

ASPECTOS GENÉTICOS DA ESCOLIOSE IDIOPÁTICA – UMA REVISÃO DE LITERATURA

GENETIC ASPECTS OF IDIOPATHIC ESCOLIOSIS - A LITERATURE REVIEW

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA - UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

RICARDO VIEIRA TELES FILHO,¹ GUILHERME DE MATOS ABE,¹ NILO CARRIJO MELO,² MARCELO FOUAD RABAHI,¹ MURILO TAVARES DAHER^{1,2}

1. Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina – DOT/FM/UFG, Goiânia, GO, Brazil.

2. Centro de Reabilitação e Readaptação Dr Henrique Santillo – CRER, Goiânia, Goiás, Brazil.

RESUMO

A escoliose idiopática (EI) é a forma mais comum de deformidade da coluna vertebral. Porém, a patogênese ainda permanece mal compreendida. Diversos estudos apresentam evidências que o componente genético no desenvolvimento da EI é determinante. Nesse sentido, um foco crescente foi colocado na identificação de genes, polimorfismos genéticos associados e múltiplos loci de susceptibilidade. A presente revisão destaca os genes e polimorfismos genéticos atualmente estudados, indicados como tendo influência na gênese da EI, como os genes MMP-3, IL-6, do colágeno tipo 1, de receptores de vitamina D e de estrógenos. Conclui-se que a EI permanece uma doença complexa, com antecedentes poligênicos, e que os polimorfismos genéticos estão intrinsecamente relacionados à esta condição. **Nível de evidência III; Revisão Narrativa.**

Descritores: Adolescente; Escoliose; Coluna Vertebral; Genética; Polimorfismo Genético.

ABSTRACT

*The idiopathic scoliosis (IS) is the most common form of spinal deformity. The pathogenesis of IS is still poorly understood. Several studies show evidence that the genetic component is determinant to the development of IS. In this setting, a crescent focus has been placed on the identification of genes, associated genetic polymorphisms, and multiple susceptibility loci. This review highlights the genes and genetic polymorphisms currently studied, identified as influential in the genesis of IS, such as MMP-3, IL-6, type I collagen, and vitamin D and estrogen receptors. We concluded that IS remains a complex disease with a polygenic background and that genetic polymorphisms are intrinsically related to this condition. **Level of evidence III; Narrative Review.***

Keywords: Adolescent; Scoliosis; Spine; Genetics; Polymorphism, Genetic.

RESUMEN

*La escoliosis idiopática (EI) es la forma más común de deformidad de la columna vertebral. La patogénesis de la EI sigue siendo poco conocida. Varios estudios presentan evidencias de que el componente genético en el desarrollo de la EI es determinante. En ese sentido, existe un creciente enfoque en la identificación de genes, polimorfismos genéticos asociados y loci de susceptibilidad múltiples. La presente revisión destaca los genes y polimorfismos genéticos actualmente estudiados, identificados como influyentes en la génesis de la EI, como los genes MMP-3, IL-6, colágeno tipo 1 y receptores de vitamina D y de estrógeno. Se concluye que la EI sigue siendo una enfermedad compleja con antecedentes poligénicos y que los polimorfismos genéticos están intrínsecamente relacionados con esta condición. **Nivel de evidencia III; Revisión narrativa.***

Descriptores: Adolescente; Escoliosis; Columna Vertebral; Genética; Polimorfismo Genético.

INTRODUÇÃO

A escoliose idiopática (EI) é uma deformidade tridimensional da coluna vertebral. Clinicamente é definida pela *Scoliosis Research Society* como uma curvatura espinhal com angulação superior a 10° no plano coronal.^{1,2} É a forma mais comum de deformidade vertebral com prevalência de aproximadamente 2-3%. Destas, 10% irão progredir com o tempo.³ Idade precoce, padrão de curva torácica e imaturidade esquelética aumentam a probabilidade de progressão,⁴ acarretando alterações na idade adulta, como deformidade cosmética, dor e até limitação da função pulmonar.^{5,6}

