



# Crescimento ósseo e acondroplasia

**Com este documento, pretende-se explorar o impacto da limitação do crescimento ósseo nas pessoas com acondroplasia e demonstrar os benefícios que um crescimento ósseo saudável poderia trazer para as pessoas com essa condição.**

## O PAPEL DA GENÉTICA

Tal como tudo no corpo, a forma, o tamanho e a construção do esqueleto são maioritariamente determinados pelo plano estabelecido pelos genes.

Portanto, se houver alterações nos genes que regulam o crescimento ósseo, há também uma grande probabilidade de ocorrerem alterações no esqueleto.

Há centenas de afeções esqueléticas cuja origem reside em fatores genéticos.

Essas afeções variam desde a osteogénese imperfeita a membros arqueados ou encurtados.

Embora ainda seja uma doença rara, a acondroplasia é a afeção mais frequente destas afeções esqueléticas genéticas, ocorrendo em cerca de 1 em cada 25 000 nascimentos.<sup>1</sup>

Apesar de a doença afetar quase todos os ossos do corpo – a saber, os ossos endocondrais – é mais óbvia nos membros.

Em média, as pessoas com acondroplasia terão uma estatura cerca de 25% mais curta do que as pessoas de altura média.<sup>2,3</sup>

## COMO CRECEM OS OSSOS

Há duas formas de formação óssea, mas o tipo de crescimento que é afetado na acondroplasia é a ossificação endocondral.

Este é o principal tipo de crescimento que é responsável por aumentar o comprimento dos ossos e só ocorre em partes específicas do corpo, ou seja, as chamadas placas de cartilagem de crescimento.

Se examinarmos estas placas de crescimento, verificamos o crescimento de um tipo de cartilagem especial que é substituída por osso duro.

Se algo abrandar esse processo, podem ocorrer anomalias no comprimento e na forma dos ossos.

Visto que estas placas são a fonte do crescimento ósseo em praticamente todas as partes do corpo, as alterações que abrandam esse crescimento resultam em ossos mais curtos.



## AS PLACAS DE CRESCIMENTO CARTILAGÍNEAS

A cartilagem é constituída por milhares de células de cartilagem individuais cuidadosamente empilhadas em camadas.

Ao examinarmos de perto as placas de crescimento, podemos perceber melhor o desenrolar exato deste processo.

No topo da placa, as células de cartilagem dividem-se; por baixo delas, as células tornam-se maiores, amadurecem e, por fim, são substituídas por células ósseas provenientes de zonas inferiores.

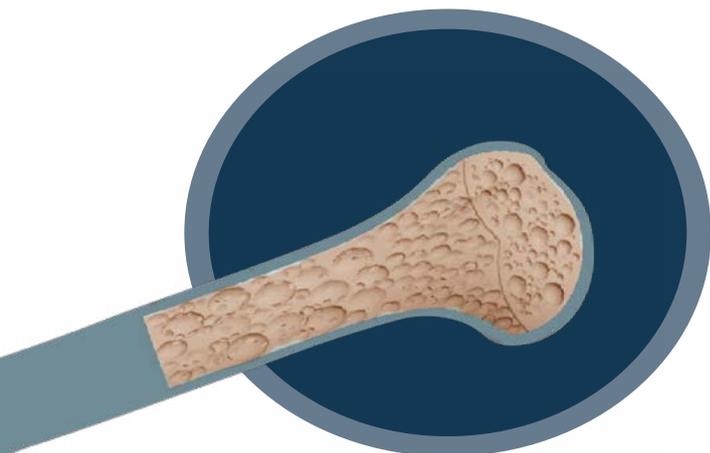
À medida que cada nova camada de osso se vai formando na base, mais células se dividem e crescem no topo, acrescentando uma camada após outra de osso duro na extremidade da placa de crescimento.

Para garantir que este processo ocorre de uma forma perfeitamente organizada, há uma abundância de sinais que regulam a velocidade e a localização deste crescimento.

Os próprios sinais são muitas vezes pequenas moléculas a circular pelo corpo e as células nestas camadas precisam de uma forma de os ler e responder aos mesmos.

Em cada célula, este processo começa normalmente por aquilo que chamamos um recetor, ou seja, uma molécula especial saliente na superfície da célula e que reconhece estes sinais.

A combinação de centenas de diferentes sinais a serem reconhecidos em milhões de células é aquilo que controla como, quando e onde os ossos crescem.



## ACONDROPLASIA, CRESCIMENTO ÓSSEO E O RECEPTOR FGFR3

**FGFR3** (receptor do fator de crescimento dos fibroblastos 3): o **FGFR3** tem importantes funções na formação de osso endocondral; mutações ativas no **FGFR3** são a causa da acondroplasia, hipocondroplasia e displasia tanatofórica.<sup>4</sup>

Nas pessoas com acondroplasia, o gene de um dos principais receptores na regulação do crescimento das células da cartilagem está alterado – o receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 ou **FGFR3**.

Para percebermos exatamente como é que as alterações no gene **FGFR3** abrandam o crescimento ósseo e para vermos como interage com alguns dos outros controlos do crescimento, temos de examinar o interior da célula.

