

نمو العظام ومرض التقرم الهيكلي اللاغضروفي



يهدف هذا المستند إلى استكشاف تأثير قصور نمو العظام لدى الأشخاص المُصابين بمرض التقرم الهيكلي اللاغضروفي، وإظهار الفوائد التي يُمكن أن يجلبها نمو العظام الصحي للأشخاص المُصابين بهذه الحالة.

دور الجينات

كما هو الحال مع كل شيء في الجسم، يتحدد شكل الهيكل العظمي وحجمه وتكوينه بشكل كبير بالعامل الجيني.

لذا؛ في حالة وجود تغيرات في الجينات التي تنظم نمو العظام فيُحتمل إلى حد كبير حدوث تغيرات في الهيكل العظمي كذلك.

هناك المئات من الاضطرابات الهيكلية التي ترجع إلى عوامل وراثية. تتراوح هذه بين مرض هشاشة العظام وتقوس أو قصر في طول الأطراف.

على الرغم من أن التقرم الهيكلي اللاغضروفي لا تزال نادرة، إلا أنها أكثر هذه الاضطرابات الجينية الهيكلية شيوعًا، وتصيب مولودًا من كل 25,000 مولود حي.¹

في حين أن المرض يصيب جميع عظام الجسم تقريبًا - وتحديدًا العظام الغضروفية - إلا أنه يكون أكثر وضوحًا في الأطراف.

في المتوسط، سيصبح الأشخاص المُصابين بمرض التقرم الهيكلي اللاغضروفي أقصر بنسبة 25% مقارنةً بالأشخاص مُتوسطي الطول.^{2,3}

كيف تنمو العظام

تتشكل العظام بطريقتين مختلفتين في الأشخاص، ولكن يُطلق على نوع النمو المتأثر بمرض التقرم الهيكلي اللاغضروفي نمو العظام داخل الغضروف.

ويمثل نوع النمو الرئيسي المسؤول عن إطالة العظام ويحدث في أماكن معينة فقط في جميع أنحاء الجسم يُطلق عليها صفيحات النمو الغضروفية.

إذا نظرنا إلى صفيحات النمو هذه، نرى أن نوعًا خاصًا من الغضاريف ينمو ثم تحل محله عظام صلبة.

لذا، إذا تسبب شيء ما في إبطاء هذه العملية، فقد يؤدي ذلك إلى حدوث تشوهات في طول وشكل العظام. ونظرًا لأن هذه الصفيحات هي منشأ نمو العظام في جميع أجزاء الجسم تقريبًا، تؤدي التغيرات التي تبطئ هذا النمو إلى قصر العظام.

صفحة نمو الغضروف

يتكون الغضروف من آلاف الخلايا الغضروفية الفردية مترابطة بدقة في طبقات. من خلال النظر عن كثب في صفحة النمو، يُمكننا الحصول على فهم أفضل لكيفية حدوث هذه العملية بالضبط.

في أعلى الصفحة تنقسم الخلايا الغضروفية، وفي الطبقة أسفلها تنمو ويزداد حجمها ثم تنضج ويحل محلها أخيرًا خلايا العظام التي تنتقل من الأسفل.

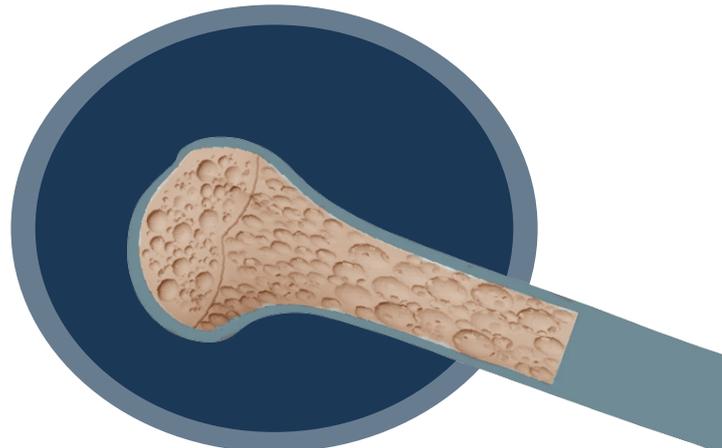
وكلما تكونت طبقة جديدة من العظام في الجزء السفلي، ينقسم عدد أكبر من الخلايا وتنمو في الطبقة أعلاه، ما يضيف طبقة فوق أخرى على حافة صفحة النمو.

ولضمان حدوث هذه العملية بطريقة منظمة تمامًا، يوجد عدد هائل من الإشارات التي تنظم سرعة هذا النمو ومكان حدوثه.

