



Knochenwachstum und Achondroplasie

In diesem Dokument wird erläutert, welche Auswirkungen das gestörte Knochenwachstum für Menschen mit Achondroplasie hat und herausgestellt, welchen Nutzen ein gesundes Knochenwachstum für sie hätte.

DIE ROLLE DER GENETIK

Wie alles im Körper werden Form, Größe und Aufbau des Skeletts im Wesentlichen durch den Bauplan bestimmt, der in den Genen festgelegt ist.

Wenn also die Gene, die das Knochenwachstum regulieren, verändert sind, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sich auch das Skelett verändert.

Es gibt Hunderte von Skeletterkrankungen, für die als Ursache genetische Faktoren gefunden wurden. Diese reichen von der Glasknochenkrankheit bis hin zu verkrümmten oder verkürzten Extremitäten.

Auch wenn sie insgesamt selten ist, ist Achondroplasie die häufigste Form des dysproportionierten Kleinwuchses und kommt bei etwa einer von 25.000 Lebendgeburten vor.¹

Die Erkrankung betrifft zwar fast alle Knochen des Körpers – und zwar die endochondralen Knochen –, ist aber in den Extremitäten besonders offensichtlich.

Menschen mit Achondroplasie werden schließlich etwa 25 % kleiner sein als Menschen mit durchschnittlicher Körpergröße.^{2,3}

DAS KNOCHENWACHSTUM

Es gibt zwei verschiedene Arten des Knochenwachstums. Bei der Achondroplasie ist das sogenannte endochondrale Knochenwachstum betroffen.

Diese Form macht den Hauptanteil des Längenwachstums der Knochen aus und kommt nur an besonderen Stellen vor, die über den gesamten Körper verteilt sind und als knorpelige Wachstumsfugen bezeichnet werden.

Wenn wir in diese Wachstumsfugen hineinschauen, sehen wir, wie eine besondere Art von Knorpel wächst und durch harten Knochen ersetzt wird.

Wenn etwas diesen Vorgang verlangsamt, kann das zu Anomalien bei der Länge und Form der Knochen führen. Da solche Fugen fast überall im Körper der Ort des Knochenwachstums sind, führen Veränderungen, die dieses Wachstum verlangsamen, zu kürzeren Knochen.



DIE WACHSTUMSFUGEN

Knorpel besteht aus Tausenden von einzelnen Knorpelzellen, die sorgfältig in Lagen geschichtet sind. Ein genauer Blick auf diese Wachstumsfuge wird uns helfen, zu verstehen, was dort genau vor sich geht.

Ganz oben in der Fuge teilen sich die Knorpelzellen, während sie darunter größer werden und dann reifen und schließlich durch Knochenzellen ersetzt werden, die von unten einwandern.

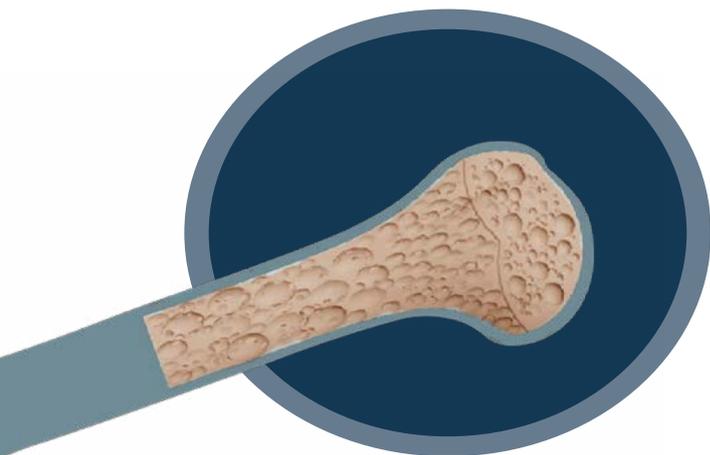
Während sich unten am Boden eine neue Lage Knochen bildet, teilen sich darüber weitere Zellen und wachsen. So wird am Rand der Wachstumsfuge eine Lage fester Knochen nach der anderen hinzugefügt.

Damit dieser Prozess perfekt organisiert abläuft, gibt es eine zahlreiche Signale, die regulieren, wie schnell und wo das Wachstum passiert.

Die Signale selbst sind häufig kleine Moleküle, die durch den ganzen Körper transportiert werden. Die Zellen in diesen Schichten benötigen eine Möglichkeit, die Signale zu lesen und darauf zu reagieren.

Dieser Vorgang beginnt bei jeder Zelle üblicherweise über sogenannte Rezeptoren. Das sind besondere Moleküle, die aus der Oberfläche der Zelle herausragen und diese Signale erkennen.

Die Kombination aus Hunderten von verschiedenen Signalen, die von Millionen von Zellen gelesen werden, bestimmt darüber, wie, wann und wo Knochen wachsen.



ACHONDROPLASIE, KNOCHENWACHSTUM UND DER FGFR3-REZEPTOR

FGFR3 (Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor 3):

Der FGFR3 hat wichtige Funktionen bei der endochondralen Knochenbildung. Aktive Mutationen des FGFR3 sind die Ursache von Achondroplasie, Hypochondroplasie und thanatophorer Dysplasie.⁴

Bei Menschen mit Achondroplasie ist das Gen für einen der wichtigsten an der Regulation des Wachstums von Knorpelzellen beteiligten Rezeptoren verändert, und zwar für den Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3).

