwähnten *LRP5* ist hier vor allem das Gen *SOST* zu nennen, das den von Osteozyten gebildeten Wnt-Inhibitor Sclerostin produziert [4]. Weitere Wnt-assoziierte Gene sind *AXIN1*, *AXIN2*, *DKK1*, *FZD7*, *KREMEN1*, *LRP4*, *LRP6*, *RSPO2*, *RSPO3*, *SFRP4*, *TCF4*, *WNT1*, *WNT2B*, *WNT4*, *WNT7B* und *WNT16*. Eine Häufung von assoziierten Varianten findet sich auch in Genen mit Rolle im TGF- β -/BMP-Signalweg: *BMP2*, *BMP4*, *BMP5*, *BMPR1B*, *LTBP3*, *SMAD3*, *SMAD7*, *SMAD9*, *TGFB2*, *TGFRB2* und *TGFRB3*. Die für die

Osteoblastendifferenzierung wichtigen Transkriptionsfaktoren *RUNX1* und *SP7* (Osterix) treten ebenfalls auf, erstaunlicherweise aber nicht der Masterregulator der Osteoblastenbildung *RUNX2* [19]. Als Regulatoren der Osteoklastendifferenzierung wurden neben dem erwähnten *TNFRSF11B* ebenfalls *TNFRSF11A* (bildet den RANK-Rezeptor) und *TNFSF11* (bildet den RANK-Ligand) detektiert [31]. Weitere prominente Osteoklastengene umfassen *MMP9*, *NFATC1* und das Osteopetrosen-Gen *TCIRG1*. Das häufigste Gen für die autosomal-dominante Osteopetrosse, *CLCN7*, ist nach zwischenzeitlicher

Hier steht eine Anzeige.

