

Forscherguppe Develo~~pe~~ment  
and Disease  
Max-Planck-Institut  
für Molekulare Genetik  
und Institut für Medizinische  
Genetik, Charité, Campus Virchow  
Berlin

## Zusammenfassung

Veränderte Knochendichte ist immer Ausdruck eines Ungleichgewichts der Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten im Rahmen des Knochen-Remodellings. Der Osteopetrose und ähnlichen Erkrankungen mit stark erhöhter Knochendichte liegt meist ein Defekt der Osteoklasten zu Grunde. Das Spektrum der Symptomatik der Osteopetrose reicht von milden Verläufen bei den dominanten Formen bis zur letalen infantil malignen Form, die rezessiv vererbt wird und Frakturen, gestörte Blutbildung und neurologische Ausfälle nach sich ziehen kann. Das am häufigsten betroffene Gen bei der autosomal rezessiven Osteopetrose (ARO) ist TCIRG1, gefolgt von CLCN7, welches wiederum bei der dominanten Form (ADOII) die führende Rolle spielt. Beide Genprodukte sind funktionell eng miteinander verknüpft, indem sie dem Osteoklasten ermöglichen, den für die Knochenresorption nötigen niedrigen extrazellulären pH-Wert zu erzeugen. Die Protonen hierfür werden von der zytoplasmatischen Carboanhydrase Typ II bereitgestellt, deren Ausfallen die intermediäre rezessive Osteopetrose mit tubulärer Azidose verursacht. In seltenen Fällen können rezessive Mutationen im Grey-Lethal-Genprodukt (GL) zur Osteopetrose führen, das als einziges wahrscheinlich nicht an der Säuresekretion, sondern an der Organisation des Zytoskeletts der Osteoklasten beteiligt ist.

## Keywords

Osteopetrose, Knochen-Remodelling, Osteoklast, Protonenpumpe, Chloridkanal

## Genetics and disease mechanisms of osteopetrosis

### Abstract

Altered bone density is always caused by a dysbalanced bone remodelling activity of osteoblasts and osteoclasts. Osteopetrosis and related disorders with severely elevated bone density are in most cases due to disturbed osteoclast function. The severity of the disorder range from mild symptoms in the dominant forms to early lethality in the recessive malignant form, which entails fractures, impaired blood formation and neurological and sensory dysfunction. Mutations in TCIRG1 underlie the majority of recessive osteopetrosis (ARO) cases, followed by mutations in CLCN7, which is, in turn, the gene most often affected in the dominant form (ADOII). The products of both genes are functionally tightly linked as they are part of the osteoclast acid secretion machinery that is crucial for bone resorption. The necessary protons are generated by carbonic anhydrase type II, which is present in the osteoclast cytosol. Defects in this enzyme cause an intermediary form of osteopetrosis with tubular acidosis. Mutations in GL are the least frequent cause for recessive osteopetrosis. In contrast to the other ARO genes, GL is not part of the acid secretion mechanism, but is thought to regulate the osteoclast cytoskeleton.

## Keywords

Osteopetrosis, Bone remodelling, osteoclast, proton pump, chloride channel

Auch nach dem Ende des Knochenwachstums unterliegen die Knochen des humanen Skeletts einem ständigen Umbauprozess (Remodelling), um den wechselnden metabolischen und mechanischen Erfordernissen gerecht zu werden. Das normale Knochen-Remodelling beinhaltet einen fortwährenden mikroskopischen Umbau der makroskopischen Knochenmasse durch ein komplexes Zusammenspiel der Knochen resorbierenden Osteoklasten mit den Knochen bildenden Osteoblasten. Etwa 10% der Knochenmasse werden auf diese Weise pro Jahr erneuert. Veränderte Knochendichte ist immer Ausdruck eines Ungleichgewichts zwischen der Aktivität dieser beiden antagonistischen Zelltypen.

