

Uwarunkowania genetyczne wrodzonej łamliwości kości – przegląd aktualnego piśmiennictwa

Genetic predisposition to osteogenesis imperfecta – review topical writing

Karolina Beska, Agnieszka Rusińska, Izabela Michalus, Danuta Chlebna-Sokół

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Karolina Beska, Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź, tel. 42 617 77 15

Słowa kluczowe: wrodzona łamliwość kości, uwarunkowania genetyczne, dzieci

Key words: osteogenesis imperfecta, genetic predisposition, children

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wrodzona łamliwość kości jest rzadką chorobą tkanki łącznej uwarunkowaną genetycznie. Objawy kliniczne choroby wynikają z nieprawidłowej budowy lub też niewystarczającej ilości kolagenu w tkance kostnej. Najczęstszą przyczyną wrodzonej łamliwości kości są mutacje w genach kolagenu typu I – COL1A1 i COL1A2. Jednakże znane są także inne mutacje genów kodujących białka uczestniczące w biosyntezie kolagenu, które warunkują wystąpienie objawów wrodzonej łamliwości kości. Na podstawie objawów klinicznych oraz zmian w tkankach zawierających kolagen, a także w oparciu o sposób dziedziczenia wprowadzono w 1979 r. podział tej choroby na cztery główne typy, co zostało opisane przez Sillence'a. Wraz z postępem wiedzy na temat wrodzonej łamliwości kości oraz metod diagnostyki genetycznej w ostatnich latach opisano kolejne typy OI. Klinicznie zaliczane są one do podstawowych postaci wyodrębnionych przez Sillence'a, jednak spowodowane są mutacjami w innych genach tzw. niekolagenowych. Mutacje tych genów odpowiedzialne są za występowanie około 10% przypadków wrodzonej łamliwości kości. Pozostała większość spowodowana jest mutacjami w genach kolagenowych COL1A1 i COL1A2. Klasyfikacja wrodzonej łamliwości kości obecnie obejmuje 15 typów. Endokrynol. Ped. 13/2014;3(48):57-64.

Osteogenesis imperfecta is a rare, genetically conditioned disease of connective tissue. Clinical symptoms of disease come from abnormal structure or inadequate amount of collagen in bone tissue. The most common causes of osteogenesis imperfecta are mutations in COL1A1 and COL1A2 genes, encoding collagen type I. Nevertheless, we know other mutations in genes encoding proteins, which participate in biosynthesis of collagen and this mutations condition also prevalence of symptoms of osteogenesis imperfecta. Based on clinical symptoms and changes in collagen-containing tissues, as well as on inheritance pattern, in 1979 the disease was divided into 4 major types, which was described by Sillence. Along with the progress of the knowledge on osteogenesis imperfecta and of genetic diagnostic methods, next OI types have been described in the recent years. Clinically they are included into basic forms of OI proposed by Sillence, however they are caused by mutations in other genes so called non-collagen genes. Mutations of these

genes are responsible for the occurrence of about 10% of the OI cases. The remaining majority of cases are caused by mutations in collagen genes, COL1A1 and COL1A2. Currently classification of osteogenesis imperfecta comprises 15 types. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;3(48):57-64.

Wrodzona łamliwość kości (*Osteogenesis imperfecta*, OI) to uogólniona choroba tkanki łącznej uwarunkowana genetycznie, polegająca najczęściej na nieprawidłowej budowie i/lub niewystarczającej ilości kolagenu w tkance kostnej [1]. Prowadzi to do obniżenia wytrzymałości kości, a tym samym zwiększonej podatności na złamania i deformacje kostne. Częstość występowania choroby wynosi 6–7/100 tys. urodzeń. Jeżeli jednak weźmiemy pod uwagę poszczególne typy, to częstość występowania jest niższa – poniżej 5/100 tys. urodzeń. W związku z tym niektórzy autorzy zaliczają wrodzoną łamliwość kości do chorób rzadkich, inaczej zwanych sierocymi.

