

FISIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA DE LA ACONDROPLASIA



Ana Benito Gómez
Eduardo García Antuña
Iván Gómez González

PATOLOGÍA

La revista científica internacional más influyente



EN ESTE VOLUMEN



**APLICACIONES DE
LAS IPSC EN
REGENERACIÓN
CELULAR**



**MUJERES
INFLUYENTES EN
LA HISTORIA DE
LA PATOLOGÍA
CELULAR**

**ESPECIAL
ACONDROPLASIA:**

- **Fisiopatología y genética de la enfermedad**
- **Entrevistas en exclusiva**

Fisiopatología y genética de la acondroplasia

Es la displasia ósea más común. Su fenotipo es conocido desde hace miles de años, como se puede comprobar en los registros históricos, por lo que también es la forma mejor caracterizada y más estudiada de los cientos de displasias óseas. Afecta aproximadamente a 1 de cada 25000-30000 individuos, un total de 250000 personas en el mundo. Se trata de una alteración ósea de origen cromosómico. El rasgo más característico es que todos los huesos largos están acortados simétricamente, siendo normal la longitud de la columna vertebral, lo que provoca un crecimiento disarmónico del cuerpo.

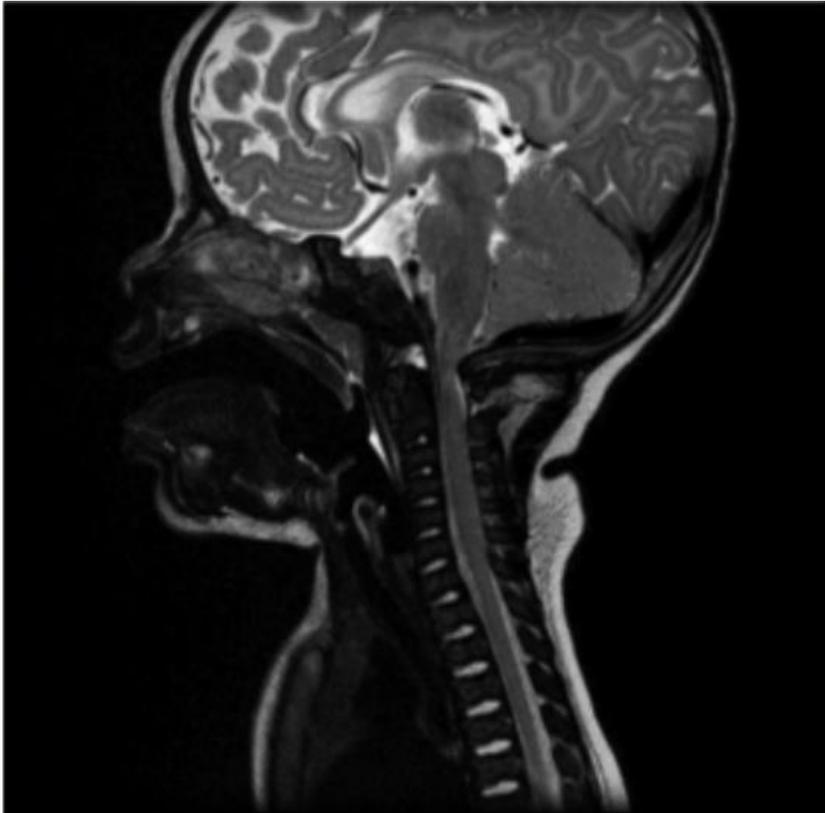
La mutación afecta a la proteína FGFR3; encuentra en la superficie de algunas células y actúa como receptor para factores de crecimiento de fibroblastos (FGF).

INTRODUCCIÓN

- Displasia ósea más común.
- 1:25000 individuos.
- Huesos largos acortados, columna vertebral de longitud normal.
- Mutación en la proteína FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos).

