

medgen 2019 · 31:372–382
<https://doi.org/10.1007/s11825-020-00287-3>
Online publiziert: 12. Februar 2020
© Der/die Autor(en) 2020



Mirko Rehberg¹ · Julia Etich² · Lennart Leßmeier³ · Helge Sill¹ · Christian Netzer³ ·
Oliver Semler¹

¹ Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

² Dr. Rolf M. Schwiete Forschungsbereich für Arthrose, Orthopädische Universitätsklinik Friedrichsheim GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland

³ Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Institut für Humangenetik, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Osteogenesis imperfecta – Pathophysiologie und aktuelle Behandlungsstrategien

Einleitung

Die Osteogenesis imperfecta (OI) ist eine angeborene Erkrankung, die auf einer Störung der Kollagensynthese beruht. Mit einer Inzidenz von 1:20.000 gehört die OI zu den seltenen Erkrankungen. Das führende Symptom sind Frakturen bei inadäquaten Trauma, Wirbelkörperkompressionsfrakturen und Deformierungen der langen Röhrenknochen [1]. Die meisten Patienten sind von Mutationen in den Kollagen-Genen *COL1A1/2* betroffen. Daneben liegt bei ca. 20 % die pathophysiologische Ursache in Genen, die rezessiv oder X-chromosomal dominant vererbt werden. Die derzeitigen Behandlungsansätze beachten die unterschiedliche Pathophysiologie zu wenig. Sie beruhen auf den Säulen: antiresorptive Therapie, chirurgisch-orthopädische Frakturversorgung und Physiotherapie/Rehabilitation. Derzeit befinden sich neue Therapieansätze in Entwicklung, die eine individualisierte Therapie zukünftig ermöglichen sollen.

Diagnostik

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung variiert der Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt und ggf. molekulargenetisch verifiziert. Bei schweren Verlaufsformen können Verbiegungen der Röhrenknochen oder Frakturen bereits intrauterin gesehen und ggf. genetisch

gesichert werden. Leichtere Verlaufsformen führen erst in kritischen Lebensabschnitten (Aufrichtung, erste Schritte) zu Problemen und werden dann diagnostiziert, wobei immer die Differentialdiagnose der Kindesmisshandlung beachtet werden sollte. Auch in der Phase des raschen Körperwachstums (pubertärer Wachstumsspurt) kommt es nochmals zu einer Erhöhung des Frakturrisikos. Sobald die Körperlängenentwicklung abgeschlossen ist, nimmt die Frakturrate im Erwachsenenalter deutlich ab [2].

Zur Abklärung von Frakturen steht die Röntgenuntersuchung an vorderster Stelle. Die langen Röhrenknochen können Deformierungen aufweisen, die Kortikalis ist meist dünn und der gesamte Knochen erscheint auf der konventionellen Röntgenaufnahme osteopen. Die Röntgenaufnahme einer seitlichen Wirbelsäule (Lenden- und Brustwirbelsäule) ist unverzichtbar, um nach Kompressionsfrakturen oder Deformierungen (Fisch- oder Keilwirbelkörper) zu suchen, die ein starkes Indiz für eine reduzierte Knochenstabilität sind (s. □ Abb. 1a). Die metaphysären Bereiche können aufgetrieben sein und durch versprengtes Knorpelgewebe kann es zu den sog. „Popcorn-Metaphysen“ kommen (s. □ Abb. 1b).

Bei der Untersuchung muss nicht nur der skelettale Befund erhoben werden, sondern es müssen auch die nicht ossären Symptome beachtet werden [2]. Hierzu gehört im Rahmen der Kollagen-

synthesestörung die Hypermobilität der Gelenke, die Muskelhypotonie – häufig mit einem Knick-Senkuß verbunden – der Kleinwuchs, die Blauverfärbung der Sklera bei ca. 50 % der Betroffenen und die Beteiligung der Zähne im Rahmen einer Dentinogenesis imperfecta Typ 1 [3]. Die Laboruntersuchungen sind bei OI meist wenig spezifisch und spiegeln eine „High-turnover“-Osteoporose im Sinne eines gestörten Verhältnisses von Auf- und Abbau wider. Dabei versucht der Organismus das fehlerhafte Kollagen schnell zu beseitigen und durch viel neues, zum Teil histologisch übermineralisiertes Kollagen zu ersetzen. Laborchemisch zeigt sich der Prozess in einer erhöhten alkalischen Phosphatase (AP) sowie erhöhten Osteoblasten- und Osteoklastenmarkern (Osteoblastenmarker bzw. Marker des Knochenaufbaus: Osteocalcin; Osteoklastenmarker bzw. Marker des Knochenabbaus: Desoxypyridinolin, β -CrossLaps) bei unauffälligen Werten für die Mineralisierung des Knochens. Sollte sich aus diesen Untersuchungen keine Diagnose stellen lassen, sollte eine Knochendichthetemessung erfolgen. Wenn die „Dual Energy X-ray Absorptionmetry“ (DXA) verwendet wird, muss im Kindes- und Jugendalter auf die Verwendung von Referenzwerten geachtet werden, die auf Alter und Körperlänge bezogen sind, da sonst kleinwüchsige Kinder immer eine erniedrigte Knochenflächendichte im Vergleich zu gleichaltrigen Kin-

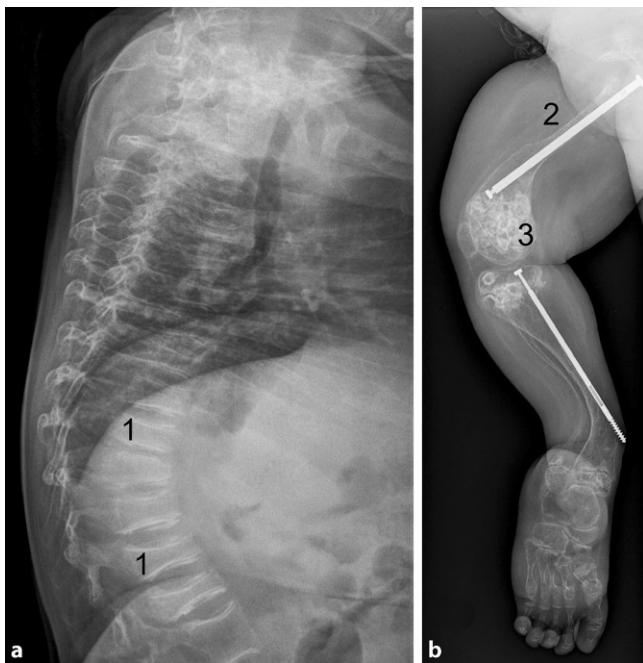


Abb. 1 ▲ Röntgenaufnahme der lateralen Wirbelsäule (a) einer Patientin mit einer schweren Verlaufsform einer Osteogenesis imperfecta, verursacht durch eine qualitative Störung in COL1A2. Es sind ausgeprägte Wirbelkörperveränderungen (z. B. 1, unauffälliger Wirbelkörper hat 2:3- bis 4:5-Verhältnis von Höhe zu Breite) zu sehen. Aufnahme eines Beines der gleichen Patientin mit Z. n. operativer Frakturversorgung und Begradigung mit einem Teleskopnagel (2) mit typischer dünner Kortikalis und Auftreibung der Epiphysen mit eingesprengten Knorpelfragmenten, die zum Bild der Popcorn-Epiphysen (3) führt. Die Verankerung des Nagels in der distalen Unterschenkelepiphyse scheint in der vorliegende Ebene nicht mehr gegeben und somit nicht optimal (b).

dern haben. Bei etwas älteren Kindern und Erwachsenen sollte eine „periphere quantitative Computertomographie“ (pQCT) erfolgen. Mit dieser Methode kann die physikalische Dichte des Knochens unabhängig von der Größe des Patienten bestimmt werden und es ist eine detaillierte Analyse der kortikalen und spongiösen Strukturen möglich [4].

