

# GENÉTICA Y OSTEOPOROSIS

La importancia del estudio genético en el campo de la osteoporosis se ve reflejada numéricamente en las más de novecientas publicaciones aparecidas en las dos últimas décadas relacionadas directamente con el tema. A partir de los primeros trabajos realizados en gemelos por los grupos pioneros en este campo<sup>1-5</sup> se pudo atribuir a que probablemente un 75%-80% de la masa ósea estaba genéticamente determinada. Desde entonces se han dado auténticos *pasos de gigante* en la investigación genética; el genoma humano está a punto de ser identificado en su totalidad<sup>6</sup>, las técnicas para el estudio genético se han automatizado, y sobre todo los esfuerzos y recursos se han multiplicado de forma extraordinaria<sup>7</sup>. Llegados a este punto es el momento de preguntarnos si estamos ya al final del camino, es decir, ¿se conseguirá identificar próximamente el gen que determina la masa ósea?, ¿podremos conocer qué individuos van a desarrollar la enfermedad?, ¿va a ser posible el desarrollo de fármacos capaces de modificar la información que genéticamente viene predeterminada? Estas preguntas, que parecían hace años más de ficción que de realidad, son retos actuales más próximos de los que nos parecen. Sin ir más lejos, se ha identificado el gen responsable del crecimiento de las extremidades en los animales vertebrados, lo que ha permitido en modelos animales manipular la formación de nuevas extremidades y se plantea realizar los mismos experimentos con otros órganos del cuerpo<sup>8</sup>, ¿por qué no de la formación ósea? La identificación del gen o los genes implicados en el desarrollo de la osteoporosis se ve dificultada sin embargo por el carácter multifactorial de la propia enfermedad<sup>9</sup>. Está plenamente demostrado que factores ambientales y nutricionales afectan al desarrollo de la misma. Las estrategias de búsqueda utilizadas hasta el momento se han basado en los estudios de asociación, el análisis de ligamiento y estudios de funcionalidad<sup>10</sup>.

En los estudios de asociación lo que se pretende es seleccionar una serie de genes candidatos, elegidos porque codifican la síntesis de alguna proteína u hormona relacionada con el metabolismo óseo, e identificar polimorfismos en la estructura de ese gen. Una vez descubierto un polimorfismo y comprobado que es lo suficientemente prevalente como para ser analizado en una población determinada, se realiza el estudio de asociación con la presencia de la variante alélica en la población de riesgo y se estudia su significación estadística. Así se han realizado la gran mayoría de estudios con genes candidatos como el gen que codifica al receptor de la vitamina D (VDR), receptor de estrógenos (RE), colágeno alfa1 tipo 1 (COL1A1) y 2 (COL1A2), interleucina (IL)-6, factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1), etc. Los resultados fueron muy alentadores con los primeros estudios de Morrison et al<sup>11</sup> y de otros investigadores con el gen VDR<sup>12,13</sup>, aunque posteriormente se inició la publicación de estudios con resultados negativos que demostraron la complejidad de identificar un solo gen como responsable del desarrollo de la osteoporosis<sup>14-17</sup>. Varias razones se han esgrimido para explicar los resultados negativos, desde la influencia de la ingesta de calcio<sup>18,19</sup> hasta el reducido número de la población estudiada<sup>20</sup>. Con el gen del COL1A1<sup>21</sup> los resultados también han sido contradictorios, aunque este gen candidato parece tener más entidad que el gen del VDR. Respecto al resto de genes candidatos también se han publicado algunos estudios en los que se demuestra su asociación con la masa ósea o presencia de osteoporosis, aunque ninguno de ellos ha resultado lo suficientemente concluyente como para considerarlo como responsable «supremo» del desarrollo de osteoporosis.

Otra aproximación, mucho más laboriosa desde el punto de vista técnico, es el análisis de ligamiento. Generalmente se realiza en familias o parejas de hermanos en los que mediante marcadores o microsatélites se identifican regiones en cada uno de los cromosomas donde puede estar localizado el gen responsable de la enfermedad. Este método requiere una enorme cantidad de horas de trabajo y un cuidadoso análisis de los resultados. Actualmente la gran inversión en tecnología de algunos laboratorios ha permitido que estos estudios se llevaran a término y así se ha localizado, por ejemplo, la región del gen responsable de la masa ósea alta en un grupo de familias con esta característica fenotípica<sup>22</sup>. A partir de la localización del gen se inicia el proceso de la clonación e identificación del mismo.

