

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů



Lucia Kováčová

Genetické aspekty osteogenesis imperfecta

Genetic aspects of osteogenesis imperfecta

Bakalářská práce

Vedoucí práce: prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

Praha, 2025

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze,

Podpis

Ďakujem prof. MUDr. Ondřejovi Šedovi, Ph.D. za odbornosť, podporu a ochotu pri vedení tejto práce a za poskytnutie zdrojov literatúry, ktoré mi pomohli porozumieť vybranej téme.

Ďakujem svojej rodine a kamarátom za podporu pri písaní tejto práce.

Abstrakt

Táto bakalárska práca je literárnou rešeršou odborných článkov zaoberajúcich sa dedičným ochorením Osteogenesis imperfecta (prezývaným aj choroba krehkých kostí) so zameraním sa na genetické aspekty tohto ochorenia. Jedná sa o ochorenie súvisiace s kolagénom typu I a spôsobujúce u pacientov početné zlomeniny od narodenia, nízku hustotu kostí, rastový deficit, rôzne sluchové, dentálne a výnimočne aj dýchacie a cievne problémy. V posledných rokoch bolo objavených množstvo mutácií génov, ktoré sú spojené s OI fenotypom, a výskum v tejto oblasti ďalej pokračuje. Jedná sa o gény, ktoré priamo kódujú reťazce kolagénu I (*COL1A1* alebo *COL1A2*), alebo gény, ktorých produkty ovplyvňujú správnu post-translačnú modifikáciu, zbaľovanie, transport a sekréciu kolagénu I, prípadne samotnú kostnú mineralizáciu a diferenciáciu osteoblastov. Aktuálne je známych 23 typov OI, každý s inou molekulárnou a genetickou príčinou alebo rozdielnym fenotypovým prejavom. V práci sú zmienené aj diagnostické metódy využívané v klinickej praxi a spôsoby managementu symptómov pacientov s OI, nakoľko v súčasnosti kauzálna liečba neexistuje.

Kľúčové slová: osteogenesis imperfecta, kolagén typu I, mutácia, zlomeniny, kostná hmota, osteoblasty

Abstract

This bachelor thesis is a literature review of scientific articles dealing with the hereditary disease Osteogenesis imperfecta (also known as the brittle-bone disease) focusing on genetic aspects of this condition. It is a disease associated with type I collagen that causes patients to experience frequent fractures from birth, low bone density, growth deficiency, as well as various hearing, dental and in some cases respiratory and vascular problems. In recent years, numerous mutations in genes associated with OI phenotype have been discovered and research in this area continues. These include genes that directly code for chains of the type I collagen (*COL1A1* and *COL1A2*) or genes whose products influence the proper post-translational modification, folding, transport or secretion of type I collagen or even bone mineralization and osteoblast differentiation. Currently, 23 types of OI are known, each with a different molecular and genetic cause or a different phenotypic manifestation. The thesis also mentions diagnostic methods used in clinical practice and ways to manage the symptoms of patients with OI, as there is currently no causal treatment available.

Key words: osteogenesis imperfecta, type I collagen, mutation, fractures, bone matrix, osteoblasts

Obsah

Zoznam skratiek.....	7
1. Úvod.....	9
2. Diagnostika OI.....	10
3. Klasifikácia typov OI.....	11
4. Genetické aspekty OI.....	14
4.1. Mutácia v génoch súvisiacich so štruktúrou kolagénu.....	14
4.1.1. Mutácia génov <i>COL1A1</i> a <i>COL1A2</i>	15
4.2. Mutácia v génoch súvisiacich s mineralizáciou kostí.....	17
4.2.1. Mutácia génu <i>IFITM5</i>	17
4.2.2. Mutácia génu <i>SERPINF1</i>	18
4.2.3. Atypická OI typu VI, iná mutácia <i>IFITM5</i>	19
4.3. Mutácia génov súvisiacich s post-translačnou modifikáciou kolagénu.....	20
4.3.1. Mutácia génu <i>CRTAP</i>	20
4.3.2. Mutácia génu <i>P3H1</i>	21
4.3.3. Absencia kolagénových šaperónov.....	22
4.4. Mutácia génov súvisiacich so skladaním a zosieťovaním kolagénu.....	23
4.4.1. Mutácia génu <i>SERPINH1</i>	24
4.4.2. Mutácia génu <i>FKBP10</i>	24
4.4.3. Mutácia génu <i>KDEL2</i>	25
4.5. Mutácia génov súvisiacich s funkciou a diferenciáciou osteoblastov.....	26
4.5.1. Mutácia génu <i>SP7</i>	26
4.5.2. Mutácia génu <i>TMEM38B</i>	27
4.5.3. Mutácia génu <i>WNT1</i>	27
4.5.4. Mutácia génov <i>CREB3L1</i> a <i>MBTPS2</i>	28
4.5.5. Mutácia génu <i>SPARC</i>	28
5. Management OI.....	29
6. Záver.....	30
7. Prehľad literatúry.....	31

Zoznam skratiek

5'UTR = 5' nekódujúca oblasť

AD = autozomálne dominantná

ADAMTS2 = disintegrín a metaloproteináza s trombospondínovými motívmi 2

AR = autozomálne recesívna

BMP1 = kostný morfogenický proteín 1

BRIL = proteín podobný induktoru remodelácie kostí

Ca²⁺ = dvojmocný kation vápnika

CCDC134 = coiled-coil doménový proteín 134

COL1A1 = gén kódujúci reťazec α 1(I) kolagénu I

COL1A2 = gén kódujúci reťazec α 2(II) kolagénu I

CREB3L1 = proteín viažuci cAMP-odpovedajúci element 3 podobný 1

CRTAP = proteín asociovaný s transportom kolagénu

CyPB = cyklofilín B

Cys = cysteín

DNA = deoxyribonukleová kyselina

ER = endoplazmatické retikulum

Fe²⁺ = dvojmocný kation železa

FAM46A = rodina s podobnosťou v sekvencii 46, člen A

FKBP10 = FK506-viažuci proteín 10

FKBP65 = FK506-viažuci proteín 65

Gly = glycín

His = histidín

HSP47 = heat-shock proteín 47

IFITM5 = interferónom indukovaný transmembránový proteín 5

KDEL2 = receptor pre udržiavanie proteínov v ER KDEL 2

LH1 = lyzyl-hydroxyláza 1

LRP5 = receptor s nízkou hustotou lipoproteínov, 5

Lys = lyzín

MBTPS2 = peptidáza transkripčného faktora viazaná na membránu, miesto 2

MESD = kandidát pre vývoj mezodermu 1

mRNA = messengerová ribonukleová kyselina

OASIS = transkripčný faktor OASIS (onkodevelopný antigénový povrchový proteín podobný imunoglobulínu)

OI = Osteogenesis imperfecta

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man

OSTERIX = transkripčný faktor pre vývoj kostí

P3H1 = prolyl-3-hydroxyláza 1

P4H1 = prolyl-4-hydroxyláza 1

PDI = proteín-disulfid izomeráza

PEDF = faktor odvodený z pigmentového epitelu

Pro = prolín

RIP = regulovaná intramembránová proteolýza

S2P = proteáza miesta 2

SERPINF1 = serpín rodiny F, člen 1

SERPINH1 = serpín rodiny H, člen 1

SP7 = proteín špecificity 7

SPARC = sekretovaný proteín kyslý a bohatý na cysteín

TMEM38B = transmembránový proteín 38B

TRIC-B = trimérny intracelulárny kationový kanál B

WNT1 = wingless-integrovaný proteín 1

1. Úvod

Osteogenesis imperfecta (OI), nazývaná aj ako choroba krehkých kostí, je genetická dedičná choroba so širokou škálou fenotypových znakov. Medzi najčastejšie klinické prejavy patria vysoký počet zlomenín a kostných deformít, nízka hustota kostí, nízky vzrast, modré zafarbenie očných sklér, strata sluchu a dentálne problémy (napr. dentinogenesis imperfecta). Závažnosť symptómov sa líši od miernej po ťažké až prenatálne letálne formy. Incidencia OI u novorodencov je 1:15 000-20 000 živých pôrodov.

Väčšina prípadov OI je spôsobená defektom génov *COL1A1* a *COL1A2* kódujúcich reťazce $\alpha 1(I)$ a $\alpha 2(II)$ kolagénu I. Vzácne však OI fenotyp súvisí s mutáciou iných génov, ktorých produkty interagujú s kolagénom I a zabezpečujú jeho správnu post-translačnú modifikáciu, zbalenie, zosieťovanie, vnútrobunkový transport a sekréciu do extracelulárneho priestoru, alebo prispievajú k správnej diferenciácii kostných osteoblastov (Jovanovic & Marini, 2024).

Medzi hlavné ciele tejto bakalárskej práce patrí opísať možnosti diagnostiky OI aktuálne využívaných v klinickej praxi, popísať genetické aspekty tohto ochorenia so zameraním sa na konkrétne gény, ktorých mutácie sú spájané s OI fenotypom, a poukázať na genotypovo-fenotypové korelácie na príklade konkrétnych typov OI, ako aj opísať súčasné spôsoby managementu klinických príznakov pacientov s OI.

2. Diagnostika OI

Diagnostika OI je založená na fyzikálnom vyšetrení, zahŕňajúcom röntgenové snímky skeletu a denzitometrické vyšetrenia, v kombinácii s osobnou aj rodinnou anamnézou. Najvýraznejším klinickým prejavom OI sú početné zlomeniny vyskytujúce sa od detstva. Niektoré typy OI sa prejavujú aj prenatálnymi zlomeninami (Marlowe et al., 2002).

Biochemické testy analyzujú zmeny štruktúry a produkcie kolagénu I. Využívajú metódu kultivácie fibroblastov a analyzujú produkovaný kolagén. Zameriavajú sa predovšetkým na množstvo sekretovaného kolagénu I a jeho kvalitu. Laboratórne biochemické testy však nie sú kľúčové pre diagnostiku OI (Wenstrup et al., 1990).

Molekulárne diagnostické testy sa zameriavajú na analýzu génov, ktorých strata funkcie je asociovaná s fenotypom OI. OI je vo viac ako 90% prípadov spôsobená mutáciou a stratou funkcie génov *COL1A1* a *COL1A2* kódujúcich pro α 1(I) a pro α 2(II) reťazce prokolagénu typu I.