Grundsätzlich empfiehlt sich, eine molekulargenetische Sicherung der Diagnose anzustreben. Da es bisher keine individuelle Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei OI gibt, ermöglicht die genetische Analyse keine konkrete Vorhersage des Krankheitsverlaufs, aber die Kenntnis der Mutation verbessert die Aufklärung der Familien in Bezug auf das Wiederholungsrisiko bzw. die Weitervererbung [2]. Zusätzlich kann die Diagnose zukünftig ein spezifisches Monitoring oder eine spezifischere Therapie ermöglichen (siehe therapeutische Perspektiven).

Bei leichten Verlaufsformen sollte eine genetische Untersuchung hingegen aus sozialmedizinischer Sicht kritisch diskutiert werden.

Die genetische Diagnose kann bei geringer klinischer oder therapeutischer Relevanz negative Effekte auf die Entwicklung des Kindes haben, da es z.B. zu einer Überprotektion oder Problemen bei der sozialen Integration (z.B. Sportverein) kommen kann.

Konventionelle medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie ist derzeit rein symptomatisch. Für alle Schweregrade gilt, dass die Sicherstellung einer ausreichenden Mineralisierung des Knochens notwendig ist. Da es sich bei der OI nicht um eine Mineralisierungsstörung handelt, sondern in den meisten Fällen um eine Synthesestörung, ist eine über die normale Versorgung hinausgehende Substitution mit Calcium und Vitamin D nicht sinnvoll [1]. Bei moderat oder schwer betroffenen Patienten, die mehr als 2 Frakturen pro Jahr erleiden, oder die von Wirbelkörperfrakturen und chronischen Knochenschmerzen betroffen sind, hat sich besonders im Kindes-

und Jugendalter eine Therapie mit intravenösen Bisphosphonaten bewährt. Diese antiresorptiven Medikamente binden sich an die Hydroxylapatitkristalle am Knochen und führen bei Resorption durch Osteoklasten im Rahmen des Remodelling zu deren Apoptose [5]. Durch Bisphosphonate kann die Resorption reduziert werden und dadurch kommt es bei weiter stattfindendem Aufbau zu einer Zunahme an Knochenmasse, wenngleich Bisphosphonate insgesamt eine Reduktion des gesamten Knochenumsatzes bewirken können. In Metaanalysen konnte kein signifikanter Effekt auf die Frakturrate nachgewiesen werden [6]. Dennoch erscheint die Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Bisphosphonatherapie zu sprechen. Durch den nachgewiesenen Zugewinn an Mobilität und die reduzierten Schmerzen haben die behandelten Kinder eine größere Teilhabe an Alltagsaktivitäten [7]. Dies kann für sich schon mit einem höheren Verletzungsrisiko einhergehen. Dadurch hat das Medikament zwar keinen direkten Effekt auf die Frakturrate, dafür auf Teilhabe und Lebensqualität. Zudem ist im Kindesalter ein Wiederaufbau der Wirbelkörper gut belegt [7], als Hinweis für die knochenstabilisierende Wirkung. Bei der ersten Gabe von intravenösen Bisphosphonaten kommt es häufig zu einer „Akutphase-Reaktion“ mit Fieber und grippeähnlichen Symptomen, die bei weiteren Gaben nicht mehr auftreten. Langfristige Nebenwirkungen sind bisher nicht beschrieben, aber die Erfahrungen mit dieser Wirkstoffgruppe sind begrenzt. Bisher wurde weder das vermehrte Auftreten von atypischen Femurfrakturen noch von Kiefernekrosen bei Kindern und Jugendlichen beschrieben [8]. Der Einsatz von Bisphosphonaten ist bei Kindern und Jugendlichen mit einer schweren Verlaufsform einer OI weitgehend als Standard etabliert, wenngleich es in den meisten Ländern keine für OI zugelassenen Präparate gibt [2]. Im Erwachsenenalter erfüllen die Patienten meist die Kriterien der Osteoporose und werden dementsprechend behandelt. Im Kindesalter ist jeder Einsatz von Bisphosphonaten ein „individueller Heilversuch“, über den aufgeklärt werden muss.

medgen 2019 · 31:372–382 <https://doi.org/10.1007/s11825-020-00287-3>
© Der/die Autor(en) 2020

M. Rehberg · J. Etich · L. Leßmeier · H. Sill · C. Netzer · O. Semler

Osteogenesis imperfecta – Pathophysiologie und aktuelle Behandlungsstrategien

Zusammenfassung

Die Osteogenesis imperfecta (OI) ist eine angeborene Erkrankung des Knochens und Bindegewebes. Sie geht mit einer erhöhten Frakturenneigung, Deformierung der Extremität, aber auch mit extraskelettalen Symptomen einher. Nach einer kurzen Darstellung von Klinik, Diagnostik und aktueller Therapie folgt ein umfassender Überblick über die genetischen und pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung und die daraus abgeleiteten zukünftigen therapeutischen Möglichkeiten.

Ungefähr 80% der Patienten haben eine Mutation in den Kollagen-Genen *COL1A1* und *COL1A2*. Bei diesen Patienten ist für das Kollektiv keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation beschrieben. Stopmutationen führen in der Regel zu einem quantitativen

Kollagendefekt, wodurch weniger normales Kollagen gebildet wird und ein eher leichter Phänotyp entsteht. Missense-Mutationen führen zu strukturell verändertem Kollagen (qualitativer Defekt) und zu einem schwereren Phänotyp. Trotzdem gibt es Unterschiede und Vorhersagen über den individuellen Verlauf sind nur sehr eingeschränkt möglich. Neben Veränderungen in den Kollagen-Genen gibt es Mutationen, welche die Kollagenmodifikation und die Kollagensekretion betreffen. Eine eigene Gruppe bilden Gene, welche an der Osteoblastendifferenzierung beteiligt sind. Wie auch bei den weiteren, nicht näher zugeordneten Genen sind dies häufig übergeordnete Gene, deren Funktion in der Osteogenese nicht völlig verstanden ist.

Abgeleitet aus den pathophysiologischen Grundlagen, können vorhandene Medikamente zukünftig womöglich zielgerichtet eingesetzt werden. So ist der „Receptor-Activator-of-Nuclear-Factor-Kappa B-Ligand“ (RANKL)-Antikörper Denosumab spezifischer als Bisphosphonate und wird schon heute bei OI-Typ VI (*SERPINF1*) verwendet. Weitere Medikamente wie Anti-Sklerostin oder Stammzelltherapien werden unter Berücksichtigung der Pathophysiologie aktuell entwickelt.

Schlüsselwörter

Kollagen · Therapie · Mutation · Bisphosphonate · Denosumab

Osteogenesis imperfecta: Pathophysiology and current treatment strategies

Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is a hereditary disease of the bones and fascia. It is associated with an increased tendency to fracture, deformities of the extremities, and extra-skeletal signs. A short description of the clinical course, diagnostic recommendations and the current treatment are followed by an extensive overview of the genetic and pathophysiological background of the disease and future therapeutic options.

Approximately 80% of patients present with mutations in genes coding for collagen (*COL1A1/A2*). In these patients, no clear correlation between phenotype and genotype is described for the collective. Stop mutations usually cause a quantitative collagen defect,

which results in less normal collagen and a mild phenotype. Missense mutations lead to structurally changed collagen (qualitative defect) and to a more severe phenotype. Nonetheless, there is high variability and it is difficult to predict the course of an individual patient. In addition to changes in the collagen coding genes, there are mutations that affect the modification and secretion of collagen. A specific group consists of genes involved in the differentiation of osteoblasts. As with the other genes (which are not referred to in more detail), these are often superior genes, whose function in osteogenesis is not fully understood.