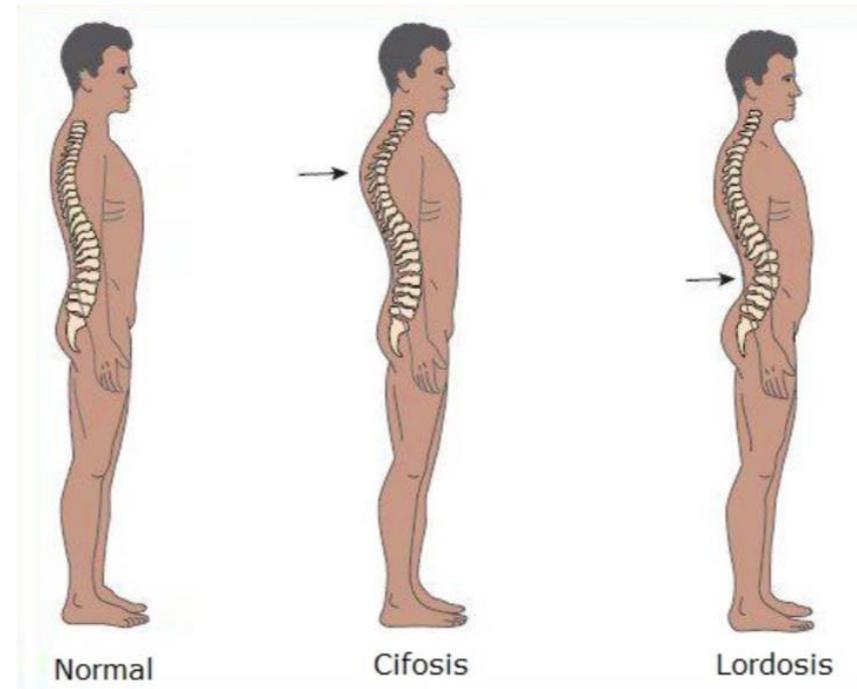


Sintomatología



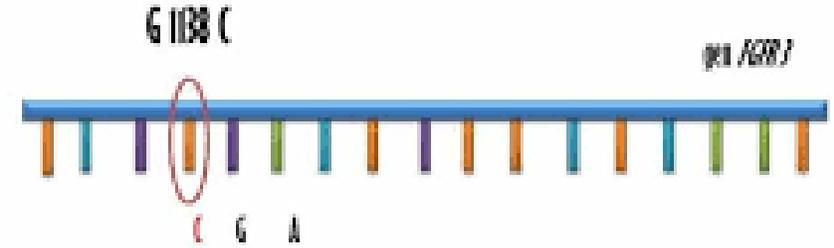
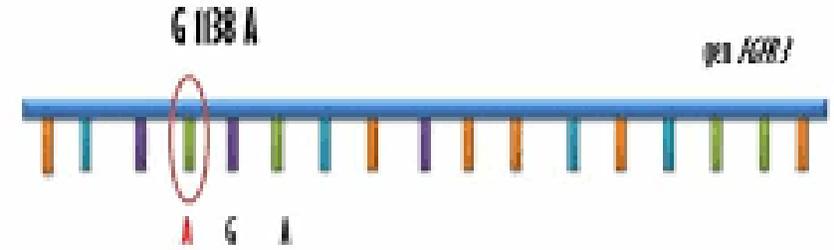
- Torso de medidas normales.
- Extremidades cortas.
- Baja estatura.
- Estenosis raquídea.
- Cifosis o lordosis.

- Problemas pulmonares.
- Obesidad.
- Infecciones de oído.