W 1979 r. Sillence wprowadził klasyfikację tej choroby na cztery główne typy [2]. Według tego podziału typ I to postać najłagodniejsza i najczęstsza, obejmująca pacjentów, u których na skutek braku ekspresji zmutowanego allelu występuje zmniejszona produkcja kolagenu, a co za tym idzie jego ilościowy defekt. Typ II, najcięższy, jest letalny *in utero* lub w okresie perinatalnym z powodu powikłań oddechowych lub krążeniowych. Typ III to odmiana postępująco-deformująca, najcięższa u dzieci, które przeżyły okres noworodkowy i prowadząca do trwałej niepełnosprawności chorego. W tym typie zaburzona jest struktura kolagenu, prowadząca do jego defektu jakościowego. Charakteryzujący się średnio ciężkim przebiegiem typ IV jest znacząco zróżnicowany pod względem fenotypu, co związane jest z defektem jakościowym i ilościowym kolagenu typu I.

W pierwszej dekadzie XXI wieku rozbudowano dotychczasową klasyfikację, proponując, głównie na podstawie odmiennego obrazu histopatologicznego, wyodrębnienie kolejnych typów [3–5]. Wśród pacjentów z początkowo rozpoznaniem IV typem wrodzonej łamliwości kości wyodrębniono osoby, których tkanka kostna wykazuje w obrazie mikroskopowym i radiologicznym charakterystyczne zmiany. Siatkowaty obraz mikroskopowy kości oraz tworzenie się hipertroficznym kostnin w miejscu złamania lub zabiegów chirurgicznych bądź samoistnie jak również powstawanie zwapnień błony międzykostnej prowadzących do ograniczenia rotacji przedramienia czy podudzia – objawy

pozwalające na rozpoznanie typu V OI [3,6]. Jeżeli natomiast w badaniu mikroskopowym tkanki kostnej widoczny jest obraz rybiej łuski, mówimy o VI typie OI, a w jego obrazie klinicznym opisywane są wczesne złamania kompresyjne kręgow, brak *dentinogenesis imperfecta* oraz prawidłowe zabarwienie białkówek [7–9]. Kolejne typy (VII, VIII) zostały wyodrębnione spośród pacjentów sklasyfikowanych jako typ II, III lub IV wg Sillence'a głównie na podstawie odrębności w badaniu genetycznym – kryterium stanowił tutaj brak możliwości zidentyfikowania mutacji w genach kodujących kolagen typu I (COL1A1, COL1A2). W większości tych typów twardówki oczu są białe i jest znaczny niedobór wzrostu. W typie VII dodatkowo występuje małogłowie z okrągłą twarzą, rhizomelia oraz koślawość stawu biodrowego [10–12]. Typ VIII natomiast cechuje się znacznym upośledzeniem rozwoju i skrajnymi zaburzeniami mineralizacji oraz występowaniem długich rąk z długimi paliczkami, krótkim śródreżem i wiotkością w stawach [13]. Klinicznie podobny do typu VII i VIII jest typ IX, jednak jego przebieg jest łagodniejszy, nie występuje rhizomelia i tak drastyczne zahamowanie wzrostu [14]. Dalszy podział klasyfikacji wrodzonej łamliwości kości opiera się właściwie wyłącznie na identyfikacji nowych genów odpowiedzialnych za wystąpienie objawów choroby, zaś obraz kliniczny nowych typów jest bardzo podobny do typów opisywanych wcześniej przez Sillence'a.

Najbardziej charakterystycznym objawem w obrazie klinicznym choroby jest nadmierna kruchość kości, prowadząca do występowania złamań niskoenergetycznych, spotykanych już w życiu płodowym. Innymi objawami ze strony układów kostno-stawowego i mięśniowego są: zmniejszenie masy kostnej, deformacje i dysproporcje szkieletu, zahamowanie wzrostu, obniżone napięcie mięśniowe, nadmierna ruchomość w stawach, przewlekłe bóle kostne. Powyższe objawy prowadzą do różnego stopnia ograniczenia sprawności motorycznej pacjenta. Wrodzona łamliwość kości to także objawy ze strony innych narządów, w których funkcjonowaniu znaczącą rolę odgrywa kolagen typu I. U większości pacjentów występuje niebieskie zabarwienie twardówek oraz niepełne tworzenie się

