

**WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta**

Christine M. Laine<sup>1,2\*</sup>, Kyu Sang Joeng<sup>3\*</sup>, Philippe M. Campeau<sup>3\*</sup>, Riku Kiviranta<sup>4,5\*</sup>, Kati Tarkkonen<sup>4</sup>, Monica Grover<sup>3</sup>, James T. Lu<sup>6,7</sup>, Minna Pekkinen<sup>1</sup>, Maija Wessman<sup>1,8</sup>, Terhi J. Heino<sup>9</sup>, Vappu Nieminen-Pihala<sup>4</sup>, Mira Aronen<sup>1</sup>, Tero Laine<sup>10</sup>, Heikki Kröger<sup>11</sup>, William G. Cole<sup>12</sup>, Anna-Elina Lehesjoki<sup>1,13,14</sup>, Lisette Nevarez<sup>15</sup>, Deborah Krakow<sup>16,17</sup>, Cynthia J.R. Curry<sup>18</sup>, Daniel H. Cohn<sup>15,16</sup>, Richard A. Gibbs<sup>3,5</sup>, Brendan H. Lee<sup>3,19</sup>, Outi Mäkitie<sup>1,20</sup>

\*Tekijöillä samanarvoinen osuus työhön.

**N Engl J Med, julkaistu verkossa 9.5.2013.**

## Uusi osteoporoosia aiheuttava geeni tunnistettu

**Uusi perinnöllistä osteoporoosia** aiheuttava geenivirhe on tunnistettu. Kromosomissa 12 sijaitsevan *WNT1*-geenin virheet muuttavat normaalille luun kehitykselle ja luuston ylläpidolle tärkeän WNT-signaalireitin toimintaa.

Osteoporoosille on ominaista luuntiheyden pieneneminen ja luun mikrorakenteen heikkeneminen. Seurauksena tästä luusto haurastuu ja murtuma-alttius lisääntyy. Nykykäsityksen mukaan perimä on yksi tärkeimmistä luun lujutta määräävistä tekijöistä. Tähän mennessä on kuitenkin tunnistettu vain muutamia merkittäviä osteoporoosin riskiin vaikuttavia geneettisiä tekijöitä.

Tässä tutkimuksessa kartoitettiin osteoporoosin taustalla olevia geenivirheitä tarkastelemalla suomalaista osteoporoosisukua sekä yhdysvaltalaisperhettä. Suomalaissuvussa oli todettu varhain alkavaa vallitsevasti periytyvää osteoporoosia. Sairaudelle altistavaa geeniä etsittiin koko perimän kattavalla mikrosatelliittitekitykseenanalyysillä, jonka jälkeen kytkentäalue kromosomissa 12 tutkittiin niin sanottua syväseksenointia hyödyntämällä.

Yhdysvaltalaisperheessä puolestaan kaksi tyttäätä sairasti resessiivistä synnynnäistä luustonhaurastumista osteogenesis imperfectaa. Toinen tyttäristä kärsi myös vaikeista neurologisista ongelmista. Tutkimuksessa suljettiin aluksi pois osteogenesis imperfectan jo tunnetut geenivirheet, minkä jälkeen ehdokasgeenejä etsittiin koko eksomin sekvensoinnilla.

Suomalaissuvussa osteoporoosille altistavaksi tekijäksi paljastui heterotsygoottinen vaihtomutaatio *WNT1*-geenissä. Yhdysvaltalaisperheestä löydetty muutos oli homotsygoottinen pysäytysmutaatio samassa geenissä.

Uuden geenilöydöksen vaikutuksia tutkittiin solukokeilla. Tulokset osoittivat, että mutaatioiden seurauksena WNT1-proteiinin kyky aktivoida WNT-signaalireittiä heikentyi, mikä vähensi luun muodostumista. Lisäksi todettiin luuytimen hematopoeettisten eli vertamuodostavien kantasolujen ja erityisesti B-solulinjan solujen ilmentävän WNT1-proteiinia, jota havaittiin myös osasta luusoluja. Tulokset vahvistavat käsitystä hematopoeettisten solujen osuudesta luun muodostumisen säätelyssä ja viittaavat WNT1:n olevan keskeinen välittävä tekijä. WNT1-proteiinilla on vaikutusta myös neurologisen kehityksen kannalta tärkeiden signaalireittien toimintaan.

Tutkimuksen tulokset ovat merkittävä edistysaskel osteoporoosin perintötekijämuutosten selvittämisessä. Aiemmissä tutkimuksissa WNT-signaalipolun on osoitettu olevan välttämätön normaalille luun kehitykselle ja luuston ylläpidolle, mutta vasta tämä tutkimus osoittaa nimenomaan WNT1:n olevan tärkeä luunmuodostusta säätelevä ligandi. Tulevaisuudessa WNT1:tä voidaan mahdollisesti hyödyntää luun terveyden merkkitekijänä sekä osteoporoosihoidon vaikutuskohteena. ■

*Katso tekijöiden tiedot internetoheisaineistosta*

1059