Based on the pathophysiological principles, existing treatments may well be more precisely deployed in the future. An example is the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) antibody denosumab, which is more specific than bisphosphonates, and is already used in OI type VI (*SERPINF1*). Further treatments such as antisclerostin or stem cell therapies are currently being investigated with a focus on pathophysiology.

Keywords

Collagen · Therapy · Mutation · Bisphosphonates · Denosumab

Chirurgisch-orthopädische Therapie

Die chirurgische Behandlung untergliedert sich in die akute Frakturversorgung und in die Korrektur von Deformierungen. Akute Frakturen sind bei Patienten mit OI nur selten disloziert und können meist konservativ durch Immobilisation behandelt werden. Dies ist meist auch die einzige Option in den ersten 2 Lebensjahren, da der Knochen in diesem Alter für operative Maßnahmen zu klein und

zu dünn ist. Bei älteren Kindern oder bei Vorliegen ausgeprägter Deformierungen erfolgt eine operative Behandlung. Im Kindes- und Jugendalter, also wenn das Skelettsystem noch wächst, sollten Teleskopnägel in den Knochen eingebracht werden, die jeweils jenseits der Wachstumsfuge verankert werden und sich während des Wachstums in die Länge ziehen. Dadurch erhält der Knochen von innen eine Schienung, die bei weiteren Frakturen vor einer Dislokation schützt. Der Gebrauch von Platten

und einem Fixateur externe sollte vermieden werden, da es hierbei an den Eintrittsstellen und am Ende der Platte zu „Sollbruchstellen“ kommt. Zur Achskorrektur von Kniefehlstellungen kann auch eine Epiphysenklammerung/Epiphyseodese durchgeführt werden [9].

Physiotherapeutische/ rehabilitative Therapie

Alle Maßnahmen, die dazu dienen die Knochenstabilität der Patienten zu er-

höhen als auch die Deformierungen zu korrigieren, müssen als gemeinsames Ziel die Verbesserung der Mobilität und Selbstständigkeit der Patienten haben. Da die OI auch eine Schwäche des Sehnen- und Bandapparates bedingt und viele Patienten auch eine Muskelhypotonie aufweisen, ist eine regelmäßige Kräftigung der Muskulatur zur Verbesserung der Beweglichkeit entscheidend [10]. Zudem müssen die Betroffenen nach Operationen lernen, welche neuen Bewegungsabläufe nun möglich sind. Insgesamt erreichen die meisten schwerer Betroffenen ihre motorischen Meilensteine später als andere Kinder [11]. Aufgrund der Frakturen haben viele Betroffene Angst, neue Bewegungsmuster zu probieren, was beim Training beachtet werden muss. Ziel der Rehabilitationsmaßnahmen muss immer ein Zugewinn an Lebensqualität und Mobilität sein [1]. Zusätzlich wird durch eine Kräftigung der Muskulatur ein osteoanaboler Stimulus ausgeübt, über den es zu einer Zunahme der Synthese extrazellulärer Matrix kommt. Obwohl die Funktion der Osteoblasten bei den meisten Formen einer OI eingeschränkt ist, so ist die Nutzung der Muskulatur dennoch die beste Möglichkeit den Knochenaufbau anzuregen [12].

Es ist in den vergangenen 2 Jahrzehnten gelungen, die Behandlung von OI-Patienten zu verbessern, nichtsdestotrotz ist die derzeitig angewendete Behandlung rein symptomatisch und spiegelt das immer komplexere Verständnis über die pathophysiologischen Vorgänge bei OI nicht wider. Diese müssen in Zukunft besser untersucht werden, um daraus individualisierte therapeutische Angebote entwickeln zu können.

Pathophysiologie

Kollagen-Biosynthese, Modifikation und Sekretion

Kollagene OI-Typ I–IV

Heterozygote Mutationen in den Genen *COL1A1* und *COL1A2* sind die häufigste Ursache für eine OI. Die Größe der Gene erklärt die Vielzahl der bekannten Mutationen und einen Teil der Heterogenität der klinischen Symptomatik. Bisher

konnte keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation identifiziert werden und es ist keine Zuordnung zu den klinischen Typen aufgrund der Mutation möglich. Dennoch können 2 unterschiedliche Pathophysiologien beschrieben werden: Stopp-Mutationen führen zu einer Haploinsuffizienz. Somit haben die Betroffenen zwar eine reduzierte Menge an Kollagen, dieses ist jedoch von normaler Qualität. Der Phänotyp ist meist weniger stark ausgeprägt. Demgegenüber führen andere Mutationen (meist Glycin-Mutationen, Missense-Mutationen) zu einer qualitativen Störung der extrazellulären Matrix, da sich die Kollagenfibrillen nicht regulär bilden können. Dies hat in der Regel eine schwerere klinische Verlaufsform zur Folge [13]. Durch die qualitative Störung und die unzureichende Stabilität der Knochensubstanz wird zusätzlich auch der Knochenabbau angeregt, da der Körper versucht, den qualitativ gestörten Knochen abzubauen. Durch die verminderte Knochenstabilität und den Abbau stimuliert, produzieren die Osteoblasten möglichst viel Knochensubstanz, die jedoch von reduzierter Qualität ist. Dadurch ergibt sich klinisch und laborchemisch das Bild einer „High-turnover“-Osteoporose.

In den vergangenen Jahren wurden weitere Gene identifiziert, die zu dem klinischen Krankheitsbild der OI führen. Eine Liste dieser Gene, zusammen mit den dadurch veränderten Proteinen und den Vererbungswegen zeigt □ Tab. 1 und die Lokalisation der meisten Störungen innerhalb des Kollagen-Synthesewegs ist in □ Abb. 2 dargestellt.

Veränderungen in mehreren Genen können die Symptome einer OI erzeugen, bewirken aber keine Veränderung der Kollagensequenzen, sondern beeinflussen seinen Biosyntheseweg. Dieser Prozess umfasst multiple Schritte und bedarf einer Vielzahl an Proteinen für die posttranskriptionale Modifikation, Faltung, Transport und Qualitätskontrolle des Kollagens.

P4HB

Der helikale Bereich des Kollagenmoleküls ist reich an Prolinen, die in repetitiven Sequenzen angeordnet sind. Nach der Translation des Prokollagens ins rau

endoplasmatische Retikulum (ER) ist einer der ersten Schritte in der posttranskriptionalen Modifikation des Kollagens die Hydroxylierung der helixständigen Prolinreste zu Hydroxyprolin. Die Hydroxylierung führt zu einer größeren Stabilität der Kollagen-Triplehelix; die meisten Prolyl-4-Hydroxylierungen im Kollagenmolekül werden dabei vom tetrameren Prolyl-4-Hydroxylasekomplex bewerkstelligt. Eine Untereinheit dieses Komplexes wird durch das Gen *P4HB* kodiert. Das *P4HB*-kodierte Protein PDI (Protein-Disulfid-Isomerase) kann auch als ein molekulares Chaperon dienen und Disulfidbrückenbildung regulieren. Allerdings ist der Pathomechanismus der identifizierten *P4HB*-Mutationen bis dato nicht bekannt. Mutationen führen zum Cole-Carpenter-Syndrom Typ 1, werden klinisch in Einzelfällen aber auch als mittelschwere bis schwere OI beschrieben [14].