## Die Rolle der Osteoklasten im Knochen-Remodelling

Osteoklasten entstehen durch die Fusion von monozytären Vorläuferzellen und ihr Heranreifen wird über das RANKL/RANK/Osteoprotegerin-System von den Osteoblasten maßgeblich gesteuert. Der Remodelling-Zyklus beginnt durch Resorption alter Knochensubstanz durch die Osteoklasten. Durch welche Mechanismen genau der Ort der Resorption bestimmt wird, ist nicht bekannt. Es wird vermutet, dass mechanische Stimuli, die von den Osteozyten in zelluläre Signale umgewandelt werden, eine entscheidende Rolle spielen. Nachdem ein Osteoklast sich an die Knochenoberfläche geheftet hat, kommt es zur Bildung des sogenannten Bürstensaums (Ruffled Membra-

**Tab 1 Formen der Osteopetrose und Pyknodysostose**

Neben den charakteristischen osteosklerotischen Veränderungen des Skeletts, die in ihrer Ausprägung von der malignen zur benignen Form schwächer und später manifest werden, gibt es eine Reihe zusätzlicher Symptome, die für die einzelnen Formen typisch sind. (LJ= Lebensjahr)

**Generelle klinische Manifestationen** Osteosklerose, Verkleinerung des Markraums

**Spezielle Kennzeichen der einzelnen Formen**

Erkrankung	Manifestationsalter	Vererbungsmodus	Charakteristische Symptome
Infantil maligne Osteopetrose (ARO)	1. LJ	rezessiv/ <i>TCIRG1</i> <i>CLCN7</i> <i>GL</i>	- Kleinwuchs - Frakturen - Hypokalzämie - Extramedulläre Blutbildung - Kompression von Hirnnerven - Stark eingeschränkte Lebenserwartung
Intermediäre Osteopetrose (IARO)	1-2. LJ	rezessiv/ <i>CLCN7</i>	- Kleinwuchs - Frakturen - Hypokalzämie - Extramedulläre Blutbildung - Kompression von Hirnnerven
Intermediäre Osteopetrose mit tubulärer Azidose	1-2. LJ	rezessiv/ <i>CA2</i>	- Kleinwuchs - Frakturen - Hypokalzämie - Extramedulläre Blutbildung - Kompression von Hirnnerven - Zerebrale Kalzifizierungen - Mentale Retardierung - Renale tubuläre Azidose
Pyknodysostose	1-3. LJ	rezessiv/ <i>CTSK</i>	- Kleinwuchs - Frakturen - Hypoplasie/Osteolyse der distalen Phalangen - Dysplasie der Claviculae - Hypodontie
Benigne Osteopetrose Typ II (ADOII / Albers-Schönberg)	10.-40. LJ	dominant/ <i>CLCN7</i>	- Frakturen - Sandwich-Wirbel - Skoliose - Arthritis des Hüftgelenks - Osteomyelitis
Benigne Osteopetrose Typ I (ADOI)	10.-40. LJ	dominant/ <i>LRP5</i>	- Starke Sklerose der Schädelbasis - Hyperostose der Mandibula

ne). Diese charakteristische Struktur besitzt eine Schlüsselfunktion für die Resorption, denn die Freisetzung der Kalziumionen aus dem Hydroxylapatit des Knochens erfordert die Sekretion großer Mengen Säure. Das gleiche gilt für den Abbau von Matrixproteinen, vor allem Kollagen, durch die in die Resorptionslakune ausgeschütteten sauren Proteasen (v.a. Cathepsin K) (Teitelbaum, 2003). Die durch die Resorption entstehenden Abbauprodukte werden durch Transzytose von der Resorptionslakune in den Extrazellulärraum befördert. Unter diesen Abbauprodukten befinden sich Substanzen (z.B. Tgf $\beta$ ), die Osteoblasten anlocken und sie dazu bringen, die Resorption durch Bildung von Osteoprotegerin zu stoppen und nach der Apoptose des Osteoklasten mit der Synthese neuer Knochenmatrix zu beginnen und so die zuvor resorbierte Knochensubstanz zu ersetzen. Die vorhergehende Resorption durch Osteoklasten ist also eine Vorausset-

zung für die Neubildung von Knochensubstanz innerhalb des Remodelling-Zyklus.

Die Osteopetrose (Marmorknochen-Krankheit) und verwandte erbliche Erkrankungen sind durch eine pathologisch erhöhte Knochendichte gekennzeichnet, die – bis auf wenige Ausnahmen – auf eine gestörte Funktion der Osteoklasten zurückzuführen ist (Tab. 1). Aus den obigen Ausführungen folgt, dass bei gestörter Aktivität der Osteoklasten das Remodelling aufgehoben oder verlangsamt ist. Hieraus erklärt sich die bei Erkrankungen dieses Formenkreises herabgesetzte Stabilität der Knochen trotz hoher Knochendichte.