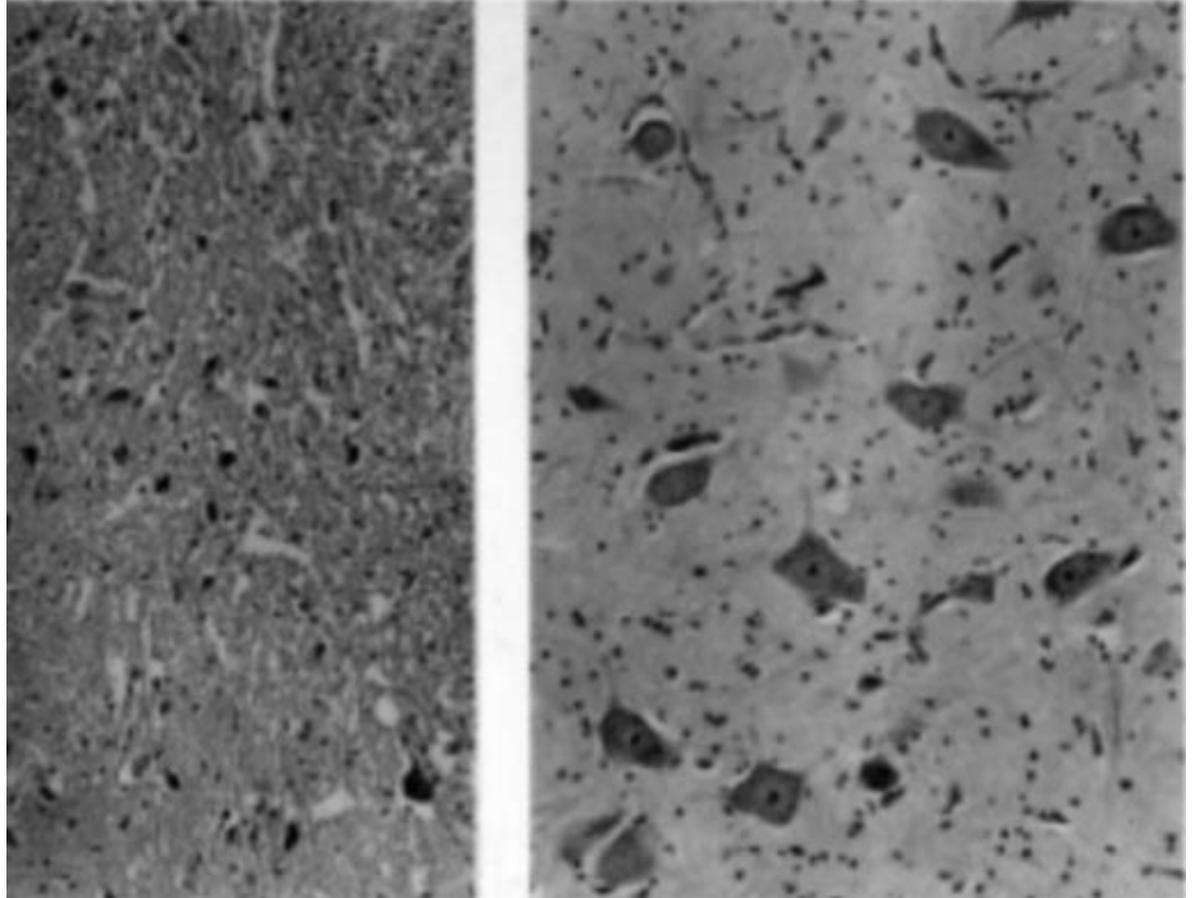
Origen genético

- 75-80% \longrightarrow mutación espontánea
- Sustitución de la Glicina 380 por Arginina.



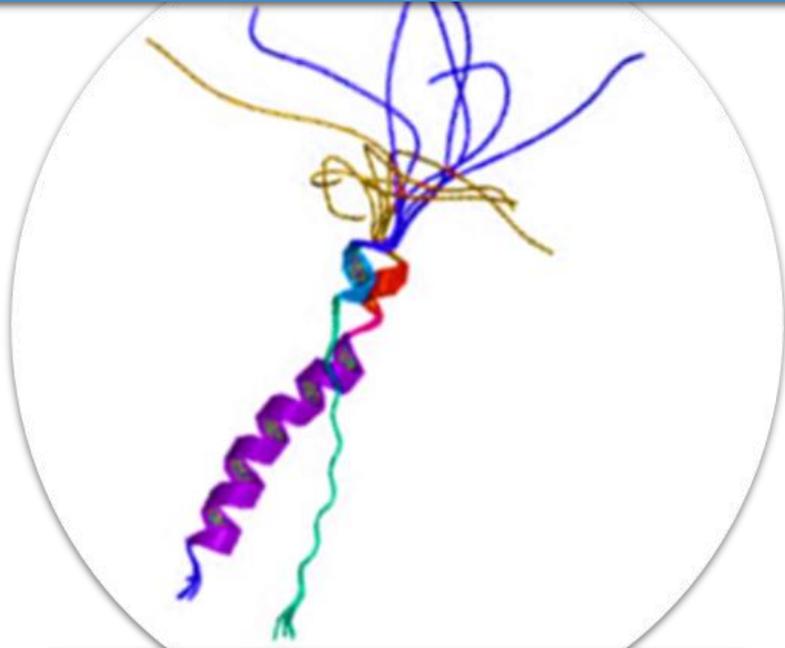
- Es una mutación heredable.
- Herencia autosómica dominante

- Puede ser letal en homocigosis debido a:
 - Enfermedad pulmonar
 - Anomalías en la unión craneocervical



