



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΙΝ ΤΟ 1837

Παλαιολιθική Αθηνών

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



Μονάδα Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΝΕΟΤΕΡΑ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Μαρία Π. Γιαβροπούλου

Ενδοκρινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ

Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Σπανίων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων
-Διαταραχές Ασβεστίου & Φωσφόρου, C.E.R.E.D

Μέλος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Αναφοράς για Σπάνια Ενδοκρινολογικά Νοσήματα Μεταβολισμού
Ασβεστίου & Φωσφόρου, ENDO-ERN



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Παλαιολόγητος Άθλος

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

- Οι περισσότερες μελέτες είτε αφορούν συγκεκριμένους πληθυσμούς είτε είναι περιγραφικές – ταυτοποίηση γονιδιακών παραλλαγών αγνώστου κλινική σημασίας
- Οι ομάδες των συμμετεχόντων είναι στην πλειονότητα ετερογενείς και υπάρχει αδυναμία συσχέτισης γονότυπου-φαινότυπου
- Δεν έχει ξεκαθαριστεί τι ακριβώς ψάχνουμε... γενετικό υπόβαθρο, ιατρική ακριβείας, καινούρια διαγνωστικά εργαλεία..



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΓΥΒΛΟΘΕΙ ΤΟ 1833

Παλ

Εθλικο

ΕΥΥ

What is known..

Ann. N.Y. Acad. Sci. ISSN 0077-89



Check for
updates

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Special Issue: *Annals Reports*

REVIEW

Novel insights into the complex architecture of osteoporosis molecular genetics

Fawzy Ali Saad

Department of Orthopaedic Surgery, Harvard Medical School, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts

Address for correspondence: Fawzy Ali Saad, Department of Orthopaedic Surgery, Harvard Medical School, Boston
Children's Hospital, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 20115. fa_saad@yahoo.co.uk



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

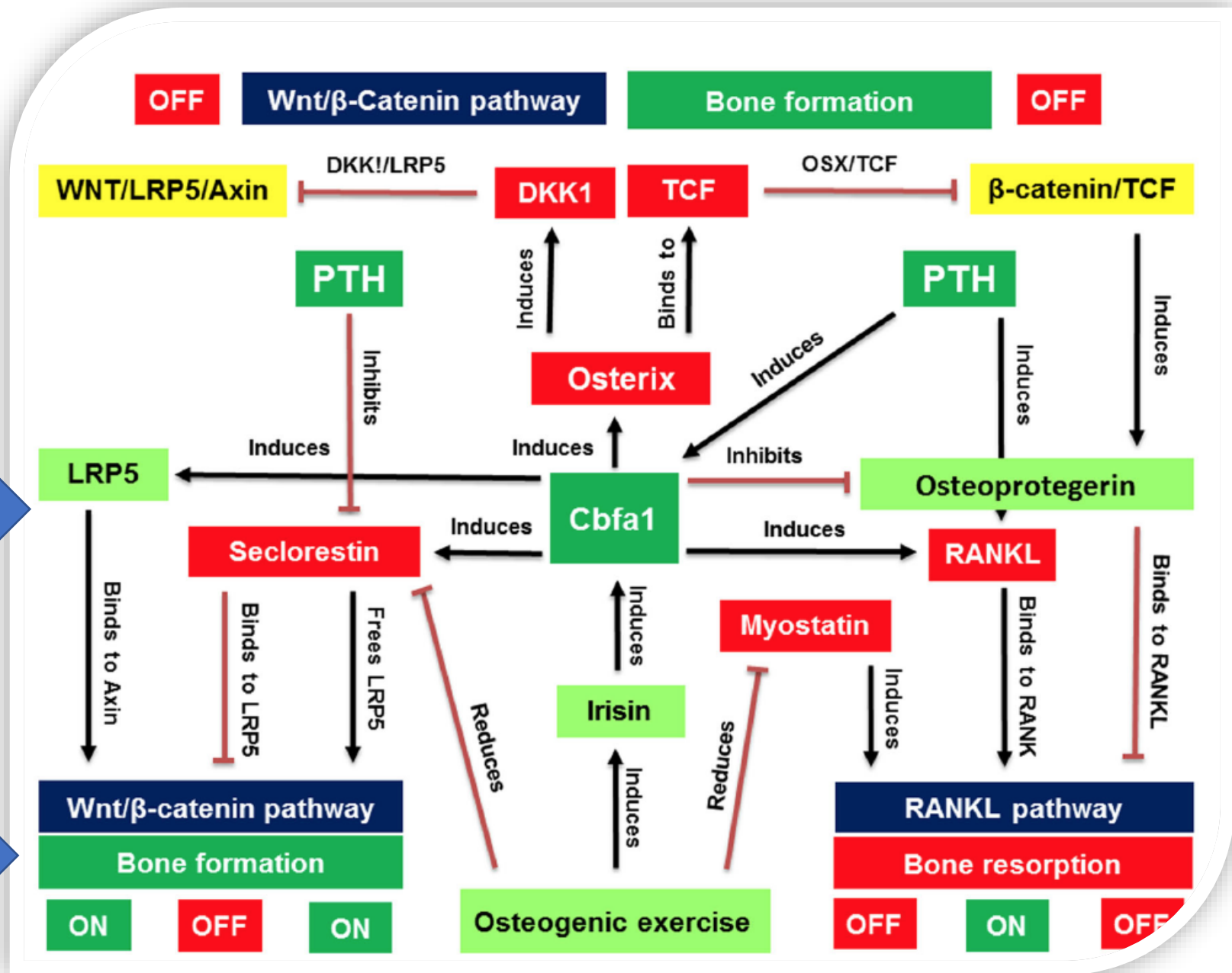
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Οστεοπόρωση και ενδοκυττάρειες σηματοδοτικές οδοί

Η PTH αναστέλλει τη σκληροστίνη ενώ επάγει την έκφραση Cbfa1

Το Cbfa1 επάγει την έκφραση του Osterix Η ενεργοποίηση του Osterix επάγει την έκφραση της DKK1

Η άσκηση αναστέλλει την οστική απορρόφηση αναστέλλοντας τη μυοστατίνη και επάγοντας την ιρισίνη