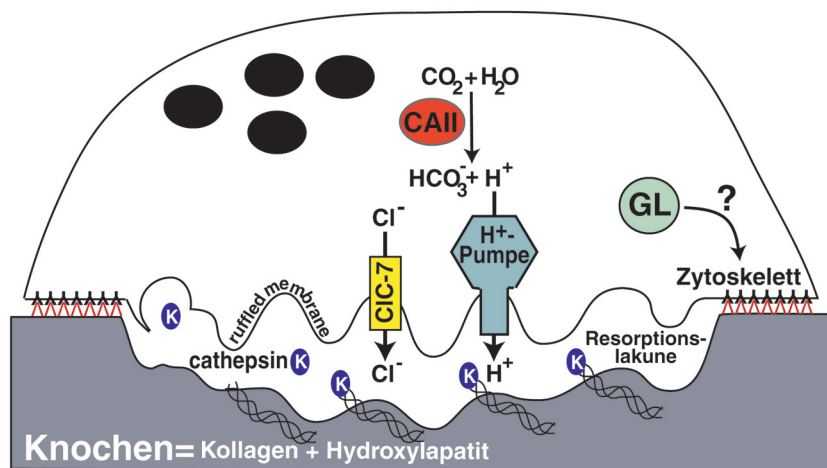
#### Pyknodysostose

Die Pyknodysostose wird rezessiv vererbt und zeichnet sich durch verkürzte und sklerosierte Röhrenknochen, sowie eine akroosteolytische Dysplasie der distalen Phalangen aus.

Pathologische Frakturen sind häufig. Als Ursache konnten Mutationen im Gen für Cathepsin K (*CTSK*) identifiziert werden, das einen Großteil der von Osteoklasten in die Resorptionslakune sezernierten sauren Proteasen ausmacht (Abb. 1) (Gelb, 1996). Die bekannten Mutationen führen alle zu einem Funktionsverlust. Der Phänotyp eines Cathepsin K-defizienten Mausmodells entspricht nicht völlig der menschlichen Erkrankung, da Akroosteolyse der Phalangen und Kleinwuchs fehlen (Saftig, 1998). In vitro ist die Resorptionsleistung der Osteoklasten der Mutante reduziert und die Resorptionslakunen enthalten große Mengen unverdauter Kollagenfibrillen, was die zentrale Rolle von Cathepsin K beim Abbau der Knochenmatrix illustriert. Erst durch die Aktivität von Cathepsin K wird die helikal gewundene Kollagenfibrille für andere vom Osteoklasten gebildete Proteasen, vor allem Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9), zugänglich.

#### Die verschiedenen Formen der Osteopetrose

Der Pyknodysostose ähnlich ist die Osteopetrose, auch Marmorknochen-Krankheit genannt, die sich in drei Hauptformen unterteilen lässt (Tab. 1). Die autosomal rezessive Osteopetrose (ARO), auch infantil maligne Osteopetrose genannt, ist die schwerste Form und manifestiert sich bereits in den ersten Lebensmonaten. Die verkürzten Röhrenknochen sind spröde und besitzen weder eine Markhöhle noch eine regelrechte Corticalis. Daraus resultieren extramedulläre Blutbildung, Hepatosplenomegalie und häu-



**Abb 1 Funktionsweise der bei der ARO mutierten Genprodukte in Osteoklasten**

Die Darstellung zeigt einen Osteoklast mit mehreren Zellkernen, der Knochen resorbiert. Hierfür wird Cathepsin K in die Resorptionslücke ausgeschüttet, die zugleich durch die Aktivität der Protonenpumpe der Ruffled Membrane im Zusammenspiel mit dem Chloridkanal CIC-7 angesäuert wird. Die hierfür benötigten Protonen stellt die Carboanhydrase bereit. Das Grey-lethal Genprodukt (GL) ist vermutlich an der Organisation des Zytoskeletts beteiligt, welches sich von den Anheftungsstellen der Zelle an die Knochenoberfläche ausgehend ausbildet.

CAII= Carboanhydrase Typ II  
 CIC-7= Chloridkanal  
 H<sup>+</sup>-ATPase= Protonenpumpe  
 GL= Grey-lethal Genprodukt  
 K = Cathepsin K

