



Knoglevækst og akondroplasi

Hensigten med dette dokument er at undersøge, hvordan begrænset knoglevækst påvirker mennesker med akondroplasi, og at vise, hvilke fordele sund knoglevækst kan give mennesker med sygdommen.

GENERNES ROLLE

Ligesom alt andet i kroppen bestemmes skelettets form, størrelse og opbygning i det store og hele af den plan, som er lagt i generne.

Hvis der sker ændringer i de gener, som regulerer knoglevæksten, er der derfor stor sandsynlighed for, at der også vil ske ændringer i skelettet.

Der er hundredvis af skeletsygdomme, som kan spores tilbage til genetiske faktorer. Det kan være alt lige fra knogleskørhed til bøjede eller kortere arme og ben.

Akondroplasi er sjælden, men samtidig den mest almindelige af disse genetiske skeletsygdomme, der forekommer hos ca. 1 ud af 25.000 levendefødte børn.¹

Sygdommen påvirker stort set alle knogler i kroppen – det vil sige de endokondrale knogler – men den er mest synlig i arme og ben.

Mennesker med akondroplasi vil i gennemsnit ende med at være ca. 25% kortere end mennesker med gennemsnitshøjde.^{2,3}

SÅDAN VOKSER KNOGLER

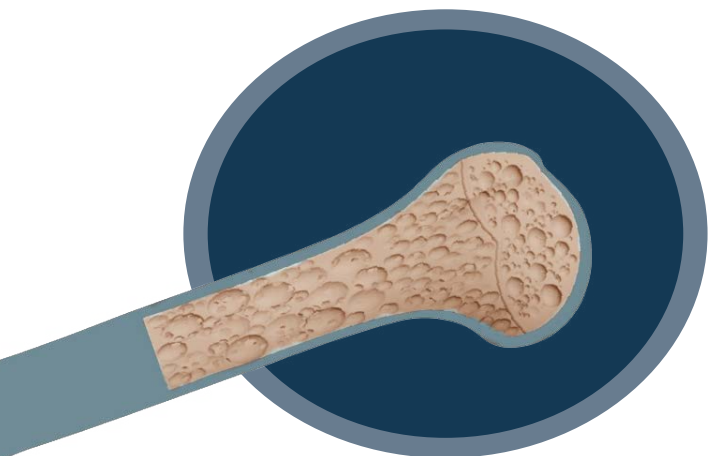
Knogler dannes på to forskellige måder, men den væksttype, der påvirkes i forbindelse med akondroplasi, kaldes den endokondrale knoglevækst.

Det er den væsentligste væksttype, som står for at forlænge knoglerne, og den forekommer kun på bestemte steder rundt om i kroppen, som kaldes bruskvækstskiverne.

Hvis vi kigger ind i vækstskiverne, kan vi se, at der vokser en særlig slags brusk, og at den bliver erstattet med hård knogle.

Hvis noget forsinket den proces, kan det medføre, at knoglerne får en unormal længde og form.

For di skiverne er kilden til knoglevækst stort set overalt i kroppen, medfører den langsommere vækst kortere knogler.



BRUSKVÆKSTSKIVERNE

Brusk består af tusindvis af individuelle bruskceller, som er omhyggeligt stablet i lag. Hvis vi ser nærmere på vækstskiverne, kan vi få en bedre forståelse af, præcis hvordan denne proces forløber.

I toppen af skiven deler bruskcellerne sig, nedeunder vokser de sig større, bliver modne og bliver til sidst erstattet med knogleceller, som kommer ind nedefra.

Da hvert nyt lag knogle dannes i bunden, deler flere celler sig og vokser i toppen og lægger lag på lag af hård knogle i kanten af vækstskiven.

For at sikre, at denne proces forløber på en perfekt organiseret måde, er der en masse signaler, som regulerer, hvor hurtigt og hvor denne vækst sker.

Selve signalerne er ofte små molekyler, der cirkulerer rundt i kroppen, og cellerne i disse lag skal have en metode til at læse dem og reagere på dem.

På hver celle starter denne proces normalt med noget, der kaldes en receptor, et særligt molekyle, der stikker igennem cellens overflade og genkender disse signaler.

Kombinationen af hundredvis af forskellige signaler, som genkendes på tværs af millioner af celler, er det der styrer hvordan, hvornår og hvor knoglerne vokser.

AKONDROPLASI, KNOGLEVÆKST OG FGFR3-RECEPTOREN

FGFR3 (fibroblast-vækstfaktor-receptor 3): FGFR3 har vigtige roller i den endokondrale knogledannelse, aktive mutationer i FGFR3 er årsag til akondroplasi, hypokondroplasi og thanatofor dysplasi.⁴

Hos mennesker med akondroplasi er genet for en af nøglereceptorerne til regulering af bruskcellevækst forandret – fibroblast-vækstfaktor-receptor 3 eller FGFR3.

For at forstå, præcis hvordan ændringer i FGFR3-genet forsinket knoglevækst, og se, hvordan det interagerer med nogle af de andre vækstkontroller, er vi nødt til at kigge ind i cellen.