P3H1, CRTAP, PPIB – OI-Typ VIII, VII, IX

Die Prolyl-3-Hydroxylierung an wenigen bestimmten Prolinresten im Kollagenmolekül wird durch drei verschiedene Prolyl-3-Hydroxylase-Isoformen durchgeführt. Der Komplex aus P3H1 (Prolyl-3-Hydroxylase 1), CRTAP (cartilage associated protein) und PPIB (Peptidyl-prolyl-cis-trans-Isomerase B oder Cyclophilin B) ist verantwortlich für die Prolyl-986-Hydroxylierung der α -Kette des Kollagens. Rezessive Mutationen in allen drei Genen führen zu unterschiedlich stark ausgeprägter OI. Dabei kommt es zu einer Verminderung der Prolyl-986-Hydroxylierung und somit zu einer Verzögerung der Kollagenfaltung, einhergehend mit einer übermäßigen Modifikation [15]. Oft kommt es in Patientenzellen zur intrazellulären Retention und Aggregatbildung des übermodifizierten Kollagens, was zum ER-Stress und anschließendem Zelltod führen kann. Im Prozess der Hydroxylierung sorgt Cyclophilin B für die cis-trans-Isomerisierung der Kollagen-Prolyl-Peptidbindung und zusammen mit FKBP65, einem molekularen Chaperon, verhindert es die vorzeitige Assoziation der Prokollagen- α -Ketten. Außerdem kann Cyclophilin B mit Lysylhydroxylase 1 (LH1) interagieren sowie

Schwerpunktthema: Seltene Knochenerkrankungen

Tab. 1 Liste der derzeit bekannten Gene, in denen Mutationen eine OI oder überlappende Erkrankung auslösen können.

Gen	Protein	OMIM-Gen	Erkrankung	Vererbung	OMIM-Erkrankung
<i>COL1A1</i>	Collagen α1(I) chain (COL1A1)	120150	OI-Typ I	AD	166200
<i>COL1A2</i>	Collagen α2(I) chain (COL1A2)	120160	OI-Typ II OI-Typ III OI-Typ IV	AD AD AD	166210 259420 166220
<i>IFITM5</i>	Interferon-induced transmembrane protein 5 (IFITM5)	614757	OI-Typ V	AD	610967
<i>SERPINF1</i>	Pigment epithelium-derived factor (PEDF)	172860	OI-Typ VI	AR	613982
<i>CRTAP</i>	Cartilage-associated protein (CRTAP)	605497	OI-Typ VII	AR	610682
<i>P3H1</i> (früher: <i>LEPRE1</i>)	Prolyl 3 hydroxylase 1 (P3H1)	610339	OI-Typ VIII	AR	610915
<i>PPIB</i>	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B (PPIB)	123841	OI-Typ IX	AR	259440
<i>SERPINH1</i>	Serpin H1	600943	OI-Typ X	AR	613848
<i>FKBP10</i>	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP10 (PPIase FKBP10) Oder: FK506-binding protein 10	607063	OI-Typ XI	AR	610968
<i>SP7</i>	Transcription factor Sp7 alternativ: Zinc finger protein osterix	606633	OI-Typ XII	AR	613849
<i>BMP1</i>	Bone morphogenetic protein 1 (BMP1)	112264	OI-Typ XIII	AR	614856
<i>TMEM38B</i>	Trimeric intracellular cation channel type B (TRIC-B) alternativ: Transmembrane protein 38B (TMEM38B)	611236	OI-Typ XIV	AR	615066
<i>WNT1</i>	Proto-oncogene Wnt-1 (WNT1)	164820	OI-Typ XV	AR	615220
<i>CREB3L1</i>	Cyclic AMP-responsive element-binding protein 3-like protein 1 (CR3L1)	616215	OI-Typ XVI	AR	616229
<i>SPARC</i>	Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)	182120	OI-Typ XVII	AR	616507
<i>TENT5A</i>	Terminal nucleotidyltransferase 5A (TENT5A)	611357	OI-Typ XVIII	AR	617952
<i>MBTPS2</i>	Membrane-bound transcription factor site-2 protease (MBTPS2)	300294	OI-Typ XIX	XLR	301014
<i>MESD</i>	LRP chaperone MESD	607783	OI Typ XX	AR	618644
Andere Formen					
<i>P4HB</i>	Protein disulfide-isomerase (PDI) alternativ: Prolyl 4-hydroxylase subunit beta (P4HB)	176790	Cole-Carpenter-Syndrom Typ 1	AD	112240
<i>PLOD2</i>	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2 (PLOD2)	601865	Bruck-Syndrom Typ 2	AR	609220
<i>SEC24D</i>	Protein transport protein Sec24D (SEC24D)	607186	Cole-Carpenter-Syndrom Typ 2	AR	616294
<i>PLS3</i>	Plastin-3 (PLS3)	300131	Osteoporose	XLD	300910

die Kollagenmodifikation und intramolekulare Verlinkung beeinflussen.

Mutationen in *CRTAP* lösen dabei eher schwere Verlaufsformen aus. Die meisten Kinder haben prä- oder unmittelbar postnatal Frakturen der langen Röhrenknochen. Ein Großteil der bisher publizierten Patienten benötigt als Erwachsene zumindest zeitweise einen Rollstuhl oder andere Hilfsmittel. Mutationen in *P3H1* werden häufig als ähnlich schwer betroffen beschrieben. Es gibt aber auch Patienten, die mittelschwer betroffen sind, ohne pränatale Frakturen. Diese Patienten können zumeist laufen. Patienten mit *PPIB*-Mutationen sind

häufig schwer, selten mittelschwer betroffen [16]. Die Anzahl der publizierten Fälle ist aber noch sehr gering.

PLOD2

PLOD2 kodiert das Protein Lysylhydroxylase 2 (LH2), das ähnlich wie die Lysylhydroxylase 1 (LH1) Lysinreste im Kollagenmolekül hydroxyliert. Die Hydroxylierung von Proteinen ermöglicht die kovalente Verlinkung innerhalb des Moleküls und vermittelt somit Zugfestigkeit. Hydroxylysine können anschließend glykosyliert werden. Obwohl die genaue Funktion der Kollagenglykosylierung noch nicht vollständig verstanden

ist, ist sie für die Stabilität des Kollagens essenziell. Mutationen im *PLOD2*-Gen verursachen das Bruck-Syndrom Typ 2, das mittlere bis schwere Skelettveränderungen und progressive Gelenkkontrakturen mit OI-Typ XI teilt [15]. In Bezug auf die Knochenbrüchigkeit liegt eher eine mittelschwere OI vor, für die Lebensqualität entscheidend sind aber eher die progressiven Kontrakturen. Kürzlich wurde gezeigt, dass die Aktivität von LH2 durch die molekularen Chaperone HSP47 und FKBP65 im ER reguliert wird [17].