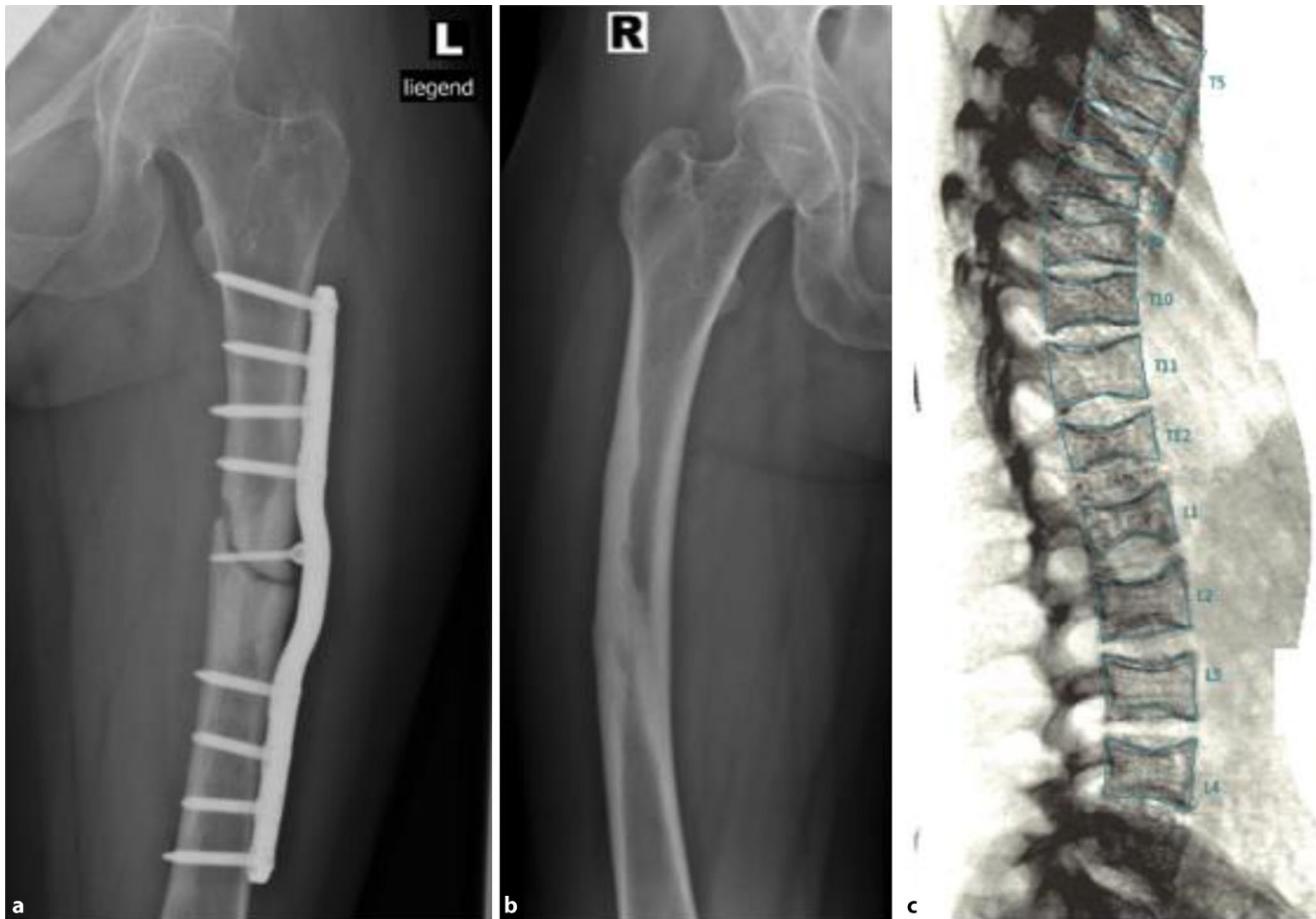


Abb. 3 ▲ Fallvignette frühmanifestierende Osteoporose. Es wird eine 45-jährige Patientin mit verzögter Frakturheilung (atrophe Pseudarthrose) nach operativ versorgter Femurschaftfraktur nach Sturz zu ebener Erde vorgestellt (a). Die operative Versorgung in einer Spezialklinik war schwierig, eine geplante Marknagelung konnte aufgrund der Femurkonfiguration nicht erfolgen. Anamnestisch waren zwei Radiusfrakturen und eine OSG-Fraktur zu eruieren – alle vermeintlich traumatisch. Aufgrund der auffälligen Femurkonfiguration erfolgte das Röntgen der Gegenseite, das einen identischen Befund zeigt (b). In der Röntgenabsorptiometrie wurde lumbal ein T-Score von -4,2 ermittelt. Die veranlasste molekulargenetische Analyse erbrachte eine *COL1A2*-Mutation, woraufhin die Segregationsanalyse und osteologische Untersuchung der Kinder erfolgte. Dabei zeigte sich bei beiden Kindern die nachgewiesene *COL1A2*-Mutation sowie beim 25-jährigen Sohn ein lumbaler T-Score von -5,3 mit bereits mehreren Wirbelkörperfrakturen (c) und ein lumbaler T-Score von -3,1 der 22-jährigen Tochter.

Aufnahme in den Club der GWAS-Hits aktuell wieder herausgefallen, was die Volatilität von BMD-assoziierten Loci unterstreicht [5]. Osteozytenspezifische Gene sind neben dem oben genannten *SOST* ebenfalls *DMP1* und *MEPE*. Die Genloci, deren Assoziation mit der BMD am sichersten reproduziert werden konnte, finden sich in □ Tab. 2.

Seltene genetische Varianten

Viele der o. g. Gene wurden durch GWAS „wiederentdeckt“, da ihnen schon zuvor im Rahmen der Entstehung seltener monogener Knochenerkrankungen eine Rolle bei der Regulation der BMU

nachgewiesen worden war [8]. Hierzu zählen v.a. die bereits erwähnten Gene *LRP5* und *SOST*, die autosomal-rezessive Erkrankungen mit erhöhter oder erniedrigter BMD verursachen können. Diese Phänotypen (Osteoporose-Pseudogliom-Syndrom und Sklerosteose) sind extrem und beginnen im frühen Kindesalter. Jedoch stellte sich heraus, dass bestimmte heterozygote Mutationen in *LRP5* eine spätmanifeste Hyperostose erzeugen [1]. Noch eindrücklicher konnte die abgestufte Wirkung bi- und monoallelischer Mutationen im *WNT1*-Gen dargestellt werden. Während biallelische Mutationen eine schwere fräkindliche Frakturkrankheit verursachen, die

