

Maciej Brzęczek<sup>1</sup>, Karina Słonka<sup>2</sup>, Lidia Hyla-Klekot<sup>2</sup>

## Nowe spojrzenie na etiopatogenezę młodzieńczej skoliozy idiopatycznej

### A new look at the etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis

<sup>1</sup> Oddział Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej, Zakład Opieki Zdrowotnej, Olesno, Polska<sup>2</sup> Instytut Fizjoterapii, Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska, Opole, Polska

Adres do korespondencji: Maciej Brzęczek, Oddział Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej, Zakład Opieki Zdrowotnej, ul. Klonowa 1, 46-300 Olesno, e-mail: maciekbrczczek@o2.pl

<sup>1</sup> Unit of Trauma and Orthopaedics, Health Care Institution, Olesno, Poland<sup>2</sup> Institute of Physiotherapy, Department of Physical Education and Physiotherapy, Opole University of Technology, Opole, Poland

Correspondence: Maciej Brzęczek, Unit of Trauma and Orthopaedics, Health Care Institution, Klonowa 1, 46-300 Olesno, e-mail: maciekbrczczek@o2.pl

#### Streszczenie

Młodzieńcza skolioza idiopatyczna jest najczęstszą formą zniekształcenia kręgosłupa u dzieci. Etiologia choroby nie została do tej pory wyjaśniona. Obecnie za najbardziej prawdopodobną uważa się teorię wieloczynnikową. Część autorów proponuje przyjęcie melatoniny jako czynnika sprawczego w rozwoju młodzieńczej skoliozy idiopatycznej, popierając swoje założenie szeregiem badań naukowych na zwierzętach, u których usunięto szyszynkę, wywołując w ten sposób skoliozę. Udowodniono pośredni i bezpośredni wpływ tego hormonu na prawidłowy rozwój układu kostno-szkieletowego. Równie ważna wydaje się rola kalmoduliny czy osteoprotegeryny. Został udowodniony wzrost stężenia kalmoduliny płytkowej i kalmoduliny w biopsjach mięśni przykręgosłupowych po stronie wypukłej skrzywienia u osób dotkniętych chorobą. Z kolei osteoprotegeryna modyfikuje różnicowanie osteoklastów i osteoblastów. Substancje te mają bezpośredni wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową komórki i potencjalnie mogą odpowiadać za zniekształcenie kręgosłupa występujące u dorastającej młodzieży. W trakcie badań jest rola estrogenów. Nadal niejasna pozostaje także rola czynników wzrostu czy trombospondyn. Dodatkowo w badaniach molekularnych odkryto szereg genów predysponujących do wystąpienia młodzieńczej skoliozy idiopatycznej. Pozostaje pytanie, które z zaburzeń rozwojowych mięśni i układu kostnego pojawiają się jako pierwsze w rozwoju skoliozy, a które są już wynikiem samego zniekształcenia kręgosłupa. Poznanie czynnika wywołującego chorobę, a także czynników odpowiedzialnych za ryzyko progresji skrzywienia decyduje o wyborze sposobu leczenia tej jednostki chorobowej.

**Słowa kluczowe:** skolioza idiopatyczna, etiologia, melatonina, kalmodulina, osteoprotegeryna

#### Abstract

Adolescent idiopathic scoliosis is the most common form of spinal deformity in children. The aetiology of the condition has not been elucidated. Currently, the multifactorial theory seems to be the most probable. Certain authors propose that melatonin should be considered as a causative factor of adolescent idiopathic scoliosis. Their assumption is supported by a range of research studies conducted on animal models with removed pineal gland, which induced scoliosis. Melatonin has been proven to exert direct and indirect effects on the development of the skeletal system. The role of calmodulin or osteoprotegerin seems equally important. In patients with this condition, the levels of platelet calmodulin and calmodulin in the specimens of the paraspinal muscles on the convex side of the curve have been shown to rise. Osteoprotegerin, in turn, modifies osteoclastic and osteoblastic differentiation. These substances have a direct influence on the cellular calcium and phosphate metabolism and can be potentially responsible for spinal deformity in adolescents. The role of oestrogens is being investigated. Moreover, the role of growth factors or thrombospondins still remains obscure. Additionally, molecular tests have revealed a number of genes that can predispose to adolescent idiopathic scoliosis. It still needs to be determined which of the musculoskeletal disorders occur first in the development of scoliosis and which are secondary to the deformity. The identification of the aetiological factor and factors responsible for scoliosis progression determines the manner of treatment.