A idade de diagnóstico define quatro subgrupos clínicos: infantil (antes dos três anos de idade), juvenil (entre quatro e 10 anos de idade), adolescente (entre 10 e 18 anos de idade) e adulta (após os 18 anos de idade). A EI do adolescente é a mais comum e afeta

aproximadamente 4% da população, predominantemente meninas, com razão de gênero próxima de 8:1.⁷ A maioria dos casos é diagnosticada entre 10 e 15 anos de idade, e um em cada seis afetados terá uma curva progressiva que requer tratamento ativo.⁸

A etiologia e a patogênese da EI permanecem pouco compreendidas, largamente devido à heterogeneidade de fatores relacionados.⁹ Alguns dos fatores que são sugeridos como etiologia da EI são: o desvio do padrão de crescimento, mudanças neuromusculares ou de tecido conjuntivo, crescimento assimétrico de membros e tronco, alterações do plano sagital da coluna vertebral, fatores relacionados ao ambiente e a influência genética.^{10,11} Estudos sobre a agregação familiar da EI e de concordância entre gêmeos monozigóticos forneceram as primeiras evidências para uma possível causa genética

Trabalho realizado no Grupo de Coluna do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER – Goiânia/GO) e Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – DOT/FM/UFG, Goiânia, Goiás, GO, Brasil.

Correspondência: Rua 70, 351, apto 302, Jardim Goiás, Goiânia, GO, Brasil. 74810-350. murilodaher@uol.com.br



primária da doença.^{12,13} Estudos de ligação genética (*linkage*) baseados em famílias identificaram múltiplos *loci* de susceptibilidade.^{14,15} Identificaram-se *loci* que implicam em processos biológicos possivelmente relacionados à patogênese da EI, como modelagem axial, formação de cartilagem e assimetrias de crescimento.⁷

Novas informações revelam que o componente genético é determinante no desenvolvimento da EI e que os polimorfismos genéticos estão intrinsecamente relacionados a esta condição.¹⁶ Nas últimas duas décadas, análises de associação genômica em genomas de indivíduos com EI foram realizadas na tentativa de identificar variações genéticas preditoras da doença.¹⁴ Por isso, objetiva-se reunir, através de uma revisão narrativa da literatura, os principais polimorfismos atualmente estudados, fornecendo atualizações no tema que podem auxiliar na elucidação da etiopatogenia da EI e fomentar novas abordagens diagnósticas e terapêuticas na EI.

MATERIAIS E MÉTODOS

Procedeu-se a pesquisa bibliográfica nas bases de dados: Medline, Scielo, Web of Science e revisões sistemáticas da Cochrane. Foram incluídos artigos selecionados a partir de três tipos de estudo: estudos com gêmeos e agregação familiar, estudos com metodologia caso-controle e metanálises; como esta revisão tem o objetivo resgatar os avanços dos estudos do estabelecimento causal entre EI e fatores genéticos, não se estabeleceu data mínima de publicação para a seleção dos trabalhos. Foram utilizados os seguintes descritores: “Adolescent” “Deformity”, “Scoliosis”, “Spine”, “Genetics” e “Polymorphism”. Apenas trabalhos que usaram a correlação de genes, variação genética ou polimorfismo genético relacionados à estrutura, ou deformidades relacionadas a gênese da EI, foram incluídos. Artigos repetidos, dissertações, teses, artigos de validação e aqueles que não apresentaram o texto disponível completo foram excluídos. Foram incluídos também trabalhos que apresentavam descrição de alterações estruturais da coluna vertebral diretamente relacionados a mecanismos genéticos candidatos. Verificou-se também suas respectivas referências em busca de artigos adicionais. O trabalho é uma revisão da literatura e não envolve pacientes, portanto não passa por comitê de ética.

RESULTADOS

Foram encontrados 27 trabalhos segundo os critérios de avaliação, sendo oito estudos relevantes com gêmeos e agregação familiar, 15 estudos caso-controle abordando os genes mais relevantes atualmente relacionados: MMP-3, IL-6, gene do colágeno e receptor de vitamina D e de Estrógeno. Por fim quatro metanálises dos mesmos.