Zvyšné prípady OI sú asociované s mutáciami v génoch kódujúcich proteíny účastniacich sa post-translačnej modifikácie alebo správneho zbaľovania kolagénu I. Snahou molekulárneho genetického testovania je odhaliť mutácie a patogénne zmeny génov, ktoré sú asociované s OI fenotypom (Körkkö et al., 1998). Nájdenie genetickej príčiny konkrétnej formy OI je dôležité pre prenatálnu diagnostiku a určenie rizika v konkrétnej rodine (Marlowe et al., 2002).

3. Klasifikácia typov OI

Prvá klasifikácia jednotlivých typov OI na základe fenotypových prejavov bola predstavená v roku 1979 a delila prípady OI do 4 skupín. Prvú skupinu tvorilo najväčšie množstvo pacientov a táto autozomálne dominantná forma sa okrem zlomenín vyznačovala výraznými modrými sklérami. Druhú skupinu tvorili prípady novorodencov s neonatálnymi zlomeninami a autozomálne recesívnou dedičnosťou. Tretia skupina sa vyznačovala deformitou končatín a chrbtice, menej sfarbenými sklérami s pravdepodobne aj dominantnou, aj recesívnou dedičnosťou. Pacienti štvrtej skupiny mali normálne skléry, ale okrem zlomenín aj rôzne deformity dlhých kostí, podmienené autozomálne dominantným genotypom (Sillence et al., 1979).

Objav nových génov asociovaných s OI rozšíril poznatky o biologických dráhach patogenézy tohto ochorenia a umožnil vytvoriť presnejší klasifikačný systém jednotlivých typov OI zhrnutý v tabuľke 1 (Kang et al., 2017, Jovanovic & Marini, 2024).

OI typ	Dedičnosť	Gén	Proteín
Štruktúra kolagénu			
I	AD	<i>COL1A1</i>	Kolagén α1
II – IV	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Kolagén α1 alebo Kolagén α2
Mineralizácia kostí			
V	AD	<i>IFITM5</i>	BRIL
Atypická VI	AR	<i>IFITM5</i>	BRIL
VI	AR	<i>SERPINF1</i>	PEDF
Modifikácia kolagénu			
VII	AR	<i>CRTAP</i>	CRTAP
VIII	AR	<i>LEPRE1</i>	P3H1
IX	AR	<i>PPIB</i>	CyPB

Zbaľovanie a zosieťovanie kolagénu			
X	AR	<i>SERPINH1</i>	HSP47
XI	AR	<i>FKBP10</i>	FKBP65
XIII	AR	<i>BMP1</i>	BMP1
XXI	AR	<i>KDELR2</i>	KDEL receptor 2
Funkcia a diferenciácia osteoblastov			
XII	AR	<i>SP7</i>	SP7 (OSTERIX)
XIV	AR	<i>TMEM38B</i>	TRIC-B
XV	AD/AR	<i>WNT1</i>	WNT1
XVI	AR	<i>CREB3L1</i>	OASIS
XVII	AR	<i>SPARC</i>	SPARC (Osteonektín)
XVIII	XR	<i>MBTPS2</i>	S2P
Novo klasifikované OI typy			
XIX	AR	<i>TENT5A</i>	FAM46A
XX	AR	<i>MESD</i>	MESD
XXI	AR	<i>KDELR2</i>	KDEL receptor 2
XXII	AR	<i>CCDC134</i>	CCDC134
XXIII	AR	<i>PHLDB1</i>	PHLDB1

Tabuľka č. 1: Prehľad jednotlivých typov OI na základe defektných génov. Zároveň je pri každej forme uvedený jej typ dedičnosti (AR: autozomálne recesívna; AD: autozomálne dominantná; XR: X-viazaná recesívna), názov mutovaného génu a výsledného chybného proteínu (prevzaté z Jovanovic & Marini, 2024). Doplnené o novo klasifikovaný OI typ XXIII (OMIM 620 639) (Tuysuz et al., 2023).

Klinicky najčastejšie sa vyskytujúci fenotyp asociovaný s mutáciami v génoch pre kolagén I, *COL1A1* a *COL1A2*, sa vyskytuje pri OI type I – IV a vyznačuje sa autozomálne dominantnou dedičnosťou. (Marini, Forlino, et al., 2007).

Vzácnejší autozomálne recesívny fenotyp je spôsobený mutáciou v génoch, ktorých produkty interagujú s kolagénom. Typy V – IV vykazujú mutáciu v génoch *IFITM5* (interferónom indukovaný transmembránový proteín 5) a *SERPINF1* (serpín rodiny F, člen 1), ktorá sa vyznačuje narušenou mineralizáciou kostí. Mutáciou v génoch, ktoré sa podieľajú na post-translačnej modifikácii kolagénu, sa vyznačujú typy VII – IX. Typy X, XI, XIII a XXI sú spôsobené nesprávnym zbaľovaním a zosieťovaním kolagénu. (Marini et al., 2014)

4. Genetické aspekty OI

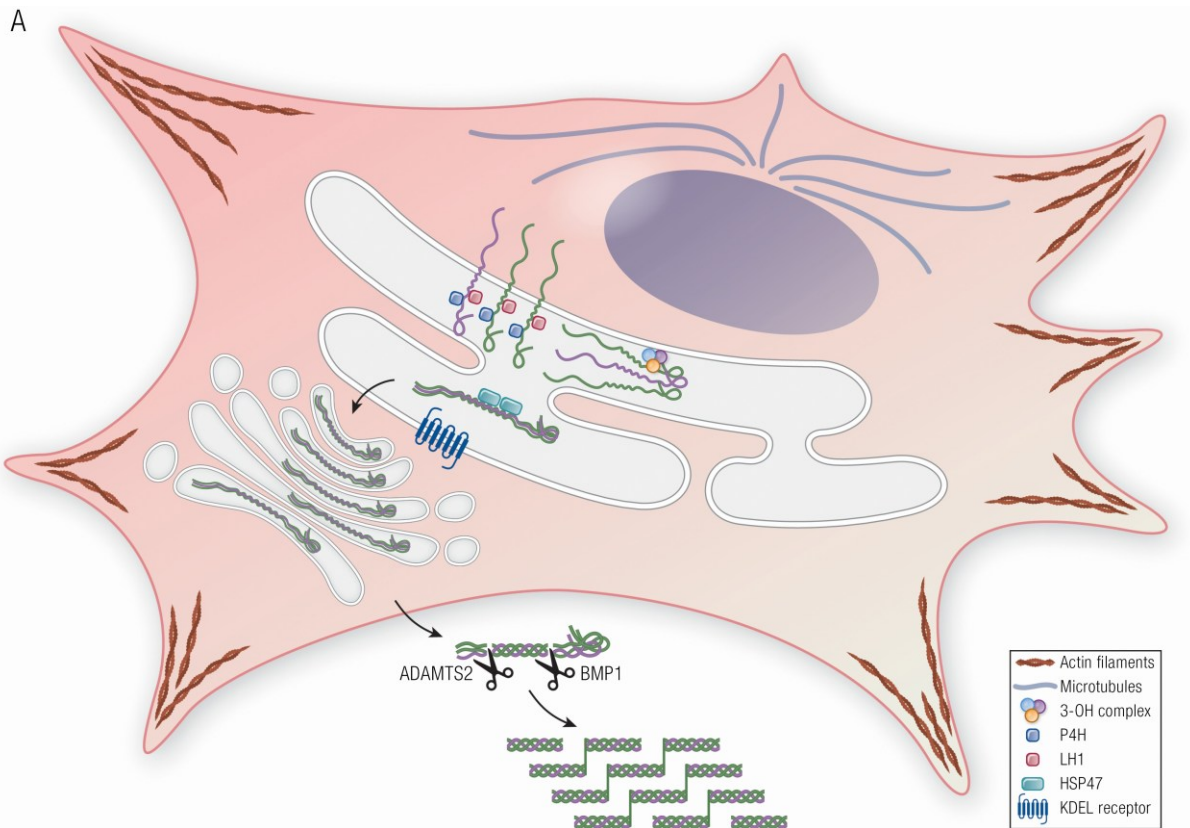
4.1. Mutácia v génoch súvisiacich so štruktúrou kolagénu

Kolagén typu I je najrozšírenejším kolagénom v ľudskom tele. Tvorí extracelulárnu matrix spojivových tkanív a prispieva k udržiavaniu ich integrity. Biosyntéza prokolagénu sa odohráva v kostných osteoblastoch. Prekursor kolagénu, prokolagén, sa skladá z dvoch pro α 1(I) reťazcov a jedného reťazca pro α 2(II), ktoré navzájom tvoria štruktúru trojitého helixu a sú kódované génmi *COL1A1* a *COL1A2*. Reťazce pro α 1(I) a pro α 2(II) pozostávajú z opakujúcich sa Gly-X-Y jednotiek. X a Y pozície tvoria väčšinou prolín alebo hydroxyprolín. Glycínové zvyšky sa nachádzajú v centre helikálnej štruktúry a opakujú sa na každej tretej pozícii. Slúžia ako opora trojitého helixu (Raghunath et al., 1994).

Vo vnútri ER fibroblastov dochádza k post-translačným modifikáciám prokolagénu, ako sú napr. hydroxylácia prolínu/lyzínu a glykozylácia hydroxylyzínu (Kao et al., 1979). Jednotlivé prokolagénové reťazce navzájom tvoria disulfidové mostíky (Bruckner & Eikenberry, 1984). Peptidyl-prolyl-cis-trans izomeráza katalyzuje zipsovitú reakciu formovania helixu, ktorá sa šíri od C-terminálnej domény smerom k N-koncu, a ovplyvňuje rýchlosť tejto reakcie (Fischer & Schmid, 1990).

Následne je prokolagén exocytózou sekretovaný do extracelulárnej matrix. C- a N-koncové propeptidy sú odštiepené peptidázami a vzniká kolagén, ako je znázornené na obrázku 1 (Goldberg & Sherr, 1973). Molekuly kolagénu sa samovoľne skladajú do

kolagénových fibríl. Dochádza k ich vzájomnému zosieťovaniu. Zakomponovávaním minerálov do kolagénových fibríl vzniká kostná hmota.