Wir müssen in das Innere der Zellen schauen, um genau zu verstehen, wie Veränderungen im FGFR3-Gen dazu führen, dass sich das Knochenwachstum verlangsamt. Dort werden wir auch sehen, wie dieser Mechanismus mit anderen Kontrollmechanismen des Knochenwachstums in Wechselwirkung tritt.

Das FGFR3-Molekül selbst befindet sich auf der Oberfläche der Knorpelzellen. Normalerweise ist der Rezeptor nur aktiviert, wenn ein Signalmolekül auf der Außenseite andockt. Diese Signalmoleküle werden Fibroblastenwachstumsfaktor, kurz FGF, genannt. Diese FGF-Moleküle passen in spezielle Rezeptoren wie ein Schlüssel in sein Schloss.

Wenn eines dieser FGF-Moleküle an den Rezeptor auf der Außenseite andockt, verursacht es eine Veränderung im Inneren. Das wiederum löst eine Kette von Signalen aus, die der Zelle sagen, dass sie nicht mehr wachsen soll. Dabei wird das rote Leuchten der „Ampel“, das im Innern der Zelle für den STOPP des Knochenwachstums sorgt, durch das Signal des Andockens von FGF auf der Außenseite bewirkt.

Dies ist ein ganz normaler Vorgang, über den die FGF-Signalmoleküle das Wachstum des gesamten Skeletts regulieren.

Bei Menschen mit Achondroplasie hat eine Änderung im FGFR3-Rezeptor zur Folge, dass dieser auch dann aktiv ist, wenn kein FGF von außen andockt. Das bedeutet, dass die Ampel für das Wachstum im Zellinneren immer auf ROT bzw. STOPP steht, egal, was für Signale der FGFR3-Rezeptor von außen erhält.

Und da der FGFR3-Rezeptor überall im Körper das Knochenwachstum in diesen Knorpelzellen reguliert, hat das zur Folge, dass nicht nur die Knochen in den Beinen kürzer sind. Stattdessen sind alle Knochen, die durch diese Art der Verknöcherung wachsen, kürzer, und einige können auch verformt sein.

Tatsächlich kommt FGFR3 überall im Körper vor, und wir wissen noch nicht genau, was es außerhalb der Wachstumsfugen bewirkt. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass diese Überaktivität für einige der anderen mit der Erkrankung einhergehenden Besonderheiten verantwortlich ist, die bei Menschen mit Achondroplasie beobachtet werden.

Nähere Informationen zu Achondroplasie und über ein Leben mit dieser Erkrankung finden Sie unter achondroplasia.com.



Dieses Dokument wurde ausschließlich zu Schulungszwecken erstellt. Der Inhalt ist nicht bindend und sollte nicht das Gespräch mit geschultem medizinischem Fachpersonal ersetzen. Die Informationen zur Achondroplasie sind lediglich als allgemeiner Überblick gedacht und nicht als umfassend zu betrachten.

B:OMARIN®

Entwickelt und finanziert von BioMarin International Ltd.
© 2022 BioMarin International Ltd. Alle Rechte vorbehalten
EU-ACH-00631 Oktober 2022

ACHONDROPLASIE, KNOCHENWACHSTUM UND DER NPRB-REZEPTOR



NPRB-Rezeptoren (natriuretischer Peptidrezeptor vom Typ B): Teil einer Peptidfamilie, die eine wichtige Rolle bei der Steuerung des Blutdrucks, des intravasalen Volumens und der Elektrolyt-Homöostase spielt.⁵

Natriuretisches Peptid vom C-Typ (CNP): CNP wird vom Endothel und vom Herzen produziert. Es scheint eine wichtige Rolle bei der Physiologie und Pathophysiologie der Gefäß- und Herzfunktion zu spielen.⁶



Neben dem FGFR3-System gibt es noch viele weitere Komponenten, die ebenfalls an der Regulation des Knochenwachstums im Körper beteiligt sind.

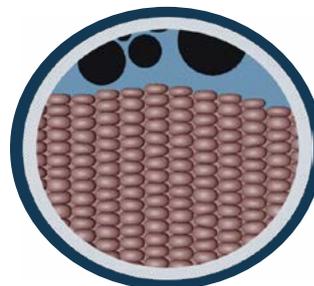
Dabei ist einer der wichtigsten Rezeptoren der NPRB-Rezeptor, der auf ein anderes Signal reagiert, das durch ein Molekül, CNP genannt, von der Außenseite der Zelle einwirkt.

Dieser NPRB-Rezeptor wirkt nämlich als START-Signal und löst Knochenwachstum aus, indem es das von FGFR3 kommende STOPP-Signal außer Kraft setzt. Entsprechend löst ein außen an der Zelle andockendes CNP-Molekül ein ergänzendes Signal aus, welches das von FGFR3 kommende STOPP-Signal hemmt und es den Knorpelzellen ermöglicht, wieder zu wachsen, so dass die Knochen länger werden.⁷

Wie gesagt, das ist ein normaler Vorgang, und dieses Gleichgewicht zwischen dem FGFR3-Signalweg und dem NPRB-Signalweg ist einer der Mechanismen, der die Feinregulation des Knochenwachstums ermöglicht.

Bei Menschen mit Achondroplasie ist das über die FGFR3-Rezeptoren laufende Signal im Allgemeinen stärker und übersteuert das über CNP eintreffende START-Signal.

Besonders interessant an diesem CNP-System ist jedoch, dass es den Forschern vielleicht eine Möglichkeit gibt, bei Menschen mit Achondroplasie das Gleichgewicht zwischen den beiden Signalwegen wiederherzustellen und das STOPP-Signal für das Knochenwachstum außer Kraft zu setzen.



Literaturangaben

- 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' 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.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>