als Osteogenesis imperfecta Typ XV bezeichnet wird, sind heterozygote Mutationen lediglich mit einer erniedrigten BMD, gehäuften Frakturen und einer verzögerten Frakturheilung assoziiert, die meist erst im jungen Erwachsenenalter auftritt [11, 15]. Dies ließ vermuten, dass auch in Individuen mit isolierter Osteoporose in einzelnen Genen ursächliche Varianten mit starkem Effekt zu finden sein könnten. Durch Next-Generation Sequencing (NGS) war außerdem eine parallele Untersuchung einer großen Zahl von Kandidatengenen möglich geworden, sodass eine Suche nach monogenen Formen der frühmanifesten Osteoporose einsetzte. Unter dem Dach

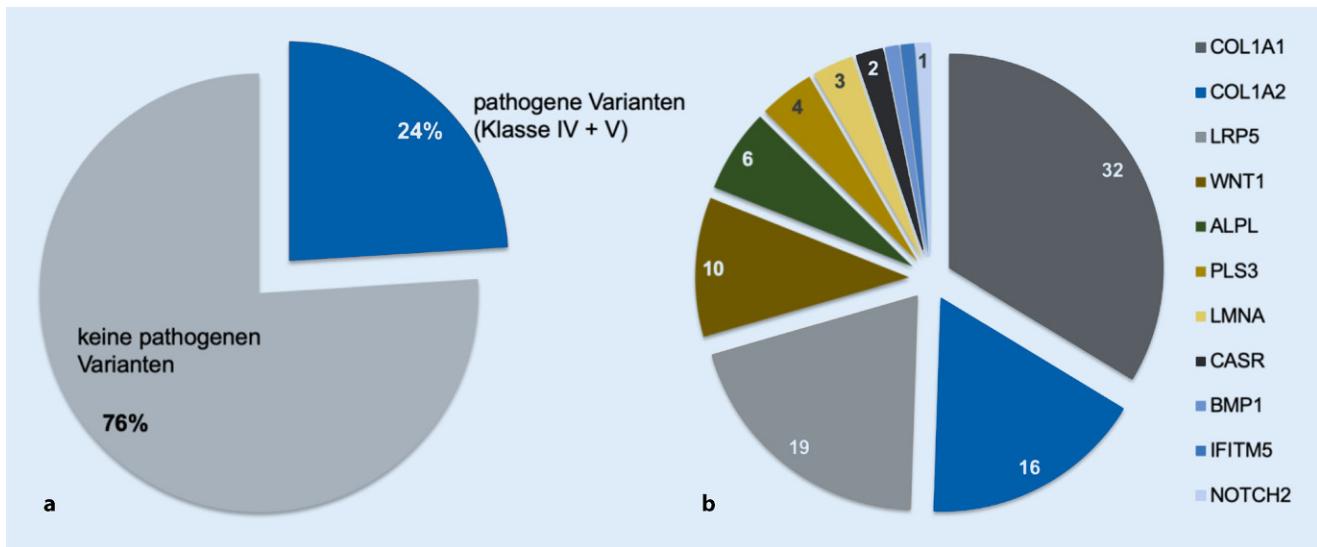


Abb. 4 ▲ Seltene genetische Varianten bei frühmanifestierender Osteoporose (EOOP).

a Prozentsatz der Patienten in der EOOP-Kohorte ($N = >400$) mit einer Genvariante der ACMG(American College of Medical Genetics)-Klassen pathogen (V) und wahrscheinlich pathogen (IV).

b Verteilung der Genvarianten auf die verschiedenen Krankheitsgene. Die meisten Mutationen finden sich in den Typ-1-Kollagengenen und in Genen des Wnt-Signalwegs.

des National Bone Boards formierte sich hierzu das Konsortium *Detection and Individualized Management of Early-Onset Osteoporosis* (DIMEOs), das eine Förderung durch das BMBF erhalten konnte.

