



Kemik büyümesi ve akondroplazi

Bu belge, akondroplazili bireylerde kemik büyümesinin bozulmasının yarattığı etkiyi araştırmayı ve sağlıklı kemik büyümesinin akondroplazili bireylere sağlayacağı avantajları ortaya koymayı amaçlamaktadır.

GENETİĞİN ROLÜ

Vücuttaki her şeyde olduğu gibi iskeletin de şekli, boyutu ve yapısı büyük ölçüde genler tarafından belirlenir.

Yani, eğer kemik büyümesini düzenleyen genlerde değişiklik olursa, iskelette de değişikliklerin olma olasılığı yüksektir.

Nedeninin genetik faktörlere kadar uzandığı görülmüş olan yüzlerce iskelet bozukluğu vardır. Bunlar cam kemik hastalığından, eğik veya kısalmış uzuvlara kadar çeşitlilik gösterir.

Akondroplazi hâlâ nadir olsa da, genetik iskelet bozuklukları arasında en yaygın olanıdır ve her 25.000 canlı doğumdan yaklaşık 1'inde meydana gelir.¹

Hastalık vücuttaki neredeyse tüm kemikleri, yani endokondral kemikleri etkilese de en çok uzuvlarda görülür.

Ortalama olarak bakıldığında akondroplazili insanlar, ortalama boydaki insanlardan yaklaşık %25 daha kısa olur.^{2,3}

KEMİKLER NASIL BÜYÜR

Kemik oluşumunun iki farklı yolu vardır ancak akondroplazide etkilenen büyüme türüne endokondral kemik büyümesi denir.

Bu, kemiklerin uzamasından sorumlu başlıca büyüme türüdür ve sadece, vücudun her yerinde kıkırdak büyüme plakları adı verilen belirli bölgelerde meydana gelir.

Bu büyüme plaklarının içine baktığımızda, özel bir tür kıkırdak büyüdüğünü ve yerini sert kemiğe bıraktığını görmekteyiz.

Herhangi bir şey bu süreci yavaşlatırsa, bu durum kemiklerin uzunluğunda ve şeklinde anormalliklere neden olabilir. Bu plaklar vücudun hemen her yerinde kemik büyümesinin kaynağı olduğundan, bu büyümeyi yavaşlatan değişiklikler kemiklerin kısalmasına neden olur.



KIKIRDAK BÜYÜME PLAKLARI

Kıkırdak, tabakalar halinde özenle kümelenmiş binlerce tekli kıkırdak hücresinden oluşmaktadır. Büyüme plaklarına yakından bakarak bu sürecin tam olarak nasıl gerçekleştiğini daha iyi anlayabiliriz.

Plagin üst kısmında kıkırdak hücreleri bölünürken, alt kısımda büyürler, sonra olgunlaşırlar ve en sonunda da yerlerini aşağıdan gelen kemik hücrelerine bırakırlar.

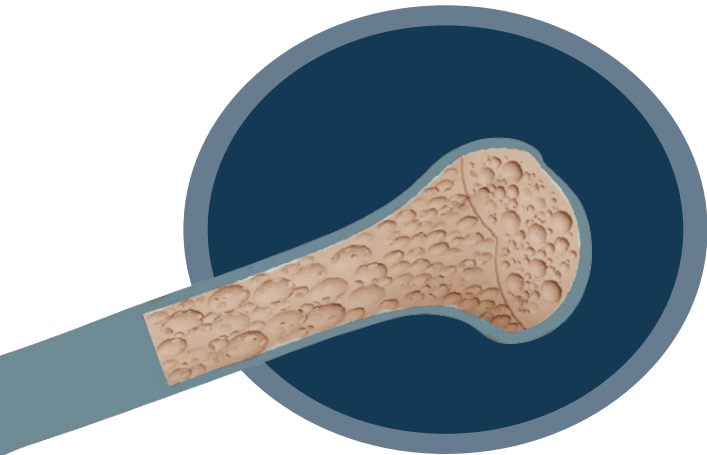
Altta her yeni kemik tabakası oluştuğu, üstte daha fazla hücre bölünür ve büyür, böylece büyüme plağının kenarındaki sert kemik tabakası üzerine yeni tabakalar eklenir.

Bu sürecin mükemmel bir şekilde düzenlenmiş olarak gerçekleşmesi için, bu büyümenin hangi hızla ve nerede gerçekleşeceğini düzenleyen çok sayıda sinyal vardır.

Sinyallerin kendileri genellikle vücutta dolaşan küçük moleküllerdir, ve bu tabakalardaki hücrelerin bunları okuyup yanıt verebilmek için bir yola ihtiyacı vardır.

Bu süreç her hücrede genellikle, hücre yüzeyinin içinden çıkan ve bu sinyalleri tanıyan özel bir molekül olan bir reseptör ile başlar.

Kemiklerin nasıl, ne zaman ve nerede büyüyeceği, milyonlarca hücre tarafından tanınan yüzlerce farklı sinyalin bir birleşimiyle kontrol edilir.



AKONDROPLAZİ, KEMİK BÜYÜMESİ VE FGFR3 RESEPTÖRÜ

FGFR3 (fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3): FGFR3 endokondral kemik oluşumunda önemli rollere sahip olup, FGFR3'teki aktif mutasyonlar akondroplazi, hipokondroplazi ve tanatoforik displazinin sebebidir.⁴

Akondroplazili kişilerde, kıkırdaktaki hücre büyümesini düzenleyen ana reseptörlerden birinin geni değişime uğrar: Fibroblast büyüme faktörü 3 reseptörü, veya FGFR3.