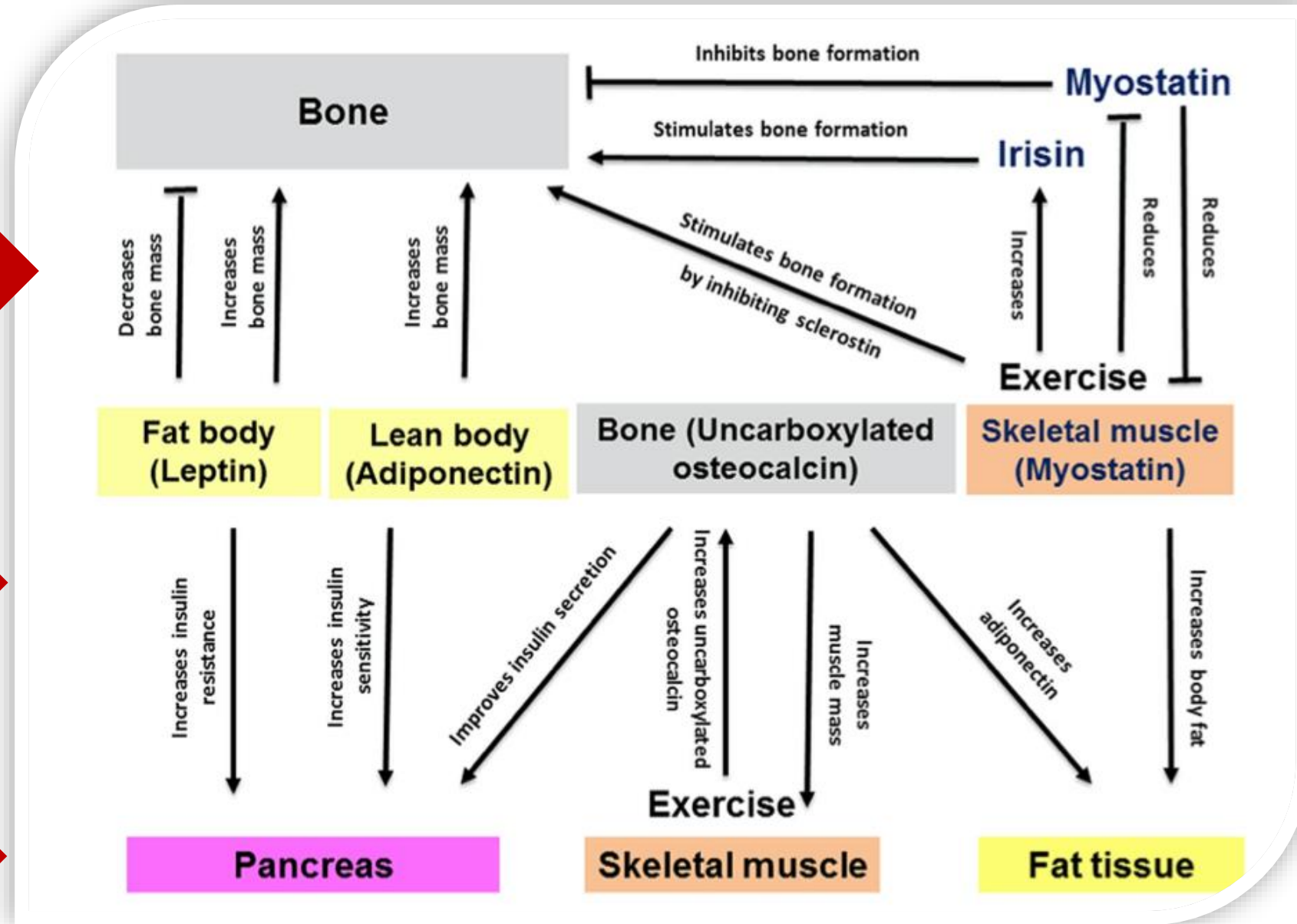


BONE MUSCLE ADIPOSE TISSUE CROSS TALK

Η μυοστατίνη είναι αρνητικός ρυθμιστής της μυϊκής και της οστικής μάζας, αλλά θετικός ρυθμιστής του σωματικού λίπους.

Η αδιπονεκτίνη αυξάνει την οστική μάζα και την ευαισθησία στην ινσουλίνη

Η λεπτίνη μειώνει την οστική μάζα και την ευαισθησία στην ινσουλίνη.





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΤΑΛΘΕΙ ΤΟ 1831

Παλαιολιθίοι Αθηνών
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



What is known..

Ann. N.Y. Acad. Sci. ISSN 0077-89



Check for
updates

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Special Issue: *Annals Reports*

REVIEW

Novel insights into the complex architecture of osteoporosis molecular genetics

Fawzy Ali Saad

Department of Orthopaedic Surgery, Harvard Medical School, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts

Address for correspondence: Fawzy Ali Saad, Department of Orthopaedic Surgery, Harvard Medical School, Boston Children's Hospital, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 20115. fa_saad@yahoo.co.uk

- Η οστεοπόρωση είναι μια πολυγονιδιακή νόσος με παράγοντες κινδύνου που αφορούν το γενετικό υπόστρωμα αλλά και το περιβάλλον.
- Ωστόσο, η πλειονότητα των γονιδίων που σχετίζονται με την οστεοπόρωση παραμένει εν πολλοίς άγνωστη.
- Διάφορα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια ρυθμίζουν την οστική μάζα και ως εκ τούτου, δυσλειτουργίες μίας ενδοκυττάριας σηματοδοτικής οδού οδηγεί σε μεταβολική οστική νόσο με υψηλή ή χαμηλή οστική μάζα.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Αθηνών

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΝΗΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

REVIEW article

Front. Endocrinol., 29 October 2020 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.595653>



The Genetic Architecture of High Bone Mass

 **Celia L. Gregson^{1*}** and  **Emma L. Duncan^{2*}**

¹Musculoskeletal Research Unit, Translational Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, United Kingdom

²Department of Twin Research & Genetic Epidemiology, School of Life Course Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, United Kingdom



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Παλαιόμνηστον Ἀθήνῶν

Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν

ΕΥΡΗΝΗΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



What is Genetic Architecture?

- Η γενετική αρχιτεκτονική αναφέρεται στον αριθμό των γονιδιακών τόπων που συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μιας κλινικής οντότητας και στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αλληλόμορφων τα οποία δημιουργούν τη σχέση μεταξύ γονότυπου και φαινοτύπου.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΓΥΒΛΟΕΙ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



Μονογονιδιακά Οστικά Νοσήματα

Gregson CL, Duncan EL. The Genetic Architecture of High Bone Mass. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 29;11:595653

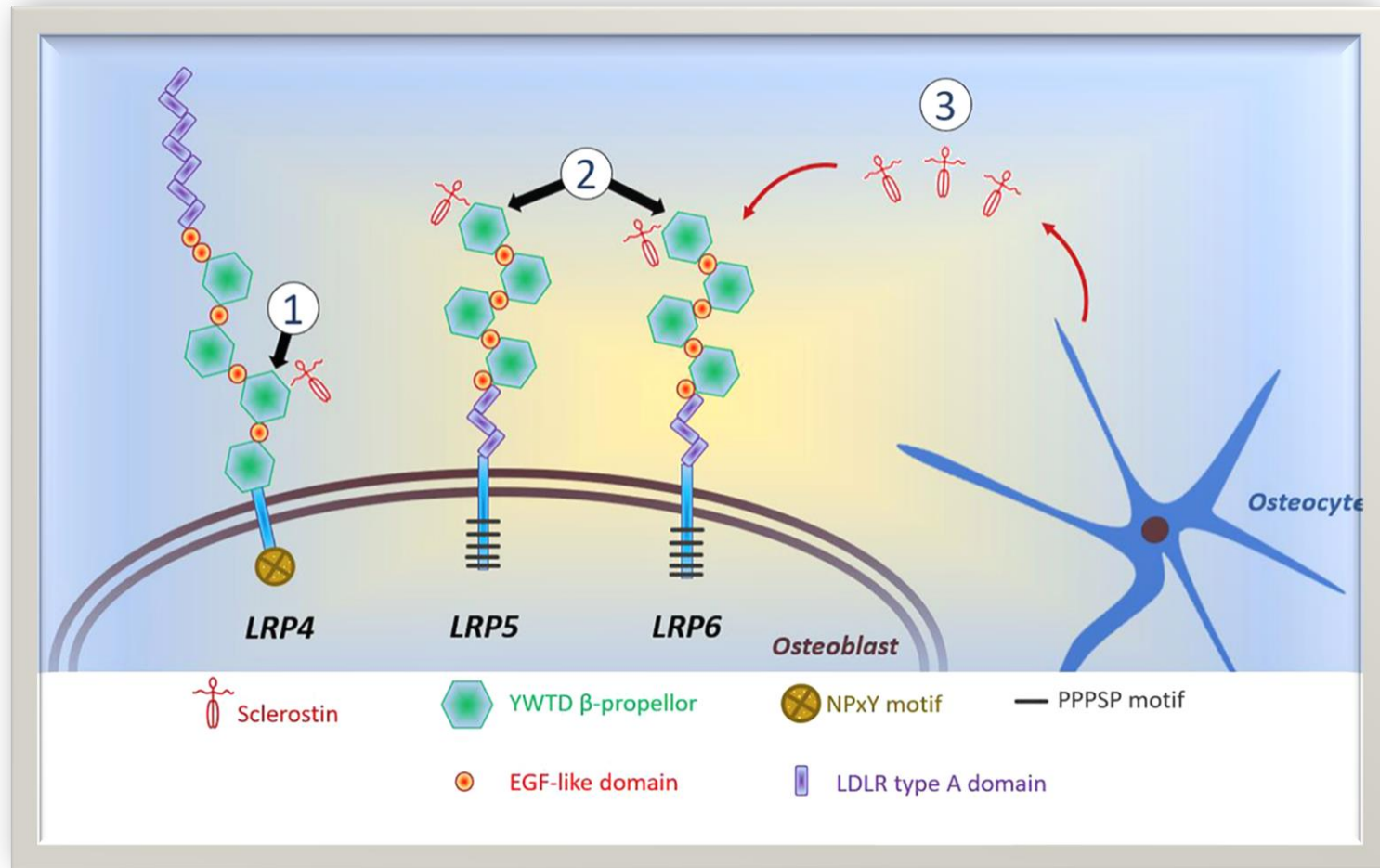
Disease	Gene	Locus
Autosomal dominant Osteopetrosis type II	<i>CLCN7</i>	16p13
Autosomal dominant hypophosphataemic rickets	<i>FGF23</i>	12p13.32
Early-onset osteoporosis	<i>WNT1</i>	12q13.12
Familial hypocalciuric hypercalcaemia (FHH)	<i>CASR</i>	3q21.1
	<i>GNA11</i>	19p13.3
	<i>AP2S1</i>	19q13.3
Hereditary hypophosphataemic rickets with hypercalciuria	<i>SLC34A3</i>	9q34.3
Hypophosphatasia	<i>TNS/ALPL</i>	1p36.12
Juvenile Paget disease	<i>TNFRSF11B</i>	8q24.12
Osteogenesis imperfecta (OI)	<i>COL1A1</i>	17q21.33
	<i>COL1A2</i>	7q21.3
	<i>IFITM5</i>	11p15.5
	<i>SERPINF1</i>	17p13.3
	<i>CRTAP</i>	3p22.3
	<i>PRH1/LEPRE1</i>	1p34.2
	<i>WNT1</i>	12q13.12
	<i>WNT1</i>	12q13.12
Pseudohypoparathyroidism	<i>GNAS</i>	20q13.3
Sclerostosis	<i>SOST</i>	17q21.31
	<i>LRP4</i>	11p11.2
	<i>LRP4</i>	11p11.2
Vitamin D-dependent rickets	<i>CYP3A4</i>	7q22.1
	<i>CYP27B1</i>	12q14.1
	<i>VDR</i>	12q13.11
X-linked hypophosphatemic (XLH) rickets	<i>PHEX</i>	Xp22.11
X-linked osteoporosis	<i>PLS3</i>	Xq23