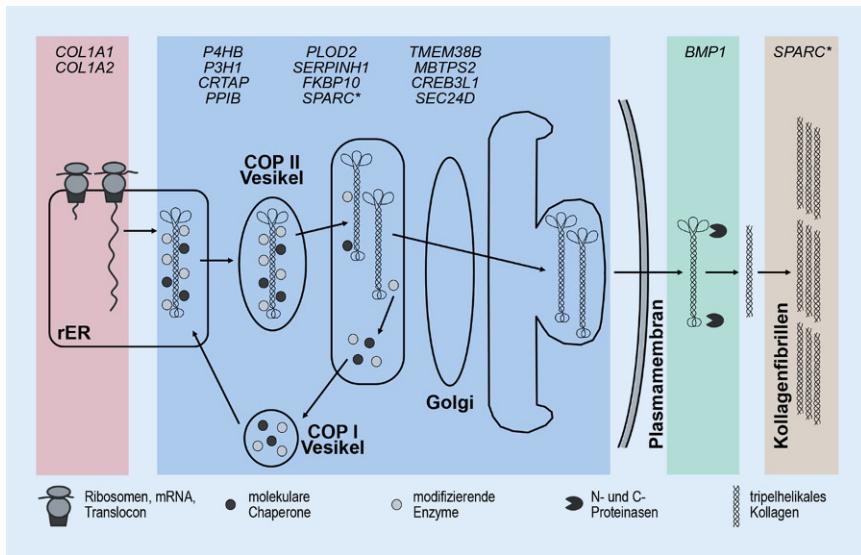


Abb. 2 ▲ Physiologische Biosynthese des Kollagens und beteiligte Osteogenesis-imperfecta-Gene. Die $\alpha 1$ - und $\alpha 2$ -Ketten des Kollagen Typ 1 werden in das rau endoplasmatische Retikulum (rER) translatiert. Molekulare Chaperone binden an die sich faltenden Ketten und ermöglichen die Hydroxylierung von Prolin- und Lysinresten durch Hydroxylasen und die anschließende Glykosylierung der Prokollagenketten vor der Tripelhelixbildung. Das Prokollagenmolekül wird im Coat protein complex II (COP) vermittelten vesikulären Transport über das Golgi-Netzwerk in den Extrazellulärer Raum sekretiert. Aufgrund des säuerlichen pH-Wertes im Golgi-Apparat lösen sich Chaperone und modifizierende Enzyme vom Prokollagenmolekül und rezirkuliert COP I-vermittelt zurück zum ER. Im Extrazellulärer Raum werden die C- und N-terminalen Propeptide durch verschiedene Proteininasen abgespalten. Die prozessierten Kollagenmoleküle lagern sich aneinander zu Kollagenfibrillen und werden mineralisiert. An der Biosynthese des Kollagens beteiligte Gene, in denen Mutationen bekanntmaßen eine Osteogenesis imperfecta auslösen können, sind aufgeführt und können der Translation (rot), post-translationalen Modifikation (blau), Prokollagenprozessierung (grün) oder Fibrillenbildung (orange) zugeordnet werden. SPARC* hat sowohl eine intrazelluläre Funktion als molekulares Chaperon als auch eine extrazelluläre Funktion bei der Mineralisierung der Kollagenmatrix.

SERPINH1 – OI-Typ X

Molekulare Chaperone zählen zur Familie der Hitzeschockproteine, die die Aggregation von Proteinfaltungsintermediaten verhindern, aber auch bei der Assoziation von Kollagenketten zu übergeordneten fibrillären Strukturen beteiligt sind. Das Chaperon HSP47 (heat shock protein 47) wird vom Gen *SERPINH1* kodiert und Mutationen in diesem Gen führen zu einer Instabilität des HSP7-Proteins. Dadurch kommt es zu einer verzögerten Kollagensekretion sowie veränderten Kollagenstruktur bzw. zur partiellen Retention des Kollagens innerhalb der Zelle [1]. Die wenigen bisher veröffentlichten Mutationen in *SERPINH1* verursachen mittelschwere und schwere Verlaufsformen, zum Teil mit starken Deformierungen und pränatalen Frakturen, zum Teil aber auch erst mit Frakturen in den ersten Lebensmonaten [18, 19].

FKBP10 – OI-Typ XI

Das *FKBP10*-Gen kodiert das Chaperon FKBP10 (FK506-binding protein 10). Mutationen können zum Bruck-Syndrom (kongenitale Kontrakturen) mit mehr oder weniger ausgeprägter Knochenbrüchigkeit führen oder isoliert zu einer schweren OI. Obwohl die Kollagenstruktur normal zu sein scheint, wurde eine veränderte Kollagenstabilität beschrieben. Dadurch kommt es zur Akkumulierung von Prokollagen-Aggregaten im ER. Außerdem ist die intermolekulare Kollagenverlinkung stark vermindert, wie sie auch bei Patienten mit einer Mutation in *PLOD2* zu finden ist [14]. Diese phänotypische Überschneidung belegt eine funktionelle Interaktion zwischen den beiden Proteinen.

TMEM38B – OI-Typ XIV

TMEM38B (Transmembrane-Protein 38B) ist ein Gen, welches für einen

monovalenten Kationenkanal (TRIC-B, trimeric intracellular cation channel type B) kodiert. Dieser Kaliumkanal, welcher unter anderem in der Membran des ER exprimiert wird, ist für eine funktionierende Entleerung intrazellulärer Kalziumspeicher notwendig und spielt eine Rolle in der Zelldifferenzierung. Eine gestörte intrazelluläre Kalziumfreisetzung führt zu einer Fehlregulation der Kollagenmodifikation durch verschiedene Enzyme im ER. In der Folge kommt es zu ER-Stress und einer reduzierten Kollagensekretion. Mutationen in diesem Transmembranprotein sind autosomal-rezessiv erblich und gehen mit einer moderaten Form der OI ohne blaugefärbte Skleren, Dentinogenesis imperfecta oder Hörschwäche [14] einher.

MBTPS2 – OI-Typ XIX

MBTPS2 ist ein X-chromosomal gelegenes Gen, welches für eine membranständige, Zink-Metalloprotease (S2P, site-2 Protease) kodiert. Diese ist mit verschiedenen intrazellulären Signalkaskaden verbunden, unter anderem mit der regulierten Intramembranproteolyse (RIP) der Transkriptionsfaktoren CR3L1, ATF6 und SREBP. Vermittelt über eine verminderte Menge von LH1, welches zu einer verminderten Hydroxylierung eines Lysinsrests und einer gestörten Kollagenvernetzung führt, kommt es zu einer reduzierten Kollagensekretion sowie zu einer Differenzierungsstörung der Osteoblasten. Die wenigen bekannten Patienten haben eine mittelschwere bis schwere OI [20].

CREB3L1 – OI-Typ XVI

CREB3L1 (cyclic AMP-responsive element-binding protein 3-like protein 1) kodiert einen Transkriptionsfaktor (CR3L1, früher OASIS). Im Zusammenhang mit ER-Stress wird ein Fragment von CR3L1 durch eine Metalloprotease (S1P, S2P; siehe OI-Typ XIX) freigesetzt. Dieses induziert im Nukleolus die Synthese von Proteinen der „unfolded protein response“ (UPR). Dies ist unter anderem spezifisch für eine „UPR-element-like-Sequenz“ in einer osteoblastenspezifischen *COL1A1*-Promotorregion, nicht aber in der entsprechenden hautspezifischen *COL1A1*-Promotoregion.

on. Deshalb kommt es bei Patienten zu einer reduzierten Kollagenproduktion in Knochen-, aber nicht Hautzellen, teilweise begleitet von veränderter Zusammensetzung und Hypermineralisierung der Knochenmatrix. Biallelisch Betroffene zeigen meist einen mittelschweren bis schweren Verlauf, häufig mit bereits pränatal sichtbaren Frakturen und Verkürzungen der langen Röhrenknochen [21]. Es gibt in den bekannten Familien aber auch heterozygote, leichter Betroffene, mit postpartalem Beginn und Gehfähigkeit. Manche der heterozygot Betroffenen sind klinisch unauffällig.

SEC24D

SEC24D kodiert eine Proteinkomponente des COPII-abhängigen ER-zu-Golgi-Transports. Eine Mutation in diesem Gen führt molekular zu einer Retention des Prokollagens im ER und klinisch zu einer gestörten Ossifikation des Schädelknochens mit kraniofazialen Fehlbildungen und Fraktureneigung zum Teil mit pränatalem Beginn. Diese Symptomkonstellation wird als Cole-Carpenter-Syndrom Typ 2 bezeichnet [22]. Andere Fälle wurden klinisch als OI diagnostiziert, u. a. als klassische OI mit graublauen Skleren, Schaltknochen und verkürzten bzw. verbogenen Röhrenknochen. Diese Patienten können laufen und fast normal am Leben teilhaben.