**Key words:** idiopathic scoliosis, aetiology, melatonin, calmodulin, osteoprotegerin

Po raz pierwszy zniekształcenie kręgosłupa opisał Hipokrates, a określenia „skolioza” (łac. *scoliosis*, gr. *scolios* – krzywy) użył Galen<sup>(1)</sup>. W późniejszym okresie intensywne badania deformacji kostnych kręgosłupa były prowadzone m.in. przez Bauera, Nathana czy Whitmana, a w XX wieku zostały upowszechnione przez Scoliosis Research Society<sup>(2)</sup>. Skolioza definiowana jest jako trójwymiarowe zniekształcenie kręgosłupa rozwijające się jednocześnie w trzech płaszczyznach: czołowej (wygięcie boczne kręgosłupa), strzałkowej (zniekształcenie kifozy piersiowej lub lordozy lędźwiowej) i poprzecznej (rotacja osiowa kręgosłupa). Podstawę rozpoznania stanowi skrzywienie przekraczające 10 stopni, mierzone metodą Cobb’a na radiogramie przednio-tylnym w pozycji stojącej w płaszczyźnie czołowej<sup>(3)</sup>.

W piśmiennictwie przedstawiany jest różny podział skolioz, w zależności od etiologii, lokalizacji czy wielkości zniekształcenia kręgosłupa. Najbardziej znana klasyfikacja dzieli skoliozy na czynnościowe i strukturalne, wśród których możemy wyróżnić: skoliozy kostnopochoodne, neuropochoodne, mięśniopochoodne oraz idiopatyczne. Najczęściej używany podział skolioz idiopatycznych zależy od wieku pacjenta i obejmuje trzy typy: wczesnodziecięcy, dziecięcy i skoliozę dorastających. Przedstawiona charakterystyka poszczególnych typów, zaprezentowana w tab. 1, nie uwzględnia częstości występowania skoliozy idiopatycznej, która stanowi około 80% wszystkich przypadków i dotyczy 2–4% dzieci pomiędzy 10. a 16. rokiem życia<sup>(3)</sup>. Największe znaczenie kliniczne ma ryzyko progresji zniekształcenia, które zależy od kilku czynników, takich jak płeć, wiek rozpoznania skoliozy czy wielkość kąta Cobb’a w momencie rozpoznania. Częściej dotyczy ono płci żeńskiej i stanowi wskazanie do interwencji u 10% pacjentów ze skoliozą idiopatyczną<sup>(3)</sup>. Biorąc pod uwagę czas pierwszej miesiączki czy potencjał wzrostu, można przewidzieć ryzyko progresji

Hippocrates was the first to describe spinal deformity and Galen as the first used the term “scoliosis” (from Latin – *scoliosis*, from Greek – *scolios* meaning “crooked”)<sup>(1)</sup>. Later, intensive studies on spinal deformities were conducted by Bauer, Nathan or Whitman and, in the 20<sup>th</sup> century, they were popularised by the Scoliosis Research Society<sup>(2)</sup>. Scoliosis is defined as a three-dimensional spinal deviation developing simultaneously in three planes: coronal (lateral curve), sagittal (deformity of the thoracic kyphosis or lumbar lordosis) and axial (axial spinal rotation). It is diagnosed when the spinal curve exceeds 10 degrees as measured using the Cobb method on a standing anteroposterior radiograph in the coronal plane<sup>(3)</sup>. The literature reviews present various classifications of scoliosis depending on its aetiology, location or severity of spinal deviation. The most common classification divides scoliosis into functional and structural types, which can be further divided based on their aetiology into bone-related, neurogenic, muscle-related or idiopathic. The most commonly applied division of idiopathic scoliosis depends on patients’ age and includes three types: infantile, juvenile and adolescent. The characteristics of individual types presented in Tab. 1 do not include the prevalence of idiopathic scoliosis which accounts for 80% of all cases and affects 2–4% of children between 10 and 16 years of age<sup>(3)</sup>. The risk of curve progression is of major clinical significance. It depends on several factors, such as sex, age at presentation or Cobb angle value at presentation. The condition is more frequent in girls and is a cause for intervention in 10% of patients with the idiopathic form of scoliosis<sup>(3)</sup>. The risk of curve progression can be estimated by analysing the time of menarche or growth potential. Apart from a range of radiological methods, including the assessment of bone maturation, the basic physical examination must also be conducted. It consists in the Adam’s forward bend

Skolioza <i>Scoliosis</i>	Wczesnodziecięca <i>Infantile</i>	Dziecięca <i>Juvenile</i>	Dorastających <i>Adolescent</i>
<b>Wiek (lata)</b> <i>Age (years)</i>	0–3	4–9	10–20
<b>Płeć męska/żeńska</b> <i>Sex (male/female)</i>	Od 1/1 do 2/1 <i>From 1/1 to 2/1</i>	<6. roku życia – 1/3, >6. roku życia – 1/6 <i>&lt;6 years of age – 1/3, &gt;6 years of age – 1/6</i>	1/6
<b>Typ skrzywienia: P – prawo-/L – lewoboczne</b> <i>Curve type: R – right/L – left</i>	L/P – 2/1 L/R – 2/1	P/L – 6/1 R/L – 6/1	P/L – 8/1 R/L – 8/1
<b>Ryzyko progresji zniekształcenia</b> <i>Risk of curve progression</i>	<6. miesiąca życia – niskie, >12. miesiąca życia – wysokie <i>&lt;6 months of life – low, &gt;12 months of life – high</i>	67%	23%
<b>Ryzyko powikłań krążeniowo-oddechowych</b> <i>Risk of cardiopulmonary complications</i>	Wysokie <i>High</i>	Średnie <i>Intermediate</i>	Niskie <i>Low</i>
<b>Stopień progresji zniekształcenia</b> <i>Rate of curve progression</i>	2–3 stopnie/rok, złośliwa progresja – 10 stopni/rok <i>2–3 degrees/year, malignant progression – 10 degrees/year</i>	6–10 stopni/rok <i>6–10 degrees/year</i>	1–2 stopnie/miesiąc <i>1–2 degrees/month</i>
<b>Prawdopodobieństwo regresji zniekształcenia</b> <i>Likelihood of curve regression</i>	<1. roku życia – 90%, >1. roku życia – 20% <i>&lt;1 years of age – 90%, &gt;1 years of age – 20%</i>	20%	Rzadko <i>Rare</i>

