



# Crescita ossea e acondroplasia

**Il presente documento intende analizzare le conseguenze della crescita ossea limitata nelle persone con acondroplasia e illustrare i benefici che le persone affette da questa condizione potrebbero trarre da una sana crescita ossea.**

## IL RUOLO DELLA GENETICA

Come per il resto del corpo, la forma, le dimensioni e la struttura dello scheletro vengono in gran parte determinate dall'informazione genetica.

Pertanto, in presenza di mutazioni dei geni che regolano la crescita ossea, la probabilità che si manifestino alterazioni anche nello scheletro è elevata.

Sono centinaia i disturbi a carico delle ossa la cui origine è stata collegata a fattori genetici. Si va dall'osteogenesi imperfetta agli arti arcuati o più corti.

Sebbene sia ancora rara, l'acondroplasia è la patologia scheletrica genetica più comune, riscontrata in circa un bambino su 25.000 nati.

Anche se la patologia colpisce quasi tutte le ossa del corpo, soprattutto le ossa endocondrali, risulta più evidente negli arti.

Le persone con acondroplasia in media finiscono per rimanere più basse di circa il 25% rispetto alle persone di statura media.

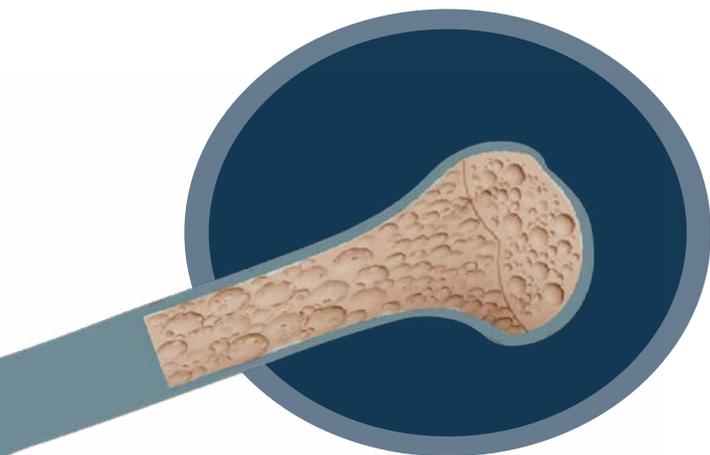
## IN CHE MODO CRESCONO LE OSSA

La formazione delle ossa avviene in due modi diversi; l'acondroplasia, tuttavia, interessa solo la cosiddetta crescita ossea endocondrale.

Si tratta del principale tipo di crescita responsabile dell'allungamento delle ossa e riguarda solo parti specifiche del corpo denominate placche di crescita cartilaginee.

Se osserviamo l'interno di queste placche di crescita, notiamo un particolare tipo di cartilagine che cresce e viene sostituito da tessuto osseo duro.

L'eventuale rallentamento di questo processo può pertanto causare anomalie nella lunghezza e nella forma delle ossa. Poiché queste placche costituiscono la fonte della crescita ossea in quasi tutte le parti del corpo, le mutazioni che rallentano tale crescita determinano ossa più corte.



## LE PLACCHE DI CRESCITA CARTILAGINEE

La cartilagine è costituita da migliaia di singole cellule cartilaginee accuratamente impilate in strati. Se osserviamo da vicino le placche di crescita, possiamo comprendere meglio in che modo avviene esattamente il processo.

Nella parte superiore della placca le cellule cartilaginee si suddividono, quelle inferiori si ingrandiscono, quindi maturano e infine vengono sostituite da altre cellule ossee che provengono dal basso.

Poiché i nuovi strati di tessuto osseo si sviluppano nella parte inferiore, in quella superiore si suddividono e crescono ulteriori cellule che aggiungono strati sovrapposti di tessuto osseo duro ai bordi della placca di crescita.

Per fare in modo che questo processo avvenga in modo perfettamente organizzato, la velocità e la posizione di crescita vengono regolate da una quantità elevata di segnali.

I segnali stessi sono spesso costituiti da piccole molecole che circolano nell'organismo e le cellule dei vari strati devono essere in grado di identificarli e rispondere.

Questo processo inizia in genere in ogni cellula con un cosiddetto recettore, una speciale molecola che perfora la superficie cellulare e riconosce i segnali.

La combinazione di centinaia di segnali diversi riconosciuti da milioni di cellule controlla il modo, il tempo e la posizione di crescita delle ossa.

## ACONDROPLASIA, CRESCITA OSSEA E RECETTORE FGFR3

**FGFR3** (recettore per il fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 3): il recettore FGFR3 svolge funzioni importanti nell'ossificazione endocondrale; le mutazioni attive del recettore FGFR3 costituiscono la causa di acondroplasia, ipocondroplasia e displasia tanatofora.

Nelle persone con acondroplasia si riscontra la mutazione del gene relativo al recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 3 o FGFR3, uno dei recettori chiave nella regolazione della crescita delle cellule della cartilagine.

Per comprendere esattamente in che modo le mutazioni nel gene *FGFR3* causano il rallentamento della crescita ossea ed esaminare l'interazione con alcuni degli altri fattori di controllo della crescita, dobbiamo osservare l'interno della cellula.

