

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

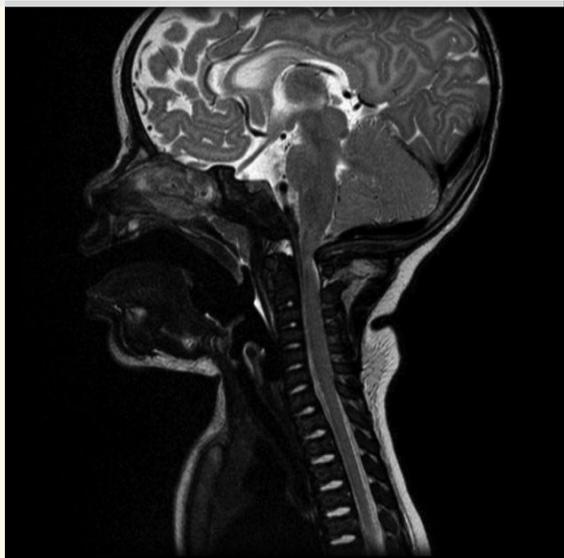
Es la displasia ósea más común. Su fenotipo es conocido desde hace miles de años, como se puede comprobar en los registros históricos, por lo que también es la forma mejor caracterizada y más estudiada de los cientos de displasias óseas. Afecta aproximadamente a 1 de cada 25000-30000 individuos, un total 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).

PATOLOGÍA

Sintomatología

Las personas con acondroplasia tienen una estatura baja; presentan un torso de medida normal pero con extremidades cortas, especialmente en la parte superior del brazo y el muslo. Otras anomalías que presentan son curvaturas de la columna vertebral, como cifosis o lordosis, y estenosis raquídea.



Estenosis del foramen magnum con una compresión significativa de la unión cervicomedular.

Vía www.radiopaedia.org

El CI no está alterado.

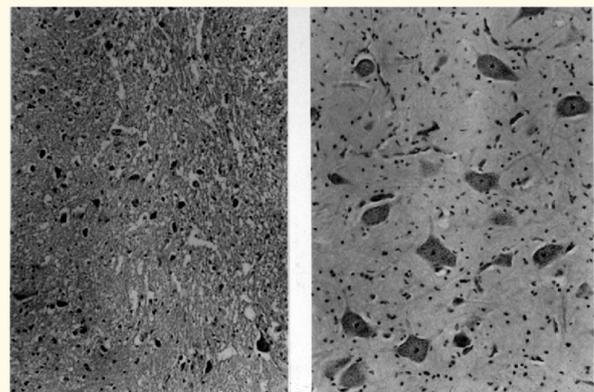
La acondroplasia puede provocar además otras patologías, principalmente problemas respiratorios debidos a una vía respiratoria superior pequeña y a la presión de la zona del cerebro que controla la respiración, problemas pulmonares derivados del menor tamaño de la caja torácica, obesidad o infecciones de oído.

Origen genético

En la mayor parte de los casos (se calcula que el 75-80% de los afectados aproximadamente), la acondroplasia se debe a mutaciones espontáneas. El 80% de los bebés afectados proceden de dos padres con estatura normal.

Todas las formas de acondroplasia se deben a mutaciones autosómicas dominantes. Un padre con la mutación tiene un 50% de posibilidades de transmitirla a la descendencia.

Uno de los factores que parece causar la mutación es la concepción del hijo por parte de padres de avanzada edad, pero no se relaciona con otros como la raza o el sexo. La mutación en homocigosis suele ser letal durante el periodo neonatal, posiblemente por factores que también pueden afectar a niños heterocigotos, como la enfermedad pulmonar restrictiva o anomalías en la unión craneocervical.



Observación en microscopio óptico de la unión cervicomedular en una persona con acondroplasia (izquierda) y un control (derecha). Se observa picnosis secundaria al daño producido por la hipoxia.