DISCUSSÃO

Estudos de associação baseados em populações e abordagens de sequenciamento genético têm identificado numerosos *loci* associados à doença; entretanto, uma falta de modelos animais apropriados tem dificultado o entendimento das origens biológicas da doença.¹⁷ A maioria dos estudos genéticos para a EI do adolescente anteriores a 2010 são baseados em genes candidatos, selecionados a partir de hipóteses geradas por observações clínicas. A maioria desses genes permanece sem confirmação ou com resultados publicados muito variados, dependendo da estruturação do estudo e/ou populações testadas.¹⁴

Inicialmente se realizaram estudos com gêmeos, que mostraram a preponderância dos fatores genéticos em relação aos fatores ambientais na gênese da deformidade. Posteriormente, estudos caso-controles tentaram identificar os genes e os polimorfismos envolvidos na gênese e progressão da doença.

Estudos com gêmeos e agregação familiar

Estudos com gêmeos e de agregação familiar usualmente são o ponto de partida para que se aprofundem ou não as investigações sobre a influência genética sobre uma determinada doença, uma vez que são capazes de identificar similaridades entre indivíduos de perfil genético próximo. (Tabela 1)

Tabela 1. Lista dos trabalhos com gêmeos e agregação familiar.

Estudo	País
Wynne-Davies, 1968	EUA
Cowell et al., 1970	EUA
Cowell et al., 1972	EUA
Riseborough et al., 1973	EUA
Kesling et al., 1997	EUA
Czeizel et al., 1978	Hungria
Wajchenberg et al., 2005	Brasil
Grauers et al., 2012	Suécia

Wynne-Davies analisou a incidência familiar na EI, relatando que 6,94% dos parentes de primeiro grau, 3,69% dos parentes de segundo grau e 1,55% dos parentes de terceiro grau eram afetados.¹⁸ Cowell, em 1970, avaliou banco de dados com 36 milhões de nomes e construiu linhagens familiares multi-geracionais, demonstrando que 97% dos pacientes com EI adolescente estão relacionados a outras famílias com EI adolescente.¹⁹ Dois anos depois, o mesmo autor avaliou 110 famílias e relatou que 80% dos pacientes com EI adolescente tinham outros membros da família afetados.²⁰

Kling, em 1976, analisando uma série de revisões sistemáticas, relatou um índice de concordância de 73% de EI em 37 pares de gêmeos monozigóticos e de 36% em 31 pares de gêmeos dizigóticos.²¹

Também Czeizel e Riseborough observaram maior ocorrência de EI adolescente em parentes de primeiro grau do que na população geral.^{22,23} Dados sobre EI em gêmeos na população sueca, em 2012, permitiram estabelecer que 38% dos casos que desenvolveram EI possuíam componente genético familiar.²⁴

Em nosso meio, Wajchenberg, analisou a genealogia de 100 famílias brasileiras, que tinham pelo menos um membro com EI adolescente, com curva maior ou igual a 20°, relatou que 33% tinham algum membro com a mesma doença, sendo 5,21% parentes em primeiro grau, 4,54% parentes em segundo grau e 8,97% parentes de terceiro grau.²⁵

Estudos casos-controle – avaliação de polimorfismos

A partir dos estudos que confirmaram a preponderância dos fatores genéticos na gênese da EI, fizeram-se necessários estudos casos-controle para a análise dos possíveis polimorfismos associados. Esses polimorfismos foram baseados na observação clínica dos pacientes e das possíveis estruturas relacionadas. Ward K, em 2010, identificou mais de 300 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) que são estatisticamente relacionados à progressão da curva da EI adolescente. Concluindo pela análise dos estudos de caso-controle que a EI adolescente é uma doença autossômica e poligênica complexa, com padrões de herança dominante, recessivo e codominantes.²⁶

Citaremos nesta revisão os polimorfismos genéticos que mais têm sido estudados. Há grande quantidade de polimorfismos em estudo, dos quais são escassas as informações ou não se tem estudos sistematizados. Revisaremos o gene do colágeno I associado com a estruturação dos componentes do disco intervertebral; o gene da matriz metaloproteinase-3 (MMP-3) que produzem as enzimas capazes de degradar a matriz do disco e genes relacionados à estrutura óssea, sendo eles: os genes do receptor da vitamina D e do estrógeno. (Tabela 2)