SPARC – OI-Typ XVII

Zwei Punkt-Missense-Mutationen wurden bislang im *SPARC*-Gen beschrieben. Diese führen zu einem Austausch von Aminosäuren im SPARC-Protein (secreted protein, acidic and rich in cysteine, alternativ auch als Osteonectin bezeichnet), die essenziell für die Bindung zwischen SPARC und Kollagen sind. SPARC kann intrazellulär als molekulares Chaperondien und extrazelluläre Zell-Matrix-Interaktionen vermitteln. In Patientenzellen kommt es entsprechend zu einer geringen Übermodifikation und einer leicht verzögerten Sekretion des Kollagens. Aber auch außerhalb der Zelle übt SPARC als ein vorrangig extrazelluläres Protein eine Funktion aus, indem es an das Kollagen und an Hydroxyapatitkristalle bindet und die Mineralisierung der extrazellulären Matrix för-

dert. Damit erfüllt SPARC eine multivalente Rolle in der Aufrechterhaltung der Knochenmasse und -qualität. Die beiden erstbeschriebenen Patienten mit *SPARC*-Mutationen sind mittelschwer betroffene Patienten [23].

BMP1 – OI-Typ XIII

Nach der Sekretion des Kollagens in den Extrazellularraum ist die proteolytische Abspaltung des C-terminalen Propeptids notwendig, um eine Kollagenassemblierung und die Fibrillenbildung zu ermöglichen. Mutationen in *COL1A1* oder *COL1A2*, die an einer entsprechenden Spaltungsstelle liegen, führen zu einer leichten OI-Form, gekennzeichnet durch erhöhte Knochenmasse. Mutationen im *BMP1*-Gen, das eine für die Spaltung verantwortliche Protease (bone morphogenic protein 1) kodiert, resultieren in einer OI mit einem sehr variablen, von leicht bis schwer betroffenen Phänotyp. In Patientenzellen ist die Prozessierung des Prokollagens und die Fähigkeit, reife Kollagenfibrillen zu generieren, eingeschränkt. Dies ist mit einer gesteigerten Mineralisierung der Kollagenmatrix und erhöhter Knochenmasse assoziiert [24].

Osteogenesis imperfecta und Osteoblastendifferenzierungsstörungen

Gene, die an der Differenzierung der knochendifferenzierenden Osteoblasten beteiligt sind, wurden in den vergangenen Jahren mit OI assoziiert, jedoch wurde in den meisten Fällen der Pathomechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt.

SP7 – OI-Typ XII

Mutationen im Gen *SP7*, das den osteoblastenspezifischen Transkriptionsfaktor Sp7 (oder Osterix) kodiert und die Differenzierung von Prä-Osteoblasten zu Osteoblasten sowie Osteozyten einleitet, führen zu einer eher leichten Verlaufsform mit wiederholten Frakturen und sind zum Teil mit Schwerhörigkeit assoziiert. Diese Patienten weisen eine erhöhte Knochenporosität auf, die auf einen erhöhten trabekulären Knochenumbau zurückgeführt werden könnte [25].

WNT1 – OI-Typ XV

Mutationen im Gen des sekretierten Glykoproteins *WNT1* (wingless-type MMTV integration site family 1), das den WNT-Signalweg induziert, führen zu einer OI mit verschiedenen klinischen Schweregraden. Nach Bindung von *WNT1* an den dualen Rezeptorkomplex aus *LRP5/6* und *Frizzled* wird der sekundäre Botenstoff β -Catenin stabilisiert und kann in den Nukleus translozieren, um die Expression von Genen zu regulieren, die an der Osteoblastendifferenzierung und -aktivität beteiligt sind. Durch Mutationen im *WNT1*-Gen kommt es zur veränderten Signalweiterleitung und eingeschränkter Expression von osteoblastenspezifischen Genen, welche die Knochenzellhomöostase regulieren. Bei histopathologisch unauffälliger Knochenmineralisation zeigt sich klinisch/laborchemisch ein Missverhältnis von Knochenauf- und -abbau [26]. In Mausmodellen konnte belegt werden, dass das Fehlen eines funktionellen *WNT1* in Osteoblasten für die Manifestierung von OI verantwortlich ist. Da *WNT1* ebenfalls im Gehirn exprimiert ist, sind Patienten oft auch von Entwicklungsstörungen des zentralen Nervensystems betroffen. Zusätzlich zu den unterschiedlich stark ausgeprägten kognitiven Einschränkungen haben die Patienten einen mittelschweren bis schweren Knochenphänotyp. Interessanterweise führen Mutationen im *WNT1*-Rezeptor *LRP5* (low density lipoprotein receptor-related protein 5) zu dem Osteoporose-Pseudogliom-Syndrom mit überlappenden Knochenmerkmalen einer OI.

TENT5A – OI-Typ XVIII

Kürzlich wurden Mutationen im *TENT5A*-Gen (früher auch als *FAM46A* bezeichnet), welches die terminale Nukleotidyltransferase 5A kodiert, als OI-auslösend in drei Patienten beschrieben und eine bis dato unbekannte Funktion dieses Enzyms im mineralisierten Gewebe gezeigt. Die bisher nur in einer Publikation beschriebenen Patienten und Patientinnen sind mittelschwer bis schwer betroffen [27]. Die Expression von *TENT5A* in Osteoblasten legt eine Rolle in der Knochenhomöosta-

se nahe und wird durch die Analyse eines neuen Mausmodells für skeletale Dysplasien unterstützt. Die Mäuse tragen eine *TENT5A*-Mutation und entwickeln einen OI-ähnlichen Phänotyp, der Pathomechanismus dahinter wurde allerdings noch nicht aufgeklärt. Untersuchungen im Krallenfrosch (*Xenopus*) zeigen aber, dass das *TENT5A*-Protein den für Knochenbildung und -homöostase essenziellen BMP-Signalweg durch eine Stabilisierung des Effektor-SMAD aktiviert.

Weitere genetische Ursachen

IFITM5 – OI-Typ V

IFITM5 ist ein Gen für das gleichnamige Protein „interferon-induced transmembrane protein-5“, früher BRIL (bone-restricted interferon-induced transmembrane protein-like protein). Heterozygote Mutationen in *IFITM5* resultieren – neben den klassischen Kollagenmutationen – in der einzigen weiteren autosomal dominanten OI-Form. Die Funktion von *IFITM5*, mehr noch der Pathomechanismus der von den bekannten Mutationen ausgelösten Veränderungen, ist bis heute nicht vollständig geklärt. *IFITM5* scheint in der Osteoblastendifferenzierung und der Knochenmineralisation eine Rolle zu spielen. In Osteoblastenkulturen mit vergleichbaren Mutationen konnte eine Osteoblastendifferenzierungsverzögerung, eine verminderte Menge an Kollagen und eine erhöhte Mineralisation gezeigt werden. Die erste bekannte und häufigste Mutation beim Menschen (5'-nichttranslatierte Region, neues Startcodon), welche zu einer „Gain-of-function-Mutation“ führt, ist verantwortlich für die typischen OI-Typ-V-Symptome. Dazu zählen die hyperplastische Kallusbildung im Rahmen von Frakturen und die übermäßige Ossifikation der Membrana interossea an den Unterarmen [28]. Zusätzlich kommen Radiusköpfchenluxationen vor. Daneben gibt es Mutationen in der kodierenden Region von *IFITM5*, welche zu einer reduzierten Mineralisation führen, ähnlich wie bei etablierten Mausmodellen. Weiterhin gibt es eine bisher unklare Interaktion zwischen *IFITM5* und *PEDF*,

welche sich bei Patienten mit einer nicht klassischen *IFITM5*-Mutation zeigten, die sich klinisch ähnlich der OI-Typ VI präsentierten.

