



Crecimiento óseo y acondroplasia

Este documento pretende explorar el efecto del crecimiento óseo limitado en las personas con acondroplasia y exponer los beneficios que podría suponer un crecimiento óseo sano para las personas con esta enfermedad.

LA FUNCIÓN DE LA GENÉTICA

Como sucede en todo el cuerpo, la forma, el tamaño y la formación del esqueleto están ampliamente determinados por las instrucciones de los genes.

Por tanto, si se producen cambios en los genes que regulan el crecimiento óseo, es muy probable que también haya cambios en el esqueleto.

Existen cientos de trastornos óseos que se han relacionado con factores genéticos, como la osteogénesis imperfecta o las extremidades arqueadas o acortadas.

Aunque es una enfermedad rara, la acondroplasia es el trastorno óseo genético de este tipo más frecuente y se produce en cerca de 1 de cada 25 000 nacimientos.¹

La enfermedad afecta a casi todos los huesos del cuerpo —en concreto, a los huesos endocondrales— pero es más evidente en las extremidades.

De promedio, las personas con acondroplasia tienen una estatura un 25 % inferior que las personas de estatura promedio.^{2,3}

CÓMO CRECEN LOS HUESOS

Hay dos maneras en las que se forman los huesos; el tipo de crecimiento que se ve afectado en la acondroplasia se llama crecimiento óseo endocondral.

Es el principal responsable de la elongación ósea y solo tiene lugar en sitios específicos del cuerpo denominados placas de crecimiento del cartílago.

Si nos fijamos en estas placas de crecimiento, vemos que en ellas crece un tipo especial de cartílago que es sustituido por hueso duro.

Si se retrasa este proceso se pueden producir anomalías en la longitud y la forma de los huesos. Como estas placas son las responsables del crecimiento óseo en casi todo el cuerpo, cualquier cambio que ralentice el crecimiento da lugar a huesos más cortos.



LAS PLACAS DE CRECIMIENTO DEL CARTÍLAGO

El cartílago está formado por miles de células cartilaginosa organizadas en capas. Si observamos atentamente las placas de crecimiento, podemos comprender mejor cómo tiene lugar este proceso.

En la superficie de la placa, las células cartilaginosa se dividen; en las capas inferiores crecen, maduran y finalmente son sustituidas por células óseas que penetran desde abajo.

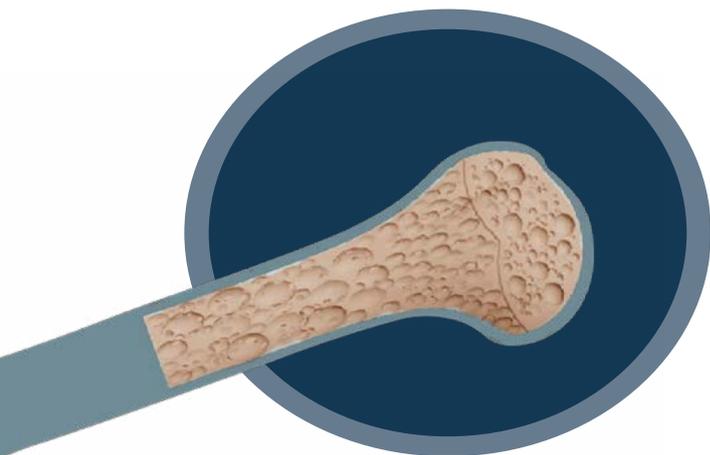
A medida que cada nueva capa de hueso se forma en la parte inferior, arriba se dividen y crecen nuevas células, de manera que se van añadiendo capas de hueso en la placa de crecimiento.

Para garantizar que el proceso ocurre de manera perfectamente organizada, hay muchas señales que regulan la velocidad y la localización de este crecimiento.

A menudo estas señales son pequeñas moléculas que circulan por el cuerpo y las células de estas capas necesitan una manera de interpretarlas y responder.

En cada célula, el proceso suele empezar con los llamados receptores, que son moléculas especiales que sobresalen a través de la superficie celular y reconocen las señales.

La combinación de centenares de señales diferentes que se reconocen en millones de células controla cómo, cuándo y dónde crecen los huesos.



ACONDROPLASIA, CRECIMIENTO ÓSEO Y EL RECEPTOR FGFR3

FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos): El FGFR3 tiene una función esencial en la osificación endocondral; las mutaciones activas en el FGFR3 son la causa de la acondroplasia, la hipocondroplasia y la displasia tanatofórica.⁴

En las personas con acondroplasia, hay una alteración en el gen de uno de los receptores principales que regulan el crecimiento de las células cartilaginosas: el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos o FGFR3.