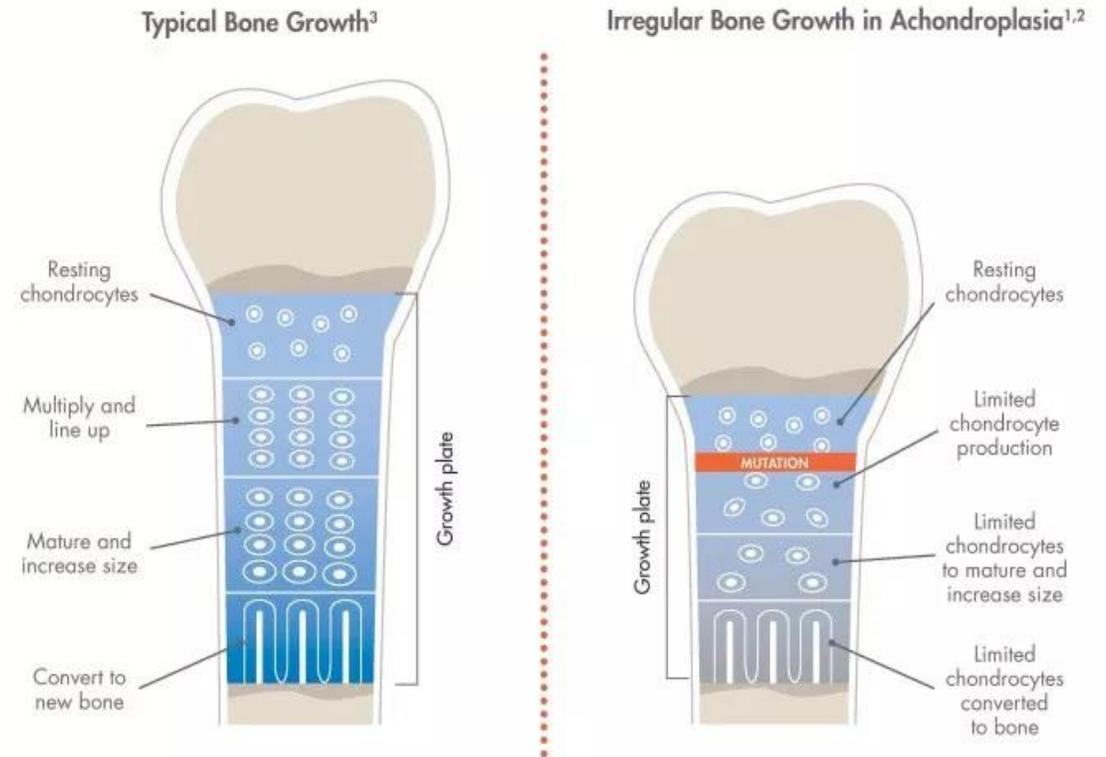
Causas moleculares

Enfermedad debida a una mutación en el gen que codifica para FGFR3.



Mayormente en condrocitos, testículos, suturas de los huesos del cráneo y cerebro.

Señal inhibitoria basal que desemboca en la formación de una placa de crecimiento defectuosa.