Selve FGFR3-molekylet lever på overfladen af bruskcellen. Normalt aktiveres receptoren kun, når den sættes sammen med et signalmolekyle fra ydersiden, kaldet en fibroblast-vækstfaktor eller FGF. Disse FGF-molekyler passer ind i bestemte receptorer som en nøgle i en lås.

Når et af disse FGF-molekyler sætter sig i receptoren på ydersiden, medfører det en ændring på indersiden, som sætter gang i en kæde af signaler, der fortæller cellen, at den skal holde op med at vokse. Det er FGF-signalet på ydersiden, som aktiverer STOP-lyset for vækst på indersiden af cellen.

Det er en normal proces i hele kroppen, hvor signalering via disse FGF-molekyler hjælper med at regulere dannelsen af skelettet.

Hos mennesker med akondroplasi betyder en ændring i FGFR 3-receptoren, at den også er aktiv, selvom der ikke sidder et FGF-molekyle på ydersiden. På indersiden af cellen betyder det, at væksttrafiklyset sidder fast på STOP-positionen, uanset hvilke signaler FGFR3 ser udenfor.

Og fordi FGFR3 regulerer knoglevæksten i disse bruskceller overalt, betyder det ikke bare, at knoglerne i benene er kortere. Det betyder, at alle knogler, som vokser med denne type ossifikation, er kortere, og nogle kan ende med at være deforme.

Faktisk findes FGFR3 overalt i kroppen, og selvom vi ikke helt ved, hvad det gør uden for disse vækstskiver, er det meget sandsynligt, at denne overaktivitet er skyld i nogle af de andre medfølgende tilstande, som ses hos mennesker med akondroplasi.

Læs mere om, hvad man kan forvente, når man lever med akondroplasi, på achondroplasia.com



Dette dokument er udelukkende beregnet til undervisningsformål. Indholdet skal ikke forstås som anvisninger og må ikke erstatte konsultation med en uddannet sundhedsperson. Informationen om akondroplasi gives som en generel oversigt og er ikke udtømmende.

B:OMARIN®

AKONDROPLASI, KNOGLEVÆKST OG NPRB-RECEPTOREN



NPRB-receptorer (natriuretisk peptid receptor B): En del af en familie af peptider, som spiller en vigtig rolle i regulering af blodtrykket, det intravaskulære volumen og elektrolythomeostasen.⁵

C-type-natriuretisk peptid (CNP): CNP produceres af endotelet og hjertet og synes at spille en fremtrædende rolle i karrenes og hjertets funktion, både fysiologisk og patologisk.⁶



Sideløbende med FGFR3-systemet er der mange andre komponenter, som også styrer knoglevæksten i kroppen.

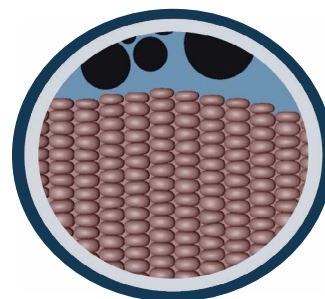
En af de vigtigste er en receptor, der kaldes NPRB, og som reagerer på et andet signal uden for cellen, et molekyle, der kaldes CNP.

CNP fungerer faktisk som START-kontakt for knoglevækst ved at slå STOP-signalet, der kommer fra FGFR3, fra. Så når CNP er til stede på ydersiden af cellen, slår dette ekstra signal STOP-signalet fra FGFR3 fra, så bruskcellerne kan vokse igen og knoglerne blive længere.⁷

Det er ligeledes en normal proces, og denne balance mellem FGFR3 og CNP/NPRB-vejene er en af de ting, der hjælper med at fintune knoglevæksten.

Hos mennesker med akondroplasi er signalerne fra FGFR3-receptorerne generelt stærkere og tilsidesætter START-signalet fra CNP.

Men det, der er særligt interessant ved dette CNP-system, er, at det måske kan give forskerne en metode til at genoprette balancen mellem de to veje hos mennesker med akondroplasi og ophæve STOP-signalet for knoglevækst.



Referencer

- ¹Pauli R M 'Achondroplasia: a comprehensive clinical review' Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:1 <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fibroblast-growth-factor-receptor-3>
- ²Krakow D., Rimoin D. The skeletal dysplasias. Genet Med 12, 327-341 (2010). <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181daae9b>
- ³BBC News, 'Statistics reveal Britain's 'Mr and Mrs Average' accessed 24.08.2021, available at [https://www.bbc.co.uk/news/uk-11534042#:~:text=The%20ONS%20said%20the%20average,3in%20tall%20\(161.6cm\)](https://www.bbc.co.uk/news/uk-11534042#:~:text=The%20ONS%20said%20the%20average,3in%20tall%20(161.6cm))
- ⁴Science direct, Fibroblast Growth Factor Receptor 3, accessed 24.08.2021, available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fibroblast-growth-factor-receptor-3>
- ⁵Cantú D.M., Rosón M.L., 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
- ⁶Lumsden 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
- ⁷Hägler, 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>