Κληρονομούμενες παθογόνες γενετικές παραλλαγές που οδηγούν σε αύξηση της οστικής μάζας

Condition	MIM	Inheritance	Gene	Mutation	Protein	Function	Clinical Features
Increased bone formation							
Sclerosteosis	269500	AR	<i>SOST</i>	Loss of function	Sclerostin	Osteoblast Wnt signaling inhibitor	Cutaneous digital syndactyly excessive height. Skull/mandible thickening, tori ^a , CN palsies (incl. neonatal),. Headaches, raised ICP, coning. Back/bone pain. Fracture resistance
Van Buchem's Disease^b	239100	AR	<i>SOST^c</i>	Reduced function	Sclerostin	Osteoblast Wnt signaling inhibitor	No syndactyly, no excess height. Skull/mandible thickening, tori ^a , CN palsies. Headaches, back/bone pain. Fracture resistance
LRP4 HBM	604270	AD & AR	<i>LRP4</i>	Loss of function	LRP4	Impaired sclerostin-LRP4 interaction	Syndactyly, dysplastic nails, gait disturbance, facial nerve palsy, deafness
LRP5 HBM	603506	AD	<i>LRP5</i>	Gain of function	LRP5	Osteoblast cell membrane co-receptor regulating Wnt signaling	Asymptomatic or tori ^a , skull/mandible thickening, CN palsies, neuropathy, neuralgia, headaches, back/bone pain, spinal stenosis, reduced buoyancy, craniosyntosis, increased height. Fracture resistance
LRP6 HBM	awaited	AD	<i>LRP6</i>	Gain of function	LRP6	Osteoblast cell membrane co-receptor regulating Wnt signaling	Mandible thickening, torus palatinus, teeth encased in bone, absence of adult maxillary lateral incisors, inability to float. Fracture resistance. Increased height
SMAD9 HBM	awaited	AD	<i>SMAD9</i>	Loss of function	SMAD9	Inhibits BMP dependent targetgene transcription to reduce osteoblast activity	Mandible enlargement, broad frame, torus palitinus/mandibularis, pes planus, increased shoe size, inability to float
Cranio-metaphyseal dysplasia	123000218400	AD AR	<i>ANKH</i> <i>GJA1</i>	Gain of function Loss of function	Homolog of mouse ANK Gap junction protein alph-1	Osteoclast-reactive vacuolar proton pump	Macrocephaly, cranial hyperostosis CN palsies, wide nasal bridge, dental overcrowding, craniofacial hyperostosis & sclerosis, metaphyseal flaring, and high BMD
Lenz-Majewski hyperostotic dysplasia	151050	SP	<i>PTDSS1</i>	Gain of function	Phosphatidylserine synthase 1	Phospholipid biosynthesis	Mandible enlargement, generalized hyperostosis, proximal symphalangism, syndactyly, brachydactyly, cutis laxa, developmental delay, hip dislocation, marked hypertelorism, and enamel hypoplasia

Human diseases characterized by HBM are associated with mutations of components of the Wnt/ β -catenin signaling pathway



Unexplained HBM—A New Entity?

- *Ο επιπολασμός των παθογόνων γενετικών παραλλαγών των γονιδίων LRP ανέρχεται σε 5 / 100.000, συνεπώς το γενετικό υπόστρωμα στη συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων με αυξημένη οστική πυκνότητα παραμένει άγνωστο*
- 41% είχαν συγγενή πρώτου βαθμού με παρόμοιο φαινότυπο ανεξήγητα αυξημένης οστικής μάζας, συνεπώς πρόκειται για μία κληρονομούμενη κατάσταση

Gregson CL, Duncan EL. The Genetic Architecture of High Bone Mass. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 29;11:595653

Gregson CL, et al. Mutations in Known Monogenic High Bone Mass Loci Only Explain a Small Proportion of High Bone Mass Cases. *J Bone Miner Res* (2015) 31(3):640–9

Bone Rep. 2022 Jun; 16: 101176.