En el último congreso de la Sociedad Americana de Investigación Mineral y Ósea (ASBMR) celebrado en Toronto, el Dr. Thomas Caskey de *Cogene Biotech Ventures, Ltd.*, Houston, Texas, esbozó cómo tenía que ser en el futuro el estudio genético en la osteoporosis. Según dijo, es necesario enfocar los estudios hacia el conocimiento funcional de cada uno de los genes candidatos y desarrollar fármacos que se dirijan sobre una diana específica de la función de cada gen, los llamados *DNAchips*<sup>23,24</sup>. Toda esta labor se ha de realizar, según sus palabras, uniendo esfuerzos entre todos los investigadores, porque el aislamiento, o el trabajo de forma individual, es imposible dado el gran avance tecnológico que no permite asumir los costes de forma unitaria y mucho menos competir con los macrolaboratorios de genética de las empresas privadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith DM, Nance WE, Kang KW, Christian JC, Johnston CC Jr. Genetic factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 1973; 52: 2.800-2.808.
2. Moller M, Horsman A, Harvald B, Hauge M, Henningsen K, Nordin BE. Metacarpal morphometry in monozygotic dizygotic elderly twins. *Calcif Tissue Res* 1978; 25: 197-201.
3. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80: 706-710.
4. Christian JC, Yu PL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Heritability of bone mass: a longitudinal study in aging male twins. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 429-433.
5. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 561-567.
6. National Library of Medicine. PubMed. The Human Genome Sequence. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMGifs/Genomes/hsrelease.html>.
7. Altshuler D, Pollara VJ, Cowles CR, Van Etten WJ, Baldwin J, Linton L, et al. An SNP map of the human genome generated by reduced representation shotgun sequencing. *Nature* 2000; 407: 513-516.
8. Vogel A, Rodríguez C, Izpisua-Belmonte JC. Involvement of FGF-8 in initiation, outgrowth and patterning of the vertebrate limb. *Development* 1996; 122: 1.737-1.750.
9. Sambrook PN, Kelly PJ, Morrison NA, Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1.007-1.011.
10. Sainz J. Estrategias para el análisis genético de la osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997; 6: 205-207.
11. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.

12. Fleet JC, Harris SS, Wood RJ, Dawson-Hughes B. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 985-990.
13. Sainz J, Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *N Engl J Med* 1997; 337: 77-82.
14. Eccleshall TR, Garner P, Gross C, Delmas PD, Feldman D. Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal French women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 31-35.
15. Alahari KD, Lobaugh B, Econs MJ. Vitamin D receptor alleles do not correlate with bone mineral density in premenopausal Caucasian women from the southeastern United States. *Metabolism* 1997; 46: 224-226.
16. Berg JP, Falch JA, Haug E. Fracture rate, pre- and postmenopausal bone mass and early and late postmenopausal bone loss are not associated with vitamin D receptor genotype in a high-endemic area of osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 96-100.
17. Zarrabeitia MT, Riancho JA, Franco-Vicario R, Goiri J, Gonzalo C, González-Macías J. Papel de la tipificación genética múltiple (receptores de vitamina D y estrógenos) en la determinación del riesgo de fractura. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 241-244.
18. Krall EA, Parry P, Lichter JB, Dawson-Hughes B. Vitamin D receptor alleles and rates of bone loss: influences of years since menopause and calcium intake. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 978-984.
19. Bernad M, Jaramillo G, Aguado P, del Campo T, Goya J, Martin E, et al. Polimorfismo del gen receptor de la vitamina D y densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. *Med Clin (Barc)*: 1999; 112: 651-655.
20. Bernad M, Aguado P, Sánchez M, Martínez ME. Polimorfismo del gen receptor de la vitamina D y masa ósea. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997; 6: 185-189.
21. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I  $\alpha 1$  gene. *Nat Genet* 1996; 14: 203-205.
22. Johnson ML, Gong G, Kimberling W, Recker SM, Kimmel DB, Recker RB. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13). *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1.326-1.332.
23. Harvey DM, Caskey CT. Inducible control of gene expression: prospects for gene therapy. *Curr Opin Chem Biol* 1998; 2: 512-518.
24. Gerhold D, Rushmore T, Caskey CT. DNA chips: promising toys have become powerful tools. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 168-173.

X. NOGUÉS SOLÁN

*Unitat de Recerca en Fisiopatologia Ossia i Articular.*

*Institut Municipal d'Investigació Mèdica.*

*Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar.*

*Universitat Autònoma. Barcelona.*

**IBMS  
ECTS  
2001**

**1<sup>st</sup> JOINT MEETING  
OF THE  
INTERNATIONAL BONE AND MINERAL SOCIETY  
AND THE  
EUROPEAN CALCIFIED TISSUE SOCIETY**

Madrid, 5-10 de Junio, 2001

*Información:*

Intercongres 2001

Gil de Santivañes, 6

28001 Madrid

Tel/fax +34 91 435 00 59

e-mail: [ibms.ects2001@intercongres-2001.com](mailto:ibms.ects2001@intercongres-2001.com)

Website: <http://www.intercongres-2001.com>