MMP-3

As metaloproteinases de matrizes (MMPs), como a MMP-3, são potentes enzimas degradantes de proteoglicano, que tem um papel importante na degeneração dos discos intervertebrais (DIV).²⁷ Muitos estudos apontam a correlação entre o grau de degeneração histológico e a MMP-3, que tem sido significativamente aumentada em núcleos pulposos (NP) alterados em sua constituição de matriz, e esta alteração tem sido relacionada ao desenvolvimento de condições que propiciem o desenvolvimento de EI.²⁸⁻³⁰

O polimorfismo genético no gene promotor de MMP-3 tem sido relatado como envolvido em regulação da expressão de genes de MMP-3 sendo que certos alelos, como o 5A, têm sido relacionados como fator de risco para a aceleração de mudanças degenerativas no disco lombar.^{12,31} Assim, a associação entre

Tabela 2. Lista dos genes candidatos e trabalhos publicados.

Gene candidato	Trabalho	País
MMP-3	Aulisa et al., 2007 ²⁹	Itália
	Liu et al., 2010 ³³	China
	Mórocz et al., 2011 ³⁰	Hungria
	Zhao et al., 2016 ³¹	China
	Nikolova et al., 2016 ³⁴	Bulgária
Sui et al., 2017 ³²	China	
IL-6	Aulisa et al., 2007 ²⁹	Itália
	Liu et al., 2010 ³³	China
	Mórocz et al., 2011 ³⁰	Hungria
	Nikolova et al., 2015 ³⁵	Bulgária
Colágeno 1	Nikolova et al., 2016 ³⁴	Bulgária
	Toktas et al., 2015 ³⁹	Turquia
VDR	Haller et al., 2016 ⁴⁰	EUA
	Suh et al., 2010 ⁴¹	Coreia do Sul
Receptor de Estrógeno	Toktas et al., 2015 ³⁹	Turquia
	Yin et al., 2017 ⁴²	China
	Wu et al., 2006 ⁴³	China
	Janusz et al., 2014 ⁴⁴	Polônia
	Nikolova et al., 2015 ³⁵	Bulgária
	Skibinska et al., 2016 ⁴⁵	Polônia

polimorfismos MMP-3 e EI tem sido uma das mais investigadas e uma das quais apresentam a maior quantidade de estudos, entretanto, apesar de estudos mostrarem essa possível ação, não há consenso sobre a relação da MMP-3 com início ou progressão da EI ainda comprovadas.^{32,33}

IL-6

Vários mediadores inflamatórios, incluindo interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), têm sido implicados na etiopatogenia do EI.^{34,35} A IL6 é um importante mediador de inflamação e possui envolvimento com hérnia de disco lombar. Apesar disso, o exato papel da IL-6 na EI não foi totalmente elucidado.¹⁸ Demonstrou-se que o NP de discos escolióticos responde a estímulos pró-inflamatórios exógenos, por secreção aumentada de quantidades de IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias.^{29,31,34}

Estudos documentam polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) no gene da IL-6 tem sido amplamente realizados com a finalidade de estabelecer qual o real papel deste polimorfismo no desbalanço inflamatório e na sua influência na alteração de matriz do DIV.^{30,32,36} A hipótese é que esse polimorfismo leva ao desequilíbrio das citocinas pró-inflamatórias e, dessa forma, acelere a inflamação pois de fato a expressão do RNA-m de IL-6 está fortemente correlacionada com o aumento dos níveis de RNA-m da IL-1 beta, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-8, MMP-3, MMP-9 e MMP-12.^{37,38}