zębiny, nazywane *dentinogenesis imperfecta*. Może dojść do upośledzenia słuchu, prowadzącego nawet do jego utraty. Stosunkowo częstym problemem są trudności w oddychaniu, związane z deformacją klatki piersiowej, osłabieniem siły mięśni oraz nieprawidłową budową tkanki płucnej. Inne objawy to zwiększona skłonność do podbiegnięć krwawych i krwawienia z nosa w wyniku kruchości naczyń, tendencje do przepuklin oraz scieżnienie skóry.

Biosynteza kolagenu typu I jest procesem złożonym i zależnym od wielu enzymów, kodowanych przez różne geny [15,16]. Określanie mutacji w danych genach jest ostatnio przedmiotem wielu badań prowadzących do wyjaśnienia przyczyny wrodzonej łamliwości kości. Najczęstszą, a zarazem najlepiej poznaną przyczyną OI są mutacje genów COL1A1 i COL1A2, kodujących odpowiednio łańcuchy $\alpha 1$ i $\alpha 2$ kolagenu typu I [17,18]. Do chwili obecnej opisano ponad dwa tysiące różnych mutacji w genach kolagenu, są to głównie mutacje dominujące, które mogą być mutacjami typu nonsense lub przesunięcia ramki odczytu, przedwcześnie wprowadzające kodon stop (ilościowy defekt kolagenu typu I, *Osteogenesis imperfecta* typ I), bądź też mutacje typu missense prowadzące do nieprawidłowej sekwencji aminokwasów, a w konsekwencji do nieprawidłowej budowy wewnętrznej kolagenu typu I, deformacji jego potrójnej struktury helisy i jej niestabilności – jakościowy defekt kolagenu typu I (OI typ II, III, IV). Kolejnymi etapami biosyntezy kolagenu typu I, na poziomie których dochodzi do mutacji i w konsekwencji do wystąpienia objawów wrodzonej łamliwości kości, są hydroksylacja reszt proliny w pozycji 3 lub 4 oraz hydroksylacja reszt lizyny. Procesy te odbywają się w retikulum endoplazmatycznym i katalizowane są odpowiednio przez hydroksylazę 3-prolilową /P3H1/, hydroksylazę 4-prolilową /P4H1/ i hydroksylazę lizylową /LH/. Hydroksyprolina i hydroksylizyna tworzą wiązania kowalencyjne i wodorowe, które odgrywają kluczową rolę w stabilizowaniu helisy kolagenu. Mają także silny wpływ na proces tworzenia wiązań krzyżowych pomiędzy cząsteczkami tropokolagenu i formowanie ostatecznego kształtu włókien kolagenowych. Hydroksylaza 3-prolilowa /P3H1/ tworzy wraz z białkiem CRTAP (*cartilage-associated protein*) oraz cyklofiliną B kompleks białkowy CRTAP/P3H1/CyPB kodowany odpowiednio przez geny CRTAP (locus genu: 3p22.3), LEPRE1 (locus genu: 1p34.2) oraz PPIB (locus genu: 15q22.31). Kompleks ten, oprócz tego, że bierze udział we wspomnianej już wcześniej 3-hydroksylacji reszt