fige Frakturen. Durch die osteopetrotische Verengung der Foramina der Schädelbasis kommt es zur Kompression von Hirnnerven, was zu Erblindung, Taubheit und Fazialislähmung führen kann. Viele Patienten sterben innerhalb der ersten Lebensjahre, wenn bei ihnen nicht als einzige derzeit mögliche Therapie eine Knochenmarktransplantation durchgeführt wird (Gerritsen, 1994). Der parallele Artikel von Schulz et al. geht detailliert auf die verschiedenen Strategien bei der Therapie der ARO ein. Eine intermediäre rezessive Variante der Osteopetrose mit späterem Beginn ist mit renaler tubulärer Azidose und zerebralen Verkalkungen, sowie mentaler Retardierung verbunden (Sly, 1983). Es sind weitere intermediäre Formen ohne tubuläre Azidose bekannt, die rezessiv oder dominant vererbt sein können. Sie sind oft nur schwer von der autosomal dominanten Osteopetrose (ADO) zu unterscheiden, die erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter manifest wird (Bollerslev, 1993). Das markanteste röntgenologische Kennzeichen der dominanten Osteopetrose Typ II (ADOII; Albers-Schönberg Erkrankung) sind die sogenannten Sandwich-Wirbel, während eine starke Sklerosierung der Schädelbasis für den Typ I charakteristisch ist (ADOI). Das Längenwachstum der Knochen ist bei der ADO generell nicht beeinträchtigt.

#### CAII

Die molekulare Ursache der mildereren rezessiven Variante, bei der eine renale tubuläre Azidose auftritt, sind Mu-

tationen in der Carboanhydrase Typ II (CAII), die im Zytoplasma der Osteoklasten aus Kohlendioxid und Wasser Protonen und Bikarbonat erzeugt (Abb.1) (Sly, Hewett-Emmett et al., 1983). Die so erzeugten Protonen werden von der Protonenpumpe der Ruffled Membrane in die Resorptionslücke befördert, um dort den für den Abbau der Knochenmatrix nötigen pH-Wert zu erzeugen. In den Säure sezernierenden Schaltzellen des Sammelrohrs der Niere werden auf analoge Weise überschüssige Säureäquivalente aus dem Körper entfernt, um den pH-Wert zu regulieren. Hierdurch wird die Symptom-Kombination aus renaler tubulärer Azidose und Osteopetrose erklärlich.

#### TCIRG1

Protonenpumpen sind große Proteinkomplexe aus vielen Untereinheiten, die unter ATP-Verbrauch Protonen über biologische Membranen transportieren. Man findet sie in verschiedenen zellulären Kompartimenten, deren Funktion vom pH-Wert abhängig ist. Eine in der Ruffled Membrane der Osteoklasten exprimierte Isoform (*Atp6i*) einer Untereinheit der Protonenpumpe, die den ganzen Proteinkomplex in der Membran verankert, wurde in der Maus durch genetische Manipulation ausgeschaltet (Abb. 1). Die resultierenden Knockout-Tiere zeigen eine schwere, unmittelbar nach der Geburt beginnende Osteopetrose, jedoch keine renale tubuläre Azidose (Li, 1999). Wie bei der humanen Osteopetrose sind Osteoklasten auf der Oberfläche der Knochen dieser Tiere zahlreich vorhanden, aber auf Grund

der unzureichenden Ansäuerung der Resorptionslücke nicht fähig, Knochen zu resorbieren. Auf Grund der großen Ähnlichkeit des Phänotyps mit der infantil malignen Osteopetrose des Menschen wurden in einem Kandidatengen-Ansatz im humanen Ortholog *ATP6I (TCIRG1)* in etwa 50% der Fälle Mutationen gefunden (Frattini, 2000; Kornak, 2000). Mutationen in *ATP6I (TCIRG1)* sind die häufigste Ursache für ARO in den verschiedensten Populationen. Es handelt sich meist um Nonsense-Mutationen, die zu einer Trunkation des Proteins führen, gefolgt von Splice Site- und Missense-Mutationen. Da eine Variante des Proteins auch von Lymphozyten gebildet wird, kann der Nachweis des Proteins in Lysaten von weißen Blutzellen die molekulare Diagnostik ergänzen. Meistens scheint es zu einem kompletten Verlust des Proteins durch die Mutationen zu kommen.

#### GL

Erst kürzlich konnte die genetische Veränderung bei der osteopetrotischen Mausmutante grey-lethal (*gl*) aufgeklärt werden. Das betroffene Gen kodiert ein unbekanntes Protein mit einem transmembranären Segment, das sowohl in Osteoklasten als auch in Osteoblasten exprimiert wird (Chalhoub, 2003). Die Osteoklasten der *gl* Maus weisen ein abnormes Zytoskelett und eine gestörte Resorption auf, weshalb eine Rolle von *gl* beim Aufbau des Zytoskeletts angenommen wird (Abb. 1). Mutationen im humanen Ortholog *GL* sind nur in etwa einem von 30 Fällen der infantil malignen

Osteopetrose nachzuweisen (Chalhoub, Benachenhou et al., 2003).