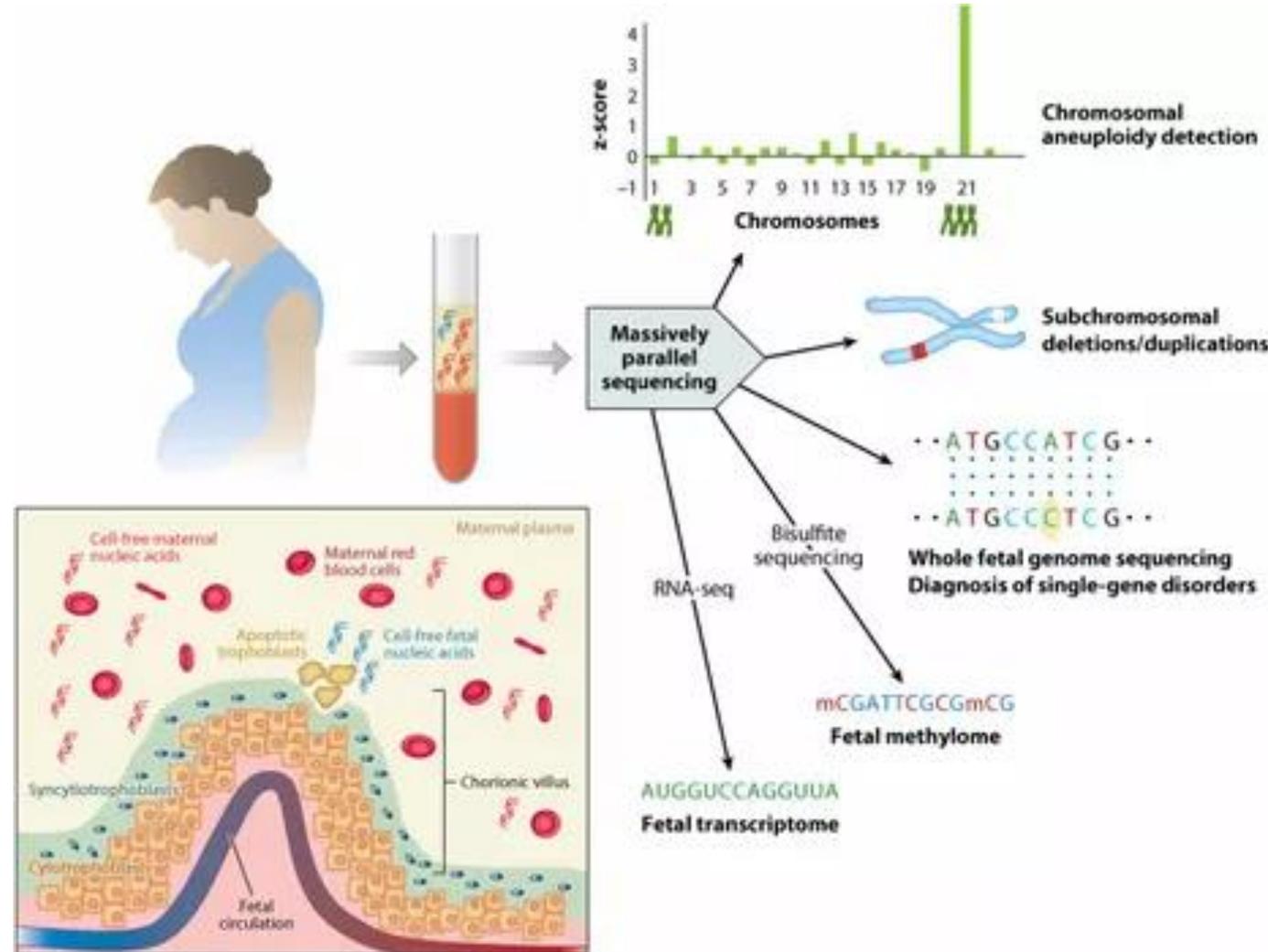


Diagnóstico

Diagnóstico a los 4-5 meses de embarazo: ultrasonografías y radiografías + análisis moleculares

Medición rutinaria tras el nacimiento

Pruebas no invasivas



Tratamiento

No existe cura para la enfermedad

Intervención más común: osteotomía y distensión ósea

Posible uso de GH como terapia

INVESTIGACIONES ACTUALES

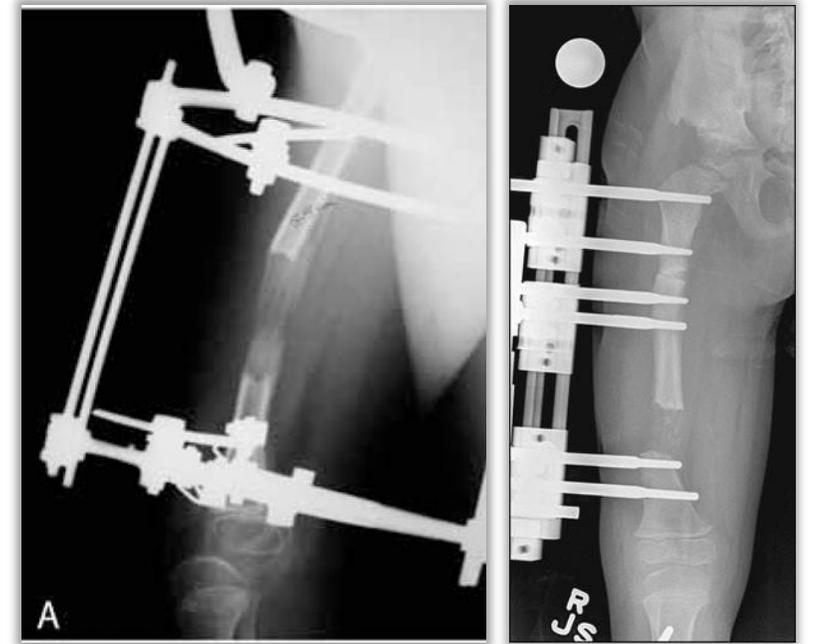
Inhibición de las chaperonas de FGFR3

Uso de pequeños inhibidores moleculares de la histona deacetilasa 6

Bloqueo directo del dominio de unión de FGFR3

Reducción de la actividad del receptor utilizando un inhibidor de la tirosina quinasa.