A própria molécula do **FGFR3** vive na superfície das células de cartilagem. Normalmente, o receptor só é ativado quando se junta a uma molécula de sinalização do exterior chamada fator de crescimento de fibroblastos ou **FGF**. Estas moléculas de **FGF** encaixam em receptores específicos como uma chave numa fechadura.

Quando uma destas moléculas de **FGF** se encaixa no lado de fora do receptor, provoca uma alteração no lado de dentro, desencadeando uma cadeia de sinais que dizem à célula para parar de crescer. É o sinal do **FGF** no exterior que desencadeia a luz de **STOP** do crescimento no interior da célula.

Este é um processo normal em todo o corpo, em que a sinalização por via destas moléculas de **FGF** ajuda a regular a formação do esqueleto.

Numa pessoa com acondroplasia, uma alteração no receptor **FGFR3** significa que o receptor está ativo mesmo sem uma molécula do **FGF** posicionada no exterior. No interior da célula, isto significa que o semáforo do crescimento está bloqueado no **STOP**, independentemente dos sinais que o **FGFR3** vê no exterior.

Dado que o **FGFR3** está a regular o crescimento ósseo nestas células de cartilagem em todo o corpo, isto não significa apenas que os ossos das pernas são mais curtos. Significa que todos os ossos que crescem através deste tipo de ossificação são mais curtos e que alguns poderão acabar deformados.

Na verdade, o **FGFR3** está presente em todas as partes do corpo e, apesar de ainda não percebermos inteiramente o que faz fora destas placas de crescimento, é muito provável que este excesso de atividade seja responsável por algumas das outras doenças associadas que ocorrem em pessoas com acondroplasia.

Saiba mais sobre o que esperar ao viver com acondroplasia em [achondroplasia.com](http://achondroplasia.com)



Este documento foi criado apenas para efeitos educativos. O conteúdo não é prescritivo e não deve substituir uma consulta com um profissional de saúde com a devida formação. As informações sobre a acondroplasia são fornecidas a título de descrição geral e não pretendem ser exaustivas.

**BOMARIN**<sup>®</sup>

Desenvolvido e financiado pela BioMarin International Ltd.  
© 2022 BioMarin International Ltd. Todos os direitos reservados.  
EU-ACH-00634 Outubro de 2022

## ACONDROPLASIA, CRESCIMENTO ÓSSEO E O RECEPTOR NPRB



**NPRB receptors** (receptores do péptido natriurético tipo B): parte de uma família de péptidos que desempenham um papel fundamental na regulação da tensão arterial, do volume intravascular e da homeostase eletrolítica.<sup>5</sup>

**Péptido natriurético tipo C (CNP):** o **CNP** é produzido pelo endotélio e pelo coração e parece desempenhar um papel proeminente na função vascular e cardíaca, tanto a nível fisiológico como patológico.<sup>6</sup>



Além do sistema do **FGFR3**, existem muitos outros componentes que também controlam o crescimento ósseo no corpo.

Um dos mais importantes é um receptor chamado **NPRB**, que responde a um sinal diferente proveniente do exterior da célula, neste caso, uma molécula chamada **CNP**.

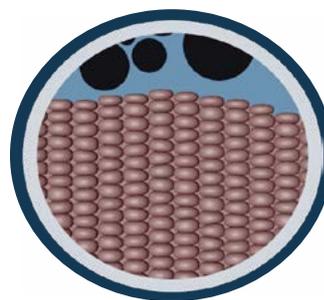
Este **NPRB**, na realidade, atua como o sinal **AVANÇAR** para o crescimento ósseo ao desligar o sinal **STOP** proveniente do **FGFR3**.

Assim, quando o **CNP** está presente no exterior da célula, este sinal adicional silencia o sinal **STOP** do **FGFR3**, permitindo que as células de cartilagem voltem a crescer e que os ossos se tornem mais compridos.<sup>7</sup>

**Mais uma vez, este processo é normal e este equilíbrio entre as vias do **FGFR3** e do **CNP/NPRB** é um dos aspetos que ajuda a afinar o crescimento ósseo.**

Nas pessoas com acondroplasia, o sinal dos receptores **FGFR3** é geralmente mais forte, anulando o sinal **AVANÇAR** do **CNP**.

Mas o que é particularmente interessante em relação a este sistema do **CNP** é que poderá proporcionar aos cientistas uma forma de restaurar o equilíbrio entre as duas vias nas pessoas com acondroplasia e eliminar esse sinal **STOP** do crescimento ósseo.



### Referências

- <sup>1</sup>Pauli R M 'Achondroplasia: a comprehensive clinical review' Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:1
- <sup>2</sup>Krakow D., Rimoin, D. The skeletal dysplasias. Genet Med 12, 327-341 (2010). <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181daae9b>
- <sup>3</sup>BBC 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%20all%20\(161.6cm\)](https://www.bbc.co.uk/news/uk-11534042#:~:text=The%20ONS%20said%20the%20average,3in%20all%20(161.6cm))
- <sup>4</sup>Science direct, Fibroblast Growth Factor Receptor 3, accessed 24.08.2021, available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fibroblast-growth-factor-receptor-3>
- <sup>5</sup>Cantú 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](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4_101994)
- <sup>6</sup>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
- <sup>7</sup>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>