Colágeno 1

Alterações nos genes codificadores do Colágeno tipo I levariam a um desbalanço da estrutura do DIV, e esta por sua vez alteraria morfológicamente a distribuição de cargas que levaria a curvaturas anormais.^{37,39} Estudos têm sido desenvolvidos na intenção de determinar o grau de influência das alterações do colágeno, em especial o do tipo I na determinação das curvaturas presentes na EI, particularmente no ânulo fibroso (AF) onde o colágeno I cria uma rede de fibras que funciona como retentora do NP, que por sua vez contém fibras de colágeno IX reticuladas e fibras de colágeno tipo II para proporcionar estabilidade.⁴⁰

Receptor da vitamina D

1,25-dihidroxitamina D3 desempenha um papel central no metabolismo esquelético, vinculando-se ao seu receptor nuclear esteroidal, o receptor de vitamina D (VDR). Cerca de 40% da massa esquelética é adquirida durante a puberdade e a vitamina D desempenha um papel importante neste ganho durante a adolescência. Além disso, foi relatado que meninas na puberdade com hipovitaminose D correm o risco de não atingir o máximo de massa óssea desejada para idade, o que sugere que os genes de qualquer componente da via endócrina da vitamina D é *loci* candidato como gene influenciador da formação vertebral.⁴¹

Pesquisadores avaliaram a associação entre polimorfismos do gene VDR e DMO e sua influência em curvaturas anormais, pois receptores modificados alterariam o metabolismo fisiológico da vitamina D.⁴² Contudo os estudos ainda estão sendo desenvolvidos para estabelecer a real ligação entre a massa óssea em meninas com EI e um polimorfismo genético de VDR, o que se tem a favor é a predominância feminina como fator de risco para o desenvolvimento de EI, como já apresentado.⁴³

Receptor de estrogênio

Uma das teorias sobre a etiologia da EI está associada à influência potencial de estrogênios e receptores de estrogênio na formação dos DIV, da estrutura das vértebras e na função das células da musculatura paraspinal. Os estrogênios afetam a função do tecido muscular em termos de adaptação ao treinamento de resistência por angiogênese e miogênese.⁴⁴

Além disso, os estrogênios reprimem o remodelamento ósseo e o equilíbrio do controle entre a formação óssea e reabsorção.⁴⁵ Foi detectado a expressão de receptor de estrogênio em osteoblastos humanos e osteoclastos, e mutações no gene codificador do receptor de estrogênio causou perda óssea e atraso no crescimento esquelético em seres humanos. A associação entre polimorfismos do gene do receptor de estrogênio e densidade óssea foi relatado por diferentes pesquisadores, porém esta relação não está firmemente estabelecida.^{46,47}

Revisões sistemáticas e meta-análises

Através das revisões sistemáticas, foi-se descoberto que a EI tem características hereditárias multifatoriais e múltiplos genes são afetados pelo desenvolvimento da doença. Genes descobertos como ligados à EI incluem SNTG1 em 8q11.22, ESR1 em 6q25.1 e CHD7 em 8q12.1.³

Gorman KF et al., identificou, a partir de 50 estudos, 34 estudos sobre genes candidatos (6 *linkage*, 28 associações) e 16 estudos de genoma completo (14 *linkage* baseado em linhagem, 2 estudos de associação de genoma completo). Os achados envolviam genes relacionados à estrutura de tecido conjuntivo como o do Colágeno tipo I, formação/metabolismo de MMP-3, vias de sinalização inflamatória como IL-6 e vias secundárias como melatonina e vias de guia de axônio. Ressaltando-se que a variabilidade entre os resultados sugeriu heterogeneidade étnica e/ou genética.¹⁴

Conclui-se que a maior dificuldade na pesquisa de EI é a heterogeneidade fenotípica e genética. Pesquisas genéticas estavam excessivamente representadas por estudos pouco potentes. O uso de modelos biológicos, bem como definições clínicas restritas, podem ajudar a dividir variações e aumentar a potência de estudos para detectar ou confirmar um efeito.¹⁴

Com o uso de uma meta-análise, Kepler CK, visando detectar se os principais polimorfismos genéticos, os da MMP-3 e IL-6, estão correlacionados com EI adolescente concluiu que, globalmente, não há associação significativa entre o polimorfismo genético IL-6 com risco para EI adolescente. Uma associação significativa foi observada no modelo homocigoto do polimorfismo genético MMP-3 quando se estratificava em populações caucasianas e asiáticas, uma associação positiva foi encontrada na população caucasiana, entretanto, não havia associação significativa na população asiática. Este estudo concluiu que certos genótipos do polimorfismo genético MMP-3 estavam associados com EI adolescente, especialmente na população caucasiana. Entretanto, nenhuma associação significativa foi detectada entre o polimorfismo genético IL-6 e EI do adolescente.³¹ Meta-análises do envolvimento de VDR e receptores de estrogênios carecem de maiores dados estatísticos para apontarem alguma correlação.