Klinik der frühmanifesten Osteoporose

Für prämenopausale Frauen und Männer vor dem 60. Lebensjahr liegen wenige Daten zur Ursache, Diagnostik und Therapie einer Osteoporose vor, sodass auch vorhandene Osteoporose-Leitlinien für diese Patientengruppe nicht gelten bzw. nur sehr eingeschränkt angewendet werden können (z.B. Osteoporose-Leitlinie des Dachverbands Osteologie; DVO, 2017). Ebenso wenig existiert eine einheitliche Definition der frühmanifesten/Early-Onset-Osteoporose (EOOP). Auch in dieser Patientengruppe wird die Diagnose häufig über die in der DEXA ermittelte BMD gestellt. Bei Patientinnen und Patienten (deutlich) vor dem 50. Lebensjahr sollte allerdings nicht der Vergleich zur PBM (T-Score), sondern zur Altersreferenz herangezogen und entsprechend der Z-Score ermittelt werden. Anders als bei der WHO-Definition der Osteoporose (T-

Score schlechter -2,5) wird zum Beispiel von der *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) für Kinder und Jugendliche bereits ein Z-Score schlechter -2,0 als Grenzwert für eine EOOP angesehen [21]. Neben der BMD kommt aber der Klinik eine bzw. die entscheidende Rolle zu. So müssen zum Beispiel multiple niedrigenergetische Frakturen, unklare Frakturheilungsstörungen (v.a. atrophe Pseudarthrosen), das Vorliegen skelettaler Dysmorphien etc. an eine EOOP denken lassen. Entscheidend für die Diagnose einer EOOP ist dabei stets der Symptombeginn und nicht das Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung. Sekundäre Osteoporoseformen müssen selbstredend zunächst immer ausgeschlossen werden (Abb. 1).

Häufigkeit monogener Ursachen der frühmanifesten Osteoporose

Anhand der o.g. Kriterien konnten von 2014 bis 2018 im Rahmen des DIMEOs-Projekts in den vier klinischen Zentren in Berlin, Dresden, Hamburg und Würzburg zusammen 430 EOOP-Patienten rekrutiert werden. Die Kohorte bestand zu 54 % aus Männern und 46 % aus Frauen, das Durchschnittsalter zum

Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug 46 ± 13 Jahre. Eine repräsentative Kasuistik findet sich in Abb. 3. Bei einem Teil der eingeschlossenen Frauen erfolgte die Erstmanifestation in Form einer sog. Schwangerschaftsosteoporose [2]. Alle Probanden wurden einer Genpanelsequenzierung unterzogen, die alle bekannten monogenen Ursachen für pathologisch veränderte Knochenmineraldichte und/oder Frakturanfälligkeit abdeckte. Bei 15 % dieser Individuen fanden sich als Klasse V einzustufende pathogene Genvarianten (Abb. 4a). Bei 9 % zeigten sich wahrscheinlich pathogene Varianten der Klasse IV und in 12 % Klasse-III-Varianten unklarer Signifikanz (Oheim et al., Manuskript in Vorbereitung). Alle Varianten lagen dabei in heterozygotem Zustand vor.

Über 50 % der Klasse-V-Mutationen befanden sich in den Genen für das Typ-1-Kollagen COL1A1 oder COL1A2 (Abb. 4b). Genetisch gesehen handelte es sich also um eine Osteogenesis imperfecta, die so mild war, dass sie klinisch nicht diagnostiziert wurde, auch wenn sie retrospektiv aufgrund der Anamnese und Klinik (Z. n. kindlichen Frakturen, autosomal-dominanter Erbgang, bläuliche/gräuliche Skleren) häufig unterstellt werden konnte. Bei einigen dieser Per-

sonen erfolgte ein „deep phenotyping“ mithilfe der „high-resolution peripheral quantitative computed tomography“ (HR-pQCT). Dabei konnten keine strukturellen Unterschiede zwischen Betroffenen mit Typ-1-Kollagenmutationen und EOOP-Patienten ohne Nachweis genetischer Ursachen identifiziert werden [28]. Die zweitgrößte EOOP-Subgruppe waren Patienten mit Mutationen in *LRP5* oder *WNT1*, gefolgt von unerkannten Fällen von Hypophosphatasie durch *ALPL*-Mutationen und Mutationen im X-chromosomal Gen *PLS3*. Die große Relevanz von *LRP5*-Mutationen für EOOP wurde auch von anderen Gruppen bestätigt [3, 14]. Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass ca. 20 % aller EOOP-Patienten an einer häufig unerkannten dominanten monogenen Knochenkrankheit leiden. Die Schwierigkeit der klinischen Zuordnung aufgrund der oft ungewöhnlichen und milden Ausprägung der Krankheitsbilder macht eine frühe Verankerung der genetischen Untersuchung im diagnostischen Algorithmus essenziell.