PMCID: PMC8892094

Published online 2022 Feb 23. doi: [10.1016/j.bonr.2022.101176](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101176)

PMID: [35252483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35252483/)

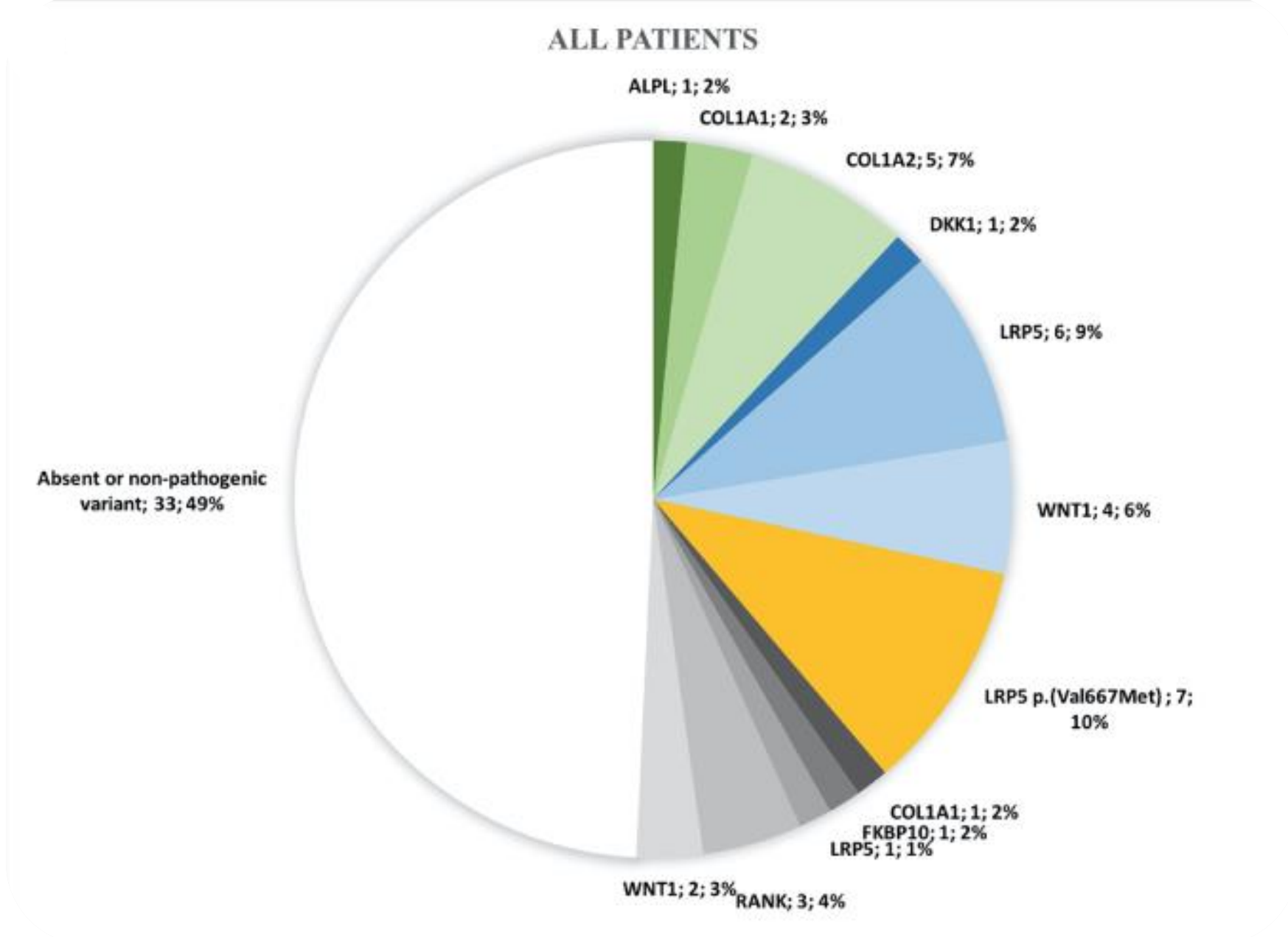
Diagnostic yield of bone fragility gene panel sequencing in children and young adults referred for idiopathic primary osteoporosis at a single regional reference centre

[Coline Rouleau](#),^{a,1} [Margaux Malorie](#),^{b,1} [Corinne Collet](#),^c [Valérie Porquet-Bordes](#),^a [Isabelle Gennero](#),^d [Sanaa Eddiry](#),^a
[Michel Laroche](#),^b [Jean Pierre Salles](#),^a [Guillaume Couture](#),^b and [Thomas Edouard](#)^{a,*}

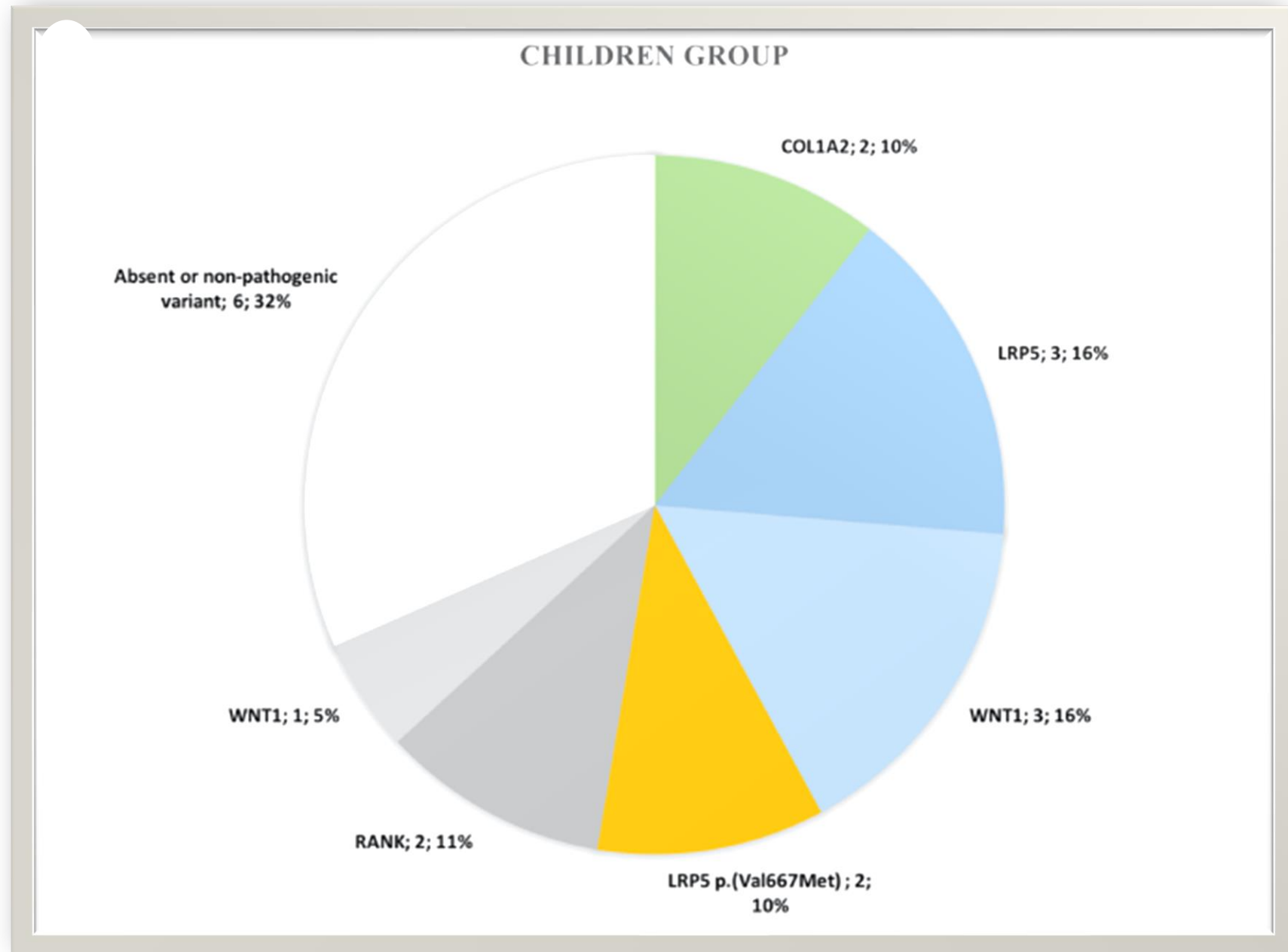
- Πληθυσμός Μελέτης: 66 ασθενείς (19 παιδιά, 47 ενήλικες; 28 άνδρες, 38 γυναίκες; Ηλικίας από 3.8 εως 65 έτη)
- Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού: (ιδιοπαθής οστεοπόρωση με απουσία χαρακτηριστικών γνωστών γενετικών συνδρόμων)

Rouleau C, et al Diagnostic yield of bone fragility gene panel sequencing in children and young adults referred for idiopathic primary osteoporosis at a single regional reference centre. Bone Rep. 2022 Feb 23;16:101176.