Na podstawie: Freeman BL III, 2008<sup>(4)</sup>; modyfikacja własna.  
Based on: Freeman BL III, 2008<sup>(4)</sup>; authors’ own modification.

Tab. 1. Charakterystyka poszczególnych typów skoliozy idiopatycznej w zależności od wieku  
Tab. 1. Characteristics of individual types of idiopathic scoliosis depending on age

skrzywienia kręgosłupa. W diagnostyce tej jednostki chorobowej, poza szeregiem metod radiologicznych, z oceną wieku kostnego włącznie, należy pamiętać o podstawowym badaniu fizykalnym z oceną dziecka w skłonie, czyli o tzw. teście Adamsa, niezwykle przydatnym i czułym w przesiewowych badaniach młodzieży w kierunku skrzywienia kręgosłupa.

Patogeneza skolioz idiopatycznych jest złożona. Od wielu lat podejmuje się szereg badań w celu wyjaśnienia mechanizmów leżących u podłoża tej jednostki chorobowej. W efekcie sformułowano kilka koncepcji etiologicznych, jednak aktualnie za klasyczną uznaje się teorię wieloczynnikową. Potwierdzono występowanie skoliozy idiopatycznej rodzinnie w badaniach bliźniąt monozygotycznych z częstością do 73% i bliźniąt dzygotycznych do 36%<sup>(2)</sup>. Obecnie dane wskazują na podłoże genetyczne związane z dziedziczeniem wielogenowym, ale sposób dziedziczenia nie został do końca wyjaśniony, pomimo odkrycia szeregu genów predysponujących do wystąpienia skoliozy idiopatycznej, takich jak gen *MTNR1B*<sup>(5)</sup>, *CHD7* czy *SNTG1*<sup>(6)</sup>. Czynnikiem sprawczym rozwoju choroby upatruje się w zaburzeniach wzrostu dziecka, zaburzeniach wzrastania i rozwoju kręgosłupa, jego więzadeł, krążków międzykręgowych i mięśni przykręgosłupowych, anomaliach rdzenia kręgowego, nieprawidłowościach funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeniach hormonalnych czy w czynnikach biomechanicznych<sup>(7)</sup>. Prowadzone są również badania nad wpływem autonomicznego układu nerwowego na rozwój skoliozy idiopatycznej<sup>(8)</sup>, asymetrii ludzkiego organizmu<sup>(9)</sup> czy asymetrii przedśionkowej<sup>(10)</sup> oraz nad rolą grzbietowych sił ścinających<sup>(11)</sup>. Dyskusyjna jest kolejność pojawiania się wymienionych anomalii. Pozostaje także otwarte pytanie, które z zaburzeń są przyczyną powstawania skoliozy idiopatycznej, a które z nich pojawiają się wtórnie do zniekształcenia ciała.

Jedną z ciekawszych teorii powstawania skoliozy idiopatycznej zakłada, że decydujący wpływ na występowanie i rozwój choroby wywiera melatonina. Dyskusję rozpoczętą przez Thillarda podjął Dubouset w drugiej połowie ubiegłego stulecia, po opublikowaniu badań doświadczalnych na zwierzętach, u których po usunięciu szyszynki obserwowano postępujące skrzywienie kręgosłupa<sup>(12)</sup>. Prace kontynuował Machida, który także odnotował deformację kręgosłupa u kurcząt po pinealektomii<sup>(13)</sup>. Wyniki jego badań zostały potwierdzone przez kolejnych autorów, a podobne zabiegi wykonano u innych gatunków zwierząt, takich jak myszy, szczury, chomiki, króliki czy łosoś szlachetny<sup>(14,15)</sup>. Kolejne doniesienia naukowe wskazywały na obniżone stężenie melatoniny u ludzi z progresją skrzywienia kręgosłupa o minimum 10 stopni w ciągu 12 miesięcy w porównaniu z pacjentami ze stabilnym skrzywieniem oraz z grupą kontrolną<sup>(16)</sup>. Wysunięto hipotezę, że melatonina odgrywa decydującą rolę w etiopatogenezie skoliozy idiopatycznej. Wnioski Machidy dotyczące wywoływania skoliozy idiopatycznej po usunięciu szyszynki kontestowali naukowcy, których wyniki badań nie były jednolite. Obniżone stężenie

test which is a useful and sensitive test in screening adolescents for scoliosis.

