

# ANALIZA ASOCJACJI GENÓW METABOLIZMU I STRUKTURY TKANKI KOSTNEJ Z GĘSTOŚCIĄ MINERALNĄ KOŚCI [...]

I Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz  
XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej  
Fundacji Osteoporozy, Kraków 6-8.10.2005

## Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2005, vol 7 (Suppl. 1)

## L03

### ANALIZA ASOCJACJI GENÓW METABOLIZMU I STRUKTURY TKANKI KOSTNEJ Z GĘSTOŚCIĄ MINERALNĄ KOŚCI ORAZ WYSTĘPOWANIEM ZŁAMAŃ W POPULACJI POLSKIEJ

Horst-Sikorska W. <sup>2</sup>, Kalak R. <sup>1</sup>, Wawrzyniak A. <sup>2</sup>, Marcinkowska  
M. <sup>2</sup>, Celczyńska-Bajew L. <sup>2</sup>, Słomski R. <sup>1,3</sup>

1 Katedra Biochemii i Biotechnologii, Akademia Rolnicza,  
Poznań

2 Zakład Medycyny Rodzinnej, Akademia Medyczna, Poznań

3 Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań

Osteoporoza jest częstą chorobą charakteryzującą się zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (BMD) i zaburzeniami mikroarchitektury tkanki kostnej, co prowadzi do występowania niskoenergetycznych złamań. Rozwój osteoporozy jest procesem wieloczynnikowym z udziałem zarówno czynników środowiskowych jak i genetycznych. Wykazano, że znaczna część zmienności gęstości mineralnej kości (aż do 80%) ma uwarunkowanie genetyczne. Poszukiwanie konkretnych genów wpływających na rozwój osteoporozy jest jednak trudne, ponieważ stan tkanki kostnej jest uwarunkowany wielogenowo i zależny od licznych czynników środowiskowych, które dodatkowo modyfikują wpływ podłoża genetycznego. Dotychczas wykonano badania licznych

genów kandydujących, mogących mieć wpływ na rozwój osteoporozy, dla wielu różnych populacji. Nasze badania dotyczyły polimorfizmów genów osteoprotegeryny (OPG), transformującego czynnika wzrostu beta 1 (TGFB1), receptora witaminy D (VDR), receptora estrogenowego 1 (ESR1), kolagenu 1 alfa 1 (COL1A1) oraz czynnika morfogenetycznego kości 2 (BMP2) i obejmowały grupy 239 kobiet oraz 40 mężczyzn. Analizę asocjacji wykonano dla BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (99 kobiet) oraz BMD szyjki kości udowej (163 kobiety). Wykonano również analizę asocjacji typu case-control dla wystąpienia złamania (łącznie 279 kobiet i mężczyzn). Stwierdzono efekt dawki allele „f” polimorfizmu FokI genu VDR dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa. U homozygot „ff ” średnia BMD (skorygowana względem wieku, masy ciała i wzrostu) jest najniższa i wynosi 0,792 g/cm<sup>2</sup>, u heterozygot „Ff” wynosi 0,826 g/cm<sup>2</sup>, a u homozygot „FF” wynosi 0,875 g/cm<sup>2</sup>, (p=0,047). Efekt ten nie jest jednak widoczny dla BMD w obszarze szyjki kości udowej, gdzie z kolei stwierdzono asocjację haplotypu bAT polimorfizmów BsmI, ApaI, i TaqI genu VDR z niższą BMD. Również tu zaobserwowano efekt dawki haplotypu. Kobiety homozygotyczne dla bAT mają najniższą średnią BMD, która wynosi 0,671 g/cm<sup>2</sup>, u heterozygot posiadających tylko jedną kopię haplotypu bAT BMD wynosi 0,686 g/cm<sup>2</sup>, a u homozygot bez haplotypu bAT BMD wynosi 0,719 g/cm<sup>2</sup>, (p=0,031). Wpływ ten nie jest jednak widoczny w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W przypadku analizy dla złamań asocjację zaobserwowano z haplotypem baT. Wśród osób homozygotycznych dla haplotypu baT osoby ze złamaniami stanowią ponad 41% grupy w porównaniu do 27% i 29% odpowiednio w grupach osób z jednym, lub bez haplotypu baT. Iloraz szans OR=1,9 p=0,026. Uzyskane wyniki sugerują wpływ polimorfizmów genu VDR na rozwój osteoporozy w populacji polskiej, nie są jednak zgodne przy porównaniu pomiędzy odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa a obszarem szyjki kości udowej. Również asocjacja z występowaniem złamań dotyczy innego haplotypu, niż asocjacja z niską gęstością mineralną kości. To zróżnicowanie nakazuje ostrożne podchodzenie do uzyskanych wyników.