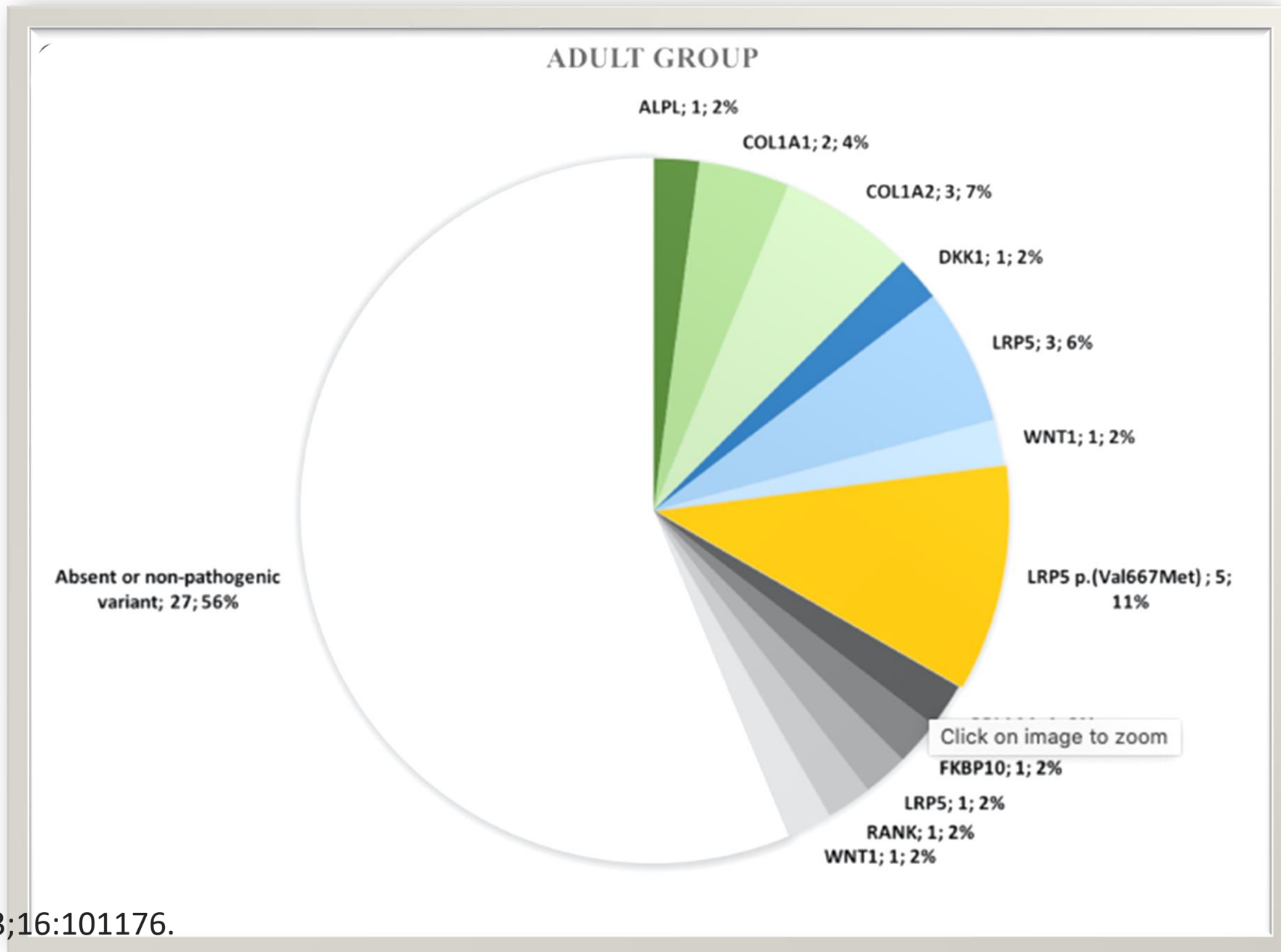
Κατανομή των γονιδιακών τόπων που ανιχνεύθηκαν στους συμμετέχοντες



Κατανομή των γονιδιακών τόπων που ανιχνεύθηκαν στα παιδιά



Κατανομή των γονιδιακών τόπων που ανιχνεύθηκαν στους ενήλικες



Diagnostic yield of bone fragility gene panel sequencing in children and young adults referred for idiopathic primary osteoporosis at a single regional reference centre

[Coline Rouleau](#),^{a,1} [Margaux Malorie](#),^{b,1} [Corinne Collet](#),^c [Valérie Porquet-Bordes](#),^a [Isabelle Gennero](#),^d [Sanaa Eddiry](#),^a [Michel Laroche](#),^b [Jean Pierre Salles](#),^a [Guillaume Couture](#),^b and [Thomas Edouard](#)^{a,*}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Υπάρχει μεγαλύτερη αναλογία αρρένων στα παιδιά (63%) και θήλεων στους ενήλικες (66%) ($p = 0,030$).
- Σε σύγκριση με τους ενήλικες, τα παιδιά είχαν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα σπονδυλικών καταγμάτων (26 έναντι 57%, $p = 0,022$) και υψηλότερη συχνότητα περιφερικών καταγμάτων (84 έναντι 53%, $p = 0,019$).
- **Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας του πάνελ των γονιδίων που σχετίζονται με την οστική ευθραυστότητα (300 γονίδια) επέτρεψε την ταυτοποίηση ετερόζυγης παθογόνου παραλλαγής στο 27% των ασθενών (συχνότερα σε *LRP5*, *WNT1* και *COL1A1* ή 2 γονίδια).**
- Η συχνότητα των παθογόνων παραλλαγών τείνει να είναι υψηλότερη στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες (42 έναντι 19%, $p = 0,053$).
- Η συχνότητα της παραλλαγής p.(Val667Met) *LRP5* είναι παρόμοια σε παιδιά και ενήλικες



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΙ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Morris JA, et al Nat Genet. 2019 Feb;51(2):258-266. doi:

10.1038/s41588-018-0302-x.

An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice

John A. Morris^{1,2,34}, John P. Kemp^{3,4,34}, Scott E. Youten⁵, Laetitia Laurent², John G. Logan⁶, Ryan C. Chai⁵, Nicholas A. Vulpescu⁷, Vincenzo Forgetta², Aaron Kleinman⁸, Sindhu T. Mohanty⁵, C. Marcelo Sergio⁵, Julian Quinn⁵, Loan Nguyen-Yamamoto⁹, Aimee-Lee Luco⁹, Jinchu Vijay¹⁰, Marie-Michelle Simon¹⁰, Alben Pramatarova¹⁰, Carolina Medina-Gomez¹¹, Katerina Trajanoska¹¹, Elena J. Ghirardello⁶, Natalie C. Butterfield⁶, Katharine F. Curry⁶, Victoria D. Leitch⁶, Penny C. Sparke Anne-Tounsia Adoum⁶, Naila S. Mannan⁶, Davide S. K. Komla-Ebri⁶, Andrea S. Pollard⁶, Hannah F. Dewhurst⁶, Thomas A. D. Hassall³, Michael-John G. Beltejar¹², 23andMe Research Team¹, Douglas J. Adams¹⁴, Suzanne M. Vaillancourt¹⁵, Stephen Kaptoge¹⁶, Paul Baldock⁵, Cyrus Cooper^{17,18}, Jonathan Reeve¹⁹, Evangelia E. Ntzani^{20,21}, Evangelos Evangelou^{20,22}, Claes Ohlsson²³, David Karasik²⁴, Fernando Rivadeneira¹¹, Douglas P. Kiel^{24,25,26,27}, Jonathan H. Tobias²⁸, Celia L. Gregson²⁸, Nicholas C. Harvey^{17,18}, Elin Grundberg^{10,29}, David Goltzman⁹, David J. Adams Christopher J. Lelliott³⁰, David A. Hinds³, Cheryl L. Ackert-Bicknell³¹, Yi-Hsiang Hsu^{24,25,26,27}, Matthew T. Maurano⁷, Peter I. Croucher⁵, Graham R. Williams⁶, J. H. Duncan Bassett⁶, David M. Evans^{3,4,35*} and J. Brent Richards^{1,2,15,32,33,35*}

nature
genetics



Τα μεγέθη μιλούν από μόνα τους...