Obr.1: Schéma modifikácie a skladania prokolagénu vnútri fibroblastov, sekrécie do extracelulárnej matrix a tvorby kolagénových fibríl. Modifikáciu sprostredkujú enzýmy 3-OH komplex, P4H (prolyl-4 hydroxyláza) a LH1 (lyzyl-hydroxyláza 1). HSP47 (heat-shock proteín 47 alebo serpín rodiny H člen 1) je kolágenový šaperón. KDEL receptor slúži na transport prokolagénu z ER. Peptidázy ADAMTS2 (disintegrín a metaloproteináza s trombospondínovými motívmi 2) a BMP1 (kostný morfogenický proteín 1) odštiepujú koncové peptidy a vzniká kolagén. Actin filaments – aktínové mikrofilamenty. Microtubules – mikrotubuly, Prevzaté z Jovanovic et al., 2022.

4.1.1. Mutácia génov COL1A1 a COL1A2

Pacienti s OI typu I – IV trpia autozomálne dominantnou mutáciou v jednom z dvoch génov kódujúcich reťazce helixov, COL1A1 a COL1A2. Títo pacienti tvoria viac ako 90% všetkých prípadov OI (Willing et al., 1992). Zmeny v Gly-X-Y triplete, ako napr. substitúcia Gly za Cys, narúšajú trojhelikálnu štruktúru kolagénu. Dochádza k spomaleniu tvorby

helixu a k nadmerným post-translačným modifikáciám, ktoré zabraňujú správnej sekrécii kolagénu z buniek. Mutácie v génoch *COL1A1* a *COL11A2* spôsobujú zníženie množstva kolagénu v extracelulárnej matrix až o 50% (Pace et al., 2001).

Najčastejšou príčinou nefunkčných génov *COL1A1* a *COL11A2* sú frameshift mutácie narušujúce výsledné transkripty. Vyskytujú sa aj mutácie ovplyvňujúce zostrih mRNA ako je vynechanie exónov alebo aktivácia kryptických zostrihových miest (Marini et al., 2007). Závažnosť fenotypového prejavu závisí na polohe mutácie v rámci prokolagénových reťazcov (Witecka et al., 2008).

Typ I OI (OMIM 166200) je charakteristický zvýšenou fragilitou kostí bez ich deformácie, zníženou hustotou kostí, modrými sklérami, normálnym vzrastom a autozomálne dominantnou dedičnosťou. Osteoblasty postihnutých jedincov produkujú iba polovičné množstvo kolagénu typu I oproti zdravým jedincom (Willing et al., 1993).

Iné mutácie v *COL1A1* alebo *COL11A2* sú spojené s fenotypom OI typu II – IV. Typ II (OMIM 166210) je najzávažnejší a väčšinou smrteľný, typ III (OMIM 259420) sa vyznačuje deformáciami a zhoršujúcim sa priebehom počas života. Typ IV (OMIM 166220) je stredne závažná forma, títo jedinci majú zlomeniny v detstve, ktorých početnosť sa v dospievaní znižuje (Jovanovic & Marini, 2024).

4.2. Mutácia génov súvisiacich s mineralizáciou kostí

Do tejto kategórie patrí OI typu V s autozomálne dominantnou dedičnosťou, OI typu VI a atypická OI typu VI, ktoré sa dedia autozomálne recesívne.

4.2.1. Mutácia génu *IFITM5*

OI typu V (OMIM 610967) je v takmer všetkých prípadoch spôsobená mutáciou v 5'UTR génu *IFITM5* (interferónom indukovaný transmembránový proteín 5), ktorý kóduje proteín BRIL (proteín podobný induktoru remodelácie kostí). Proteín BRIL sa nachádza

v osteoblastoch, ktoré majú následne dôležitú úlohu v správnom formovaní kostí počas vývoja.

AD mutácia génu *IFITM5*, ktorou sa vyznačuje OI typu V, vytvára nový upstream štart kodón so silnejšou afinitou k translácii ako pôvodný štart kodón nemutovaného génu (Semler et al., 2012). Zahájenie translácie z odkrytého štart kodónu spôsobuje pridanie 5 aminokyselín navyše na N-koniec proteínu BRIL (Cho et al., 2012). Táto zmena ovplyvňuje jeho správnu funkciu v diferenciácii osteoblastov (Moffatt et al., 2008).



Obr. 2: Rádiografická snímka hyperplastického svalku v distálnej časti stehennej kosti, ktorý je typickým znakom OI typu V. Prevzaté zo Semler et al., 2012.

Kostné osteoblasty, na ktorých vývoji sa podieľal mutáciou zmenený proteín BRIL, sa odlišujú od normálne fungujúcich osteoblastov. Zasiiahnuté osteoblasty sa vyznačujú zvýšenou mineralizáciou a zníženou transkripciou génu *COL1A1* pre kolagén typu I. To

spôsobuje znížené množstvo kolagénu zabudovaného v kostnej matrix a vedie k špecifickému fenotypu OI typu V (Reich et al., 2015).

OI typu V je stredne závažná forma OI vyznačujúca sa podobne ako iné typy OI zníženou denzitou kostí a ich vyššou fragilitou. Pacienti majú obyčajne nižší vzrast, ale väčšinou sa nevyskytuje zafarbenie očných sklér ani zubov (Rauch et al., 2013).

Najnápadnejším fenotypovým znakom pacientov s OI typu V je tvorba hyperplastických svalkov (obrázok 2) na kostiach, hlavne pri zlomeninách a poraneniach kostí (Glorieux et al., 2000). Jedná sa o čiastočne mineralizovaný úsek kosti s narušenou organizáciou, ktorý sa často prejavuje bolestivým opuchom (Brenner et al., 1989).

4.2.2. Mutácia génu *SERPINF1*

Ďalší typ OI súvisiaci s nesprávnou mineralizáciou kostí je typ VI (OMIM 613982). Patrí medzi formy OI s autozomálne recesívnou dedičnosťou, ktoré tvoria minoritnú časť všetkých foriem (Becker et al., 2011). AR formy OI sa väčšinou týkajú mutácií génov účastniacich sa v post-translačných úpravách kolagénu. OI typu VI je výnimka, je spôsobená mutáciou génu *SERPINF1* (serpín rodiny F, člen 1) a stratou ním kódovaného proteínu PEDF (faktor odvodený z pigmentového epitelu). Súvisí s poruchou udržovania homeostázy kostí (Fratzl-Zelman et al., 2015).

Proteín PEDF má kolagén I viažuci motív (Hosomichi et al., 2005). V prípade správnej funkcie *SERPINF1* sa PEDF pripája ku kolagénu v miestach formovania kostí (Hosomichi et al., 2005). V týchto miestach pôsobí ako regulátor angiogenetickej aktivity (Dawson et al., 1999). V jeho neprítomnosti dochádza k narušeniu maturácie osteocytov a mineralizácie kostí (Fratzl-Zelman et al., 2015).

OI typu VI sa prejavuje zvýšenou lámavosťou kostí, nízkym vzrastom a hromadením nemineralizovanej kostnej hmoty (osteoidy). Skléry majú normálne sfarbenie (Glorieux et al., 2002).

4.2.3. Atypická OI typu VI, iná mutácia génu *IFITM5*

Atypická OI typu VI taktiež súvisí s poruchou metabolizmu mineralizácie kostí. Rovnako ako OI typu VI má AR dedičnosť a fenotypové prejavy podobného charakteru, ale s vážnejším priebehom (veľké množstvo zlomenín, nízky vzrast). Patrí medzi závažné formy OI (Lindsay et al., 2021).

Je spôsobená de novo mutáciou v géne *IFITM5*, ktorá je rozdielna ako mutácia súvisiaca s OI typom V. Narušená funkcia proteínu BRIL negatívne ovplyvňuje sekréciu proteínu PEDF a správnu diferenciáciu kostných osteoblastov (Farber et al., 2014).

4.3. Mutácia génov súvisiacich s post-translačnou modifikáciou kolagénu

Pre správne zloženie a stabilitu kolagénu je nevyhnutná správna post-translačná hydroxylácia prolínových a lyzínových zvyškov nascentného prokolagénu. Táto modifikácia prebieha pomocou hydroxyláz P4H1 (prolyl-4-hydroxyláza 1), P3H1 (prolyl-3-hydroxyláza 1) a LH1 (lyzyl-hydroxyláza 1) (Myllyharju & Kivirikko, 2004). Hydroxylázy môžu modifikovať len tie prolínové a lyzínové zvyšky, ktoré sa nachádzajú v ešte nezloženej, flexibilnej časti prokolagénového reťazca, teda pred jeho usporiadaním do helikálnej štruktúry (Marini, Cabral, et al., 2007).

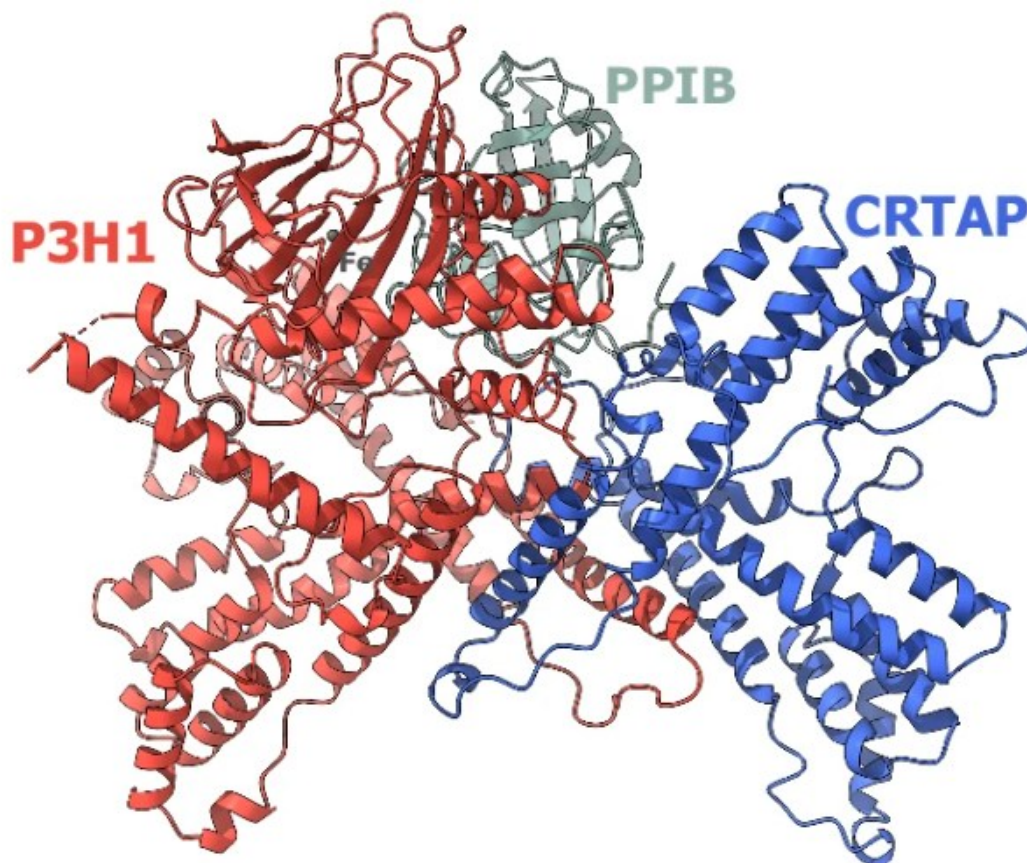
Enzýmy hydroxylujúce prokolagén sa nachádzajú v ER fibroblastov. Patria medzi 2-oxoglutarát dioxygenázy alostericky aktivované kationmi Fe^{2+} . P4H1, P3H1 a LH1 majú navzájom rovnakú konzervovanú sekvenciu rezíduí v ich aktívnom mieste. P4H1 katalyzuje vznik 4-hydroxyprolínu v sekvencii X-Pro-Gly. LH1 hydroxyluje lyzín v sekvencii kolagénu X-Lys-Gly. P3H1 interaguje špecificky s rozvoľneným kolagénom. Substrátová sekvencia pre P3H1 je Gly-Pro-4Hyp-Gly (Vranka et al., 2004). Kľúčovou pozíciou pre 3-hydroxyláciu v reťazci pro α 1(I) prokolagénu je Pro986 (Willaert et al., 2009).