### **CLCN7**

Die gentechnologische Ausschaltung des Gens für das Ionenkanal-Protein CIC-7 (*CLCN7*) in der Maus verursacht einen ganz ähnlichen Phänotyp wie das Fehlen der Protonenpumpe der Osteoklasten (Kornak, 2001). Ionenkanäle bilden selektive Poren in zellulären Membranen, deren Öffnungszustand durch verschiedene Faktoren reguliert werden kann. CIC-7 gehört zur Familie der spannungsgesteuerten CLC-Chloridkanäle (Jentsch, 1999). Der bekannteste Vertreter der CLC-Proteinfamilie ist CIC-1, dessen Ausfall zur Muskelsteifigkeit (Myotonie) führt. In aktiven Osteoklasten wurde CIC-7 in der Ruffled Membrane nachgewiesen, was auf ein funktionelles Zusammenspiel mit der Protonenpumpe hinweist (Abb 1). In der Tat konnte *in vitro* gezeigt werden, dass CIC-7 defiziente Osteoklasten nicht in der Lage waren, saure Resorptionslakunen zu bilden. Anscheinend ist CIC-7 dazu da, parallel zu den von der Protonenpumpe transportierten Protonen Chloridionen zu befördern, damit insgesamt elektroneutral Salzsäure sezerniert wird. Würden über die Ruffled Membrane lediglich Protonen transportiert, käme es zu einer positiven Aufladung der Resorptionslakune und zu einem baldigen Erliegen des Ansäuerungsprozesses.

In ca. 15% der Fälle von ARO konnten Mutationen in *CLCN7* identifiziert werden. In der Mehrzahl handelt es sich um Missense-, seltener um Nonsense-Mutationen. Die Kombination von einer Missense- und einer Nonsense-Mutation bei einem compound-heterozygoten Fall führte zum kompletten Verlust des Proteins. Angesichts der Ähnlichkeit der Erkrankung zum Phänotyp des CIC-7 defizienten Mausmodells ist generell von einem vollständigen Funktionsverlust des Chloridkanals auszugehen. Die limitierte Zahl von ARO Patienten mit CIC-7 Mutationen erlaubt derzeit keine Rückschlüsse auf die Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp. Auch gibt es keinen spezifischen Be-

reich des Proteins, auf den sich die Mutationen konzentrieren.

Andere Missense-Mutationen in CIC-7 führen nicht zu der schweren rezessiven, sondern zu der mildereren dominanten Osteopetrose Typ Albers-Schönberg (ADOII), die erst im späten Jugendalter beginnt und statt innerhalb von Monaten oder wenigen Jahren über Jahrzehnte hinweg progredient ist (Cleiren, 2001). Im Gegensatz zu den rezessiven Formen sind die Betroffenen von normaler Körpergröße, d.h. die Resorptionsleistung ist für die Umbauprozesse während des Wachstums ausreichend, nicht aber für das spätere Remodelling. Die dominanten Mutationen in CIC-7 setzen anscheinend die Osteoklastenaktivität lediglich herab, während sie durch die rezessiven Mutationen gänzlich blockiert wird. Obwohl wie bei der ARO die Mutationen über das ganze Protein verstreut sind, gibt es eine auffällige Häufung im C-terminalen Bereich, der zwei CBS-Domänen enthält. Während CBS-Domänen generell für Protein-Protein-Interaktionen verantwortlich sind, ist ihre Bedeutung für die Funktion des Chloridkanals CIC-7 nicht gut verstanden. Die dreidimensionale Struktur der CLC-Kanäle wurde anhand eines prokaryotischen Orthologs aufgeklärt, dessen C-Terminus keine CBS-Domänen enthält. Es wird jedoch vermutet, dass sie eine Rolle beim Öffnen und Schließen des Kanals spielen, was bedeuten würde, dass durch ADOII Mutationen in diesem Bereich die elektrophysiologische Funktion des Kanals modifiziert wird. Da CLC-Kanäle Dimere sind, kann die mutierte Kanal-Untereinheit einen dominant-negativen Effekt auf die andere Untereinheit des Dimers ausüben, so dass die Chlorid-Leitfähigkeit maximal auf 25% reduziert ist, während sie durch ARO-Mutationen durch den Verlust des Proteins vollends zerstört wird. Dies wird übrigens der Grund sein, weshalb Mutationen in *TCIRG1* ausschließlich die rezessive Form der Osteopetrose verursachen: Die von diesem Gen kodierte  $\alpha$ -Untereinheit ist pro Protonenpumpen-Komplex nur einfach vorhanden.