Relevanz für das klinische Management

Die unmittelbaren Konsequenzen der Aufdeckung einer monogenen Ursache für eine EOOP sind vielfältig. Einerseits endet die mitunter strahlenintensive und auch invasive Suche nach einer sekundären Ursache für die vorliegende EOOP, andererseits wird eine Beratung hinsichtlich der Prognose sowie einer spezifischen Therapie ermöglicht. Außerdem ist eine frühzeitige Identifizierung betroffener Familienmitglieder möglich, was wiederum präventive Maßnahmen im familiären Umfeld ermöglicht. Das Wissen um die vorliegende Mutation wird in Zukunft immer größeren Einfluss auf die Wahl des spezifischen Therapeutikums haben. Hierbei gibt es viele Gemeinsamkeiten mit der pädiatrischen Therapie der Osteogenesis imperfecta oder der hypophosphatämischen Rachitis, auf die in parallelen Artikeln in dieser Ausgabe eingegangen wird [7]. Generell existieren die meisten Erfahrungen für die Therapie von EOOP-Patienten mit Antiresorptiva (z.B. Bisphosphonate),

die aber vor allem für Formen mit beschleunigtem Knochenverlust geeignet sind. Bei Pathologien, die überwiegend den Knochenaufbau betreffen, sind diese Substanzen weniger geeignet. Ein Problem ist dabei die fehlende Auswahl knochenanaboler Pharmaka zur Behandlung der Low-turnover-Osteoporose. Derzeit steht hierzulande nur das PTH-Analogon Teriparatid zur Verfügung, das aber nur für 2 Jahre verabreicht werden kann. Für die nicht unerhebliche Gruppe der Patienten mit Mutationen im Wnt-Pathway wäre der Sclerostin-Inhibitor Romosozumab aufgrund des Wirkmechanismus eine sehr gute Option [20]. Leider steht dieses Biological aber weiterhin auf dem europäischen Markt für die Osteoporosebehandlung nicht zur Verfügung. Möglicherweise wäre hier ein Zulassungsverfahren für die Wnt-abhängige EOOP als seltene Erkrankung ein denkbarer Ausweg. Wie bereits von Ludwig et al. diskutiert, rücken neben den monogenen Knochenkrankungen auch im Bereich der Osteoporose „polygenic risk scores“ aus seltenen und häufigen Varianten in greifbare Nähe, die individualisierte Therapien auf breiter Front auch für die Altersosteoporose möglich machen könnten [16]. Die Chancen einer frühen Abschätzung des genetischen Risikos hinsichtlich einer möglichen Prävention mit dem Ziel, die PBM in der kritischen Entwicklungsphase zu erhöhen, muss hier allerdings sorgfältig mit dem Recht auf Nichtwissen abgewogen werden.

Fazit für die Praxis

- Die Knochenmineraldichte (BMD) ist eine wichtige Determinante der Knochenstabilität, die ihren Peak (PBM) zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erreicht.
- Die BMD zeigt eine Heritabilität von 60–80 %.
- Häufige Varianten in über 500 Loci erklären derzeit ca. 20 % der Variabilität der BMD.
- Starke Assoziationen finden sich mit Genen des Wnt- und RANKL-Pathways, die oft auch seltene Knochenkrankungen verursachen.

- Die frühmanifeste Osteoporose ist in rund 20 % der Fälle durch eine seltene Genvariante verursacht – im Sinne einer monogenen Knochenkrankung.
- Sie stellt milde Formen von seltenen infantilen Knochenkrankungen dar (z.B. OI).
- Da eine klinische Diagnose oft schwierig ist, kommt nach Ausschluss sekundärer Ursachen der genetischen Diagnostik eine wichtige Rolle bei der Ursachensuche zu.
- Das Wissen um die molekulare Krankheitsursache wird perspektivisch zu gezielten Therapiestrategien beitragen.