P3H1 tvorí *in vivo* komplex s proteínom CRTAP (proteín asociovaný s transportom kolagénu) a cyklofilín B (obrázok 3). CRTAP a P3H1 v komplexe navzájom interagujú (Chang et al., 2010). P3H1/CRTAP/CyPB komplex má 3 aktivity: 3-hydroxylačnú, cis-trans-

izomerickú a šaperónovú aktivitu (van Dijk et al., 2009). CRTAP je nevyhnutný pre správnu 3-hydroxyláciu prokolagénového reťazca.

4.3.1. Strata funkcie génu *CRTAP*

Strata funkcie génu *CRTAP* je spôsobená frameshift mutáciou, ktorá vedie k degradácii mutovaného transkriptu. Výsledkom je defekt v produkcii osteoidov a mineralizácie kostnej hmoty. Znížené množstvo proteínu CRTAP je asociované s OI typu VII (OMIM 610682), úplná absencia tohto proteínu je spojená so závažnejšími fenotypovými prejavmi (Morello et al., 2006).



Obr.3: Štruktúrny model komplexu P3H1/CRTAP/CyPB. Prevzaté z Li et al., 2024.

OI typu VII je AR forma s unikátnymi fenotypovými znakmi v porovnaní s ostatnými formami (okrem OI typu VIII). Pacienti trpia mnohopočetnými zlomeninami, zníženou kostnou denzitou a objavuje sa aj coxa vara a rhizomélie (skrátene proximálnych častí končatín). Pri tomto type sa však neobjavuje dentinogenesis imperfecta, kožné, sluchové ani srdcové komplikácie a ani výrazné zafarbenie očných sklér (Ward et al., 2002).

4.3.2. Mutácia génu *P3H1*

Mutácie génu *P3H1* kódujúceho P3H1 vedú k fenotypovým prejavom OI typu VIII (OMIM 610915). Mutované transkripty väčšinou obsahujú predčasný terminačný kodón a sú degradované. Nefunkčný *P3H1* bráni 3-hydroxylácii prokolagénu a vedie k narušeniu stability kolagénového helixu.

OI typu VIII má ťažký klinický priebeh. Pacienti majú veľmi krehké kosti náchylné k zlomeninám a často trpia skoliózou, závažnými deformáciami a skrátčením dlhých kostí (Baldrige et al., 2008). Prekrývajúci sa fenotyp OI foriem VII a VIII je spôsobený vzájomnou stabilizáciou CRTAP a P3H1 v ER (Chang et al., 2010).

4.3.3. Absencia kolagénových šaperónov

Okrem svojej enzymatickej funkcie slúži P3H1 aj ako šaperón pre kolagén a sprostredkúva jeho interakcie s inými proteínmi (Homan et al., 2014). Proteíny HSP47 (heat-shock proteín 47 alebo serpín rodiny H, člen 1) a CyPB (cyklofilín B) sú asociované s reťazcami prokolagénu. HSP47 funguje ako šaperón pri translácii prokolagénu. CyPB je cis-trans-izomeráza pomáhajúca správne zbaleniu kolagénu. Na začiatku translácie bráni vzniku agregátov nascentných reťazcov kolagénu (Smith et al., 1995). Prítomnosť CyPB je nezávislá na prítomnosti CRTAP a P3H1 (van Dijk et al., 2009).

Absencia 3-hydroxylácie vedie k nadmernej 4-prolyl- a lyzyl-hydroxylácii prokolagénu spôsobenej dlhším trvaním skladania reťazcov do helikálnej štruktúry a dlhšou dobou aktivity P4H a LH. Rýchlosť skladania helixu je pravdepodobne limitovaná CyPB a jeho prolyl-cis-trans-izomerázovou aktivitou.

Absencia CyPB spôsobuje vznik vzácnej OI typu IX (OMIM 259440) (Barnes et al., 2010). Znížené množstvo CyPB nespôsobuje zníženie množstva CRTAP a P3H1 (Pyott et al., 2011).

4.4. Mutácia génov súvisiacich so skladaním a zosieťovaním kolagénu

Reťazce prokolagénu sú kotranslačne transportované do ER, kde prebieha tvorba disulfidových mostíkov. Tieto väzby sú nevyhnutné pre správne zloženie kolagénu do trojhelikálnej štruktúry. Tvorba helixu prebieha smerom od C-terminálnej domény. Následne dochádza k tvorbe kolagénových fibríl.

Pre správne zloženie prokolagénu vnútri bunky sú nevyhnutné šaperóny nachádzajúce sa v ER. Medzi nich patria proteíny PDI (proteín-disulfid izomeráza), P4H a HSP47 (Ishida et al., 2006).

HSP47 sa viaže špeciálne na kolagén, rozoznáva primárne kolagén vo forme trojitého helixu (Macdonald & Bächinger, 2001). Zabraňuje tvorbe kolagénových nerozpustných agregátov vo fibroblastoch (Widmer et al., 2012).

Fibrily vzniknuté bez účasti HSP47 sú abnormálne tenké, majú rozvetvenú štruktúru a sú náchylnejšie na degradáciu proteázami (obrázok 4). Dochádza k spomaleniu tvorby a sekrécie kolagénu a jeho akumulácii v ER fibroblastov (Ishida et al., 2006).



Obr.4: Snímka z elektrónového mikroskopu abnormálnych fibríl produkovaných fibroblastami bez HSP47. Prevzaté z Ishida et al., 2006.

Proteín FKBP65 (FK506-viažuci proteín) sa nachádza v ER fibroblastov a v procese biosyntézy prokolagénu zohráva úlohu šaperóna. Zvyšuje stabilitu prokolagénových reťazcov a spomaľuje proces tvorby kolagénových fibríl. Zároveň funguje ako enzým peptidyl-prolyl-cis-tans izomeráza. Katalyzuje cis-trans izomeráciu peptidovej väzby reťazcov kolagénu a urýchľuje vznik disulfidových mostíkov (Ishikawa et al., 2008).

Aktivita šaperónov HSP47 a FKBP65 je navzájom prepojená. Mutácia v *SERPINH1* má vplyv aj na lokalizáciu HSP47. Defektný HSP47 spôsobuje degradáciu FKBP65. Tieto proteíny navzájom kooperujú v procese vzniku prokolagénu (Duran et al., 2015).

4.4.1. Mutácia génu *SERPINH1*

Mutácia génu *SERPINH1* kódujúceho proteín HSP47 je spojená s fenotypom OI typu X (OMIM 613848). Ide o vzácnu AR formu so závažným a často smrteľným fenotypovým prejavom s ťažkými deformáciami. Frameshift mutácia *SERPINH1* spôsobuje vznik predčasného terminačného kodónu (Marshall et al., 2016). Mutovaný HSP47 je degradovaný v proteazóme. Absencia HSP47 spôsobuje, že vzniknuté fibrily sú abnormálne dlhé a tenké. Dochádza k spomaleniu sekrécie kolagénu I do

extracelulárneho priestoru. Post-translačná modifikácia kolagénových reťazcov nie je ovplyvnená. Nedochádza k zníženiu celkovej produkcie prokolagénu, sekretovaný kolagén I má však vyššiu senzitivitu k degradácii proteázami kvôli jeho narušenej trojhelikálnej konformácii (Christiansen et al., 2010).

4.4.2. Defekt génu *FKBP10*

Fenotyp OI typu XI (OMIM 610968) súvisí s mutáciou génu *FKBP10* a absenciou proteínu FKBP65. Typ XI sa prejavuje závažnými deformáciami a zlomeninami, prevažne hrudných stavcov. Absencia šaperónovej aktivity FKBP65 spôsobuje spomalenie sekrécie kolagénu I a tvorbu fibríl v extracelulárnej matrix. Dochádza k hromadeniu kolagénu vnútri fibroblastov (Alanay et al., 2010).

Kolagén I produkovaný fibroblastami bez FKBP65 je štandardne post-translačne modifikovaný. Mutácia *FKBP10* nenarušuje cis-trans izomeráciu, OI fenotyp súvisí s absenciou šaperónovej aktivity FKBP65 a jej vplyvom na zosieťovanie a sekréciu kolagénu I. Dôsledkom je, že kostná matrix je riedka a dezorganizovaná (Barnes et al., 2012).