Poucos estudos até hoje aplicaram testes de associação de genoma completo em populações de indivíduos com EI. Isso é primariamente relacionado aos grandes custos deste tipo de teste em grandes populações, que se acredita serem necessárias para a detecção de resultados significativos que poderiam ser aplicados para a população em geral. Isso reflete a verdadeira complexidade da EI. Embora a doença se agregue dentro das famílias, ela não se

segrega claramente como uma doença “mendeliana”.⁴⁸ Interações genéticas e ambientais podem ser essenciais para expressão da EI; alelos individuais podem variar de um sujeito afetado para outro e podem não ser necessários ou suficientes para serem causadores por natureza. O conhecimento dos mecanismos causais de uma doença genética complexa como a EI é um passo essencial em direção ao desenvolvimento de esforços para aplicação focal/prática do projeto Genoma Humano para com a medicina clínica.⁴⁹

CONCLUSÃO

Sabe-se que a EI é uma doença poligênica e influenciada por diversos genes que codificam proteínas essenciais de suporte à coluna vertebral, não sendo possível determinar precisamente todos os genes envolvidos, porém certos polimorfismos já estão sendo relacionados, como os das metaloproteínas,

codificadores do colágeno e de receptores de estrógeno e vitamina D. Dessa forma, o polimorfismo desses genes e sua expressão em tecidos ainda requerem maiores investigações, a fim de propor alvos terapêuticos mais assertivos e que corroborem com a não progressão da doença, pois a identificação de marcadores moleculares com valor diagnóstico e prognóstico podem ser úteis para detecção precoce de crianças com risco de desenvolver EI e para prognóstico, com meios mais seguros para prever o risco de progressão, evitando acompanhamentos, radiografias e tratamentos potencialmente desnecessários e na aplicação de uma terapêutica mais eficaz.

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Todos os autores contribuíram individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. Os autores RVTF (0000-0003-4822-1526)* e E GMA (0000-0002-2446-3750)* realizaram a revisão da literatura e preparo do manuscrito. Os autores NCM (0000-0003-3879-6991)* e MFR(0000-0002-4050-5906)* realizaram a revisão do manuscrito. O autor MTD (0000-0001-9589-5596)* foi o idealizador do estudo e realizou a revisão final do manuscrito e orientação da revisão literária.. *ORCID (*Open Researcher and Contributor ID*).