The pathogenesis of idiopathic scoliosis is complex. A range of research conducted for many years have been trying to elucidate the mechanisms underlying this condition. As a result, several aetiological theories have been put forward. However, the multifactorial theory is currently considered classical. Idiopathic scoliosis has been confirmed to be familial. This was determined based on monozygotic and dizygotic twins in whom the incidence of the condition reached 73% and 36%, respectively<sup>(2)</sup>. Current data indicate that it has a hereditary basis associated with multigenic inheritance. However, the inheritance pattern is still obscure in spite of the discovery of a range of genes predisposing to idiopathic scoliosis, such as *MTNR1B*<sup>(5)</sup>, *CHD7* or *SNTG1*<sup>(6)</sup>. The causative factors of this condition are believed to lie in growth disorders of the child, disorders of growth and development of the spine, its ligaments, intervertebral discs and paraspinal muscles, spinal cord anomalies, central nervous system abnormalities, hormonal dysfunctions and biomechanical factors<sup>(7)</sup>. Moreover, researchers are also investigating the influence of the autonomic nervous system on the development of idiopathic scoliosis<sup>(8)</sup>, asymmetry of the human body<sup>(9)</sup>, vestibular asymmetry<sup>(10)</sup> and role of dorsal shear forces<sup>(11)</sup>. The chronology of these anomalies is debatable. A question which of the anomalies is the cause of idiopathic scoliosis and which occur secondary to the deformity remains open.

One of the most interesting theories concerning the aetiology of idiopathic scoliosis states that melatonin has a decisive role in the occurrence and development of this condition. A discussion initiated by Thillard was continued by Dubouset in the second half of the 20<sup>th</sup> century after reporting animal studies in which pinealectomy produced progressive scoliosis<sup>(12)</sup>. The work was continued by Machida who also noted the presence of this deformity in chickens after pinealectomy<sup>(13)</sup>. His studies were confirmed by other authors and the same procedure was performed in other species, such as mice, rats, hamsters, rabbits or the Atlantic salmon<sup>(14,15)</sup>. Subsequent reports have indicated that the levels of melatonin are lower in people with progressive spinal curve by at least 10 mm within 12 months compared with patients with stable curve and controls<sup>(16)</sup>. It has been hypothesised that melatonin plays a decisive role in the etiopathogenesis of idiopathic scoliosis. The conclusions of Machida concerning induction of idiopathic scoliosis after pinealectomy were questioned by authors whose results were not uniform. Decreased melatonin levels in individuals with idiopathic scoliosis could not be confirmed in all experiments<sup>(17,18)</sup>. It seems that the problem does not lie in erroneous conclusions drawn by authors but in incorrect selection of research material, such as experimental animals. The assumption that melatonin has a direct effect on the skeletal system is also considered controversial.

In the course of evolution, humans assumed the upright posture and became bipedal. There is no other species

melatoniny u osób z idiopatyczną skoliozą nie znajdowało potwierdzenia we wszystkich eksperymentach<sup>(17,18)</sup>. Wydaje się, że problemem są nie tyle błędne wnioski autorów, ile zły dobór materiału doświadczalnego, m.in. zwierząt doświadczalnych. Kontrowersyjne było także założenie bezpośredniego wpływu melatoniny na układ kostny.

Człowiek w trakcie ewolucji przyjął postawę wyprostną i osiągnął zdolność poruszania się na kończynach dolnych. Nie istnieje w przyrodzie żaden gatunek, który odwziewiedlałby taki rozkład sił biomechanicznych działających na kręgosłup jak u rodzaju ludzkiego. Wydaje się więc, że o różnicy między skrzywieniem kręgosłupa u zwierząt a skoliozą idiopatyczną występującą u ludzi decydują przede wszystkim dwunożność, warunkująca specyficzny rozkład sił na układ kostny, a także wzajemny wpływ kręgosłupa, klatki piersiowej i miednicy<sup>(19)</sup>.