4.4.3. Mutácia génu *KDEL2*

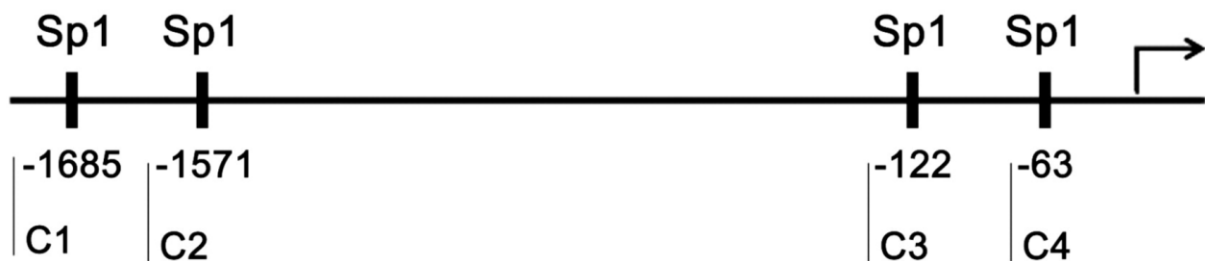
OI typu XXI (OMIM 619131) má charakteristický fenotyp súvisiaci s AR mutáciou *KDEL2* kódujúcim KDEL receptor 2 (receptor pre udržiavanie proteínov v ER KDEL 2). Medzi charakteristické znaky patria kostné deformácie a narušenie motoriky a reči (Efthymiou et al., 2021). KDEL slúži v ER k recyklácii proteínov retrográdne transportovaných z Golgiho aparátu (Capitani & Sallese, 2009). Jeho absencia spôsobuje zníženie množstva HSP47 a FKBP65 a následne aj zníženie množstva prokolagénu I. Bez väzby na KDEL2 nie je HSP47 schopný disociovať z molekúl kolagénu. Dôsledkom je narušenie fibrilárnych štruktúr a charakteristický OI fenotyp (van Dijk et al., 2020).

4.5. Mutácia génov súvisiacich s funkciou a diferenciáciou osteoblastov

4.5.1. Mutácia génu *SP7*

DNA-viažuci proteín OSTERIX (transkripčný faktor *SP7* pre vývoj kostí) funguje ako transkripčný faktor v procese diferenciácie osteoblastov, iniciuje ich vznik z prekursorov. Je nevyhnutný pre správne formovanie kostnej hmoty. Obsahuje 3 motívy Cys2-His2-zinkového prsta za sebou na C-konci, ktoré mu umožňujú viazať DNA.

Absencia OSTERIX spôsobuje znížené množstvo osteoblastových markerov ako napr. osteonektín, osteopontín a osteokalcín (Nakashima et al., 2002). Promótor aj zosilňovač *COL1A1* obsahujú miesta viažuce OSTERIX (obrázok 5). Strata expresie *SP7* vedie aj k strate expresie *COL1A1* (Ortuño et al., 2013).



Obr.5: *COL1A1* promótor s *Sp1* miestami interagujúcimi s OSTERIX. Prevzaté z Ortuño et al., 2013.

Recesívna mutácia v *SP7* spôsobuje vznik predčasného stop kodónu a transkripty pre proteín OSTERIX sú mutované v poslednej DNA-väzobnej doméne. Mutovaný OSTERIX bez tretej domény zinkového prsta je spojený s fenotypom vzácnej AR OI typu XII (OMIM 613849).

Medzi fenotypové príznaky patrí okrem početných zlomenín (prevažne dlhých kostí), skoliózy, kostných deformácií a nižšieho veku aj oneskorený vývoj zubov. Očné skléry majú normálne zafarbenie (Lapunzina et al., 2010). Môže dôjsť k poškodeniu trvalého chrupu (Tung et al., 2022). Existuje podozrenie, že jedným z príznakov môže byť aj narušenie sluchu (Fiscaletti et al., 2018). Najnovšie štúdie poukazujú aj na súvis s dentinogenesis imperfecta (Al-Mutairi et al., 2024).

Dominantná bodová mutácia *SP7* spôsobuje zmenu v sekvencii aminokyselín v druhej DNA-väzobnej doméne zinkového prsta. Na rozdiel od pacientov s recesívnou mutáciou, pri dominantnej mutácii *SP7* je pozorovaný nízky obrat kostnej hmoty (Ludwig et al., 2022).

4.5.2. Mutácia génu *TMEM38B*

Delícia v géne *TMEM38B* (transmembránový proteín 38B) spôsobuje degradáciu transkriptov TRIC-B (trimérny intracelulárny kation-selektívny kanál B) a narušenie vnútrobunkových Ca^{2+} -asociovaných signálnych dráh. Je spojená fenotypom AR OI typu XIV (OMIM 615066) (Volodarsky et al., 2013). Závažnosť tejto formy sa líši medzi pacientami od miernej po ťažkú (Webb et al., 2017). TRIC-B sa nachádza v membráne ER osteoblastov a ovplyvňuje hladinu Ca^{2+} počas bunkového delenia. Podieľa sa na udržiavaní vnútrobunkovej vápnikovej homeostázy a na synchronizácii zvyšovania hladiny Ca^{2+} (Yazawa et al., 2007).

Absencia TRIC-B a narušenie vnútrobunkových vápnikových signálnych dráh vedie k narušeniu expresie viacerých šaperónov a enzýmov interagujúcich s kolagénom I (Cabral et al., 2016). Dochádza k zníženiu produkcie kolagénu I a narušeniu mineralizácie kostnej hmoty (Zhao et al., 2016).

4.5.3. Mutácia génu *WNT1*

WNT signálna dráha je kľúčová pre správnu diferenciáciu osteoblastov. Fenotyp AR OI typu XV (OMIM 615220) je spojený s recesívnou mutáciou *WNT1* (wingless-integrovaný proteín 1) spôsobujúcou absenciu proteínu WNT1. Fenotypové znaky zahŕňajú početné zlomeniny (prevažne stavcov), nízky vzrast a nízku kostnú denzitu (Fahiminiya et al., 2013).

Mutácie faktorov účastniacich sa WNT-regulovanej beta-kenín embryonálnej signalizačnej dráhy, napr. *LRP5* (receptor s nízkou hustotou lipoproteínov, 5), ovplyvňujú kostnú homeostázu a vedú k abnormálnym zmenám v kostnej hmote. Mutácia spôsobujúca stratu funkcie *WNT1* je príčinou AR OI XV.

WNT1 má kľúčovú úlohu vo formovaní a premodelovaní kostí. Tento typ sa prejavuje širokým spektrom fenotypových znakov, od miernych po deformujúce. Mutovaný WNT1 stráca schopnosť aktivovať LRP-sprostredkovanú WNT-regulovanú beta-kenínovú dráhu (Keupp et al., 2013).

Existuje podozrenie, že *WNT1* ovplyvňuje neurologický vývoj a rečovú schopnosť a spôsobuje poruchu kognitívneho vývoja (Pyott et al., 2013). U myší bol preukázaný vplyv WNT1 na vývoj mozgu (McMahon & Bradley, 1990.) Pacienti s OI typu XV nereagujú na liečbu bisfosfonátmi (Kantaputra et al., 2019).

4.5.4. Mutácia génov *CREB3L1* a *MBTPS2*

AR OI typu XVI (OMIM 616229) a XVIII (OMIM 616507) súvisia s regulovanou intramembránovou proteolýzou (RIP) a jej úlohou pri vývoji kostí. OI typu XVI je spôsobená mutáciou v géne *CREB3L1* (proteín viažuci cAMP-odpovedajúci element 3 podobný 1) kódujúcom proteín OASIS (onkodevelopný antigénový povrchový proteín podobný imunoglobulínu), ktorý slúži ako substrát pre fungovanie RIP (Symoens et al., 2013). OI typu XVIII je spojená s mutáciou *MBTPS2* (peptidáza transkripčného faktora viazaná na

membránu, miesto 2) kódujúcim proteázou membrány Golgiho aparátu SP2 (proteáza miesta 2) (Lindert et al., 2016).

4.5.5. Defekt génu *SPARC*

Vzácná AR OI typu XVII (OMIM 616507) súvisí s mutáciou *SPARC* (sekretovaný proteín kyslý a bohatý na cysteín), ktorý kóduje osteoblastový marker osteonektín nevyhnutný pre proces mineralizácie kostí (Mendoza-Londono et al., 2015).

5. Management OI

Doposiaľ pre ochorenie OI neexistuje liečba a management je zameraný na potláčanie symptómov a fenotypových prejavov tohto ochorenia. Keďže sa jedná o genetické ochorenie, nádej na efektívnu liečbu spočíva v oprave samotnej poškodenej DNA.

Najčastejšie príznaky OI súvisia s poškodením kostí, zubov a sluchu. Najväčšia pozornosť sa preto venuje managementu symptómov postihujúcich tieto oblasti. Vo výnimočných prípadoch sa symptómy týkajú aj dýchacej a cievnej sústavy.

Management kostrového svalstva pozostáva z rehabilitácie a operačných zákrokov. Pre posilnenie kostrového svalstva je kľúčová hlavne rehabilitácia, operačné zákroky majú väčšinou nápravný charakter (Van Brussel et al., 2008). Najúčinnnejšie operačné zákroky zlepšujúce priebeh príznakov OI sú osteotómie (náprava a vyrovnanie kostí) a medulárny rodding (zavádzanie tyčových výstuh pre posilnenie kostí).

Dezorganizovaná a hypermineralizovaná kostná matrix sa v súčasnosti nedá opraviť žiadnymi liekmi. Pre zlepšenie stavu kostnej hmoty je však možno využiť liečbu bisfosfonátmi alebo anabolikami (napr. rastový hormón) (Bishop, 2016).

Bisfosfonáty preukázateľne zlepšujú architektúru kostnej matrix (Rauch et al., 2006). Zároveň pri liečbe bolo preukázané zvýšenie kostnej denzity pacientov (Bishop et al.,

2013). Významné je hlavne zvýšenie kostnej hustoty chrbtice (Dwan et al., 2014). Bisfosfonáty sa využívajú aj pri liečbe už existujúcich deformít (Bishop et al., 2010).

Súčasne je však vedľajším účinkom liečby bisfosfonátmi zníženie množstva novo produkovanej kostnej hmoty, preto je potrebné, aby sa pacienti vyhýbali častej expozícii, aby sa dosiahli čo najlepšie výsledky liečby (Uveges et al., 2009). Pre udržiavanie normálnej hodnoty kostnej denzity je potrebné monitorovanie hladiny vitamínu D u pacientov (Edouard et al., 2011).

Nádej pre objavenie liečby pre OI spočíva v stále sa zlepšujúcich možnostiach génovej terapie (hlavne objav CRISPR/Cas9 systému), ktorá by dokázala opraviť defektný gén priamo v štruktúre DNA. Aktuálne prebiehajú klinické skúšky využitia transformácie kmeňových buniek a protilátok proti sklerostínu na liečbu OI (Schindeler et al., 2022).