SERPINF1 – OI-Typ VI

Eine Sonderstellung unter den rezessiven Formen der OI nimmt das Gen *SERPINF1* ein, da es nicht auf die Kollagenbildung in den Osteoblasten einwirkt, sondern den Knochenabbau steigert. *SERPINF1* kodiert für das Protein „pigment epithelium-derived factor“ (PEDF). Ein Funktionsverlust von *SERPINF1* führt zu einer vermehrten Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten, vermittelt über das RANK/Osteoprotegerin-System. Es liegt also ein vermehrter Abbau vor [29]. Diese Patienten haben in der Regel keine perinatalen Frakturen, sondern erste Frakturen treten erst mit 4–18 Monaten auf. Die Frakturhäufigkeit und die Schwere der Erkrankung sind progredient. Dabei sind die Skleren und die Zähne meistens unauffällig [30]. Aus der Überaktivierung der Osteoklasten ergibt sich ein anderer therapeutischer Ansatz, der eine gezieltere Behandlung auf Grundlage der Pathophysiologie ermöglicht (s. Therapeutische Perspektiven Denosumab).

PLS3

PLS3 ist ein X-chromosomal Gen, welches für ein F-Aktin bindendes Zytoskeletprotein kodiert (Plastin-3). Eine Mutation führt zu einer frühmanifesternden Osteoporose, in schweren Verlaufsformen kann es auch zu einem OI-ähnlichen Phänotyp führen. Durch den X-chromosomal Erbgang sind in der Regel männliche Patienten schwerer betroffen. Plastin-3 ist an der Bildung von F-Aktin-Bündeln beteiligt und spielt im intrazellulären Signalweg „NF- κ B repressing factor“ (NKRF) in Osteoklasten eine Rolle. Es ist ubiquitär, insbesondere in allen Knochenzellreihen, exprimiert. Plastin-3 scheint eine Rolle in der Knochenbildung und Knochenmineralisation und im Knochenabbau zu spielen. Pathomechanistisch wird eine verminderte Mechanotransduktion aufgrund der gestörten Interaktion der

extrazellulären Matrix mit dem Zytoskelett der Knochenzellen, insbesondere der Osteozyten, angenommen. Außerdem sind die Resorptionsaktivität, die Adhäsion und Migration von Osteoklasten unmittelbar von der Bildung großer Aktinfilamente abhängig. Mutationen in *PLS3* führen zu einer reduzierten trabekulären Dicke des Knochens bei normaler Expression und Modifikation von Kollagen sowie zu einem normalen Muster der Knochenlamellenstruktur. Diese Veränderung spricht, wie andere klinische und labordiagnostische Befunde, für eine Überaktivität von Osteoklasten als teilweise Grundlage für den Knochenphänotyp. Zusätzlich haben die Patienten eine normale, zum Teil auch reduzierte Mineralisation, obwohl in den meisten anderen OI-Formen eine eher kompensatorische Hypermineralisation vorliegt [31].

Therapeutische Perspektive

Denosumab

Die Identifizierung von *SERPINF1* und die sich daraus ergebende Pathophysiologie mit einer vermehrten Osteoklastenaktivierung eröffnete neue therapeutische Möglichkeiten. Der monoklonale Antikörper Denosumab, damals nur für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen, greift in den Regulierungsprozess der OPG/RANKL-Kaskade ein, in dem die Ursache für den gesteigerten Knochenabbau liegt. Erste Fallserien zeigten, dass Denosumab bei Patienten mit OI-Typ VI wesentlich zielgerichtet wirkt und eine größere Zunahme an Knochenmasse bewirkt als eine Therapie mit Bisphosphonaten [32]. Da es sich beim Einsatz von Denosumab um eine wesentlich direktere antiresorptive Wirkung handelt, treten auch stärkere Schwankungen des Serum-Kalziumspiegels mit einer Hypokalzämie in den ersten 4 Wochen nach Gabe und eine Rebound-Hyperkalzämie nach ca. 3–4 Monaten auf. Dies muss beachtet werden, da diese Schwankungen sehr viel ausgeprägter sind als unter Bisphosphonaten. Dafür ist der Antikörper nach einigen Monaten komplett aus dem Organismus abgebaut und bietet – im Gegensatz zu Bis-

phosphonaten – vermutlich ein geringeres Risiko für langfristige Nebenwirkungen [33]. Derzeit wird eine internationale Zulassungsstudie zum Einsatz von Denosumab bei Kindern und Jugendlichen mit OI (NCT02352753) durchgeführt, deren Ergebnisse vermutlich 2021 vorliegen werden.

Anti-Sklerostin

Sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab verwirklichen einen antiresorptiven Ansatz, der dazu führt, dass mehr von dem von den Osteoblasten produzierten Knochen erhalten bleibt. Eine Stimulation des Knochenaufbaus gibt es derzeit für das Kindes- und Jugendalter noch nicht. Im Erwachsenenbereich gibt es Untersuchungen zur Wirksamkeit von Parathormon als osteoanaboles Medikament, das bei Erwachsenen mit OI eine Zunahme der Knochensubstanz erreichen konnte [34]. Aufgrund von Malignomen im Tierversuch beim wachsenden Skelettsystem wurde dieses Medikament jedoch nie bei Kindern vor Verschluss der Wachstumsfugen angewendet [35].

Eine andere osteoanabole Substanz könnte in Zukunft mit dem Wirkstoff Anti-Sklerostin verfügbar werden. Sklerostin greift hemmend in die Differenzierung von Osteoblasten ein. Deshalb könnte über eine Blockierung von Sklerostin die Zahl und Aktivität von Osteoblasten gesteigert werden. Eine erste Studie mit kurzer Laufzeit bei Erwachsenen mit OI hat in Bezug auf die Laborparameter entsprechende Ergebnisse geliefert [36]. Ob die Veränderungen der Knochenstoffwechselmarker mit einer Senkung der Frakturrate oder der Knochenschmerzen korrelieren, ist noch nicht abschließend untersucht. Die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit eines solchen Wirkstoffs bei Kindern mit OI befindet sich derzeit in Vorbereitung (NCT01417091). Allerdings sollte vorher der onkogene Effekt, der sich beim Parathormon zeigte, ausgeschlossen werden und es muss geprüft werden, wie die Sklerostinspiegel bei OI-Patienten sind. Aus pathophysiologischer Sicht wäre es sinnvoll, wenn der Körper bei einem instabilen Ske-

lettsystem die Sklerostinspiegel selber herunterreguliert.

Therapeutische Perspektive Stammzellen

Egal ob antiresorptive Therapien oder osteoanabole Ansätze für die medikamentöse Behandlung genutzt werden, das Ergebnis ist immer eine Zunahme von Knochensubstanz, die allerdings bei schwer betroffenen Patienten in ihrer Qualität weiter reduziert ist. Da aufgrund der Vielzahl der Mutationen eine gezielte Gentherapie in weiter Ferne liegt, gibt es derzeit erste Ansätze einer Stammzelltherapie. Durch eine möglichst frühe Gabe embryonaler, mesenchymaler Stammzellen, die als nicht immunogen gelten, könnten im Körper der Betroffenen Osteoblasten entstehen, die ein von der Qualität her normales Kollagen produzieren. Erste Fallberichte scheinen einen Nutzen zumindest über einige Monate zu belegen [37]. Derzeit wird im Rahmen eines EU-weiten Forschungsprojektes in einigen Zentren die Sicherheit und Wirksamkeit einer solchen Therapie untersucht (NCT03706482).