W miarę rozwoju nauk medycznych możliwy wpływ melatoniny na stan kośćca został w większości wyjaśniony, a jej oddziaływanie na osteoblasty i osteoklasty – udowodnione. Rola przekaźników drugiego rzędu na szlaku działania tego hormonu również wydaje się przejrzysta. Osteogeneza zależy m.in. od stężenia kalcytoniny, estrogenów i androgenów, hormonów osi somatotropinowej czy insulinopodobnego czynnika wzrostu. Z kolei najważniejszy wpływ na osteolizę mają parathormon, witamina D<sub>3</sub>, glikokortykosteroidy, interleukina 1, interleukina 6 czy wolne rodniki tlenowe<sup>(20)</sup>. Wiadomo też, że melatonina może wpływać na obrót kostny dwojako: pośrednio i bezpośrednio. Pośrednio – działając na wymienione substancje i kontrolując równowagę pomiędzy procesami kościotworzenia oraz procesami kościogubnymi, natomiast bezpośrednio – przyspieszając różnicowanie i zwiększając aktywność osteoblastów bądź zmniejszając różnicowanie osteoklastów<sup>(21)</sup>. Badania właściwości mechanicznych i densytometrycznych kości, a także produktów metabolicznych obrotu kostnego, takich jak fosfataza zasadowa, kalcemia, fosfatemia, C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I, C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I czy hydroksypolina, udowadniają wpływ melatoniny na układ kostno-szkieletowy<sup>(20)</sup>. Spadek stężenia tego hormonu wraz z wiekiem w konsekwencji może prowadzić do osteoporozy. Osteoporoza wynika z obniżonej gęstości kości, która powszechnie występuje również u pacjentów z idiopatyczną skoliozą. Część badaczy twierdzi, że osteopenia może być używana jako czynnik prognostyczny progresji skrzywienia kręgosłupa<sup>(22)</sup>.

Kolejne badania nad etiologią młodzieńczej skoliozy idiopatycznej skupiły się na znaczeniu i funkcji kalmoduliny. Kalmodulina to białko odgrywające kluczową rolę w gospodarce wapniowej poprzez wiązanie wapnia wewnątrz siateczki śródplazmatycznej i utrzymywanie równowagi wapniowej w komórce. Pierwszym krokiem było stwierdzenie zmian struktury i funkcji trombocytów u pacjentów dotkniętych chorobą. Skłoniło to autorów do dalszych poszukiwań związku kalmoduliny z młodzieńczą skoliozą idiopatyczną<sup>(2)</sup>. Budowa włókien aktynowych i miozyny oraz zdolność kurczliwości mikrofilamentów płytek krwi jest podobna do układu kurczliwego w mięśniach szkieletowych

in nature to reflect such a distribution of biomechanical forces acting upon the spine. It therefore seems that bipedalism is the reason for the differences between spinal deformity in animals and idiopathic scoliosis in humans. It is responsible for a specific distribution of forces acting upon the skeletal system and the mutual relationship of the spine, rib cage and pelvis<sup>(19)</sup>.

With the development of medical sciences, the possible influence of melatonin on the condition of the skeletal system has been largely elucidated, and its impact on osteoblasts and osteoclasts has been supported in research. The role of secondary messengers in the melatonin pathway also seems clear. Osteogenesis is dependent on, among others, the levels of calcitonin, oestrogens and androgens, hormones of the somatotrophic axis or insulin-like growth factor. Osteolysis, in turn, is affected by parathyroid hormone, vitamin D<sub>3</sub>, glucocorticosteroids, interleukin-1, interleukin-6 or free radicals<sup>(20)</sup>. It is also known that melatonin can affect bone rotation in two ways: indirectly and directly. Its indirect action consists in its impact on the aforementioned substances and control over the balance between osteogenesis and osteoclastic processes. The direct action, however, involves the increase in osteoblastic differentiation and activity or reduction in osteoclastic differentiation<sup>(21)</sup>. Studies on mechanical and densitometric properties of bones as well as metabolic products of bone turnover, such as alkaline phosphatase, calcaemia, phosphataemia, type 1 procollagen C-terminal propeptide, C-terminal telopeptide of type 1 collagen or hydroxyproline, support the influence of melatonin on the skeletal system<sup>(20)</sup>. A decline in melatonin levels with age can lead to osteoporosis. This disease is a result of low bone density, which is common also in patients with idiopathic scoliosis. Some authors argue that osteopenia can be used as a prognostic factor of scoliosis<sup>(22)</sup>.

Further studies on the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis have been focussed on the role and function of calmodulin. Calmodulin is a protein that plays a crucial role in calcium metabolism by binding calcium in the endoplasmic reticulum and by maintaining cellular calcium balance. The first step was to identify changes in the structure and function of thrombocytes in patients affected by this condition. This induced the authors to continue the search for a relationship between calmodulin and adolescent idiopathic scoliosis<sup>(2)</sup>. The structure of actin and myosine filaments and the contractile ability of platelet microfilaments resemble the contractile system in the skeletal muscles and indirectly reflect their physiology and contraction-relaxation condition<sup>(2)</sup>. Disorders in their structure and function in patients with idiopathic scoliosis were potentially considered to be the direct cause of the condition. Further studies on the levels of platelet calmodulin and calmodulin in specimens of the paraspinal muscles appeared to confirm this theory. The level of platelet calmodulin was found to be increased in patients with progressive curve. It was proposed that its value should be used as an