6. Záver

Táto bakalárska práca sa venovala rešerši genetických aspektov ochorenia Osteogenesis imperfecta. Jedná sa o dedičné ochorenie prejavujúce sa početnými fraktúrami, nízkou denzitou kostí, rastovým deficitom, zafarbením očných sklér, dentinogenesis imperfecta a poškodením sluchu. Vo viac ako 90% prípadov OI ide o AD dedičnú formu spôsobenú mutáciou génov *COL1A1* alebo *COL1A2* kódujúcich reťazce $\alpha 1(I)$ a $\alpha 2(II)$ kolagénu I. Defekt v týchto génoch spôsobuje zníženú produkciu kolagénu I o približne 50% a narušenie mineralizácie kostnej matrix.

Zvyšná minoritná časť všetkých prípadov OI je tvorená vzácnymi mutáciami génov kódujúcich proteíny účastniacich sa správnej post-translačnej modifikácie, zbalenia, zosieťovania, transportu a sekrécie kolagénu I, mineralizácii kostnej hmoty alebo správnej funkcie osteoblastov. Jedná sa o AR formy, ktoré majú spravidla závažnejší klinický priebeh. Výskum v tejto oblasti pokračuje ďalej a postupne sa odhaľujú nové mutácie a molekulárne mechanizmy súvisiace s OI fenotypom. Odhalenie presnej genetickej príčiny konkrétneho typu OI môže pomôcť odhaliť nové terapeutické možnosti. V súčasnosti je známych v klinickej klasifikácii 23 typov OI, ich počet sa však stále zväčšuje.

V súčasnosti neexistuje liečba, ktorá by dokázala pacientov vyliečiť z OI a úplne regenerovať poškodenú kostnú hmotu. Liečba bisfosfonátmi a anabolikami preukázateľne zlepšuje stav demineralizovanej kostnej hmoty a pomáha zlepšiť celkovú denzitu kostí, zároveň však bráni syntéze novej kostnej matrix, preto nie je možné takto pacientov liečiť dlhodobo. Management OI sa zameriava na zmiernenie účinkov symptómov, tieto metódy zahŕňajú nápravné operácie zlomených alebo deformovaných kostí, rehabilitácie a posilňovanie kostrového svalstva a používanie načúvacích prístrojov.

7. Prehľad literatúry

Alanay, Y., Avaygan, H., Camacho, N., Utine, G. E., Boduroglu, K., Aktas, D., Alikasifoglu, M., Tuncbilek, E., Orhan, D., Bakar, F. T., Zabel, B., Superti-Furga, A., Bruckner-Tuderman, L., Curry, C. J. R., Pyott, S., Byers, P. H., Eyre, D. R., Baldridge, D., Lee, B., ... Krakow, D. (2010). Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, 86(4), 551–559. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.02.022>

Al-Mutairi, D. A., Jarragh, A. A., Alsabab, B. H., Wein, M. N., Mohammed, W., & Alkharafi, L. (2024). A homozygous SP7/OSX mutation causes osteogenesis and dentinogenesis imperfecta with craniofacial anomalies. *JBMR Plus*, 8(5), ziae026. <https://doi.org/10.1093/jbmrpl/ziae026>

Baldridge, D., Schwarze, U., Morello, R., Lenington, J., Bertin, T. K., Pace, J. M., Pepin, M. G., Weis, M., Eyre, D. R., Walsh, J., Lambert, D., Green, A., Robinson, H., Michelson, M., Houge, G., Lindman, C., Martin, J., Ward, J., Lemyre, E., ... Lee, B. (2008). CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Human Mutation*, 29(12), 1435–1442. <https://doi.org/10.1002/humu.20799>

Barnes, A. M., Cabral, W. A., Weis, M., Makareeva, E., Mertz, E. L., Leikin, S., Eyre, D., Trujillo, C., & Marini, J. C. (2012). Absence of FKBP10 in recessive type XI osteogenesis imperfecta leads to diminished collagen cross-linking and reduced collagen deposition in extracellular matrix. *Human Mutation*, 33(11), 1589–1598. <https://doi.org/10.1002/humu.22139>

Barnes, A. M., Carter, E. M., Cabral, W. A., Weis, M., Chang, W., Makareeva, E., Leikin, S., Rotimi, C. N., Eyre, D. R., Raggio, C. L., & Marini, J. C. (2010). Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. *The New England Journal of Medicine*, 362(6), 521–528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907705>

Becker, J., Semler, O., Gilissen, C., Li, Y., Bolz, H. J., Giunta, C., Bergmann, C., Rohrbach, M., Koerber, F., Zimmermann, K., de Vries, P., Wirth, B., Schoenau, E., Wollnik, B., Veltman, J. A., Hoischen, A., & Netzer, C. (2011). Exome Sequencing Identifies Truncating Mutations in Human SERPINF1 in Autosomal-Recessive Osteogenesis Imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, 88(3), 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.01.015>

*Bishop, N. (2016). Bone Material Properties in Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 31(4), 699–708. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2835>

Bishop, N., Adami, S., Ahmed, S. F., Antón, J., Arundel, P., Burren, C. P., Devogelaer, J.-P., Hangartner, T., Hosszú, E., Lane, J. M., Lorenc, R., Mäkitie, O., Munns, C. F., Paredes, A., Pavlov, H., Plotkin, H., Raggio, C. L., Reyes, M. L., Schoenau, E., ... Steiner, R. D. (2013). Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 382(9902), 1424–1432. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61091-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61091-0)

Bishop, N., Harrison, R., Ahmed, F., Shaw, N., Eastell, R., Campbell, M., Knowles, E., Hill, C., Hall, C., Chapman, S., Sprigg, A., & Rigby, A. (2010). A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25(1), 32–40. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090712>

Brenner, R. E., Vetter, U., Nerlich, A., Wörsdorfer, O., Teller, W. M., & Müller, P. K. (1989). Biochemical analysis of callus tissue in osteogenesis imperfecta type IV. Evidence for transient overmodification in collagen types I and III. *The Journal of Clinical Investigation*, 84(3), 915–921. <https://doi.org/10.1172/JCI114253>

Bruckner, P., & Eikenberry, E. F. (1984). Formation of the triple helix of type I procollagen in cellulose. *European Journal of Biochemistry*, 140(2), 391–395. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1984.tb08114.x>

Cabral, W. A., Ishikawa, M., Garten, M., Makareeva, E. N., Sargent, B. M., Weis, M., Barnes, A. M., Webb, E. A., Shaw, N. J., Ala-Kokko, L., Lacbawan, F. L., Högler, W., Leikin, S., Blank, P. S., Zimmerberg, J., Eyre, D. R., Yamada, Y., & Marini, J. C. (2016). Absence of the ER Cation Channel TMEM38B/TRIC-B Disrupts Intracellular Calcium Homeostasis and Dysregulates Collagen Synthesis in Recessive Osteogenesis Imperfecta. *PLoS Genetics*, 12(7), e1006156. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006156>

*Capitani, M., & Sallese, M. (2009). The KDEL receptor: New functions for an old protein. *FEBS Letters*, 583(23), 3863–3871. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.10.053>

Dawson, D. W., Volpert, O. V., Gillis, P., Crawford, S. E., Xu, H.-J., Benedict, W., & Bouck, N. P. (1999). Pigment Epithelium-Derived Factor: A Potent Inhibitor of Angiogenesis. *Science*, 285(5425), 245–248. <https://doi.org/10.1126/science.285.5425.245>

Duran, I., Nevarez, L., Sarukhanov, A., Wu, S., Lee, K., Krejci, P., Weis, M., Eyre, D., Krakow, D., & Cohn, D. H. (2015). HSP47 and FKBP65 cooperate in the synthesis of type I procollagen. *Human Molecular Genetics*, 24(7), 1918–1928. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu608>

*Dwan, K., Phillipi, C. A., Steiner, R. D., & Basel, D. (2014). Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD005088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub3>

Edouard, T., Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2011). Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10), 3193–3198. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1480>

Efthymiou, S., Herman, I., Rahman, F., Anwar, N., Maroofian, R., Yip, J., Mitani, T., Calame, D. G., Hunter, J. V., Sutton, V. R., Yilmaz Gulec, E., Duan, R., Fatih, J. M., Marafi, D., Pehlivan, D., Jhangiani, S. N., Gibbs, R. A., Posey, J. E., SYNAPS Study Group, ... Houlden, H. (2021). Two novel bi-allelic KDELR2 missense variants cause osteogenesis imperfecta with neurodevelopmental features. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 185(7), 2241–2249. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62221>

Fahiminiya, S., Majewski, J., Mort, J., Moffatt, P., Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2013). Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*, 50(5), 345–348. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101567>

Farber, C. R., Reich, A., Barnes, A. M., Becerra, P., Rauch, F., Cabral, W. A., Bae, A., Quinlan, A., Glorieux, F. H., Clemens, T. L., & Marini, J. C. (2014). A Novel IFITM5 Mutation in Severe Atypical Osteogenesis Imperfecta Type VI Impairs Osteoblast Production of Pigment Epithelium-Derived Factor. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 29(6), 1402–1411. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2173>

Fiscaletti, M., Biggin, A., Bennetts, B., Wong, K., Briody, J., Pacey, V., Birman, C., & Munns, C. F. (2018). Novel variant in Sp7/Osx associated with recessive osteogenesis imperfecta with bone fragility and hearing impairment. *Bone*, 110, 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.031>

*Fischer, G., & Schmid, F. X. (1990). The mechanism of protein folding. Implications of in vitro refolding models for de novo protein folding and translocation in the cell. *Biochemistry*, 29(9), 2205–2212. <https://doi.org/10.1021/bi00461a001>

Fratzl-Zelman, N., Schmidt, I., Roschger, P., Roschger, A., Glorieux, F. H., Klaushofer, K., Wagermaier, W., Rauch, F., & Fratzl, P. (2015). Unique micro- and nano-scale mineralization pattern of human osteogenesis imperfecta type VI bone. *Bone*, 73, 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.023>

Glorieux, F. H., Rauch, F., Plotkin, H., Ward, L., Travers, R., Roughley, P., Lalic, L., Glorieux, D. F., Fassier, F., & Bishop, N. J. (2000). Type V Osteogenesis Imperfecta: A New Form of Brittle Bone Disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, *15*(9), 1650–1658. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.9.1650>

Goldberg, B., & Sherr, C. J. (1973). Secretion and extracellular processing of procollagen by cultured human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *70*(2), 361–365. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.2.361>