وغالبًا ما تتمثل هذه الإشارات في جزيئات صغيرة تدور في جميع أنحاء الجسم، وتحتاج الخلايا في هذه الطبقات إلى طريقة لقراءتها والاستجابة لها.

يبدأ هذه العملية على سطح كل خلية عادةً ما يُعرف بالمُسْتَقِيل، وهو جزيء من نوع خاص يبرز من سطح الخلية ويُعرف على هذه الإشارات.

إن الجمع بين مئات الإشارات المختلفة التي تتعرف عليها ملايين الخلايا هو ما يتحكم في كيف ومتى وأين تنمو العظام.



مرض التقزم الهيكلي اللاغضروفي ، ونمو العظام ، ومُستقبل NPRB

مرض التقزم الهيكلي اللاغضروفي ، ونمو العظام ، ومُستقبل FGFR3

مستقبلات **NPRB** (مستقبلات الببتيد الناتريوتريك ب). جزء من عائلة الببتيدات التي تلعب دورًا أساسيًا في تنظيم ضغط الدم، والحجم داخل الأوعية الدموية، وتوازن الكهارل.⁵



الببتيد المدر للصوديوم من النوع (CNP): يتم إنتاج **CNP** بواسطة خلايا بطانة الأوعية الدموية والقلب ويبدو أنه يلعب دورًا بارزًا في وظائف الأوعية الدموية والقلب، من الناحية الفسيولوجية والمرضية.⁶



إلى جانب نظام عامل نمو الأرومة الليفية (FGFR3) هناك العديد من العناصر الأخرى تتحكم في نمو العظام أيضًا.

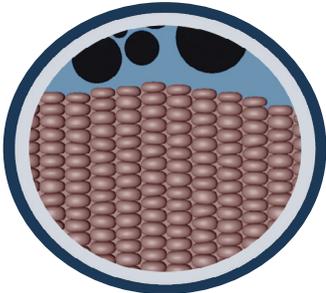
أحد أهم تلك المكونات هو مُستقبل يطلق عليه مُستقبل الببتيد المدر للصوديوم النوع ب (NPRB) والذي يستجيب لإشارة مختلفة من خارج الخلية، وهي جزيء يطلق عليه الببتيد المدر للصوديوم من النوع ج (CNP).

يؤدي مستقبل **NPRB** وظيفة زر الانطلاق لنمو العظام فعليًا، عن طريق إيقاف تشغيل إشارة التوقف الصادرة من مستقبل **FGFR3**. لذا عند وجود جزيء **CNP** على السطح الخارجي للخلية، تلغي هذه الإشارة الإضافية إشارة التوقف الصادرة من المُستقبل **FGFR3**، ما يسمح ل خلايا الغضروفية بالنمو مرة أخرى وباطالة العظام.⁷

ومرة أخرى هذه عملية طبيعية وهذا التوازن بين مسار FGFR3 ومسار CNP/NPRB هو أحد الأمور التي تساعد على ضبط نمو العظام.

في الأشخاص المصابين بمرض التقزم الهيكلي اللاغضروفي تكون الإشارات الصادرة من مستقبلات **FGFR3** أقوى بصفة عامة، فتسود على إشارة الانطلاق الصادرة من جزيء **CNP**.

ولكن الأمر المثير للاهتمام بصورة خاصة بشأن نظام **CNP** هذا أنه قد يكفل للعلماء طريقة لاستعادة التوازن بين المسارين في الأشخاص المصابين التقزم الهيكلي اللاغضروفي وإزالة إشارة توقف نمو العظام هذه.



المراجع

1. Pauli R M 'Achondroplasia: a comprehensive clinical review' Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:1
2. Krakow D., Rimoin, D. The skeletal dysplasias. Genet Med 12, 327-341 (2010). <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181daae9b>
3. BBC News, 'Statistics reveal Britain's 'Mr and Mrs Average' accessed 24.08.2021, available at [https://www.bbc.com/news/uk-11534042#:~:text=The%20ONS%20said%20the%20average,3in%20tall%20\(161.6cm\)](https://www.bbc.com/news/uk-11534042#:~:text=The%20ONS%20said%20the%20average,3in%20tall%20(161.6cm))
4. Science direct, Fibroblast Growth Factor Receptor 3, accessed 24.08.2021, available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fibroblast-growth-factor-receptor-3>
5. Cantú D.M., Rosón M.I., Donoso A.S., Puyó A.M., Choi M.R. (2018) Natriuretic Peptide Receptor Type B (NPRB). In: Choi S. (Eds) Encyclopedia of Signaling Molecules. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4_101994
6. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. Curr Pharm Des. 2010;16(37):4080-4088. Doi:10.2174/138161210794519237
7. Höglér, W., Ward, L.M. New developments in the management of achondroplasia. Wien Med Wochenschr 170, 104-111 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00741-6>