i pośrednio odzwierciedla ich fizjologię oraz kondycję skurczowo-rozkurczową<sup>(2)</sup>. Zaburzenia ich budowy i funkcji u pacjentów z idiopatyczną skoliozą były potencjalnie postrzegane jako bezpośrednia przyczyna choroby. Kolejne badania stężenia kalmoduliny płytkowej oraz biopłatów mięśni przykręgosłupowych zdawały się potwierdzać tę tezę. Stwierdzono bowiem wzrost stężenia kalmoduliny płytkowej u pacjentów z progresją skrzywienia kręgosłupa i zaproponowano ocenę jej wartości jako czynnika uzupełniającego w analizie ryzyka postępu schorzenia<sup>(23)</sup>. Również związki o działaniu antagonistycznym do kalmoduliny, np. tamoksifen, mogą potencjalnie wpływać na deformację kręgosłupa poprzez zmianę napięcia mięśni przykręgosłupowych<sup>(19)</sup>. Melatonina także jest substancją o pośrednim działaniu antykalmodulinowym. Badania na ludziach potwierdzają wyższe stężenia kalmoduliny w biopłatach mięśni przykręgosłupowych po stronie wypukłej skrzywienia niż po stronie wklęsłej<sup>(19)</sup>. Nie można jednak jednoznacznie stwierdzić, czy zmiany te pojawiają się pierwotnie, czy są wtórnym efektem deformacji kośćca i mięśni. Znaczenie kalmoduliny w etiologii skoliozy idiopatycznej wydaje się istotne. Potrzebne są jednak kolejne badania potwierdzające i w pełni wyjaśniające jej rolę w tej jednostce chorobowej. Przyszłościowe wydaje się badanie wpływu systemu RANKL/RANK/OPG na układ kostno-szkieletowy w rozwoju młodzieńczej skoliozy idiopatycznej. Różnicowanie i aktywność osteoklastów są regulowane przez białko RANKL (*receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand* – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika  $\kappa$ B), należące do rodziny czynników martwicy nowotworu (*tumour necrosis factor*, TNF). RANKL może łączyć się z receptorem zlokalizowanym na błonie komórkowej osteoklastów, tzw. receptorem RANK – aktywującym jądrowy czynnik NF- $\kappa$ B. Po połączeniu jest silnym stymulatorem resorpcji kostnej. Osteoprotegeryna (OPG) – rozpuszczalny receptor białkowy podobny do RANK – również należy do rodziny czynników martwicy nowotworu TNF. Działanie osteoprotegeryny polega na hamowaniu resorpcji kostnej poprzez połączenie z RANKL i uniemożliwienie połączenia RANKL–RANK. Parathormon i 1,25-dihydroksycholekalcyferol, aktywna forma witaminy D<sub>3</sub>, pobudzają ekspresję RANKL kosztem OPG, stymulując resorpcję kostną. Natomiast substancje zwiększające ekspresję osteoprotegeryny hamują procesy resorpcyjne kości<sup>(20)</sup>. Wzrost poziomu RANKL lub zaburzenia stosunku pomiędzy RANKL a OPG, które wykryto u pacjentów chorujących na młodzieńczą skoliozę idiopatyczną, mogą więc stanowić jeden z czynników decydujących o rozwoju choroby<sup>(24)</sup>. Istotne znaczenie w rozwoju choroby mogą mieć estrogeny oraz ich wpływ na inne hormony wydzielania wewnętrznego czy interakcje z kalmoduliną. Badania potwierdzające takie założenie skupiają się na określeniu odpowiednich stężeń wapnia i kalmoduliny do prawidłowej funkcji transkrypcyjnej receptora estrogenowego  $\alpha$ <sup>(25)</sup>. Rola hormonów płciowych w gospodarce kostno-szkieletowej jest powszechnie znana. Autorzy badań próbują udowodnić,

additional predictor of progression in risk estimation<sup>(23)</sup>. Also, calmodulin antagonists, e.g. tamoxifen, can potentially affect spinal deformity by altering the tone of the paraspinal muscles<sup>(19)</sup>. Moreover, melatonin exhibits secondary anti-calmodulin action as well. Studies on humans confirm the fact that calmodulin levels in the specimens of the paraspinal muscles at the convex side of the curve are higher than on the concave side<sup>(19)</sup>. However, it cannot be stated for sure whether these changes are primary or secondary to skeletal and muscular deformity. The role of calmodulin in the aetiology of idiopathic scoliosis seems to be significant. Nevertheless, further research is needed to confirm and fully elucidate its role in this disease entity.

Furthermore, investigating the influence of the RANKL/RANK/OPG system on the skeleton in the development of adolescent idiopathic scoliosis seems promising. Osteoclastic differentiation and activity are regulated by RANKL protein (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) which belongs to the family of tumour necrosis factors (TNF). RANKL can bind to the receptor located on the osteoclastic plasma membrane, so-called RANK receptor that activates nuclear factor NF- $\kappa$ B. After binding, it is a potent stimulator of bone resorption. Osteoprotegerin (OPG), a soluble protein receptor resembling RANK, also belongs to the TNF family. The action of osteoprotegerin consists in the inhibition of bone resorption by attaching to RANKL and preventing RANKL–RANK binding. Parathyroid hormone and 1,25-dihydroxycholecalciferol, i.e. an active form of vitamin D<sub>3</sub>, promote RANKL expression at the expense of OPG, thereby stimulating bone resorption. Substances that increase osteoprotegerin expression inhibit bone resorption processes<sup>(20)</sup>. An increase in RANKL levels or disorders in the RANKL–OPG relationship, which have been detected in patients with adolescent idiopathic scoliosis, can determine the development of this condition<sup>(24)</sup>.