Homan, E. P., Lietman, C., Grafe, I., Lenington, J., Morello, R., Napierala, D., Jiang, M.-M., Munivez, E. M., Dawson, B., Bertin, T. K., Chen, Y., Lua, R., Lichtarge, O., Hicks, J., Weis, M. A., Eyre, D., & Lee, B. H. L. (2014). Differential effects of collagen prolyl 3-hydroxylation on skeletal tissues. *PLoS Genetics*, *10*(1), e1004121. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004121>

Hosomichi, J., Yasui, N., Koide, T., Soma, K., & Morita, I. (2005). Involvement of the collagen I-binding motif in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *335*(3), 756–761. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.07.140>

Chang, W., Barnes, A. M., Cabral, W. A., Bodurtha, J. N., & Marini, J. C. (2010). Prolyl 3-hydroxylase 1 and CRTAP are mutually stabilizing in the endoplasmic reticulum collagen prolyl 3-hydroxylation complex. *Human Molecular Genetics*, *19*(2), 223–234. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp481>

Cho, T.-J., Lee, K.-E., Lee, S.-K., Song, S. J., Kim, K. J., Jeon, D., Lee, G., Kim, H.-N., Lee, H. R., Eom, H.-H., Lee, Z. H., Kim, O.-H., Park, W.-Y., Park, S. S., Ikegawa, S., Yoo, W. J., Choi, I. H., & Kim, J.-W. (2012). A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *American Journal of Human Genetics*, *91*(2), 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.005>

Christiansen, H. E., Schwarze, U., Pyott, S. M., AlSwaid, A., Al Balwi, M., Alrasheed, S., Pepin, M. G., Weis, M. A., Eyre, D. R., & Byers, P. H. (2010). Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, *86*(3), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.034>

Ishida, Y., Kubota, H., Yamamoto, A., Kitamura, A., Bächinger, H. P., & Nagata, K. (2006). Type I collagen in Hsp47-null cells is aggregated in endoplasmic reticulum and deficient in N-propeptide processing and fibrillogenesis. *Molecular Biology of the Cell*, *17*(5), 2346–2355. <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-11-1065>

Ishikawa, Y., Vranka, J., Wirz, J., Nagata, K., & Bächinger, H. P. (2008). The rough endoplasmic reticulum-resident FK506-binding protein FKBP65 is a molecular chaperone that interacts with collagens. *The Journal of Biological Chemistry*, *283*(46), 31584–31590. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802535200>

*Jovanovic, M., Guterman-Ram, G., & Marini, J. C. (2022). Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and Signaling Pathways Connecting Classical and Rare OI Types. *Endocrine Reviews*, *43*(1), 61–90. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab017>

*Jovanovic, M., & Marini, J. C. (2024a). Update on the Genetics of Osteogenesis Imperfecta. *Calcified Tissue International*. <https://doi.org/10.1007/s00223-024-01266-5>

*Jovanovic, M., & Marini, J. C. (2024b). Update on the Genetics of Osteogenesis Imperfecta. *Calcified Tissue International*, *115*(6), 891–914. <https://doi.org/10.1007/s00223-024-01266-5>

*Kang, H., Aryal A.C., S., & Marini, J. C. (2017). Osteogenesis imperfecta: New genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. *Translational Research*, *181*, 27–48. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.11.005>

Kantaputra, P. N., Sirirungruangsarn, Y., Visrutaratna, P., Petcharunpaisan, S., Carlson, B. M., Intachai, W., Sudasna, J., Kampuansai, J., & Dejkhamron, P. (2019). WNT1-associated osteogenesis imperfecta with atrophic frontal lobes and arachnoid cysts. *Journal of Human Genetics*, 64(4), 291–296. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0565-9>

Kao, W. W., Prockop, D. J., & Berg, R. A. (1979). Kinetics for the secretion of nonhelical procollagen by freshly isolated tendon cells. *Journal of Biological Chemistry*, 254(7), 2234–2243. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)30212-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)30212-0)

Keupp, K., Beleggia, F., Kayserili, H., Barnes, A. M., Steiner, M., Semler, O., Fischer, B., Yigit, G., Janda, C. Y., Becker, J., Breer, S., Altunoglu, U., Grünhagen, J., Krawitz, P., Hecht, J., Schinke, T., Makareeva, E., Lausch, E., Cankaya, T., ... Wollnik, B. (2013). Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *American Journal of Human Genetics*, 92(4), 565–574. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.02.010>

Körkkö, J., Ala-Kokko, L., De Paepe, A., Nuytinck, L., Earley, J., & Prockop, D. J. (1998). Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: Identification of common sequences of null-allele mutations. *American Journal of Human Genetics*, 62(1), 98–110. <https://doi.org/10.1086/301689>

Lapunzina, P., Aglan, M., Temtamy, S., Caparrós-Martín, J. A., Valencia, M., Letón, R., Martínez-Glez, V., Elhossini, R., Amr, K., Vilaboa, N., & Ruiz-Perez, V. L. (2010). Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, 87(1), 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.05.016>

Li, W., Peng, J., Yao, D., Rao, B., Xia, Y., Wang, Q., Li, S., Cao, M., Shen, Y., Ma, P., Liao, R., Qin, A., Zhao, J., & Cao, Y. (2024). The structural basis for the collagen processing by human P3H1/CRTAP/PPIB ternary complex. *Nature Communications*, 15(1), 7844. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52321-6>

Lindert, U., Cabral, W. A., Ausavarat, S., Tongkobpetch, S., Ludin, K., Barnes, A. M., Yeetong, P., Weis, M., Krabichler, B., Srichomthong, C., Makareeva, E. N., Janecke, A. R., Leikin, S., Röthlisberger, B., Rohrbach, M., Kennerknecht, I., Eyre, D. R., Suphapeetiporn, K., Giunta, C., ... Shotelersuk, V. (2016). MBTPS2 mutations cause defective regulated intramembrane proteolysis in X-linked osteogenesis imperfecta. *Nature Communications*, 7, 11920. <https://doi.org/10.1038/ncomms11920>

Lindsay, S. E., Nicol, L. E., Gamayo, A. C., & Raney, E. M. (2021). An Unusual Presentation of Osteogenesis Imperfecta: A Case Report. *JBJS Case Connector*, 11(4), e21.00480. <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.21.00480>

Ludwig, K., Ward, L. M., Khan, N., Robinson, M.-E., Miranda, V., Bardai, G., Moffatt, P., & Rauch, F. (2022). Dominant osteogenesis imperfecta with low bone turnover caused by a heterozygous SP7 variant. *Bone*, 160, 116400. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116400>

Macdonald, J. R., & Bächinger, H. P. (2001). HSP47 binds cooperatively to triple helical type I collagen but has little effect on the thermal stability or rate of refolding. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(27), 25399–25403. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102471200>

*Marini, J. C., Cabral, W. A., Barnes, A. M., & Chang, W. (2007). Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 6(14), 1675–1681. <https://doi.org/10.4161/cc.6.14.4474>

*Marini, J. C., Forlino, A., Cabral, W. A., Barnes, A. M., San Antonio, J. D., Milgrom, S., Hyland, J. C., Körkkö, J., Prockop, D. J., De Paepe, A., Coucke, P., Symoens, S., Glorieux, F. H., Roughley, P. J., Lund, A. M., Kuurila-Svahn, K., Hartikka, H., Cohn, D. H., Krakow, D., ... Byers, P. H. (2007a). Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: Regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Human Mutation*, 28(3), 209–221. <https://doi.org/10.1002/humu.20429>

*Marini, J. C., Forlino, A., Cabral, W. A., Barnes, A. M., San Antonio, J. D., Milgrom, S., Hyland, J. C., Körkkö, J., Prockop, D. J., De Paepe, A., Coucke, P., Symoens, S., Glorieux, F. H., Roughley, P. J., Lund, A. M., Kuurila-Svahn, K., Hartikka, H., Cohn, D. H., Krakow, D., ... Byers, P. H. (2007b). Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: Regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Human Mutation*, 28(3), 209–221. <https://doi.org/10.1002/humu.20429>

*Marini, J. C., Reich, A., & Smith, S. M. (2014). Osteogenesis Imperfecta due to Mutations in Non-Collagenous Genes-Lessons in the Biology of Bone Formation. *Current opinion in pediatrics*, 26(4), 500–507. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000117>

Marlowe, A., Pepin, M. G., & Byers, P. H. (2002). Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *Journal of Medical Genetics*, 39(6), 382–386. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.6.382>

Marshall, C., Lopez, J., Crookes, L., Pollitt, R. C., & Balasubramanian, M. (2016). A novel homozygous variant in SERPINH1 associated with a severe, lethal presentation of osteogenesis imperfecta with hydranencephaly. *Gene*, 595(1), 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.09.035>

McMahon, A. P., & Bradley, A. (1990). The Wnt-1 (int-1) proto-oncogene is required for development of a large region of the mouse brain. *Cell*, 62(6), 1073–1085. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90385-r](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90385-r)

Mendoza-Londono, R., Fahiminiya, S., Majewski, J., Care4Rare Canada Consortium, Tétreault, M., Nadaf, J., Kannu, P., Sochett, E., Howard, A., Stimec, J., Dupuis, L., Roschger, P., Klaushofer, K., Palomo, T., Ouellet, J., Al-Jallad, H., Mort, J. S., Moffatt, P., Boudko, S., ... Rauch, F. (2015). Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in SPARC. *American Journal of Human Genetics*, 96(6), 979–985. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.04.021>

Moffatt, P., Gaumond, M.-H., Salois, P., Sellin, K., Bessette, M.-C., Godin, É., de Oliveira, P. T., Atkins, G. J., Nanci, A., & Thomas, G. (2008). Bril: A Novel Bone-Specific Modulator of Mineralization. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(9), 1497–1508. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080412>

Morello, R., Bertin, T. K., Chen, Y., Hicks, J., Tonachini, L., Monticone, M., Castagnola, P., Rauch, F., Glorieux, F. H., Vranka, J., Bächinger, H. P., Pace, J. M., Schwarze, U., Byers, P. H., Weis, M., Fernandes, R. J., Eyre, D. R., Yao, Z., Boyce, B. F., & Lee, B. (2006). CRTAP is required for prolyl 3- hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*, 127(2), 291–304. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.039>

*Myllyharju, J., & Kivirikko, K. I. (2004). Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends in Genetics: TIG*, 20(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2003.11.004>

Nakashima, K., Zhou, X., Kunkel, G., Zhang, Z., Deng, J. M., Behringer, R. R., & de Crombrughe, B. (2002). The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*, 108(1), 17–29. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00622-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00622-5)