Therapeutische Perspektive TGF- β -Antikörper

Die Rolle von TGF- β bei Störungen der extrazellulären Matrix wird seit vielen Jahren untersucht. Grafe et al. beschreiben die Rolle von TGF- β in OI-Mausmodellen als einen primären Pathomechanismus bei dominanten und rezessiven OI-Formen. Aktuell läuft eine multizentrische, klinische Studie zur Sicherheit von TGF- β -Antikörper bei Erwachsenen mit Osteogenesis imperfecta (NCT03064074).

Fazit für die Praxis

Die Osteogenesis imperfecta ist eine Multisystemerkrankung, die durch eine erhöhte Frakturgefahr sowie durch muskulo-ligamentäre Probleme gekennzeichnet ist. Die Therapie besteht aus einem interdisziplinären Ansatz aus orthopädischen, medikamentösen und physiotherapeutischen Maßnahmen. Dabei ist die Therapie derzeit unabhän-

gig von der molekulargenetischen Ursache. In den letzten Jahren wurden verschiedene Gene entdeckt, was zu einem neuen pathophysiologischen Verständnis der seltenen OI-Formen geführt hat. Hierbei gibt es Formen, bei denen eine Störung der posttranslationalen Modifikation, der Ausschleusung von Kollagen aus der Zelle oder eine Überaktivierung der Osteoklasten vorliegt. Aus diesem neuen Verständnis werden derzeit neue therapeutische Ansätze (Denosumab, osteoanabole Therapie) entwickelt und auch erste Untersuchungen zum Einsatz von Stammzellen bei OI unternommen.

Korrespondenzadresse

Oliver Semler

Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln
Kerpenerstraße 62, 50931 Köln, Deutschland
joerg.semler@uk-koeln.de

Förderung. Teile dieser Arbeit wurden unterstützt durch die DFG-Förderung FOR 2722.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Rehberg, J. Etich, L. Leßmeier, H. Sill, C. Netzer und O. Semler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A et al (2017) Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers* 3:17052
2. Hoyer-Kuhn H, Bartz-Seel J, Blickheuser R, v. Deimling U, Stücker R, Wirth T et al (2016) Diagnostik und Therapie der Osteogenesis imperfecta. *Monatsschr Kinderheilkd* 165(4):333–346
3. Devaraju D, Devi BY, Vasudevan V, Manjunath V (2014) Dentinogenesis imperfecta type I: a case report with literature review on nomenclature system. *J Oral Maxillofac Pathol* 18(1):131–134
4. Krohn K, Schwartz EN, Chung YS, Lewiecki EM (2019) Dual-energy X-ray absorptiometry monitoring with trabecular bone score: the 2019 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 22(4):501–505. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.006>
5. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339(14):947–952
6. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D (2016) Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD5088
7. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH (2006) Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 148(4):456–460
8. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F (2012) Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 30(4):434–438
9. Wirth T (2012) Osteogenesis imperfecta. *Orthopade* 41(9):773–782 (quiz 83–4)
10. Semler O, Fricke O, Vezayrouglou K, Stark C, Stabrey A, Schoenau E (2008) Results of a prospective pilot trial on mobility after whole body vibration in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Clin Rehabil* 22(5):387–394
11. Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, Bartels B, Blanc N, Brizola E et al (2018) Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 13(1):158
12. Veilleux LN, Pouliot-Laforte A, Lemay M, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F (2015) The functional muscle-bone unit in patients with osteogenesis imperfecta type I. *Bone* 79:52–57
13. Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F (2013) Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in COL1A1. *J Bone Miner Res* 28(9):2001–2007
14. Kang H, Aryal ACS, Marini JC (2017) Osteogenesis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. *Transl Res* 181:27–48
15. Besio R, Chow CW, Tonelli F, Marini JC, Forlino A (2019) Bone biology: insights from osteogenesis imperfecta and related rare fragility syndromes. *FEBS J* 286(15):3033–3056
16. Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L et al (2002) Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 31(1):12–18
17. Duran I, Martin JH, Weis MA, Krejci P, Konik P, Li B et al (2017) A chaperone complex formed by HSP47, FKBP65, and BiP modulates telopeptide lysyl hydroxylation of type I procollagen. *J Bone Miner Res* 32(6):1309–1319
18. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, AlSwaid A, Al Balwi M, Alrasheed S et al (2010) Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 86(3):389–398
19. Duran I, Nevarez L, Sarukhanov A, Wu S, Lee K, Krejci P et al (2015) HSP47 and FKBP65 cooperate in the synthesis of type I procollagen. *Hum Mol Genet* 24(7):1918–1928
20. Lindert U, Cabral WA, Ausavarat S, Tongkobpatch S, Ludin K, Barnes AM et al (2016) MBTPS2 mutations cause defective regulated intramembrane proteolysis in X-linked osteogenesis imperfecta. *Nat Commun* 7:11920
21. Symoens S, Malfait F, D'Hondt S, Callewaert B, Dheedene A, Steyaert W et al (2013) Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet J Rare Dis* 8(1):154
22. Garbes L, Kim K, Riess A, Hoyer-Kuhn H, Beleggia F, Bevot A et al (2015) Mutations in SEC24D, encoding a component of the COPII machinery, cause a syndromic form of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 96(3):432–439
23. Mendoza-Londono R, Fahiminiya S, Majewski J, Care4Rare Canada Consortium, Tetreault M, Nadaf F et al (2015) Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in SPARC. *Am J Hum Genet* 96(6):979–985
24. Martinez-Glez V, Valencia M, Caparros-Martin JA, Aglan M, Temtamy S, Tenorio J et al (2012) Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 33(2):343–350
25. Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparros-Martin JA, Valencia M, Leton R et al (2010) Identification of a frameshift mutation in osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 87(1):110–114
26. Pyott SM, Tran TT, Leistritz DF, Pepin MG, Mendelsohn NJ, Temmeh RT et al (2013) WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 92(4):590–597
27. Doyard M, Bacrot S, Huber C, Di Rocco M, Goldenberg A, Aglan M et al (2018) FAM46A mutations are responsible for autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 55(4):278–284
28. Semler O, Garbes L, Keupp K, Swan D, Zimmermann K, Becker J et al (2012) A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet* 91(2):349–357
29. Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, Giunta C et al (2011) Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 88(3):362–371
30. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R (2002) Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 17(1):30–38
31. van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, Riessland M, Marcelis CL, de Die-Smulders CE et al (2013) PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med* 369(16):1529–1536
32. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O (2014) Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis* 9(1):145
33. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, Kron M, Netzer C, Eysel P et al (2016) Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta: first prospective trial. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 16(1):24–32
34. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C et al (2014) Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 124(2):491–498
35. Kuipers G, Schneider B, Stadel B, Colman E (2002) Recombinant human parathyroid hormone. Preclinical data on rat osteosarcoma were not dismissed. *BMJ* 324(7347):1218 (author reply)
36. Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, Goemaere S, Hemsley S, Jakob F et al (2017) BPS804 anti-sclerostin antibody in adults with moderate osteogenesis imperfecta: results of a randomized phase 2a trial. *J Bone Miner Res* 32(7):1496–1504
37. Gotherstrom C, Westgren M, Shaw SW, Astrom E, Biswas A, Byers PH et al (2014) Pre- and postnatal transplantation of fetal mesenchymal stem cells in osteogenesis imperfecta: a two-center experience. *Stem Cells Transl Med* 3(2):255–264

Hier steht eine Anzeige.

 Springer