

# GENETSKA OSNOVA KONGENITALNIH I ADOLESCENTNIH DEFORMACIJA KRALJEŠNICE

---

**Lovorka Grgurević<sup>1,2</sup>, Ruđer Novak<sup>2</sup>, Stela Hrkač<sup>2</sup>**

1 Katedra za anatomiju i kliničku anatomiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2 Centar za translacijska i klinička istraživanja, Odjel za proteomiku,  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Skolioza predstavlja učestalu deformaciju kralješnice koju karakterizira patološka lateralna zakrivljenost kralješnice povezana s različitim stupnjem hiperlordoze i poremećajem rotacije s Cobb-ovim kutom zakrivljenosti većim od 10 stupnjeva. Ona se dijeli u nekoliko podskupina, a posebno se izdvajaju idiopatska adolescentna skolioza (AIS) te kongenitalna skolioza (KS). AIS jedna je od najčešćih ortopedskih deformacija u djece (1-4% djece u svijetu) koju karakterizira strukturalna postranična (lateralna) iskrivljenost kralješnice, koja uključuje rotacijsku komponentu iskrivljenosti, tzv. treću dimenziju deformacije koja se ne može voljno ispraviti. Kongenitalna skolioza (KS) je deformacija kralješnice s lateralnim odstupanjem i rotacijom kralješnice uzrokovane poremećajima u embrionalnom razvoju kralješaka što dovodi do formiranja jednog ili više deformiranih kralješaka, a njihovo nepotpuno stvaranje rezultira asimetričnim rastom kralješnice.

Patogeneza i etiologija skolioze je multifaktorijalna te uključuje brojne dokazane okolišne (konzumiranje alkohola, nedostatak vitamina kod KS) i genetske (jednonukleotidni polimorfizam) faktore, no unatoč tome točni molekularni i stanični mehanizmi razvoja bolesti i dalje su nepoznati. Patogeneza AIS i KS je nedovoljno poznata i zbog nedostatka prirodno definiranih genetskih modela. Unatoč njihovoj različitosti, sve je više dokaza koji podupiru etiološki odnos između KS i AIS. Detaljna analiza rodoslovlja 237 obitelji u kojima je oboljelo dijete s KS pokazala je i obiteljsku anamnezu AIS u 17,3% slučajeva te značajnu ulogu kromosoma 8q12 u njihovom povezivanju. Također, pokazana je povezanost nekoliko različitih molekularnih mehanizama koji utječu na razvoj deformacija kralješnice. Primjerice, haploinsuficijencija gena Notch signalnog puta može dovesti do kongenitalnih poremećaja koji u kombinaciji s okolišnim faktorima (rana gestacijska hipoksija) značajno povećavaju učestalost defekata kralješnice. Uz to, pokazano je i da hipoksija remeti FGF signalni put dovodeći do poremećaja embrionalne somatogeneze). U pacijenata s KS i TBX6 haploinsuficijencijom napravljena je proteomska analiza seruma gdje su izdvojene molekule koje ukazuju da bi metabolizam lipida povezan

s APOC1 i LXR/RXR signalnim putem mogao imati značajnu ulogu u patogenezi KS. Uloga metabolizma lipida i aktivacije signalnih putova LXR/RXR i FXR/RXR zajedno sa sedam različitih visokozastupljenih apolipoproteina u razvoju bolesti potvrđena je i određivanjem proteomskog profila pacijenata s Klippel-Feil sindromom kao rijetkog i kompleksnog deformiteta u području vratne kralješnice. Također je kod AIS uočena asimetrična mRNA ekspresija te proteinska sinteza  $\beta$ -katenina, LBX1 i PAX3 (koje regulira Wnt/ $\beta$ -katenin signalni put), koja je bila snižena u području konkavne strane apikalne regije paraspinalnog mišića u usporedbi s njenom konveksnom stranom. Međutim, u drugoj studiji nije pronađena navedena razlika ekspresije LBX1, kao ni korelacija ekspresije s dobi, spolom i stupnjem zakrivljenosti. Razlika nije nađena kod KS, niti je pokazana korelacija između tri navedena gena i stupnja zakrivljenosti, što ukazuje da Wnt/ $\beta$ -katenin signalni put ne mora biti povezan s progresijom KS. Najnovija istraživanja ukazuju na AIS kao oligogenu bolest te identificiraju FLNB kao gen za AIS koji je povezan s progresijom bolesti i stupnjem zakrivljenosti. Također se sve više istražuje uloga nekodirajućih molekula RNA (ncRNA) u razvoju AIS, gdje je za neke, uključujući miR-145, miR-675-5p, Lnc-AIS, SULT1C2A, miR-466c-5p i miR-15a pokazana funkcionalna povezanost. Istraživanja mogućeg patogenetskog mehanizma AIS idu dalje i u cilju istraživanja crijevnog mikrobioma te je po prvi puta pokazano da promjene u sastavu crijevne mikrobiote koreliraju s AIS. Naime, AIS je povezana s fekalnom zastupljenošću bakterije enterotipa *Prevotella* koja djeluje posredno, i to preko nekoliko proteina plazme domaćina koji uključuju FN1, VDAC1 i AHNAK proteine.

Ulaže se puno napora kako bi se razvili životinjski modeli AIS-a na kojima se mogu testirati postojeće hipoteze. Upravo navedeni alati daju temelje za definiranje mehanizma patogeneze AIS-a, uz mogućnost testiranja novih terapijskih rješenja te potencijalnih novih biomarkera za dijagnozu i prognostiku.

## Literatura:

1. Li Z, Li X, Shen J, Zhang L, Chan MT V, Wu WKK. Emerging roles of noncoding RNAs in scoliosis. *Cell Prolif.* 2020;53(2):e12736.
2. Purkiss SB, Driscoll B, Cole WG, Alman B. Idiopathic scoliosis in families of children with congenital scoliosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Aug;401:27-31.
3. Sparrow DB, Chapman G, Smith AJ, Mattar MZ, Major JA, O'Reilly VC i sur. A mechanism for gene-environment interaction in the etiology of congenital scoliosis. *Cell.* 2012;149(2):295-306.
4. Zhu Q, Wu N, Liu G, Zhou Y, Liu S, Chen J i sur. Comparative analysis of serum proteome in congenital scoliosis patients with TBX6 haploinsufficiency - a first report pointing to lipid metabolism. *J Cell Mol Med.* 2018;22(1):533-45.
5. Li Z, Zhang C, Qiu B, Niu Y, Leng L, Cai S i sur. Comparative proteomics analysis for identifying the lipid metabolism related pathways in patients with Klippel-Feil syndrome. *Ann Transl Med.* 2021;9(3):255.

6. Xu L, Dai Z, Xia C, Wu Z, Feng Z, Sun X i sur. Asymmetric expression of Wnt/B-catenin pathway in AIS: primary or secondary to the curve? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(12):E677-83.
7. Jennings W, Hou M, Perterson D, Missiuna P, Thabane L, Tarnopolsky M i sur. Paraspinal muscle ladybird homeobox 1 (LBX1) in adolescent idiopathic scoliosis: a cross-sectional study. *Spine J*. 2019;19(12):1911-6.
8. Jiang H, Liang S, He K, Hu J, Xu E, Lin T i sur. Exome sequencing analysis identifies frequent oligogenic involvement and FLNB variants in adolescent idiopathic scoliosis. *J Med Genet*. 2020;57(6):405-13.
9. Shen N, Chen N, Zhou X, Zhao B, Huang R, Liang J i sur. Alterations of the gut microbiome and plasma proteome in Chinese patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Bone*. 2019;120:364-70.