Uso de un análogo del péptido natriurético tipo C





ENTREVISTAMOS A...
Carlos López Otín





FOTO DE 'EL PAÍS'

Entrevista con: Carlos López Otín

Carlos, eres uno de los científicos más importantes en el ámbito de la progeria de la actualidad científica. ¿Hay alguna relación de la progeria con otras fisiopatologías que puedan afectar desde la infancia?

La progeria es una enfermedad muy agresiva, devastadora, que afecta a múltiples órganos y tejidos, y sin duda, de su estudio se han extraído lecciones importantes para muchas otras enfermedades.

¿Qué tipo de mutaciones son las que afectan específicamente al gen? ¿Cómo afectan a la actividad del gen?

Son mutaciones activantes en el gen *FGFR3*, causan una activación crónica de una señal molecular que en condiciones normales está muy regulada.

Aunque en baja proporción, la acondroplasia puede ser heredada. ¿De qué forma ocurre este proceso? ¿Todas las mutaciones causantes de la acondroplasia pueden ser heredadas?

Muchos casos surgen de mutaciones de novo, en los casos heredados la herencia sigue las reglas mendelianas clásicas para una enfermedad de herencia autosómica dominante.

Respecto a los casos de herencia, ¿es posible que dos padres sanos sean "portadores" de alguna forma? ¿Existe alguna posibilidad de que, siendo los dos padres acondroplásicos, su descendencia no presente la enfermedad?

Hemos estado hablando con un caso con el que trataste hace años: Nel, un chico acondroplásico. La madre de Nel acudió a ti. ¿Cómo fue el momento en el que te enfrentaste al caso?

Un momento inolvidable, un ejemplo más de la incesante búsqueda de respuestas por parte las familias en las que aparece una enfermedad minoritaria que normalmente reciben muy poca atención. Nel y su madre Almudena son personas muy importantes en mi propia vida.

¿Qué opinas de la terapia génica? ¿La recomendarías como tratamiento para patologías tipo acondroplasia?

El problema de la terapia génica es su enorme dificultad para corregir un problema tan global como el de la acondroplasia. A corto plazo no la veo viable en este caso. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen FGFR3. Somos consciente de que no eres experto en el tema, pero ¿conoces cuál es el tipo de mutación más frecuente capaz de causar la enfermedad?

La mutación más frecuente de este receptor tirosín-quinasa es el cambio G por A en el nucleótido 1138 (G1138A) del gen, lo que da lugar a la sustitución de un residuo de glicina por uno de arginina en el codón 380.

Hay varias opciones, al ser una mutación dominante, teóricamente hay un 25% de posibilidades de que los hijos de padres acondroplásicos no presenten la patología. En cualquier caso, se puede discutir la opción de selección de embriones sin la mutación de acondroplasia para familias con esta enfermedad.

En los casos causados por mutaciones espontáneas, ¿existen factores capaces de aumentar el riesgo de mutación del gen?

Se está detectando un aumento de enfermedades de novo, quizás un factor importante es la paternidad y maternidad retrasada con respecto a épocas anteriores.

¿Qué dirección crees que deberían tomar las investigaciones actuales para mejorar el estudio de esta patología?

Búsqueda de inhibidores específicos de FGFR3. Trabajos similares en cáncer han dado muy buenos resultados.



ENTREVISTAMOS A...
Nel Álvarez Iglesias



Entrevista con: Nel Álvarez

Nel, a día de hoy parece que tienes una vida destacable: se puede decir que te cuidas, estudias una carrera universitaria y todo con relativa normalidad. En varias series y documentales en las que aparecen acondroplásicos, se muestran las adversidades a las que tienen que hacer frente los individuos enfermos de acondroplasia. ¿Has tenido que modificar tu vida por la enfermedad?

Nací con acondroplasia, con lo cual durante toda mi vida he tenido que adaptarme a una sociedad en la que yo soy diferente, en el plano físico y psicológico - emocional.