- **Δεδομένα από 426,824 οστεοπορωτικά άτομα**
- **Ταυτοποίηση 518 σημαντικών γονιδιακών τόπων (301 νέα ευρήματα), εξηγούν το 20% την ετερογένεια στην οστική πυκνότητα των ατόμων**
- **Αναγνώριση 13 γονιδιακών τόπων που σχετίζονται με την οστική ευθραυστότητα**
- **Αναπτύχθηκαν 126 διαγονιδιακά πειραματικά μοντέλα με αντίστοιχη γονιδιακή αποσιώπηση (knockout mice)**

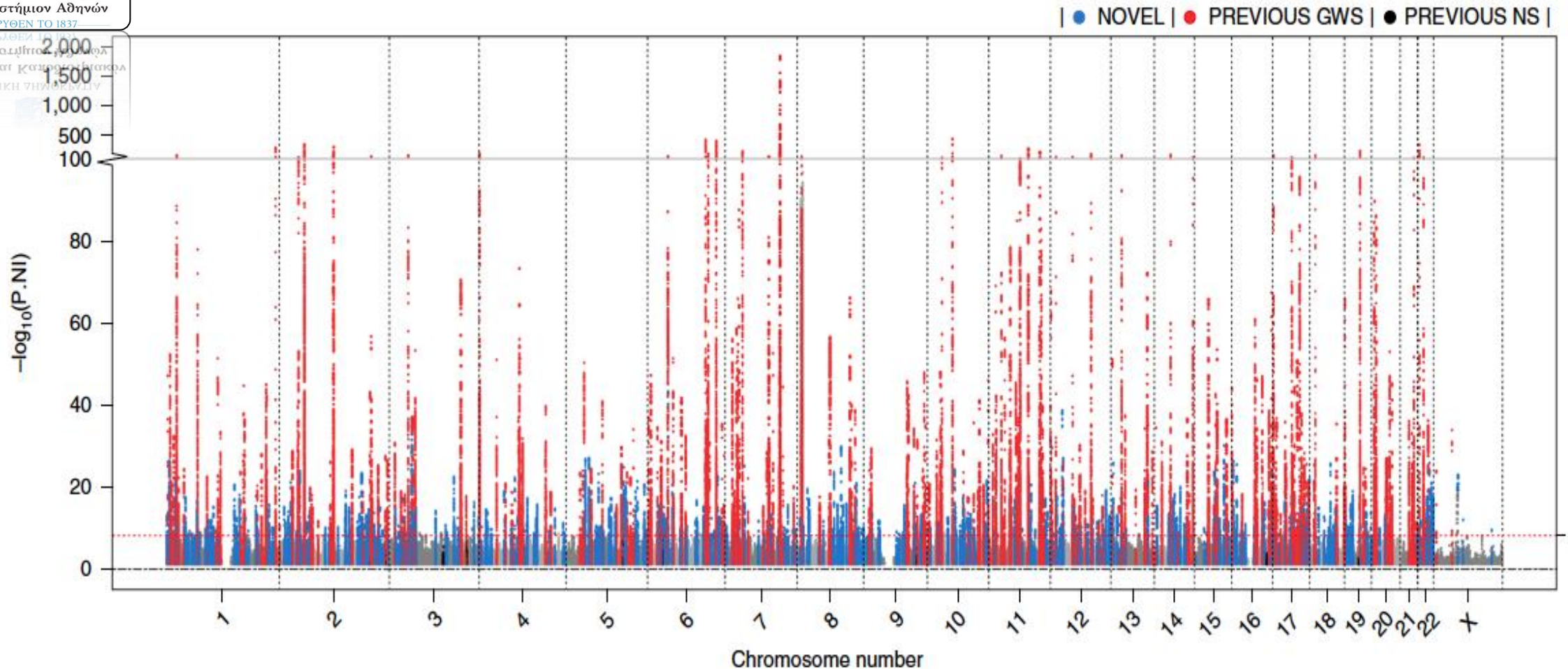


Fig. 1 | Manhattan plot of genome-wide association results for eBMD in the UK Biobank. The dashed red line denotes the threshold for declaring genome-wide significance (6.6×10^{-9}). 1,103 conditionally independent SNPs at 515 loci passed the criteria for genome-wide significance in $n = 426,824$ UK Biobank participants. 301 novel loci (defined as >1 Mbp from previously reported genome-wide significant BMD variants) reaching genome-wide significance are displayed in blue. Previously reported loci that reached genome-wide significance are displayed in red, and previously reported loci failing to reach genome-wide significance in our study are shown in black. P.NI, non-infinitesimal mixed model association test p -value; GWS, genome-wide significance; NS, not significant. Morris JA, et al Nat Genet. 2019 Feb;51(2):258-266. doi: 10.1038/s41588-018-0302-x.

Table 1 | Target Gene identification methods enrichment for 57 positive control genes

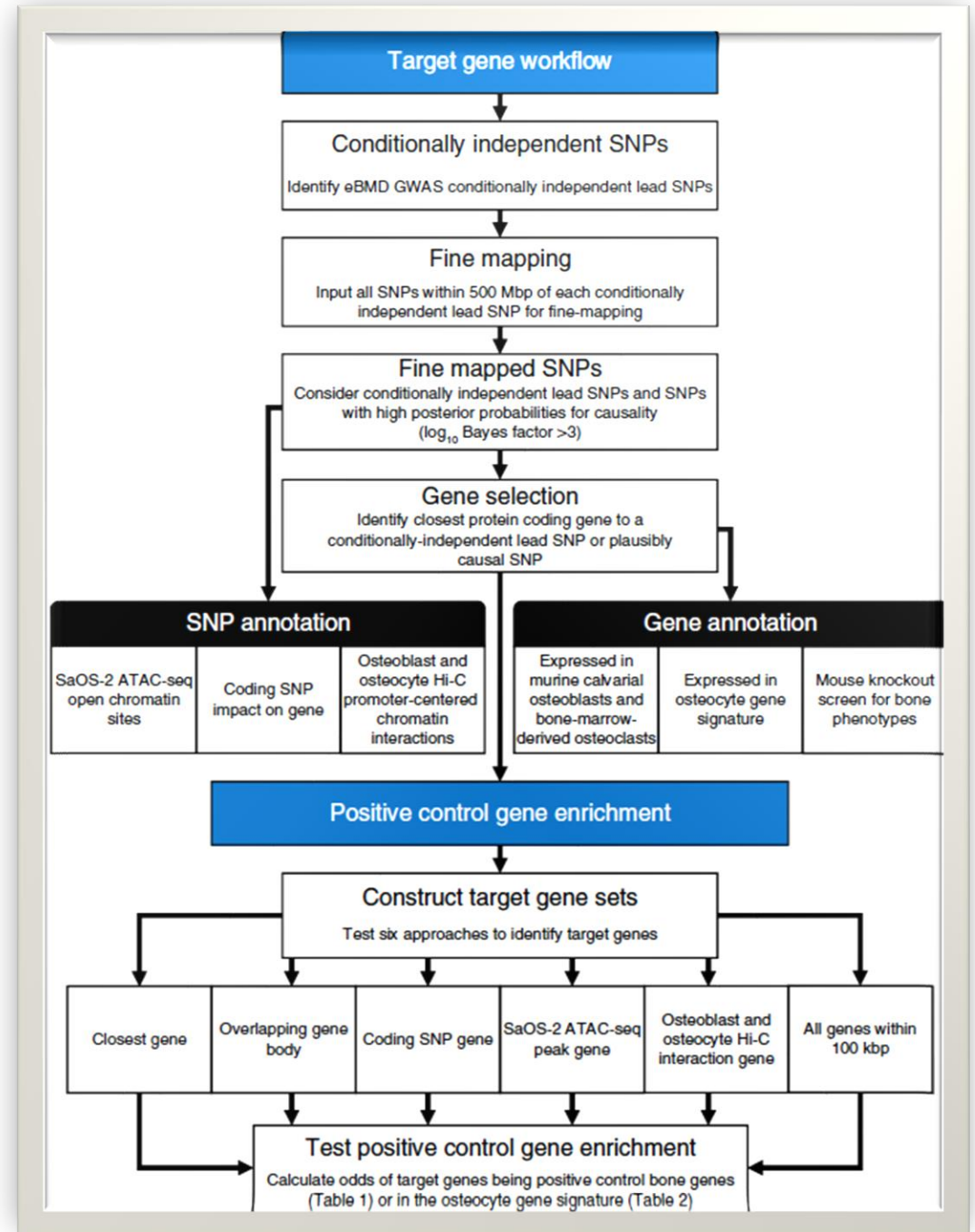
Target Gene set	Odds ratio (95% CI)	P
SaOS-2 ATAC-seq peak gene	58.5 (26.4-129.3)	1.3×10^{-75}
Coding SNP gene	41.8 (14.3-121.6)	1.0×10^{-30}
Osteoblast Hi-C interaction gene	21.1 (6.4-69.6)	7.8×10^{-13}
Closest gene	12.9 (7.1-23.4)	1.8×10^{-27}
Overlapping gene body	11.2 (5.2-23.8)	3.4×10^{-15}
All genes within 100 kbp	6.8 (3.9-11.7)	2.1×10^{-15}
Osteocyte Hi-C interaction gene	-	-