La molecola FGFR3 vive sulla superficie delle cellule cartilaginee. Il recettore viene normalmente attivato solo quando si lega a una molecola di segnalazione proveniente dall'esterno, denominata fattore di crescita dei fibroblasti o FGF. Le molecole FGF si infilano dentro particolari recettori come una chiave in una serratura.

Quando una di queste molecole FGF si introduce nel recettore dall'esterno, un'alterazione o una mutazione all'interno, fino a innescare una sequenza di segnali che ordinano alla cellula di interrompere la crescita. È il segnale FGF impartito dall'esterno che fa scattare l'ALT alla crescita all'interno della cellula.

Si tratta di un processo normale in tutto il corpo, in cui la trasmissione dei segnali tramite le molecole FGF aiuta a regolare lo sviluppo dello scheletro.

Nelle persone con acondroplasia, la mutazione del recettore FGFR3 fa sì che esso sia attivo anche in assenza di una molecola FGF all'esterno.

All'interno della cellula, ciò significa che il semaforo della crescita è bloccato nella posizione dell'ALT a prescindere dai segnali rilevati dal recettore FGFR3 dall'esterno.

E poiché l'FGFR3 regola la crescita ossea nelle cellule cartilaginee in tutto il corpo, non sono soltanto le ossa delle gambe a rimanere più corte. Pertanto, tutte le ossa che crescono con questo tipo di ossificazione sono destinate a essere più corte e alcune possono deformarsi.

In particolare, il gene relativo al recettore FGFR3 è presente in tutto il corpo e, sebbene la sua funzione al di fuori delle placche di crescita non sia completamente chiara, è molto probabile che questa iperattività sia responsabile di alcune delle altre patologie riscontrate nelle persone con acondroplasia.

Per saperne di più su cosa aspettarsi dalla convivenza con l'achondroplasia, visita [achondroplasia.com](http://achondroplasia.com)



*Questo documento è stato creato esclusivamente per finalità didattiche. Le informazioni riportate non sono categoriche e non devono sostituire il parere di un medico qualificato. Le informazioni relative all'acondroplasia vengono fornite come panoramica generale e non intendono essere complete.*

**B:OMARIN®**

Sponsorizzato e finanziato da BioMarin International Ltd.  
© 2022 BioMarin. Tutti i diritti riservati International Ltd.  
EU-ACH-00633 Novembre 2022

## ACONDROPLASIA, CRESCITA OSSEA E RECETTORE NPR-B



**Recettori NPR-B** (principale recettore del peptide natriuretico di tipo B): parte di una famiglia di peptidi che svolgono un ruolo essenziale nella regolazione della pressione sanguigna, del volume intravascolare e dell'omeostasi elettrolitica.

**Peptide natriuretico tipo C (CNP):** il peptide CNP viene prodotto dall'endotelio e dal cuore e sembra svolgere un ruolo importante nella funzione vascolare e cardiaca dal punto di vista sia fisiologico che patologico.



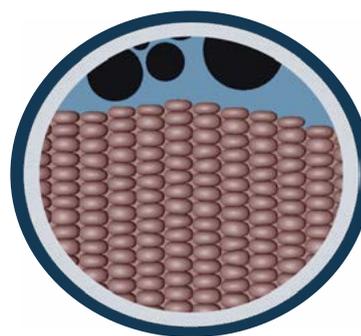
Oltre al sistema FGFR3, sono numerosi gli altri elementi che controllano la crescita delle ossa del corpo.

Uno dei principali è un recettore NPR-B che risponde a un segnale diverso proveniente dall'esterno della cellula, una molecola denominata CNP.

Questo recettore NPR-B funge da interruttore del comando AVANTI per la crescita ossea e disattiva il comando ALT proveniente dal recettore FGFR3. Pertanto, quando è presente il CNP all'esterno della cellula, questo segnale aggiuntivo disattiva il comando ALT del recettore FGFR3 permettendo alle cellule della cartilagine di riprendere la crescita e alle ossa di allungarsi.

**Si tratta ancora una volta di un normale processo e l'equilibrio tra i percorsi del recettore FGFR3 e NPR-B è uno dei fattori che favorisce la regolazione della crescita ossea.**

Nelle persone con acondroplasia il segnale dei recettori FGFR3 è in genere più forte e sovrasta il comando AVANTI del CNP.



### Bibliografia

- Krakow, D., Rimoin, D. The skeletal dysplasias. *Genet Med* 12, 327–341 (2010). <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181daae9b>
- Cantú S.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](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4_101994)
- 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
- Hägler, 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>
- Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet.* 2014;7:117-125.
- Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:2502–2511.
- Hecht JT, Bodensteiner JB, Butler JJ. Neurologic manifestations of achondroplasia. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:551–563.
- Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(4):516-523.
- Mackie, E.J. et al. The Skeleton: A Multi-functional Complex Organ. The Growth Plate Chondrocyte and Endochondral Ossification. *Journal of Endocrinology* (2011) 211, 109-121 DOI: 10.1530/JOE-11-0048