Vía Pauli RM et al. (1984)

PATOLOGÍA

Causas moleculares

La acondroplasia se debe a mutaciones puntuales en el gen que codifica para el receptor tipo 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3). En el 97% de los casos, la enfermedad es causada por la sustitución de la glicina 380 por arginina en este receptor. Este receptor se encuentra en la superficie de la célula y está relacionado con la proliferación celular. FGFR3 se compone de un dominio extracelular dividido en 3 regiones, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con un subdominio tirosin quinasa.

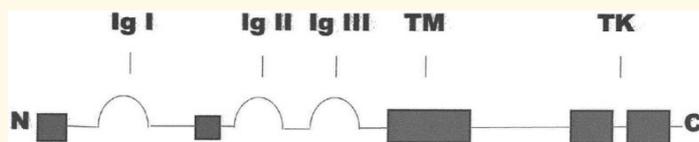


Diagrama de la proteína FGFR3
 Vía Orphanet J et al. (2019)

Se encuentra en gran medida en la superficie de los condrocitos que dan lugar a los huesos cartilagosos y también en las suturas de los huesos del cráneo, testículos y cerebro. Cuando se le unen factores de crecimiento fibroblásticos, el receptor dimeriza y se produce la transactivación de las tirosin quinasa. La señal en la placa de crecimiento de los huesos es negativa, se acorta la fase proliferativa y acelera la diferenciación. Cuando se encuentra mutado, se produce la activación del receptor independiente de ligando, existiendo una señal inhibitoria constitutiva.

Se origina una placa de crecimiento defectuosa donde las células no mantienen su patrón organizado y, finalmente, no completan el proceso de diferenciación, lo que desemboca en un bloqueo en el crecimiento de los huesos.

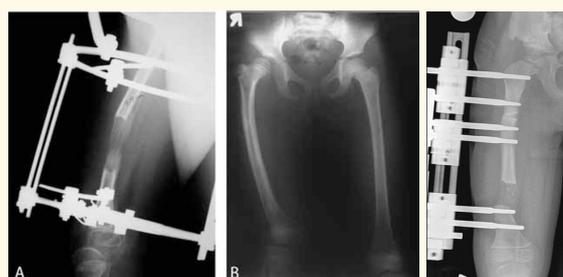
Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico prenatal de la acondroplasia es complejo y cuando se utilizan técnicas como radiografías o ultrasonografías no es factible hasta los 4-5 meses de embarazo. Actualmente, el diagnóstico prenatal suele acompañarse de análisis moleculares.

Recientemente se están haciendo pruebas no invasivas utilizando el plasma materno para diagnosticar acondroplasia.

La medición rutinaria de los niños afectados tras el nacimiento también es importante ya que el crecimiento es un excelente indicador del bienestar general.

No existe ninguna terapia a día de hoy para curar la enfermedad. La intervención más común es la osteotomía y la distensión gradual de los huesos de las extremidades mediante fijadores externos.



Alargamiento femoral mediante fijadores externos

PATOLOGÍA

Hay un gran número de estudios del posible uso de la GH como terapia para restablecer el crecimiento en niños con acondroplasia, sin embargo, el efecto de la hormona disminuye a medida que el tratamiento se alarga en el tiempo.

Gracias al avance de la investigación en esta enfermedad y al conocimiento de las causas que la provocan, se están probando diferentes terapias para curar la enfermedad.

- 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.

De todas estas terapias destinadas a acabar con la enfermedad, la más esperanzadora y avanzada es el uso de un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP).

El CNP actúa contrarrestando los efectos del FGFR3 en la placa de crecimiento. La mutación del receptor del CNP hace que se pierda su función, provocando también otra forma de enanismo denominada displasia acromesomélica.

Un incremento de la actividad del CNP podría compensar el exceso de señal negativa de la mutación del FGFR3 y, aparentemente, parece ser cierto. La farmacéutica BioMarin ha desarrollado un análogo del péptido con una mayor estabilidad.

Se están realizando pruebas en animales, pero aún se desconoce si la terapia será efectiva a largo plazo, los efectos secundarios que pueda tener o en qué momento de la vida del paciente debe ser administrado.



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.

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.

¿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?

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.

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.

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.