proliny w pozycji 986 łańcuchów $\alpha 1(I)$ -prokolagenu, stanowi także cis-transizomerazę proliny oraz pełni funkcję białka opiekuńczego uczestniczącego w procesie rozpoznawania, układania i zwijania łańcuchów prokolagenu w potrójną helisę [19,20]. Każdy ze składników tego kompleksu stanowi białko wielofunkcyjne pełniące niezależne funkcje nie tylko w komórce, ale także w macierzy pozakomórkowej. Ich znaczenie w patomechanizmie recesywnej postaci OI zostało potwierdzone na modelach mysich. Gen CRTAP ulega najczęściej delecjom i duplikacjom, które powodują przedwczesną terminację i brak lub zmniejszenie ilości białka CRTAP. Jeżeli objawy wrodzonej łamliwości kości związane są z mutacją w tym genie, mówimy o VII typie OI [10–12]. Jednakże stopień ekspresji CRTAP nie koreluje z fenotypem, co wskazuje na bardziej złożony patomechanizm choroby. Mutacje genu LEPRE1 również powodują przedwczesne zakończenie transkrypcji, a w konsekwencji redukcję transkryptów genu i obniżenie lub brak 3-hydroksylacji kolagenu. Wówczas rozpoznawany jest typ VIII OI [13]. Cyklofilina B należy do klasy konserwatywnych białek wewnątrzkomórkowych i/lub wydzielniczych, identyfikowanych jako białka wiążące cyklosporynę A, natomiast w procesie biosyntezy kolagenu typu I bierze udział w fałdowaniu łańcuchów. Redukcja 3-hydroksylacji Pro986 związana z brakiem cyklofiliny B, będącym konsekwencją mutacji w genie PPIB i jest znacznie niższa niż w przypadku mutacji w genach LEPRE1 i CRTAP. Mutacja w genie PPIB odpowiada za IX typ OI [14].

W patogenezie wrodzonej łamliwości kości znajdują się także mutacje genów kodujących inne białka opiekuńcze kolagenu. Białka te zapobiegają przedwczesnej agregacji i nieswoistym interakcjom łańcuchów prokolagenowych. Jednym z białek opiekuńczych jest białko HSP47 kodowane przez gen SERPINH1 (*locus genu: 11q13.5*). Kontroluje ono integralność potrójnej helisy oraz odpowiada za transport łańcuchów prokolagenu I z retikulum endoplazmatycznego (ER) do aparatu Golgiego. Mutacja w genie SERPINH1, dziedziczona autosomalnie recesywnie, powoduje brak białka HSP47, przez co zwiększa się szybkość przemieszczenia kolagenu z ER do aparatu Golgiego, a konformacja kolagenu ulega zmianie. W konsekwencji mówimy o X typie OI, klinicznie bardzo podobnym do typu III [21]. Innym białkiem zaliczanym do grupy opiekuńczych jest białko FKBP65, pełniące dodatkową funkcję peptydylo-prolilowej cis-transizomerazy oraz zapobiegające przedwczesnej asocjacji proko-

Tabela I. Klasyfikacja wrodzonej łamliwości kości
Table I. Classification of osteogenesis imperfecta

GEN	LOCUS GENU	BIAŁKO	TYP OI	POSTAĆ KLINICZNA
COL1A1 COL1A2	17q21.31-22.05 7q21.3-22.1	Kolagen typu I	I	łagodna
COL1A1 COL1A2	17q21.31-22.05 7q21.3-22.1	Kolagen typu I	II	letalna
COL1A1 COL1A2	17q21.31-22.05 7q21.3-22.1	Kolagen typu I	III	postępująco-deformująca
COL1A1 COL1A2	17q21.31-22.05 7q21.3-22.1	Kolagen typu I	IV	umiarkowanie deformująca
IFITM5	11p15.5	Białko transbłonowe 5	V	umiarkowanie deformująca
SERPINF1	17p13.3	PEDF (pigmentepithelium-derived factor)	VI	umiarkowanie deformująca
CRTAP	3p22.3	Białko CRTAP (cartilage-associated protein)	VII	Letalna, postępująco-deformująca lub umiarkowanie deformująca
LEPRE1	1p34.2	Hydroksylaza 3-prolilowa	VIII	Letalna, postępująco-deformująca lub umiarkowanie deformująca
PPIB	15q22.31	Cyklofilina B	IX	postępująco-deformująca lub umiarkowanie deformująca ale łagodniejszy przebieg niż w typie VII i VIII
SERPINH1	11q13.5	Białko HSP47	X	postępująco-deformująca
FKBP10	17q21.2	Białko FKBP65	XI	postępująco-deformująca
SP7/OSX	12q13.13	Czynnik transkrypcyjny SP7 osteoblastów	XII	umiarkowanie deformująca
BMP1	8p21.3	Białko BMP1	XIII	postępująco-deformująca
TMEM38B	9q31.2	Białko transbłonowe 38B	XIV	postępująco-deformująca lub umiarkowanie postępująca
WNT1	12q13.12	Białko Wnt	XV	postępująco-deformująca lub umiarkowanie postępująca