Ortuño, M. J., Susperregui, A. R. G., Artigas, N., Rosa, J. L., & Ventura, F. (2013). Osterix induces Col1a1 gene expression through binding to Sp1 sites in the bone enhancer and proximal promoter regions. *Bone*, 52(2), 548–556. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.11.007>

Pace, J. M., Atkinson, M., Willing, M. C., Wallis, G., & Byers, P. H. (2001). Deletions and duplications of Gly-Xaa-Yaa triplet repeats in the triple helical domains of type I collagen chains disrupt helix formation and result in several types of osteogenesis imperfecta. *Human Mutation*, 18(4), 319–326. <https://doi.org/10.1002/humu.1193>

Pyott, S. M., Schwarze, U., Christiansen, H. E., Pepin, M. G., Leistriz, D. F., Dineen, R., Harris, C., Burton, B. K., Angle, B., Kim, K., Sussman, M. D., Weis, M., Eyre, D. R., Russell, D. W., McCarthy, K. J., Steiner, R. D., & Byers, P. H. (2011). Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Human Molecular Genetics*, *20*(8), 1595–1609. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr037>

Pyott, S. M., Tran, T. T., Leistriz, D. F., Pepin, M. G., Mendelsohn, N. J., Temme, R. T., Fernandez, B. A., Elsayed, S. M., Elsobky, E., Verma, I., Nair, S., Turner, E. H., Smith, J. D., Jarvik, G. P., & Byers, P. H. (2013). WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, *92*(4), 590–597. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.02.009>

Raghunath, M., Bruckner, P., & Steinmann, B. (1994). Delayed triple helix formation of mutant collagen from patients with osteogenesis imperfecta. *Journal of Molecular Biology*, *236*(3), 940–949. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1994.1199>

Rauch, F., Moffatt, P., Cheung, M., Roughley, P., Lalic, L., Lund, A. M., Ramirez, N., Fahiminiya, S., Majewski, J., & Glorieux, F. H. (2013). Osteogenesis imperfecta type V: Marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. *Journal of Medical Genetics*, *50*(1), 21–24. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101307>

Rauch, F., Munns, C., Land, C., & Glorieux, F. H. (2006). Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of treatment discontinuation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(4), 1268–1274. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2413>

Reich, A., Bae, A. S., Barnes, A. M., Cabral, W. A., Hinek, A., Stimec, J., Hill, S. C., Chitayat, D., & Marini, J. C. (2015). Type V OI Primary Osteoblasts Display Increased Mineralization Despite Decreased COL1A1 Expression. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *100*(2), E325–E332. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3082>

Semler, O., Garbes, L., Keupp, K., Swan, D., Zimmermann, K., Becker, J., Iden, S., Wirth, B., Eysel, P., Koerber, F., Schoenau, E., Bohlander, S. K., Wollnik, B., & Netzer, C. (2012). A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *American Journal of Human Genetics*, *91*(2), 349–357. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.011>

*Schindeler, A., Lee, L. R., O'Donohue, A. K., Ginn, S. L., & Munns, C. F. (2022). Curative Cell and Gene Therapy for Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *37*(5), 826–836. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4549>

Sillence, D. O., Senn, A., & Danks, D. M. (1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*, *16*(2), 101–116. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>

Smith, T., Ferreira, L. R., Hebert, C., Norris, K., & Sauk, J. J. (1995). Hsp47 and cyclophilin B traverse the endoplasmic reticulum with procollagen into pre-Golgi intermediate vesicles. A role for Hsp47 and cyclophilin B in the export of procollagen from the endoplasmic reticulum. *The Journal of Biological Chemistry*, *270*(31), 18323–18328. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.31.18323>

Symoens, S., Malfait, F., D'hondt, S., Callewaert, B., Dheedene, A., Steyaert, W., Bächinger, H. P., De Paepe, A., Kayserili, H., & Coucke, P. J. (2013). Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *8*, 154. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-154>

Tung, J. Y.-L., Ho, J. L.-I., Wong, R., & Fung, S.-C. (2022). Dental phenotype in an adolescent with osteogenesis imperfecta type XII. *BMJ Case Reports*, *15*(4), e246554. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246554>

Tuysuz, B., Uludag Alkaya, D., Geyik, F., Alaylıoğlu, M., Kasap, B., Kurugoğlu, S., Akman, Y. E., Vural, M., & Bilguvar, K. (2023). Biallelic frameshift variants in PHLDB1 cause mild-type osteogenesis imperfecta with regressive spondylometaphyseal changes. *Journal of Medical Genetics*, 60(8), 819–826. <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108763>

Uveges, T. E., Kozloff, K. M., Ty, J. M., Ledgard, F., Raggio, C. L., Gronowicz, G., Goldstein, S. A., & Marini, J. C. (2009). Alendronate treatment of the brtl osteogenesis imperfecta mouse improves femoral geometry and load response before fracture but decreases predicted material properties and has detrimental effects on osteoblasts and bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(5), 849–859. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081238>

Van Brussel, M., Takken, T., Uiterwaal, C. S. P. M., Pruijs, H. J., Van der Net, J., Helders, P. J. M., & Engelbert, R. H. H. (2008). Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *The Journal of Pediatrics*, 152(1), 111–116, 116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.06.029>

van Dijk, F. S., Nesbitt, I. M., Zwikstra, E. H., Nikkels, P. G. J., Piersma, S. R., Fratantoni, S. A., Jimenez, C. R., Huizer, M., Morsman, A. C., Cobben, J. M., van Roij, M. H. H., Elting, M. W., Verbeke, J. I. M. L., Wijnaendts, L. C. D., Shaw, N. J., Högler, W., McKeown, C., Sistermans, E. A., Dalton, A., ... Pals, G. (2009). PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, 85(4), 521–527. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.001>

van Dijk, F. S., Semler, O., Etich, J., Köhler, A., Jimenez-Estrada, J. A., Bravenboer, N., Claeys, L., Riesebos, E., Gegic, S., Piersma, S. R., Jimenez, C. R., Waisfisz, Q., Flores, C.-L., Nevado, J., Harsevoort, A. J., Janus, G. J. M., Franken, A. A. M., van der Sar, A. M., Meijers-Heijboer, H., ... Micha, D. (2020). Interaction between KDELR2 and HSP47 as a Key Determinant in Osteogenesis Imperfecta Caused by Bi-allelic Variants in KDELR2. *American Journal of Human Genetics*, 107(5), 989–999. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.09.009>

Volodarsky, M., Markus, B., Cohen, I., Staretz-Chacham, O., Flusser, H., Landau, D., Shelef, I., Langer, Y., & Birk, O. S. (2013). A deletion mutation in TMEM38B associated with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Human Mutation*, *34*(4), 582–586. <https://doi.org/10.1002/humu.22274>

Vranka, J. A., Sakai, L. Y., & Bächinger, H. P. (2004). Prolyl 3-hydroxylase 1, enzyme characterization and identification of a novel family of enzymes. *The Journal of Biological Chemistry*, *279*(22), 23615–23621. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312807200>

Ward, L. M., Rauch, F., Travers, R., Chabot, G., Azouz, E. M., Lalic, L., Roughley, P. J., & Glorieux, F. H. (2002). Osteogenesis imperfecta type VII: An autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*, *31*(1), 12–18. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00790-1](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00790-1)

Webb, E. A., Balasubramanian, M., Fratzi-Zelman, N., Cabral, W. A., Titheradge, H., Alsaedi, A., Saraff, V., Vogt, J., Cole, T., Stewart, S., Crabtree, N. J., Sargent, B. M., Gamsjaeger, S., Paschalis, E. P., Roschger, P., Klaushofer, K., Shaw, N. J., Marini, J. C., & Högl, W. (2017). Phenotypic Spectrum in Osteogenesis Imperfecta Due to Mutations in TMEM38B: Unraveling a Complex Cellular Defect. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(6), 2019–2028. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3766>

Wenstrup, R. J., Willing, M. C., Starman, B. J., & Byers, P. H. (1990). Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, *46*(5), 975–982.

Widmer, C., Gebauer, J. M., Brunstein, E., Rosenbaum, S., Zaucke, F., Drögemüller, C., Leeb, T., & Baumann, U. (2012). Molecular basis for the action of the collagen-specific chaperone Hsp47/SERPINH1 and its structure-specific client recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(33), 13243–13247. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208072109>

Willaert, A., Malfait, F., Symoens, S., Gevaert, K., Kayserili, H., Megarbane, A., Mortier, G., Leroy, J. G., Coucke, P. J., & De Paepe, A. (2009). Recessive osteogenesis imperfecta caused by LEPRE1 mutations: Clinical documentation and identification of the splice form responsible for prolyl 3-hydroxylation. *Journal of Medical Genetics*, *46*(4), 233–241. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.062729>

Willing, M. C., Pruchno, C. J., Atkinson, M., & Byers, P. H. (1992). Osteogenesis imperfecta type I is commonly due to a COL1A1 null allele of type I collagen. *American Journal of Human Genetics*, *51*(3), 508–515.

Willing, M. C., Pruchno, C. J., & Byers, P. H. (1993). Molecular heterogeneity in osteogenesis imperfecta type I. *American Journal of Medical Genetics*, *45*(2), 223–227. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320450214>

Witecka, J., Auguściak-Duma, A. M., Kruczek, A., Szydło, A., Lesiak, M., Krzak, M., Pietrzyk, J. J., Männikkö, M., & Sieroń, A. L. (2008). Two novel COL1A1 mutations in patients with osteogenesis imperfecta (OI) affect the stability of the collagen type I triple-helix. *Journal of Applied Genetics*, *49*(3), 283–295. <https://doi.org/10.1007/BF03195625>

Yazawa, M., Ferrante, C., Feng, J., Mio, K., Ogura, T., Zhang, M., Lin, P.-H., Pan, Z., Komazaki, S., Kato, K., Nishi, M., Zhao, X., Weisleder, N., Sato, C., Ma, J., & Takeshima, H. (2007). TRIC channels are essential for Ca²⁺ handling in intracellular stores. *Nature*, *448*(7149), 78–82. <https://doi.org/10.1038/nature05928>

Zhao, C., Ichimura, A., Qian, N., Iida, T., Yamazaki, D., Noma, N., Asagiri, M., Yamamoto, K., Komazaki, S., Sato, C., Aoyama, F., Sawaguchi, A., Kakizawa, S., Nishi, M., & Takeshima, H. (2016). Mice lacking the intracellular cation channel TRIC-B have compromised collagen production and impaired bone mineralization. *Science Signaling*, *9*(428), ra49. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aad9055>