

Hva er sammenhengen mellom gener og utvikling av osteoporose?

Det kan være hensiktsmessig først å se på hva som er kjent når det gjelder genetisk disposisjon for bensykdommer i enkelte familier, og så summere opp hva man vet om risikogener for osteoporose i befolkningen generelt. Et godt kjent eksempel på hvordan feil i et gen kan utløse bensykdom, er *osteogenesis imperfecta* (medfødt benskjørhet). Her er genet som styrer produksjonen av kroppens og benets viktigste protein, kollagen, defekt, slik at det kollagenet som lages, ikke har normal funksjon og blir delvis nedbrutt. Det gir et osteoporotisk og mekanisk svakt skjelett fra fødselen av. Et annet eksempel på hvordan en arvelig gen-defekt kan utløse en endring i benmassen i bestemte familier, er knyttet til forskjellige forandringer (mutasjoner) i genet LRP5, som koder for eller lager et protein av stor betydning for skjelettutviklingen. To forskjellige sykdommer kan oppstå ved ulike mutasjoner i dette genet. Den aktiverende mutasjonen stimulerer vekst av skjelettet, og voksne med denne mutasjonen har 50 prosent økt benmineralitet sammenlignet med befolkningen for øvrig. Denne mutasjonen fører altså ikke til en bestemt sykdom, men til et mye sterkere skjelett, og halvparten av barna til personer med mutasjonen arver et slikt skjelett («dominant arv»). Den andre mutasjonen i det samme genet er «inaktiverende», den hemmer proteinets funksjon og fører til økt nedbryting av ben og alvorlig osteoporose hos ca. 25 prosent av barna («recessiv arv»). Fordi genet er viktig også i andre organer, er denne mutasjonen forbundet med endringer i hjernens funksjon og med blindhet. Disse eksemplene er nevnt fordi de viser at dersom de genetiske endringene rammer funksjonen til sentrale proteiner som er viktige for skjelettutviklingen, vil dette kunne medføre alvorlig osteoporotisk sykdom.

Bentetthet og genetiske befolkningsstudier

En måte å studere genetisk kobling til sykdom på, er å benytte tidligere kunnskap om enkelte sykdomsgener der man ser på i hvilken grad det foreligger genfeil (mutasjoner) i eller omkring genene, og så sammenligne osteoporosepasienter med frisk befolkning. I slike befolkningsstudier har man ikke funnet at de undersøkte genene har noen stor innflytelse på utviklingen av skjelettet eller disponering for osteoporose hos befolkningen som helhet. De kan imidlertid bidra til utviklingen av skjelettet i visse faser av livet, f.eks. hos ungdom som ennå vokser.

En annen forskningsstrategi er å gjøre en fullstendig kartleggingsanalyse av hele vårt arvestoff eller «genom», som består av ca. 3×10^9 (ca 3 milliarder) baser (bokstaver), og sammenligne resultatene for en befolkningsgruppe som har osteoporose, med resultatene for en sammenlignbar gruppe som er frisk. Dette er gjort i en lang rekke undersøkelser, men resultatene har vært meget varierende avhengig av hvor undersøkelsene er foretatt. Slike totalgenom-undersøkelser krever at mange tusen personer deltar, hvilket gjør undersøkelsene enormt tidkrevende, omfattende og kostbare. Den hittil grundigste genetiske undersøkelsen(1) er nylig publisert fra Island. Her ble det oppdaget nye mutasjoner, og ved hjelp av statistiske analyser ble det vist at disse hadde sammenheng med benmassen. Man fikk også innblikk i biokjemiske signalveier som kunne være av betydning for utviklingen av osteoporose ved at for eksempel energiomsetningen inne i cellene var endret. Dersom man tar med alle de genene man har funnet som viser én eller flere mutasjoner med statistisk kobling til osteoporose, kommer man frem til at de kan forklare bare om lag 17 prosent av variasjonen i vår benmasse(1). I dag kan man undersøke ca. 10 prosent av alle gener ved hjelp av denne fremgangsmåten.