lagenu w ER. Białko to kodowane jest przez gen FKBP10 (*locus genu: 17q21.2*). Recesywna mutacja genu FKBP10 wraz z mutacją genu PLOD2 (koduje hydroksylazę lizylową; *locus genu: 3q24*) odpowiedzialne są za wystąpienie zespołów nakładania (*overlap syndromes*) XI typu OI (fenotyp pacjentów porównywalny do typu III o ciężkim przebiegu, jednak łagodniejszy niż w przypadku mutacji

w genach kodujących składniki kompleksu CRTAP/P3H1/CypB) i zespołu Brucka (cechy ciężkiej postępującej OI, w tym obniżona gęstość mineralna kości oraz dodatkowo ciężka artrogrzyzoza, czyli wrodzone przykurcze dużych stawów) [22–24].

Jedną z kolejnych przyczyn wystąpienia objawów wrodzonej łamliwości kości jest mutacja w genie BMP1 (*locus genu: 8p21.3*) kodującym białko

o tej samej nazwie. Białko BMP1, dzięki swojej aktywności proteolitycznej, uczestniczy przy usuwaniu C-propeptydu prokolagenu typu I. Mutacja genu kodującego to białko warunkujące recesywną postać OI o bardzo ciężkim przebiegu choroby, fenotypowo podobną do typu III, a określaną jako typ XIII wrodzonej łamliwości kości.

Inne opisywane mutacje leżące u podłoża wrodzonej łamliwości kości dotyczą genów kodujących białka niewpływające na kolagen. Pierwsza z nich to mutacja w genie *SERPINF1* (*locus genu: 17p13.3*) kodującym czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego siatkówki – *pigment epithelium-derived factor* (PEDF). Czynnik ten nie wpływa na modyfikacje potranslacyjne kolagenu, nie zmienia struktury ani sekrecji kolagenu. Ulega on ekspresji w osteoblastach i chondrocytach oraz w mniejszym stopniu w osteoklastach; jest wydzielany i akumulowany w macierzy pozakomórkowej, gdzie wiąże się m.in. z kolagenem typu I. Dodatkowo, poprzez regulację ekspresji osteoprotegeryny, hamuje różnicowanie osteoklastów i resorpcję kości. W przypadku wystąpienia tej mutacji mówimy o, wspomnianym już wcześniej, VI typie OI, który jest umiarkowaną bądź ciężką, zniekształcającą postacią kliniczną wrodzonej łamliwości kości, z charakterystycznym obrazem mikroskopowym rybiej łuski w bioptatach kości [7–9].

Drugą mutacją dotyczącą genów kodujących białka niezwiązane z kolagenem jest mutacja w genie *SP7/OSX* (*locus genu: 12q13.13*). Genów koduje tzw. *osterix*, czynnik transkrypcyjny SP7 osteoblastów, odgrywający zasadniczą rolę w dojrzewaniu i funkcjonowaniu osteoblastów oraz biorący udział w procesie kościotworzenia. Przy recesywnie zaburzonej ekspresji genu *SP7/OSX* opisywany jest typ XII OI, fenotypowo podobny do typu IV, ale charakteryzujący się znacznym wygięciem kości [25,26].