### **L03**

## **ASSOCIATION ANALYSIS OF GENES INVOLVED IN BONE METABOLISM AND**

## **STRUCTURE WITH BONE MINERAL DENSITY AND FRACTURES IN POLISH POPULATION**

Horst-Sikorska W. <sup>2</sup>, Kalak R. <sup>1</sup>, Wawrzyniak A. <sup>2</sup>, Marcinkowska M. <sup>2</sup>, Celczyńska-Bajew L. <sup>2</sup>, Słomski R. <sup>1,3</sup>

1 Department of Biochemistry and Biotechnology, Agricultural University, Poznan, Poland

2 Department of Family Medicine, University of Medical Sciences, Poznan, Poland

3 Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan, Poland

Osteoporosis is a common disease characterized by decrease in bone mineral density (BMD) and microarchitectural deterioration of the bone structure leading to higher susceptibility to fractures. Development of osteoporosis is multifactorial process in which environmental and genetic factors play an important role. Recent studies have indicated that the majority (up to 80%) of the variability in bone mass and density is genetically determined. Molecular genetic basis of osteoporosis remains difficult to define because the bone mass, a major determinant of osteoporosis fracture risk, is quantitative trait, influenced by interaction between many genes and environmental factors. To date several candidate genes have been analyzed in relation to osteoporosis in many populations. We studied polymorphisms of osteoprotegerin gene (OPG), transforming growth factor beta 1 gene (TGFB1), vitamin D receptor gene (VDR), estrogen receptor 1 gene (ESR1), collagen type 1 alpha 1 gene (COL1A1) and bone morphogenetic protein 2 gene (BMP2) in group of 239 women and 40 men. Association analysis was done for lumbar spine (L1-L4) BMD (99 women), for femoral neck BMD (163 women) and for fracture occurrence (279 women and men). Allele dose effect for allele "f" (VDR FokI) at lumbar spine was observed. Homozygotes "ff" had lowest mean BMD (adjusted for age, body mass and height) – 0.792 g/cm<sup>2</sup>, heterozygotes "Ff" had intermediate BMD – 0.826 g/cm<sup>2</sup> and homozygotes "FF" had highest BMD – 0.875 g/cm<sup>2</sup>, (p=0.047). This effect was not seen at femoral neck, where in turn allele dose effect for bAT haplotype (VDR BsmI, ApaI, TaqI) was observed. Homozygotes for bAT haplotype had lowest BMD - 0.671 g/cm<sup>2</sup>, heterozygotes

possessing only one copy of bAT had intermediate BMD – 0.686 g/cm<sup>2</sup> and homozygotes without bAT had highest BMD – 0.719 g/cm<sup>2</sup>, (p=0.031). This effect was not seen for bAT at lumbar spine. In case-control analysis of fracture, association with haplotype baT was observed. Prevalence of fractures in group homozygous for baT was: 41%, whereas in groups with one copy of baT and without baT was 27% and 29%, respectively. It equals to odds ratio OR=1.9, p=0.026. These results suggest influence of VDR gene polymorphism on osteoporosis development in Polish population, nevertheless, are not consistent between lumbar spine, femoral neck and fractures. This discrepancy shows that BMD might not be the major risk factor for fractures occurrence.