Bruk av «omvendt genetikk» for å finne hvilke gener som uttrykkes forskjellig i osteoporotisk og normalt ben

Med utgangspunkt i at benet er setet for den osteoporotiske prosessen, har en annen forskningsstrategi vært å undersøke hvilke biokjemiske og genetiske forskjeller man finner i osteoporotisk ben sammenlignet med normalt ben. Da undersøker man alle gener som uttrykkes i ben, og som betyr noe for benets oppbygging og funksjon. I en slik studie inngår normale postmenopausale kvinner og osteoporotiske kvinner som ikke har andre sykdommer som kan forklare deres dårlige skjelett. I benprøvene blir så alle de genene som uttrykkes i dette vevet undersøkt, og man kartlegger forskjellene mellom normale og friske. Dette er et omfattende forskningsprosjekt som har foregått i Oslo i flere år, og hvor Norsk Osteoporoseforening har bidratt med økonomiske midler sammen med bl.a. EU og Norges Forskningsråd. Ved hjelp av avanserte statistiske metoder er det mulig å behandle store resultatmengder fra undersøkelse av over 40 000 genprodukter (mRNA, som er forstadier til proteiner) og koble disse til den enkelte kvinnes bentetthet. I ben

uttrykkes ca. 15 000 gener, og hvert av disse kan undersøkes statistisk med hensyn til sammenheng med bentettheten hos samme person. På denne måten har vi funnet ca. 140 gener som er forbundet med bentettheten. Når man korrigerer for effekten av alder, finner man at en liten gruppe på sju gener er spesielt viktige, da de kan forklare opp til 60 prosent av variasjonen i kvinnes bentetthet etter 50-årsalderen.

Konklusjon vedrørende sammenhengen mellom gener og utviklingen av skjelettet og risiko for osteoporose

- 1 Man vet at hos enkelte familier med disposisjon for bensykdom, er det tilstrekkelig at ett gens funksjon er endret for at en person kan utvikle osteoporose også i tidlig alder.
- 2 Slike enkeltgenfeil som kan forklare sykdom i familier der osteoporose er arvelig, synes imidlertid å være lite utbredt i befolkningen generelt og kan derfor ikke forklare risikoen for folkesykdommen osteoporose i en befolkning.
- 3 Den vanlige oppfatningen i dag er at osteoporose skyldes samvirke av flere gener, hvor bestemte sykdomsgener kan virke sammen med gener som disponerer for lav bentetthet.
- 4 Store genetiske populasjonsstudier der alle gener i kroppen undersøkes

med hensyn til mulige mutasjoner, har ikke ført til klare svar på f.eks. hvorfor nesten halvparten av norske kvinner over 50 år utvikler osteoporose.

- 5 En alternativ forskningsvei har hatt som utgangspunkt å sammenligne alle gener som uttrykkes i osteoporotisk og normalt ben hos postmenopausale kvinner. Det er oppdaget at et begrenset antall gener synes å kunne forklare en vesentlig del av vår bentetthet, uavhengig av aldersforandringer.

Veien videre

Med utgangspunkt i at det synes å være et begrenset antall gener som er viktige for å forklare vår benmasse, og at de genene som er forskjellige i sykt og friskt ben er identifisert, er det åpnet for målrettede videre studier. Hvert av disse kandidatgenene kan analyseres med tanke på å finne ut på hvilken måte de påvirker skjelettet og eventuelt disponerer for utvikling av osteoporose. Det betyr at vi i dag har lagt et viktig fundament der identifiserte sykdomskandidat-gener som disponerer for osteoporose, kan studeres i detalj med kjent teknologi. Dette vil først skje i laboratoriet, og så kan man søke å bekrefte positive funn i befolkningsgrupper.

Disse genene med tilhørende proteiner kan også være utgangspunkt for nye diagnostiske tester som kan utføres