Inne geny, których mutacje są przyczyną wrodzonej łamliwości kości, to gen *IFITM5* (*locus genu: 11p15.5*), gen *TMEM38B* (*locus genu: 9q31.2*) oraz gen *WNT1* (*locus genu: 12q13.12*). Pierwszy z nich, koduje indukowane interferonem białko transbłonowe 5 (*interferon-induced transmembrane protein 5*), mutacja dziedziczona jest autosomalnie dominująco, a jej wystąpienie wiąże się z pojawieniem się V typu OI (umiarkowana klinicznie, zniekształcająca postać, przypominająca typ IV pod

względem ilości złamań i stopnia deformacji szkieletu, z charakterystycznymi cechami wymienionymi powyżej) [3,6]. Przyczyną XIV typu OI jest autosomalna recesywna mutacja w genie *TMEM38B*, który koduje przezbłonowe białko 38B (*transmembrane protein 38B*), będące kationowym kanałem uwalniającym jony wapnia [27]. Ta postać OI cechuje się różnym stopniem ciężkości wielokrotnych złamań pojawiających się prenatalnie lub do 6 roku życia, nie obserwuje się w tym typie nieprawidłowości dotyczących zębów, narządu wzroku czy słuchu. W ostatnich latach największe jednak zainteresowanie związane z patogenezą złamań wywołuje gen *WNT1*, kodujący białko Wnt wchodzące w skład szlaku Wnt/ β -katenina, odpowiedzialnego za różnicowanie i dojrzewanie osteoblastów, co zapewnia prawidłowy proces kościotworzenia. Białko Wnt ma szerokie spektrum działania: aktywuje szlak Wnt/ β -katenina i stymuluje mezenchymalne komórki macierzyste do różnicowania w kierunku osteoblastów, w osteoblastach promuje ich proliferację i mineralizację, ale także blokuje apoptozę osteoblastów i osteoklastogenezę poprzez obniżanie ekspresji mRNA czynnika RANKL. Zatem mutacje dotyczące genu *WNT1* powodują zmniejszenie ilości osteoblastów przez ich zmniejszone powstawanie lub zwiększone niszczenie [28,29]. Prowadzi to do rozwinięcia się XV typu OI.

W ciągu ostatniego roku opisana została kolejna mutacja związana z występowaniem osteoporozy i złamań oraz będąca prawdopodobną przyczyną wrodzonej łamliwości kości. Jest to mutacja w genie *PLS3* kodującym plastynę 3 – białko zaangażowane w proces tworzenia włókien aktyny. Objawy kliniczne mutacji w tym genie przypominają I typ OI, jednakże nie zostały one jeszcze osobno sklasyfikowane [30].

Wraz z intensywnym rozwojem badań genetycznych trwa dyskusja na temat klasyfikacji i nazewnictwa wrodzonej łamliwości kości. Większość autorów jest zdania, iż czysto genetyczne podejście do tej choroby, bez połączenia z obrazem klinicznym, jest niemożliwe, gdyż wprowadza wiele niejasności i nie odnajduje obecnie zastosowania w praktyce klinicznej [31–33]. Dlatego sugeruje się utrzymanie dotychczasowej klasyfikacji klinicznej, rozszerzonej ewentualnie o podłoże molekularne [4,5].

Do pracy załączono tabelę przedstawiającą klasyfikację wrodzonej łamliwości kości.

PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Roughley P.J., Rauch F., Glorieux R.H.: Osteogenesis imperfecta – clinical and molecular diversity. *Eur. Cell. Mater.*, 2003;5, 41-47.
- [2] Sillence D.O., Senn A., Danks D.M.: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet.*, 1979;16, 101-116.
- [3] Rauch F., Moffatt P., Cheung M. et al.: Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C-T mutation in all patients. *J. Med. Genet.*, 2013;50, 21-24.
- [4] Van Dijk F.S., Pals G., Van Rijn R.R. et al.: Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur. J. Med. Genet.*, 2010;53, 1-5.
- [5] Warmann M.L., Cormier-Daire V., Hall C. et al.: Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders – 2010 Revision. *Am. J. Hum. Genet.*, 2011;155A(5), 943-968.
- [6] Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H. et al.: Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J. Bone Miner. Res.*, 2000;15, 1650-1658.
- [7] Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F. et al.: Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J. Bone Miner. Res.*, 2002;17, 30-38.
- [8] Becker J., Semler O., Gilissen C. et al.: Exone sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, 2011;88, 362-371.
- [9] Land C., Rauch F., Travers R. et al.: Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone*, 2007;40, 638-644.
- [10] Ward L.M., Rauch F., Travers R. et al.: Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*, 2002;31, 12-18.
- [11] Morello R., Bertin T.K., Chen Y. et al.: CRTAP is required for propyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell.*, 2006;127, 291-304.
- [12] Barnes A.M., Chang W., Morello R. et al.: Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N. Engl. J. Med.*, 2006;355, 2757-2764.
- [13] Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M. et al.: Propyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat. Genet.*, 2007;39, 359-365.
- [14] Van Dijk F.S., Nesbitt I.M., Zwikstra E.H. et al.: PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, 2009;85, 521-527.
- [15] Wiczorek P., Zawierta J., Rzeuski R.: Mutacje genów kodujących kolagen typu I – efekty biochemiczne i kliniczne. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2000;54(1), 99-114.
- [16] Galicka A.: Mutacje genów niekolagenowych we wrodzonej łamliwości kości – znaczenie produktów tych genów w biosyntezie kolagenu i patogenezie choroby. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2012;66, 359-371.
- [17] Peterson C.R.: Osteogenesis imperfecta and other heritable disorders of bone. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;11(1), 195-213.
- [18] Kostyk E. et al.: Molecular studies in osteogenesis imperfecta (OI). [P2]: Evaluation of intragenic polymorphic sites in COL1A1 and COL1A2 loci. *J. Appl. Genet.*, 1998;39(4), 349-365.
- [19] Shikawa Y., Wirz J., Vranka J.A. et al.: Biochemical characterization of the propyl 3-hydroxylase 1. cartilage-associated protein. Cyclophilin B complex. *J. Biol. Chem.*, 2009;284, 17641-17647.
- [20] Pyott S.M., Pepin M.G., Schwarze U. et al.: Recurrence of perinatal lethal osteogenesis imperfecta in sibships: parsing the risk between parental mosaicism for dominant mutations and autosomal recessive inheritance. *Genet. Med.*, 2011;13, 125-130.
- [21] Christiansen H.E., Schwarze U., Pyott S.M. et al.: Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, 2010;86, 389-398.
- [22] Shaheen R., Al-Owain M., Faqih E. et al.: Mutations in FKBP10 cause both Bruck syndrome and isolated osteogenesis imperfecta in humans. *Am. J. Med. Genet.*, 2011;155A, 1448-1452.
- [23] Alanay Y., Avaygan H., Camacho N. et al.: Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, 2010;86, 551-559.
- [24] Ha-Vinh R., Alanay Y., Bank R.A. et al.: Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am. J. Med. Genet.*, 2004;131A, 115-120.
- [25] Lapunzina P., Aglan M., Temtamy S. et al.: Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, 2010;87, 110-114.
- [26] Nakashima K., Zhou X., Kunkel G. et al.: The novel zinc finger-containing transcription factor Osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell.*, 2002;108, 17-29.
- [27] Volodarsky M., Markus B., Cohen I. et al.: A deletion mutation in TMEM38B associated with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum. Mutat.*, 2013;34(4), 582-586.
- [28] Pyott S.M., Tran T., Leistriz D.F. et al.: WNT1 Mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, 2013;92, 1-8.
- [29] Fahiminiya S., Majewski J., Mort J. et al.: Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet.*, 2013;0, 1-4.

- [30] Van Dijk F.S., Zillikens M.C., Micha D. et al.: PLS3 Mutations in X-Linked Osteoporosis with Fractures. *N. Engl. J. Med.*, 2013;doi: 10.1056/NEJMoa1308223.
- [31] Van Dijk F.S., Byers P.H., Dagleish R. et al.: EMQN best practice for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2012;20, 11-19.
- [32] Van Dijk F.S., Dagleish R., Malfait F. et al.: Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfecta. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2012:e1-e4;doi:10.1038/ejhg.2012.210.
- [33] Abramowicz P., Konstantynowicz J., Piotrowska-Jastrzębska J.D.: Aktualne zasady diagnostyki oraz zmiany w klasyfikacji wrodzonej łamliwości kości (Osteogenesis imperfecta). *Pediatr. Pol.*, 2013;88, 443-451.