Enrichment was calculated with a chi-square test against 19,455 total protein-coding genes. No positive control genes were identified via osteocyte Hi-C interactions; therefore, we did not calculate its enrichment. Distance to gene was determined using 3' and 5' ends, instead of the transcription start site.

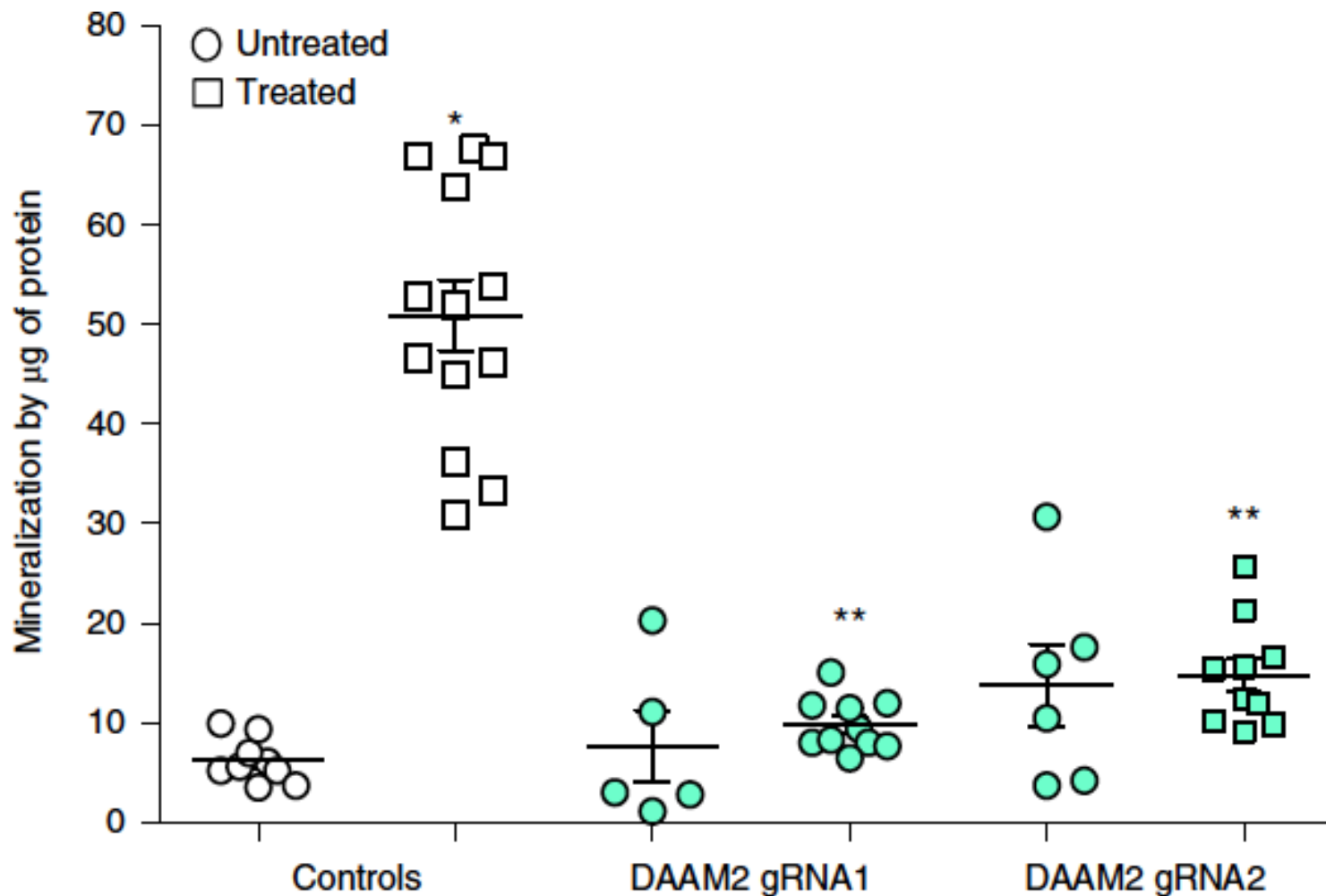
Table 2 | Target Gene identification methods enrichment for 1,240 osteocyte signature genes

Target Gene set	Odds ratio (95% CI)	P
Coding SNP gene	7.4 (3.8-14.5)	5.2×10^{-12}
SaOS-2 ATAC-seq peak gene	6.1 (3.5-10.6)	2.6×10^{-13}
Overlapping gene body	5.1 (3.8-6.7)	1.1×10^{-37}
Closest gene	4.6 (3.7-5.6)	4.1×10^{-53}
Osteoblast Hi-C interaction gene	3.8 (1.9-7.4)	2.5×10^{-5}
Osteocyte Hi-C interaction gene	2.9 (1.0-8.6)	4.0×10^{-2}
All genes within 100 kbp	2.1 (1.7-2.5)	1.8×10^{-17}