Moreover, oestrogens and their influence on other endocrine hormones or interactions with calmodulin may have a significant meaning on the development of the condition. Studies that support such a theory focus on the determination of calcium and calmodulin concentrations adequate for ensuring normal transcription of oestrogen receptor  $\alpha$ <sup>(25)</sup>. The role of sex hormones in the skeletal metabolism is commonly known. Authors of such studies have been trying to prove that oestrogen or oestrogen receptor agonist concentration can affect osteoblastic function, thus having a role in the development of scoliosis<sup>(26)</sup>.

Other factors taken into account when explaining the aetiology of spinal curves are growth factors, such as insulin-like growth factor (IGF). IGF-1 promotion has a significant effect on the physiological development of skeletal muscles and damaged muscle regeneration. Its inhibition by IGF carrier protein blocks skeletal muscle differentiation<sup>(27)</sup>. Proper functioning of the paraspinal muscle system is essential for normal development of the spine.

Moreover, the development and functioning of striated muscles are also affected by the family of thrombospondins

że stężenie estrogenów lub agonistów receptora estrogenowego może wpływać na funkcję osteoblastów, jednocześnie biorąc udział w powstawaniu skoliozy<sup>(26)</sup>.

Kolejnymi czynnikami brnymi pod uwagę w wyjaśnianiu etiologii skrzywień kręgosłupa są czynniki wzrostu, takie jak insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor*, IGF). Pobudzenie receptora IGF-1 wpływa istotnie na fizjologiczny rozwój mięśni szkieletowych oraz regenerację mięśni po urazach. Zahamowanie jego działania poprzez nośnik białkowy IGF hamuje różnicowanie mięśni szkieletowych<sup>(27)</sup>. Prawidłowe funkcjonowanie aparatu mięśni przykręgosłupowych jest niezbędne do prawidłowego rozwoju kręgosłupa. Na rozwój i funkcjonowanie mięśni poprzecznie prążkowanych ma również wpływ rodzina trombospondyn (TSP). Trombospondyny to glikoproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej odpowiedzialne za proliferację, adhezję i migrację komórek. Wśród trombospondyn wyróżniamy TSP-1, TSP-2, TSP-3, TSP-4 i TSP-5. Uczestniczą one w fizjologicznym funkcjonowaniu całego układu ruchu człowieka. Istotna dla układu mięśniowo-kostnego wydaje się trombospondyna 4, obecna w mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych, śródbłonku naczyń krwionośnych i mięśniach gładkich<sup>(28)</sup>. TSP-4 wiąże kolagenowe i niekolagenowe białka macierzy pozakomórkowej<sup>(29)</sup>, co może zmieniać organizację cytoszkieletu aktynowego komórki. Zawiera także dodatkowe miejsce wiązania wapnia. TSP-5 (również: *cartilage oligomeric matrix protein*, COMP) wpływa znamienne na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej komórki. Prezentowana jest w tkance chrzęstnej oraz ścięgnach i prawdopodobnie wywiera zasadniczy wpływ na patologię układu ruchu. Bywa traktowana jako marker choroby zwyrodnieniowej stawów<sup>(30)</sup>. Wpływ rodziny trombospondyn na rozwój zaburzeń szkieletu człowieka wydaje się znaczący. Konieczne są jednak kolejne badania doświadczalne z zakresu biologii molekularnej charakteryzujące te glikoproteiny.

Tak długa lista potencjalnych czynników sprawczych wciąż nie jest zamknięta. W miarę poznawania nowych ogniw regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej zainteresowanie badaczy kieruje się w stronę potencjalnej roli białka Klotho i czynnika wzrostowego fibroblastów 23 (*fibroblast growth factor 23*, FGF-23) w patogenezie skoliozy idiopatycznej. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

#### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

(TSP). Trombospondins are extracellular matrix glycoproteins responsible for cell proliferation, adhesion and migration. Trombospondins include TSP-1, TSP-2, TSP-3, TSP-4 and TSP-5. They participate in the physiological functioning of the entire human motor organ. Trombospondin 4 occurs to be significant for the musculoskeletal system. It is present in the myocardium, skeletal muscles, vascular endothelium and smooth muscles<sup>(28)</sup>. TSP-4 binds collagenous and non-collagenous extracellular matrix proteins<sup>(29)</sup>, which can alter the organisation of the cellular actin cytoskeleton. It also contains an additional calcium-binding site. TSP-5 (also called: cartilage oligomeric matrix protein, COMP) significantly affects the regulation of cellular calcium and phosphate metabolism. It is presented in cartilaginous tissue and tendons, and apparently exerts a major effect on the pathology of the motor organ. It is sometimes treated as a marker of osteoarthritis<sup>(30)</sup>. The influence of the trombospondin family on the disorders of the human skeleton seems significant. Nevertheless, further experimental studies in the field of molecular biology are needed to characterise these glycoproteins.