Para comprender cómo los cambios en el gen del FGFR3 hacen que el crecimiento óseo se ralentice y ver cómo interactúa con otros mecanismos de control del crecimiento, hay que observar el interior de la célula.

La molécula FGFR3 se encuentra en la superficie de las células cartilaginosas. Normalmente, este receptor solo se activa al unirse con una molécula de señalización externa llamada factor de crecimiento de fibroblastos o FGF. Estas moléculas FGF encajan en receptores específicos, del mismo modo que una llave y una cerradura.

Cuando una de estas moléculas FGF se acopla al receptor en el exterior, provoca un cambio en el interior y se activa una cadena de señales que le indican a la célula que deje de crecer. El FGF uniéndose fuera de la célula actúa como una señal de STOP para el crecimiento en el interior de la célula.

Se trata de un proceso normal en el cuerpo, por el cual la señalización a través de estas moléculas FGF regula la formación del esqueleto.

En una persona con acondroplasia, un cambio en el receptor FGFR3 implica que este se activa incluso cuando no hay una molécula FGF que se acople. En el interior de la célula, esto significa que la señal de STOP está siempre activada, independientemente de las señales que capte el FGFR3.

Como el FGFR3 regula el crecimiento óseo en estas células cartilaginosas en todo el cuerpo, no solo los huesos de las piernas son más cortos, sino que todos los huesos que se forman mediante este tipo de osificación lo son y algunos pueden incluso deformarse.

De hecho, el FGFR3 está presente en todo el cuerpo y, a pesar de que no sabemos cuál es su función fuera de las placas de crecimiento, es muy probable que esta hiperactividad sea la causa de otras enfermedades observadas en personas con acondroplasia.

Obtenga más información sobre lo que puede esperar viviendo con acondroplasia en achondroplasia.com



Este documento se ha creado únicamente con fines educativos. El contenido no es prescriptivo y no debe sustituir la consulta con un profesional sanitario. La información que se ofrece sobre la acondroplasia es de carácter general y no pretende ser exhaustiva.

BOMARIN®

Patrocinado y financiado por BioMarin International Ltd.
© 2022 BioMarin International Ltd. Reservados todos los derechos
EU-ACH-00635 Octubre 2022

ACONDROPLASIA, CRECIMIENTO ÓSEO Y EL RECEPTOR NPRB



Receptores NPRB (receptor de péptido natriurético de tipo B): Parte de una familia de péptidos que desempeñan un importante papel en la regulación de la presión arterial, el volumen intravascular y la homeostasis electrolítica.⁵

Péptido natriurético de tipo C (CNP): El CNP se sintetiza en el endotelio y el corazón y parece que desempeña un importante papel en las funciones cardíaca y vascular, tanto fisiológica como patológicamente.⁶



Junto con el sistema del FGFR3, hay muchos otros componentes que también controlan el crecimiento óseo en el cuerpo.

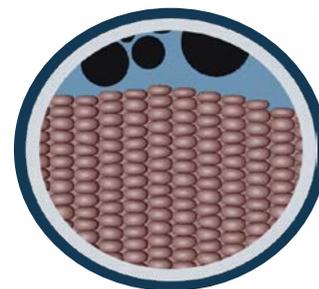
Uno de los más importantes es un receptor llamado NPRB, que responde a una señal diferente procedente de fuera de la célula: una molécula conocida como CNP.

Este NPRB activa el crecimiento óseo al desactivar la señal de STOP del FGFR3. Cuando el CNP está presente en el exterior de la célula, esta señal adicional silencia el STOP del FGFR3 y las células cartilaginosas pueden volver a crecer y los huesos se alargan.⁷

De nuevo, se trata de un proceso normal; este equilibrio entre las vías del FGFR3 y del NPRB permite un ajuste preciso del crecimiento óseo.

En las personas con acondroplasia, la señal de los receptores FGFR3 es por lo general más fuerte y anula las señales de activación del CNP.

Lo que resulta especialmente interesante de este sistema CNP es que podría ofrecer a los científicos la oportunidad de restaurar el equilibrio entre las dos vías en personas con acondroplasia y liberar la señal de interrupción del crecimiento óseo.



Bibliografía

- ¹Pauli R M 'Achoondroplasia: a comprehensive clinical review' Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:1
- 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 S.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
- ⁷Högler, 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>