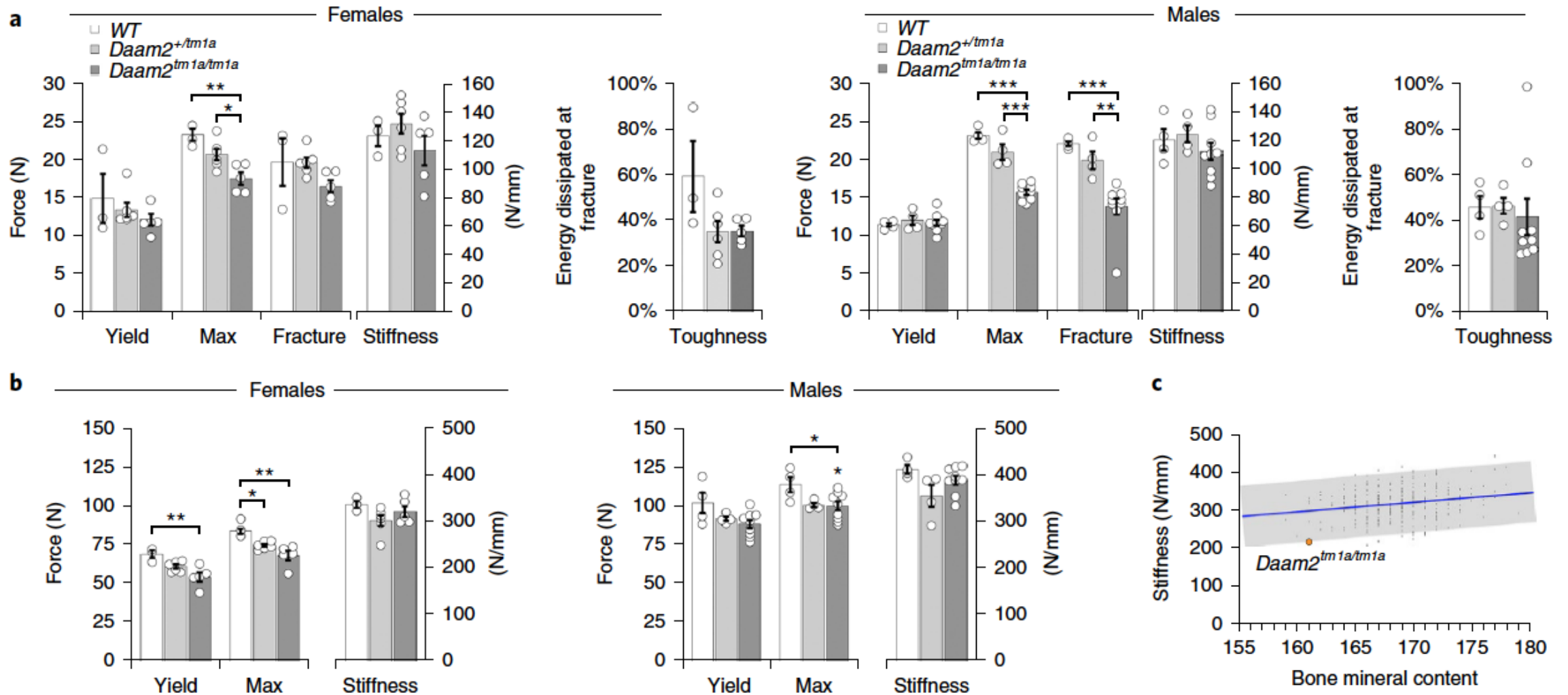
Enrichment was calculated with a chi-square test against 19,455 total protein-coding genes. Distance to gene was determined using 3' and 5' ends, instead of the transcription start site.



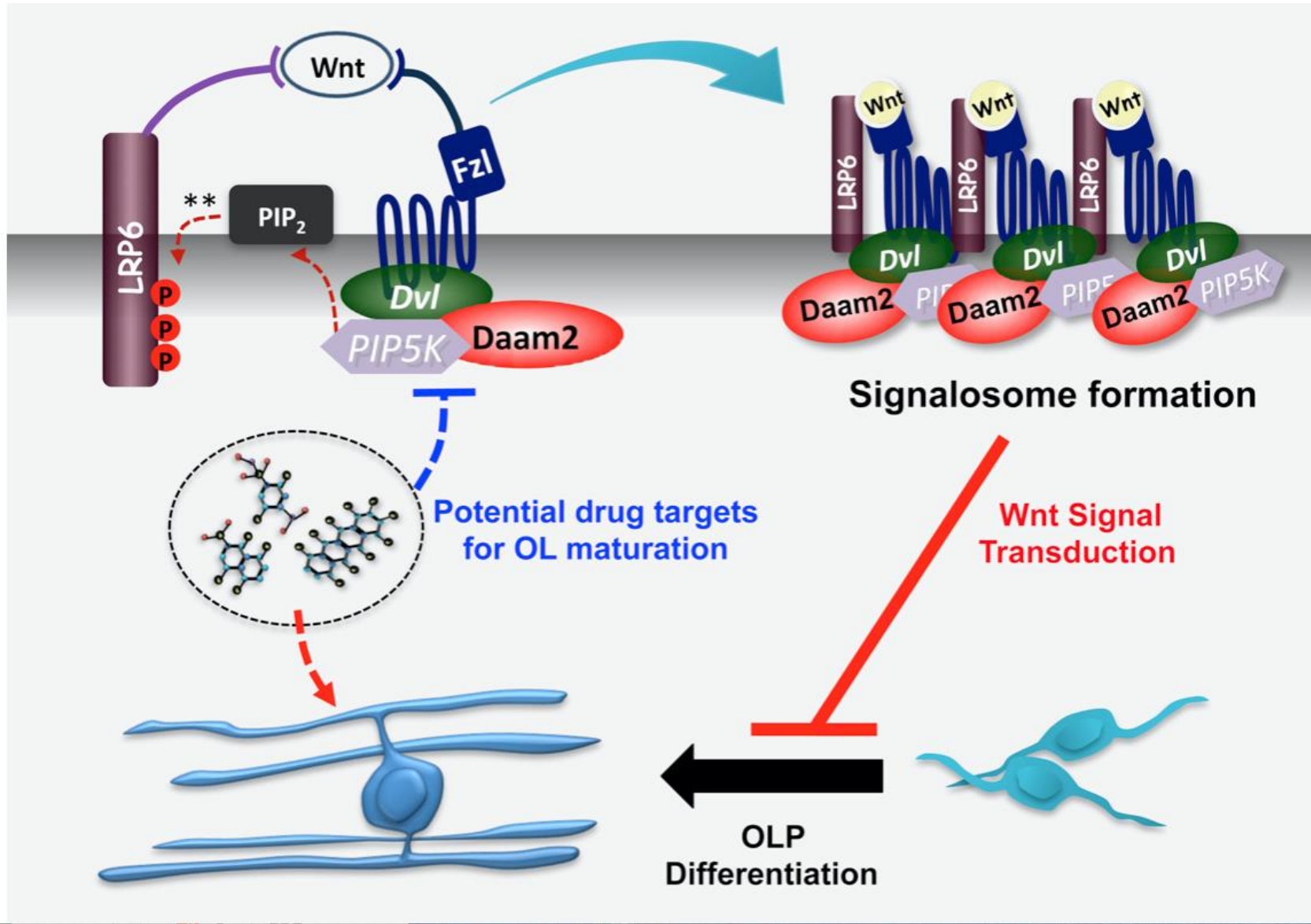
ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΣΤΟΧΟΥ με την μεγαλύτερη έκφραση και την σημαντικότερη επίδραση στον οστικό μεταβολισμό



DAAM2 as a protein with critical effects on bone strength, porosity, composition, and mineralization.



Daam2-PIP5K Is a Regulatory Pathway for Wnt Signaling and Therapeutic Target for Remyelination in the CNS



ΚΝΣ
Μυοκάρδιο
Οστά?

Lee HK et al.,. Daam2-PIP5K is a regulatory pathway for Wnt signaling and therapeutic target for remyelination in the CNS. Neuron. 2015 Mar 18;85(6):1227-43.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η γονιδιακή ετερογένεια που καθορίζει τη οστική πυκνότητα είναι εντυπωσιακή
- Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη γενετική διαμόρφωση της οστικής μάζας
- Η βαθύτερη κατανόηση της γενετικής διαμόρφωσης της οστεοπόρωσης είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε μία περισσότερο εξειδικευμένη αντιμετώπιση (ιατρική ακριβείας) παρά στην αναγνώριση ενός και μόνο γονότυπου που θα εξηγεί όλες τις μορφές της οστικής απώλειας