FGFR3 (مستقبل عامل نمو الأرومة الليفية 3): له أدوار رئيسية في تكوين العظام داخل الغضروف، والطفرة النشطة في **FGFR3** هي سبب مرض التقزم الهيكلي اللاغضروفي ونقص التنسج الغضروفي و خلل التنسج الغضروفي.⁴

في الأشخاص المصابين التقزم الهيكلي اللاغضروفي يحدث تغير في الجين الخاص بأحد المُستقبلات الرئيسية المسؤولة عن تنظيم نمو الخلايا الغضروفية - وهو مُستقبل عامل النمو الأرومي الليفية 3 أو **FGFR3**.

ولفهم كيف تؤدي التغيرات في جين **FGFR3** إلى إبطاء نمو العظام وللتعرف على كيفية تعاقله مع بعض عوامل التحكم في النمو الأخرى، يجب أن نلقي نظرة داخل الخلية.

يوجد جزيء **FGFR3** نفسه على سطح الخلايا الغضروفية. في الوضع الطبيعي، لا يحدث تنشيط للمُستقبل إلا عند ارتباطه بجزيء إشارة من خارج الخلية يُطلق عليه عامل نمو الأرومة الليفية أو **FGF**. تتلاءم جزيئات عامل نمو الأرومة الليفية هذه مع مُستقبلات مخصصة لها مثل دخول المفتاح في القفل.

عندما ترتبط إحدى جزيئات عامل نمو الأرومة الليفية (FGF) هذه بالجزء الخارجي من المُستقبل، تتسبب في حدوث تغير في الجزء الداخلي، وتطلق سلسلة من الإشارات التي تخبر الخلايا بالتوقف عن النمو. لذا فإن إشارة عامل نمو الأرومة الليفية (FGF) المرتبطة بالخلية من الخارج هي التي تطلق إشارة توقف النمو داخل الخلية.

وهذه عملية طبيعية تحدث في جميع أنحاء الجسم حيث تساعد الإشارات المتمثلة في جزيئات عامل نمو الأرومة الليفية (FGF) هذه على تنظيم تكون الهيكل العظمي.

في الشخص المُصاب بمرض التقزم الهيكلي اللاغضروفي، يعني التغير في جين مُستقبل **FGFR3** أنه يكون نشطًا حتى بدون وجود جزيء عامل نمو الأرومة الليفية (FGF) في موضعه بالجزء الخارجي. وفي داخل الخلية، يعني هذا أن إشارة النمو عالقة عند وضع التوقف بغض النظر عن الإشارات التي يراها المُستقبل **FGFR3** من الخارج.

ونظرًا لأن جين مُستقبل **FGFR3** ينظم نمو العظام في هذه الخلايا الغضروفية في كل مكان، يعني هذا أنه لا تتأثر عظام الساقين فقط وتصبح أقصر، بل يعني أن جميع العظام التي تنمو بهذا النوع من التعظم تصبح أقصر وقد ينتهي الأمر ببعضها مشوه الشكل.

في الواقع، يوجد جين مُستقبل **FGFR3** في كل مكان في الجسم وإن كان دوره خارج صفائح النمو هذه ليس مفهومًا بشكل كامل، فمن الأرجح أن زيادة نشاطه مسؤول عن بعض الحالات المرضية الأخرى ذات الصلة التي لوحظت في الأشخاص المصابين بمرض التقزم الهيكلي اللاغضروفي.



لمعرفة المزيد حول ما يُمكن توقعه مع العيش مع مرض التقزم الهيكلي اللاغضروفي، بادر بزيارة الموقع الإلكتروني على achondroplasia.com

تم إنشاء هذه الوثيقة لأغراض التوعية فقط. هذا المحتوى ليس لغرض منح وصفة طبية وينبغي ألا يحل محل استشارة مقدم خدمة صحية مدرب. المعلومات المتعلقة التقزم الهيكلي اللاغضروفي مقدمة كنظرة عامة وليس الغرض منها أن تكون شاملة.

B:OMARIN®

من إعداد وتمويل شركة BioMarin International Ltd. © 2022 BioMarin International Ltd. جميع الحقوق محفوظة. 2022 BioMarin International Ltd. شهر نوفمبر 2022 EU-ACH-00697