### **LRP5**

Mutationen im Gen *LRP5* (Lipoprotein Receptor Related Protein 5) wurden zuerst im Zusammenhang mit dem rezessiven Osteoporose-Pseudogliom Syndrom entdeckt (Gong, 2001). Fehlende Rückbildung von embryonalen Gefäßen im Augenhintergrund führen bei dieser Erkrankung leicht zur Verwechslung mit einem Retinoblastom. Die Betroffenen leiden unter verringerter Knochendichte, häufigen Frakturen und Verbiegungen der Röhrenknochen. Der genetische Hintergrund sind loss-of-function Mutationen in *LRP5*, welches als Co-Rezeptor für Proteine der Wnt-Familie fungiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Differenzierung der Osteoklasten durch den Wnt-Signalweg stimuliert wird. Im Gegensatz dazu führen andere Mutationen zur dominanten Osteopetrose Typ I (ADOI), die vor allem durch eine Sklerosierung der Schädelbasis gekennzeichnet ist (Van Wesenbeeck, 2003). Für die eine der ADOI ähnelnde Normvariante mit erhöhter Knochenmasse zu Grunde liegende Mutation wurde dargelegt, dass sie die Hemmung von *LRP5* durch das Protein Dickkopf (*dkk*) vermindert (Little, 2002). Die Osteoblasten sind daher überaktiv. Die ADOI ist die einzige Form der Osteopetrose, die nicht primär durch einen Osteoklastendefekt verursacht wird.

### **Literatur**

Bollerslev and Mosekilde (1993). Autosomal dominant osteopetrosis. *Clin Orthop*(294): 45-51.

Chalhoub (2003). Grey-lethal mutation induces severe malignant autosomal recessive osteopetrosis in mouse and human

The mouse osteopetrotic grey-lethal mutation induces a defect in osteoclast maturation/function. *Nat Med* 9(4): 399-406.

Cleiren (2001). Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the *CLCN7* chloride channel gene. *Hum Mol Genet* 10(25): 2861-2867.

Frattini (2000). Defects in *TCIRG1* subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 25(3): 343-6.

Gelb (1996). Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 273(5279): 1236-8.

Gerritsen (1994). Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 93(2): 247-53.

Gong (2001). LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107(4): 513-23.

Jentsch (1999). The CLC chloride channel family. *Pflugers Arch* 437(6): 783-795.

Kornak (2001). Loss of the CIC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 104(2): 205-15.

Kornak (2000). Mutations in the  $\alpha 3$  subunit of the vacuolar H<sup>(+)</sup>-ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 9(13): 2059-63.

Li (1999). Atp6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. *Nat Genet* 23(4): 447-51.

Little (2002). A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 70(1): 11-9.

Saftig (1998). Impaired osteoclastic bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin-K-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(23): 13453-8.

Sly (1983). Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80(9): 2752-6.

Teitelbaum and Ross (2003). Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 4(8): 638-49.

Van Wesenbeeck (2003). Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* 72(3): 763-71.

#### Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Uwe Kornak  
Forschergruppe Development and Disease  
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik  
Innestr. 73  
14195 Berlin  
Tel. +49 30 8413 1643  
Fax +49 30 8413 1385  
kornak@molgen.mpg.de

Institut für Medizinische Genetik  
Charité, Campus Virchow  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Tel. +49 30 450569 132

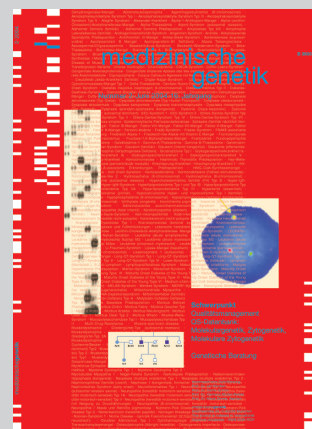
# medizinischegenetik

## 2 · 2004

### Vorankündigung

**Printversion  
der Verzeichnisse  
aus dem Bereich  
Qualitätssicherung**

**Molekulargenetik  
Zytogenetik  
Molekulare Zytogenetik  
Genetische Beratung**



Kontrollieren Sie bitte Ihre  
Einträge in den Listen auf  
den Internetseiten des BVDH



**Formulare zur Änderung  
finden Sie unter**

**www.bvdh.de**

Redaktionsschluss: 30.3.2004