This long list of potential causative factors is still not closed. As new links in the regulation of the calcium-phosphate metabolism are being discovered, researchers studying the pathogenesis of idiopathic scoliosis turn their interest towards the potential role of the Klotho protein and fibroblast growth factor 23 (FGF-23). These issues, however, require further investigation.

#### Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

## Piśmiennictwo / References

1. Machida M: Cause of idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24: 2576–2583.
2. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY *et al.*: Etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82-A: 1157–1168.
3. Reamy BV, Slakey JB: Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. *Am Fam Physician* 2001; 64: 111–116.
4. Freeman BL III: Scoliosis and kyphosis. In: Canale ST, Beaty JH (eds.): *Campbell's Operative Orthopaedics*. 11<sup>th</sup> ed., vol. II, Mosby, Philadelphia 2008: 1922–1923.
5. Qiu XS, Tang NLS, Yeung HY *et al.*: Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 1748–1753.
6. Shanguan L, Fan X, Li M: Inheritance involved in the pathogenesis of idiopathic scoliosis. *EXCLI Journal* 2008; 7: 104–114.
7. Tang SP, Cheng JCY, Ng BKW *et al.*: Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): an overview of the etiology and basic management principles. *HK J Paediatr* 2003; 8: 299–306.
8. Repko M, Horký D, Krbec M *et al.*: The role of the autonomic nervous system in the etiology of idiopathic scoliosis: prospective electron microscopic and morphometric study. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 731–734.
9. Kouwenhoven JW, Castelein RM: The pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 2898–2908.
10. Lambert FM, Malinvaud D, Glaunès J *et al.*: Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: a possible answer from *Xenopus*. *J Neurosci* 2009; 29: 12477–12483.
11. Castelein RM, van Dieën JH, Smit TH: The role of dorsal shear forces in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis – a hypothesis. *Med Hypotheses* 2005; 65: 501–508.
12. Shyy W, Wang K, Gurnett CA *et al.*: Evaluation of GPR50, hMel-1B, and ROR-alpha melatonin-related receptors and the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 2010; 30: 539–543.
13. Machida M, Dubouset J, Imamura Y *et al.*: Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomised chickens. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 134–138.
14. O'Kelly C, Wang X, Raso J *et al.*: The production of scoliosis after pinealectomy in young chickens, rats, and hamsters. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24: 35–43.
15. Fjellidal PG, Grotmol S, Kryvi H *et al.*: Pinealectomy induces malformation of the spine and reduces the mechanical strength of the vertebrae in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *J Pineal Res* 2004; 36: 132–139.
16. Machida M, Dubouset J, Imamura Y *et al.*: Melatonin. A possible role in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21: 1147–1152.
17. Brodner W, Krepler P, Nicolakis M *et al.*: Melatonin and adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 399–403.
18. Suh KT, Lee SS, Kim SJ *et al.*: Pineal gland metabolism in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 66–71.
19. Acaroglu E, Bobe R, Enouf J *et al.*: The metabolic basis of adolescent idiopathic scoliosis: 2011 report of the “metabolic” workgroup of the Fondation Yves Cotrel. *Eur Spine J* 2012; 21: 1033–1042.
20. Ostrowska Z, Wołkowska-Pokrywa K, Kos-Kudła B *et al.*: Melatonina a stan kośćca. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 21: 389–393.
21. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX *et al.*: Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis. *J Osteoporos* 2010; 2010: 830231.
22. Hung VWY, Qin L, Cheung CSK *et al.*: Osteopenia: a new prognostic factor of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2709–2716.
23. Kindsfater K, Lowe T, Lawellin D *et al.*: Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1186–1192.
24. Suh KT, Lee SS, Hwang SH *et al.*: Elevated soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 2007; 16: 1563–1569.
25. Li L, Li Z, Sacks DB: The transcriptional activity of estrogen receptor- $\alpha$  is dependent on Ca<sup>2+</sup>/calmodulin. *J Biol Chem* 2005; 280: 13097–13104.
26. Letellier K, Azeddine B, Parent S *et al.*: Estrogen cross-talk with the melatonin signaling pathway in human osteoblasts derived from adolescent idiopathic scoliosis patients. *J Pineal Res* 2008; 45: 383–393.
27. Mukherjee A, Wilson EM, Rotwein P: Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-5 blocks skeletal muscle differentiation by inhibiting IGF actions. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 206–215.
28. Misenheimer TM, Mosher DF: Biophysical characterization of the signature domains of thrombospondin-4 and thrombospondin-2. *J Biol Chem* 2005; 280: 41229–41235.
29. Narouz-Ott L, Maurer P, Nitsche DP *et al.*: Thrombospondin-4 binds specifically to both collagenous and non-collagenous extracellular matrix proteins via its C-terminal domains. *J Biol Chem* 2000; 275: 37110–37117.
30. Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE: Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): a biomarker of arthritis. *Biomark Insight* 2009; 4: 33–44.