REFERÊNCIAS

- Hresko MT. Idiopathic Scoliosis in Adolescents. *N Engl J Med*. 2013;368(9):834–41.
- Zhang J, Lou E, Le LH, Hill DL, Raso JV, Wang Y. Automatic Cobb Measure of Scoliosis Based on Fuzzy Hough Transform with Vertebral Shape Prior. *J Digit Imaging*. 2009;22(5):463–72.
- Yaman O, Dalbayrak S. Idiopathic scoliosis. *Türk Neurosurg*. 2014;24(5):646–57.
- Wong H-K, Tan K-J. The natural history of adolescent idiopathic scoliosis. *Indian J Orthop*. 2010;44(1):9-13.
- Vavrouch L, Forsberg D, Dahlström N, Tropp H. Vertebral Axial Asymmetry in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine Deform*. 2017;6(2):112–20.
- Weinstein SL, Dolan LA, Spratt KF, Peterson KK, Spoonamore MJ, Ponseti IV. Health and Function of Patients With Untreated Idiopathic Scoliosis. *JAMA*. 2003;289(5):559–67.
- Boswell CW, Ciruna B. Understanding Idiopathic Scoliosis: A New Zebrafish School of Thought. *Trends Genet*. 2017;33(3):183–96.
- Julien C, Gorman KF, Akoume M, Moreau A. Towards a comprehensive diagnostic assay for scoliosis. *Per Med*. 2013;10(1):97–103.
- Negrini S, Aulisa A, Aulisa L, Circo A, De Mauroy JDJ, Durmala J, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation Treatment of Idiopathic Scoliosis During Growth. *Scoliosis*. 2012;7:3.
- Schlosser TPC, Van Der Heijden GJMG, Versteeg AL, Castelein RM. How “idiopathic” is adolescent idiopathic scoliosis? A systematic review on associated abnormalities. *PLoS One*. 2014;9(5):e97461.
- Cheng JC, Castelein RM, Chu WC, Danielsson AJ, Dobbs MB, Grivas TB, et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15030.
- Grauers A, Einarsdottir E, Gerdhem P. Genetics and pathogenesis of idiopathic scoliosis. *Scoliosis Spinal Disord*. 2016;11:45.
- Olbertz CMCA, De Gauzy JS, De Albuquerque PCVC, Accadbled F, De Albuquerque PEMC, Aguiar JDLA. Concordance for curve type in idiopathic scoliosis among family members. *Acta Ortop Bras*. 2017;25(3):90–4.
- Gorman KF, Julien C, Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2012;21(10):1905–19.
- Ogilvie JW. Update on prognostic genetic testing in adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *J Pediatr Orthop*. 2011;31(1 Suppl):S46–8.
- Ikegawa S. Genomic study of adolescent idiopathic scoliosis in Japan. *Scoliosis Spinal Disord*. 2016;11:5.
- Yeramaneni S, Robinson C, Hostin R. Impact of spine surgery complications on costs associated with management of adult spinal deformity. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016;9(3):327–32.
- Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis. A family survey. *J Bone Joint Surg Br*. 1968;50(1):24–30.
- Cowell HR. Genetic aspects of orthopedic diseases. *Clin Orthop Relat Res*. 1975;(107):36–47.
- Cowell HR, Hall JN, McEwen GD. Genetic Aspects of Idiopathic Scoliosis: A Nicholas Andry Award Essay. *Clin Orthop Relat Res*. 1972;86:121–31.
- Kling TF. Point of View: Scoliosis in Twins: A Meta-analysis of the Literature and Report of Six Cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(17):2009–14.
- Czeizel A, Belyei A, Barta O, Magda T, Molnár L. Genetics of adolescent idiopathic scoliosis. *J Med Genet*. 1978;15(6):424–7.
- Riseborough EJ, Wynne-Davies R. A Genetic Survey of Idiopathic Scoliosis in Boston, Massachusetts. *J Bone Jt Surg Br*. 1973;55(5):974–82.
- Grauers A, Rahman I, Gerdhem P. Heritability of scoliosis. *Eur Spine J*. 2012;21(6):1069–74.
- Wajchenberg M, Martins DE, Puertas EB. Aspectos genéticos da escoliose idiopática do adolescente. *Coluna/ Columna*. 2012;11(3):234–6.
- Ward K, Ogilvie J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Braun J, et al. Polygenic inheritance of adolescent idiopathic scoliosis: A study of extended families in Utah. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152A(5):1178–88.
- Shu CC, Melrose J. The adolescent idiopathic scoliotic IVD displays advanced aggrecanolytic and a glycosaminoglycan composition similar to that of aged human and ovine IVDs. *Eur Spine J*. 2018;27(9):2102–13.
- Eser B, Eser O, Yuksel Y, Aksit H, Karavelioglu E, Tosun M, et al. Effects of MMP-1 and MMP-3 gene polymorphisms on gene expression and protein level in lumbar disc herniation. *Genet Mol Res*. 2016;15(3):1–10.