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

PD Dr. med. Ralf Oheim

Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
r.oheim@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Die aufgeführten klinischen und genetischen Daten entstammen u.a. dem BMBF-geförderten Projekt DIMEOs und anderen publizierten Studien und entsprechen den für diese Projekte festgelegten ethischen Richtlinien.

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.

Literatur

1. Baron R, Kneissel M (2013) WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med* 19:179–192
2. Butscheidt S, Delsmann A, Rolvien T et al (2018) Mutational analysis uncovers monogenic bone disorders in women with pregnancy-associated osteoporosis: three novel mutations in LRP5, COL1A1, and COL1A2. *Osteoporos Int* 29:1643–1651
3. Collet C, Ostertag A, Ricquebourg M et al (2018) Primary osteoporosis in young adults: genetic basis and identification of novel variants in causal genes. *JBMR Plus* 2:12–21
4. Compton JT, Lee FY (2014) A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am* 96:1659–1668
5. Duncan EL, Danoy P, Kemp JP et al (2011) Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk. *PLoS Genet* 7:e1001372
6. Estrada K, Stykarsdottir U, Evangelou E et al (2012) Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet* 44:491–501
7. Forlino A, Marini JC (2016) Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 387:1657–1671
8. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W (2015) A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 11:462–474
9. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST et al (2004) Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 292:2105–2114
10. Kemp JP, Morris JA, Medina-Gomez C et al (2017) Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis. *Nat Genet* 49:1468–1475
11. Keupp K, Beleggia F, Kayserili H et al (2013) Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet* 92:565–574
12. Kim SK (2018) Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS ONE* 13:e200785
13. Kornak U, Mundlos S (2003) Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet* 73:447–474
14. Korvala J, Juppner H, Makitie O et al (2012) Mutations in LRP5 cause primary osteoporosis without features of OI by reducing Wnt signaling activity. *BMC Med Genet* 13:26
15. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM et al (2013) WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 368:1809–1816
16. Ludwig KU, Degenhardt F, Nöthen MM (2019) Die Rolle seltener Varianten bei häufigen Krankheiten. *medgen* 31:212–221
17. Mann V, Hobson EE, Li B et al (2001) A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 107:899–907
18. Morris JA, Kemp JP, Youlten SE et al (2018) An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet* 51:258–266
19. Mundlos S, Otto F, Mundlos C et al (1997) Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 89:773–779
20. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC (2011) Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 377:1276–1287
21. Rauch F, Plotkin H, Dimeglio L et al (2008) Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 pediatric official positions. *J Clin Densitom* 11:22–28
22. Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M et al (2008) Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet* 371:1505–1512
23. Richards et al (2009) Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med* 151(8):528–537
24. Richards JB, Zheng HF, Spector TD (2012) Genetics of osteoporosis from genome-wide association studies: advances and challenges. *Nat Rev Genet* 13:576–588
25. Rivadeneira F et al (2009) Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet* 41(11):1199–1206
26. Rivadeneira F, Makitie O (2016) Osteoporosis and bone mass disorders: from gene pathways to treatments. *Trends Endocrinol Metab* 27:262–281
27. Robling AG, Castillo AB, Turner CH (2006) Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng* 8:455–498
28. Rolvien T, Sturzwickel J, Schmidt FN et al (2018) Comparison of bone microarchitecture between adult osteogenesis imperfecta and early-onset osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 103:512–521
29. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE et al (2004) Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 34:195–202
30. Stykarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S et al (2009) New sequence variants associated with bone mineral density. *Nat Genet* 41:15–17
31. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N et al (2006) RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 12:17–25
32. Zheng HF, Forgetta V, Hsu YH et al (2015) Whole-genome sequencing identifies EN1 as a determinant of bone density and fracture. *Nature* 526:112–117
33. Zintzaras E, Doxani C, Ziogas DC et al (2011) Bone mineral density and genetic markers involved in three connected pathways (focal adhesion, actin cytoskeleton regulation and cell cycle): the CUMAGAS-BMD information system. *Biomarkers* 16:698–708

Hier steht eine Anzeige.

