



# Рост костей и ахондроплазия

**В данном документе рассказывается о влиянии ограниченного роста костей у больных ахондроплазией и о том, как нормализация процессов роста костей может помочь таким людям.**

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Как все в организме, форма, размер и строение скелета во многом определяются генетическим планом.

Следовательно, если в генах возникают изменения, влияющие на рост костей, высока вероятность того, что эти изменения коснутся и скелета.

Существуют сотни нарушений формирования скелета, обусловленные генетическими факторами. Они включают в себя целый диапазон нарушений — от ломкости костей до искривления или укорочения конечностей.

Ахондроплазия — довольно редкое, но при этом самое распространенное генетическое нарушение формирования скелета, которое встречается примерно у одного из 25 000 живорожденных детей.<sup>1</sup>

Это заболевание затрагивает практически все кости тела, в частности эндохондральные кости, хотя заметнее всего оно проявляется в развитии конечностей.

В среднем рост пациента с ахондроплазией примерно на 25 % меньше, чем у среднестатистического человека.<sup>2,3</sup>

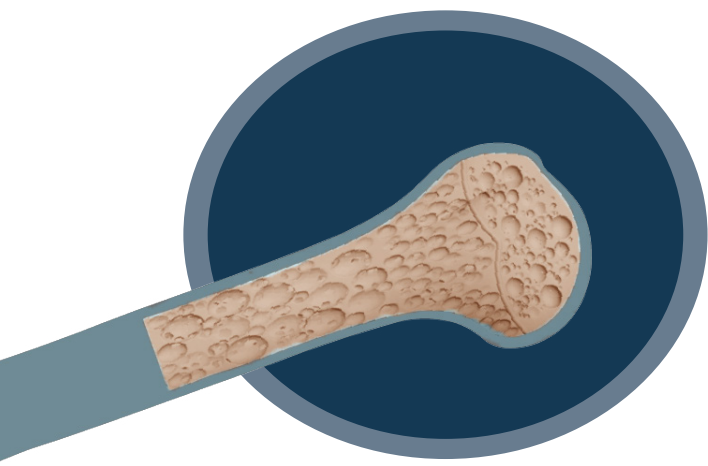
## ПРОЦЕСС РОСТА КОСТЕЙ

У человека кости формируются двумя разными способами. Разновидность роста, на которую влияет ахондроплазия, называется эндохондральным окостенением.

Это основная форма роста, при которой идет удлинение костей. Такой рост происходит только в определенных участках тела, называемых зонами роста хряща.

Если заглянуть в зоны роста, мы увидим процесс формирования особого вида хрящевой ткани, постепенно вытесняемого костной тканью.

Если этот процесс тормозится вследствие каких-либо причин, возможно возникновение отклонений, влияющих на длину и форму костей. Учитывая, что эти зоны являются зонами роста костей практически по всему организму, в результате замедления роста кости укорачиваются.



## ЗОНЫ РОСТА ХРЯЩА

Хрящ состоит из тысяч отдельных клеток хрящевой ткани, аккуратно уложенных поверх друг друга. Внимательно изучив зоны роста, мы сможем понять, как именно происходит этот процесс.

В верхней части зоны происходит деление клеток хрящевой ткани. Под ними растут и созревают клетки, которые в конечном итоге вытесняются костными клетками.

По мере формирования нового слоя кости у основания зоны роста происходит постоянное деление и рост клеток, в результате чего другой край зоны роста выстилается все новыми слоями плотной костной ткани.

За плавное протекание этого процесса отвечает огромное количество сигналов, контролирующих скорость и участок роста.

Эти сигналы зачастую представляют собой маленькие молекулы, циркулирующие по всему организму. Клеткам в зонах роста нужно уметь распознавать сигналы и реагировать на них.

Обычно данный процесс в любой клетке начинается с рецептора, особые молекулы проникают через поверхность клетки и распознают сигналы рецептора.

Способ, время и участок роста костей зависят от комбинации сотен разных сигналов, которые распознаются в миллионах клеток.

## АХОНДРОПАЗИЯ, РОСТ КОСТЕЙ И РЕЦЕПТОР FGFR3

**FGFR3** (рецептор 3 фактора роста фибробластов): FGFR3 играет ведущую роль в формировании эндохондральных костей. Активные мутации FGFR3 приводят к ахондроплазии, гипохондроплазии и танатофорной дисплазии.<sup>4</sup>

У пациентов с ахондроплазией была обнаружена мутация гена одного из основных регуляторов роста клеток — рецептора 3 фактора роста фибробластов, или FGFR3.

Чтобы понять, как именно изменения гена FGFR3 приводят к замедлению роста костей, и увидеть, как он взаимодействует с некоторыми другими регуляторами роста, нужно заглянуть внутрь клетки.

Сама молекула FGFR3 живет на поверхности клеток хрящевой ткани. Как правило, рецептор активируется только в случае присоединения к нему сигнальной молекулы снаружи, называемой фактором роста фибробластов, или FGF. Эти молекулы подходят к определенным рецепторам, как ключ к замочной скважине.

Когда одна из этих молекул FGF соединяется с рецептором снаружи, это приводит к изменению рецептора внутри, в результате чего активируется цепочка сигналов, приказывающих клетке прекратить рост. Именно сигнал FGF снаружи является командой к прекращению роста внутри клетки.

Это нормальный процесс, протекающий во всем организме. Благодаря ему сигналы, поступающие через молекулы FGF, помогают регулировать процесс формирования скелета.

У пациентов с ахондроплазией в результате мутации гена FGFR3 рецептор сохраняет активность даже в отсутствие молекулы FGF, находящейся за пределами клетки. Внутри клетки это воспринимается как сигнал, запрещающий рост, вне зависимости от того, какие сигналы FGFR3 видит снаружи.

А поскольку FGFR3 регулирует рост костей внутри этих клеток хрящевой ткани по всему организму, это приводит к укорочению костей не только нижних конечностей. Это значит, что все кости, которые развиваются по данному типу окостенения, будут короче, а некоторые будут деформированы.

FGFR3 присутствует фактически во всем организме, и хотя его функция вне этих зон роста не до конца изучена, вполне вероятно, что такая повышенная активность вызывает ряд других сопутствующих заболеваний у пациентов с ахондроплазией.

**Более подробную информацию о повседневной жизни пациентов с ахондроплазией можно получить на сайте [achondroplasia.com](http://achondroplasia.com)**



Данный документ был составлен исключительно в образовательных целях. Его содержание не носит предписывающий характер и не должно использоваться вместо консультации у квалифицированного медицинского работника. Информация об ахондроплазии приводится для общей справки и не является исчерпывающей.

**B:OMARIN®**

Разработчик и финансирующая организация — компания БиоМарин Интернэшнл Лимитед.  
© 2022 БиоМарин Интернэшнл Лимитед. Все права сохранены.  
EU-ACH-00745 Декабрь 2022

## АХОНДРОПАЗИЯ, РОСТ КОСТЕЙ И РЕЦЕПТОР NPRB



**Рецепторы NPRB** (рецепторы натрийуретического пептида типа B): представители семейства пептидов, которые играют ключевую роль в регуляции артериального давления, внутрисосудистого объема и гомеостаза электролитов.<sup>5</sup>

**Натрийуретический пептид типа C (CNP):** CNP вырабатывается клетками эндотелия и сердца. Этот пептид играет важную роль в работе сердечно-сосудистой системы, как с точки зрения физиологии, так и при развитии патологических процессов.<sup>6</sup>



Помимо системы FGFR3, существует множество других элементов, также участвующих в регуляции процесса роста костей в организме.

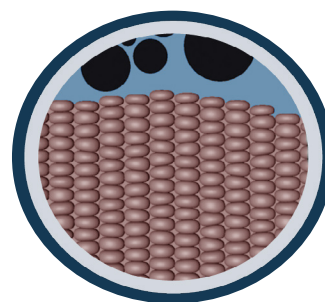
Одним из самых важных является рецептор под названием NPRB. Этот рецептор реагирует на другой сигнал, поступающий снаружи клетки — молекулу CNP.

NPRB по сути выступает в качестве стартового сигнала для роста костей и выключает сигнал «СТОП», поступающий от FGFR3. Таким образом, когда CNP находится за пределами клетки, этот дополнительный сигнал заглушает сигнал «СТОП», в результате чего возобновляется процесс роста клеток хрящевой ткани, что, в свою очередь, способствует дальнейшему росту кости.<sup>7</sup>

**Опять же, это нормальный процесс, и такой баланс между сигнальными путями FGFR3 и CNP/NPRB — это один из факторов, способствующих тонкой регуляции процесса роста костей.**

У пациентов с ахондроплазией от рецепторов FGFR3 обычно поступают более сильные сигналы, которые подавляют сигнал «ВПЕРЕД», поступающий от CNP.

Однако самое любопытное в данной системе CNP — это то, что с ее помощью ученые могут найти способ восстановить баланс между двумя сигнальными путями у пациентов с ахондроплазией и снять сигнал «СТОП», препятствующий росту костей.



### Литература

- <sup>1</sup>Pauli R M 'Achondroplasia: a comprehensive clinical review' Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:1
- <sup>2</sup>Krakow D., Rimoïn, 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.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)
- <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>Högler, 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>