- Aulisa L, Papaleo P, Pola E, Angelini F, Aulisa AG, Tamburrelli FC, et al. Association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(24):2700–2.
- Mórocz M, Czibula Á, Grózer ZB, Szécsényi A, Álmós PZ, Raskó I, et al. Association Study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B Gene Promoter Polymorphisms and Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(2):E123–30.
- Zhao J, Yang M, Li M. Association of IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis: a meta-analysis. *J Genet*. 2016;95(3):573–9.
- Sui W, Yang J, Huang Z, Wang Q, Fan H, Deng Y. Polymorphisms in promoter regions of MMP-3 and IL-6 genes are not associated to adolescent idiopathic scoliosis (AIS) gender bias. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(3):559–63.
- Liu Z, Tang NLS, Cao X-B, Liu W-J, Qiu X-S, Cheng JCY, et al. Lack of association between the promoter polymorphisms of MMP-3 and IL-6 genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1701–5.
- Nikolova ST, Yablanski VT, Vlaev EN, Stokov LD, Savov AS, Kremensky IM, et al. Association Between IL-6 and MMP3 Common Genetic Polymorphisms and Idiopathic Scoliosis in Bulgarian Patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(9):785–91.
- Nikolova S, Dikova M, Dikov D, Djerov A, Dzhebir G, Atanasov V, et al. Role of the IL-6 gene in the etiopathogenesis of idiopathic scoliosis. *Anal Cell Pathol*. 2015;2015:5–9.
- Wang S, Rui Y, Lu J, Wang C. Cell and molecular biology of intervertebral disc degeneration: Current understanding and implications for potential therapeutic strategies. *Cell Prolif*. 2014;47(5):381–90.
- Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, Risbud MV, Anderson DG. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *Spine J*. 2013;13(3):318–30.
- Johnson ZI, Schoepflin ZR, Choi H, Shapiro IM, Risbud MV. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur Cells Mater*. 2015;30:104–16.
- Toktaş ZO, Ekşi MŞ, Yılmaz B, Demir MK, Özgen S, Kılıç T, et al. Association of collagen I, IX and vitamin D receptor gene polymorphisms with radiological severity of intervertebral disc degeneration in Southern European Ancestor. *Eur Spine J*. 2015;24(11):2432–41.
- Haller G, Alvarado D, Mccall K, Yang P, Cruchaga C, Harms M, et al. A polygenic burden of rare variants across extracellular matrix genes among individuals with adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet*. 2016;25(1):202–9.
- Yin X, Wang H, Guo J, Zhang L, Zhang Y, Li L, et al. Association of vitamin D receptor Bsm1 rs1544410 and Apal rs7975232 polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9627.
- Wang Y, Cui ZQ, Luo TB, Liu L. Correlations of VDR and VDBP genetic polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis and efficacy of brace treatment. *Genomics*. 2016;108(5–6):194–200.
- Suh KT, Eun I-S, Lee JS. Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2010;19(9):1545–50.
- Skibinska I, Tomaszewski M, Andrusiewicz M, Urbaniak P, Czarnecka-Klos R, Shadi M, et al. Expression of estrogen receptor coactivator proline-, glutamic acid- and leucine-rich protein 1 within paraspinal muscles in adolescents with idiopathic scoliosis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152286.
- Zamecnik J, Krskova L, Hacek J, Stetkarova I, Krbec M. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Expression of melatonin receptors 1A/1B, calmodulin and estrogen receptor 2 in deep paravertebral muscles revisited. *Mol Med Rep*. 2016;14(6):5719–24.
- Wu J, Qiu Y, Zhang L, Sun Q, Qiu X, He Y. Association of Estrogen Receptor Gene Polymorphisms With Susceptibility to Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(10):1131–6.
- Janusz P, Kotwicka M, Andrusiewicz M, Czaprowski D, Czubak J, Kotwicki T. Estrogen receptors genes polymorphisms and age at menarche in idiopathic scoliosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:383.
- Luk KDK, Lee CF, Cheung KMC, Cheng JCY, Ng BKW, Lam TP, et al. Clinical effectiveness of school screening for adolescent idiopathic scoliosis: a large population-based retrospective cohort study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(17):1607–14.
- Miller NH. Idiopathic scoliosis: Cracking the genetic code and what does it mean? *J Pediatr Orthop*. 2011;31(1 Suppl):49–52.