FGFR3 genindeki değişikliklerin kemik büyümesini nasıl yavaşlattığını tam olarak anlamak ve diğer bazı büyüme kontrolleriyle nasıl etkileşime girdiğini görmek için, hücrenin içine bakmamız gerekir.

FGFR3 molekülünün de kendisi kıkırdak hücrelerinin yüzeyinde yaşar. Normalde reseptör sadece dışarıdan bir fibroblast büyüme faktörü veya FGF adı verilen bir sinyal molekülü ile birleştiğinde aktif duruma geçer. Bu FGF molekülleri, tıpkı bir kilidin bir anahtar deliğine girmesi gibi belirli reseptörlerin içine tam olarak yerleşebilir.

Bu FGF moleküllerinden biri dış taraftaki reseptörün içine oturduğunda, iç tarafta bir değişime yol açar ve hücreye büyümeyi durdurmasını söyleyen bir sinyal zincirini başlatır. Bu, dışarıya yapılmış olan ve hücrenin içinde büyüme için DUR ışıklarını harekete geçiren FGF sinyalidir.

Bu, FGF molekülleri aracılığıyla sinyal iletiminin iskelet oluşumunu düzenlemeye yardımcı olduğu, vücudun her yerinde gerçekleşen normal bir süreçtir.

Akondroplazili bir kişide, FGFR3 reseptöründe bir değişiklik olması, dışarıya yerleşen bir FGF molekülü olmasa bile bunun aktif olmasına yol açar. Hücrenin içinde bu durum, FGFR3'ün dışarıda gördüğü sinyal her ne olursa olsun, büyüme trafik ışığının DUR konumunda takılı kaldığı anlamına gelir.

FGFR3 bu kıkırdak hücrelerindeki kemik büyümesini her yerde düzenlediğinden, sadece bacaklardaki kemikler daha kısa olmakla kalmaz. Bu, söz konusu tür kemikleşme ile büyüyen tüm kemiklerin daha kısa olduğu ve bazılarının şekilsiz olabileceği anlamına gelmektedir.

Aslında FGFR3 vücudun her yerinde vardır ve bu büyüme plaklarının dışında ne yaptığı henüz tam olarak anlaşılmamış da bu aşırı aktivite büyük olasılıkla akondroplazili kişilerde görülen diğer bazı ilişkili rahatsızlıklardan da sorumludur.

Akondroplazi ile yaşamaya dair olası beklentileriniz hakkında daha fazla bilgiyi achondroplasia.com/tr-tr/ adresinden edinebilirsiniz



Bu belge sadece eğitim amacıyla oluşturulmuştur. İçeriği kuralcı değildir ve konusunda uzman bir sağlık mesleği mensubu konsültasyonunun yerine geçemez. Akondroplazi ile ilgili bilgiler genel bir özet olarak verilmiştir ve kapsamlı olması amaçlanmamıştır.

B:OMARIN®

BioMarin International Ltd. tarafından geliştirilmiş ve finanse edilmiştir.
© 2022 BioMarin International Ltd. Tüm hakları saklıdır.
EU-ACH-00741 Aralık 2022

AKONDROPLAZİ, KEMİK BÜYÜMESİ VE NPRB RESEPTÖRÜ



NPRB reseptörleri (natriüretik peptit reseptörü B): Kan basıncının, intravasküler hacmin ve elektrolit homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan peptit ailesinin bir parçasıdır.⁵

C tipi natriüretik peptit (CNP): CNP, endotel ve kalp tarafından üretilir ve hem fizyolojik hem de patolojik açıdan vasküler ve kardiyak fonksiyonlarda önemli bir rol oynadığı görülmektedir.⁶



FGFR3 sisteminin yanı sıra, vücuttaki kemik büyümesini kontrol eden birçok başka bileşen de mevcuttur.

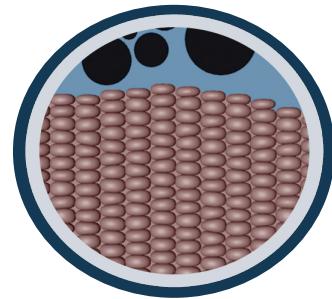
Bunların en önemlilerinden biri, hücre dışındaki CNP adlı bir molekülden gelen farklı bir sinyale yanıt veren NPRB adlı bir reseptördür.

Bu NPRB aslında FGFR3'ten gelen DUR sinyalini devre dışı bırakarak, kemik büyümesi için bir DEVAM şalteri görevi görür. Böylece hücrenin dışında CNP mevcut olduğunda, bu ek sinyal FGFR3'ten gelen DUR sinyalini devre dışı bırakarak, kıkırdak hücrelerinin tekrar büyümesine ve kemiklerin uzamasına olanak tanır.⁷

Bu da, yine, normal bir süreçtir ve FGFR3 ve CNP/NPRB yolları arasındaki bu denge, kemik büyümesinin özenle ayarlanmasına yardımcı olan faktörlerden biridir.

Akondroplazili kişilerde FGFR3 reseptörlerinden gelen sinyal genellikle daha güçlüdür ve CNP'den gelen DEVAM sinyalini devre dışı bırakır.

Ancak bu CNP sisteminin en ilginç özelliği, bilim insanlarına akondroplazili kişilerde iki yol arasındaki dengeyi yeniden kurmanın ve bu kemik büyümesi için DUR sinyalini devreden çıkarmanın bir yolunu sunabilmesidir.



Referanslar

¹Pauli R M 'Achondroplasia: 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' son erişim tarihi 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, son erişim tarihi 24.08.2021, available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fibroblast-growth-factor-receptor-3>

⁵Cantú 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

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>