¿A qué edad se diagnostica la enfermedad? ¿Cuáles fueron los primeros síntomas o fisiopatologías que se presentaron como determinantes?

El primer indicio de la enfermedad fue a las 30 semanas de embarazo de mi madre. Durante una ecografía de control detectaron que las extremidades respecto al tronco y la cabeza eran desproporcionadas. Extremidades 24 semanas, tronco 30 y cabeza 34 semanas. A partir de ese momento se tuvieron los primeros indicios de la enfermedad. Hasta las 39 semanas hubo controles radiológicos cada 15 días que confirmaban el primer diagnóstico. Una vez el nacimiento, se hacen radiografías de espalda y extremidades. Un signo radiológico determinante es la forma de pato de las manos. Otros síntomas pueden ser la hiperlordosis y curvaturas en las tibias. También se reconoce por el diámetro de la cabeza o baja altura.



Una vez diagnosticada la enfermedad, ¿qué tratamientos e intervenciones tuviste que seguir? ¿Existe algún otro tratamiento actualmente para tratar dicha patología? Realmente no hay un tratamiento para la acondroplasia como tal. Vas a padecer

controles radiológicos cada 15 días que confirmaban el primer diagnóstico. Una vez el nacimiento, se hacen radiografías de espalda y extremidades. Un signo radiológico determinante es la forma de pato de las manos. Otros síntomas pueden ser la hiperlordosis y curvaturas en las tibias. También se reconoce por el diámetro de la cabeza o baja altura.

Para el tratamiento o estudio del caso, ¿tú o algún familiar acudió a consultas con un patólogo celular o algún científico experto?

La unidad de genética del hospital de Asturias y luego se consultó al profesor Carlos Lopez Otín.

¿Has tenido alguna patología derivada de tener acondroplasia?

Otitis repetitivas por estrechamiento del canal.

La enfermedad es causada por mutaciones en el gen FGFR3.

¿Eres conocedor de la mutación exacta que causa la enfermedad en tu caso y cuál es el origen de la misma?

Conozco la mutación y además, tengo un informe de un estudio genético en el que describe que la mutación está en Gly380Arg. Creo además que esta es una sustitución de un nucleótido, pero desconozco bien cual. Es una mutación espontánea.

Hemos investigado acerca de la enfermedad y vimos que se puede tratar también de una mutación heredada de forma autosómica dominante. ¿En tu familia hay algún caso más de acondroplasia?

Ninguno. En su momento no se conocía bien sobre la enfermedad así que era lo primero que preguntaban.

¿El día de mañana te planteas tener hijos, aunque puedan padecer la enfermedad?

Si tuviera hijos hay un 50% de probabilidades de que tuvieran la enfermedad, así que me plantearía hacerlo por técnicas invitro o valoraría que posibilidades hay.

Una vez diagnosticada la enfermedad, ¿qué tratamientos e intervenciones tuviste que seguir? ¿Existe algún otro tratamiento actualmente para tratar dicha patología?

Realmente no hay un tratamiento para la acondroplasia como tal. Vas a padecer acondroplasia siempre. Sin embargo, sobre los 12 años o menos tienes la posibilidad de operarte para crecer un poco y poder llevar una vida más normal (pero es algo que puedes hacer o no). En mi caso a los 12 años decidí operarme. Todo el proceso duró unos 7 años y tuve que entrar unas 11 veces en quirófano. Mediante unos fijadores externos alargan el hueso poco a poco, milímetro a milímetro todos los días. No es un proceso doloroso para nada, a pesar de que tienes que llevar unos fijadores externos con heridas abiertas (que tienes que curar) durante mucho tiempo. Se operan tibias, fémures y húmeros, y en las dos primeras tienes que pasar el proceso en silla de ruedas. Al acabar conseguí unos 30 cm, pasando a medir de 1,20, a 1,50. Además el proceso lo paga la seguridad social (es muy caro) y ahora donde mejor se realiza o donde más experiencia tienen es en Barcelona. Realmente como es algo que puedes decidir mucha gente decide no hacerlo, cosa que, en mi caso, no comprendo.



FAMOSOS QUE PADECEN ACONDRÓPLASIA



- Verne Troyer. Mini Me (Austin Powers). 81 cm.
- Kenny Baker. R2-D2 (Star Wars). 112 cm.
- Peter Dinklage. Tyrion Lannister (GOT). 135 cm.
- Marta Expósito. Nadadora. 123 cm.
- John Young. Triatleta. 130 cm.





GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN