

Principales hitos en la investigación sobre acondroplasia

William A. Horton

American Journal of Medical Genetics 140A:166-169 (2006)

Traducido por: Antonio Segura Carretero y Jesús Pintor Just

Acondroplasia es la más común de las condrodisplasias humanas. Su nombre fue acuñado hace unos cien años para distinguir individuos con baja estatura desproporcionada de individuos con baja estatura proporcionada. Los aspectos clínicos, genéticos, radiológicos e histológicos sobre acondroplasia fueron establecidos en las décadas de los 60 y 70 (Maroteaux y Lamy, 1964; Zellweger y Taylor 1965; Langer y col. 1967 y 1968; Silverman, 1968; Rimoin y col., 1970; Scott, 1976).

A partir de los años 70, la atención sobre esta patología se centró en estudiar las complicaciones que aparecen a lo largo del tiempo. Por ejemplo, curvas de crecimiento, relación de alturas sentado y de pié, circunferencia craneal que permitieran realizar estudios de seguimiento y comparación (Horton y col., 1978). Varios trabajos sobre complicaciones ortopédicas (Kopits, 1976), neurológicas (Lutter y Langer, 1977; Galanski y col, 1978; Morgan y Young, 1980; Hecht y col., 1984), obstetricias (Lattanzi y Harger, 1982), respiratorias (Stokes y col, 1983) y sociales (Scott, 1977) fueron publicados. Estos estudios permitieron tener conocimientos sobre los cuidados de la acondroplasia. De hecho estos y otros estudios permitieron la publicación en 1995 de un documento de la Academia Americana de Pediatría titulado "Health Supervisión for Children with Achondroplasia"; la principal ponente fue Judith G. Hall (1995). Las recomendaciones de este documento aún sirven como una guía básica sobre acondroplasia.

El interés en esta patología creció durante los años 80. Un buen número de grupos estudiaron la morfología, ultraestructura y bioquímica de la placa de crecimiento (Stanescu y col., 1977; Sillence y col., 1979; Maynard y col., 1981; Pedrini-Mille y Pedrini, 1982; Horton y col., 1988). Si bien, aunque estos estudios identificaron muchas diferencias sutiles entre las placas de crecimiento

normales y acondroplásicas, no encontraron el defecto causante de la acondroplasia. De hecho, en comparación con estudios similares sobre otras displasias donde fueron muy fructíferos (Lee y col., 1989; Murria y col, 1989; Tiller y col., 1995), en el caso de la acondroplasia no fueron muy relevantes. También, varios modelos de animales incluyendo ratones con mutaciones genéticas fueron descritos como modelos para acondroplasia (Maroteaux y Lamy, 1964; Sande y Bingel, 1983; Bonucci y Nicoletti, 1988; Sannasgala y Jonson, 1990). Aunque estos modelos animales compartieron muchos aspectos con la acondroplasia humana ninguno correspondió de forma precisa.

El mayor obstáculo al que se enfrentaron los investigadores que trabajaban con modelos humanos y animales en tejidos óseos fue el hecho de no encontrar el defecto que provocaba el gen de la acondroplasia. A pesar de los progresos en el Proyecto del Genoma Humano que a principios de los años 90 generaron marcadores que podrían ser utilizados para la caracterización genética de la acondroplasia no se consiguió en estos primeros años de la década la identificación de la alteración genética. Esto fue debido presumiblemente a que la información genética sobre familias fue escasa puesto que la mayoría de los casos de acondroplasia surgen por mutaciones espontáneas. Finalmente, en el año 1994 fue localizada la posición exacta de la mutación genética en el brazo corto del cromosoma 4 (Francomano y col, 1994; Velinow y col, 1994). En unos pocos meses, la expresión de la mutación del gen fue localizada en el receptor 3 del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR3) como causante de la acondroplasia (Rousseau y col, 1994; Shiang y col, 1994, Bellus y col., 1995a). La mayoría de los pacientes con sintomatología clínica de acondroplasia típica presentaron la misma mutación, G480R, la cual substituye una arginina por una glicina en el dominio transmembrana del receptor que es del tipo tirosina quinasa situado en los condrocitos de la placa de crecimiento de los huesos.

A los pocos meses otras mutaciones del receptor del FGFR3 fueron identificadas en otros tipos de displasias así como en la hipoacondroplasia (Tavormina y col. 1995; Bellus y col., 1995b).

Cuando el gen y las mutaciones fueron identificadas, la atención se giró sobre como las mutaciones alteraban el crecimiento lineal de los huesos. Estudios bioquímicos de los receptores combinados con experimentos en ratones revelaron que el FGFR3 es un regulador negativo de la proliferación y diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento de los huesos y que las mutaciones en acondroplasia y desórdenes relacionados activaban el receptor (Colvin y col., 1996; Deng y col., 1996; Naski y col., 1996). La acondroplasia está siendo hoy día provocada en ratones genéticamente modificados mediante técnicas transgénicas y de *targeting gene* (Nacki y col., 1998; Chen y col., 1999; Garofalo y col., 1999; Wang y col., 1999; Iwata y col., 2000).

Estudios sobre el mecanismo responsable de la activación del receptor sugieren que la mutación estabiliza el dímero receptor (Webster y Donoghue, 1996). Brevemente y tal y como aparece en la Figura el producto del gen del FGFR3 es un monómero FGFR3. La unión de ligandos como el Factor de Crecimiento de Fibroblastos ó FGF al FGFR3 provoca que estos monómeros se dimericen (1). Esto altera la conformación del receptor y activa su función tirosina kinasa. Esta activación permite la fosforilación de los residuos tirosina en el dominio citoplasmático del receptor, los cuales cuando están fosforilizados, sirven como punto de acoplamiento para moléculas señal que se unen al receptor (2) y consecuentemente inician la propagación de señales químicas (moléculas) a través de los caminos implicados en la proliferación y diferenciación de los condrocitos.

La mayoría de las evidencias hasta la fecha sugieren que la propagación de estas señales químicas es a través de los caminos de las proteínas STAT y MAP kinasas (3) que son las más relevantes para inhibir la proliferación y diferenciación de los condrocitos (4) (Webster y Donoghue, 1996; Murakami y col., 2004). Aunque el mecanismo no es conocido aún de forma precisa, parece clara que la estabilización por dimerización del FGFR3 con mutación provoca un incremento de la actividad de la función del receptor kinasa (Webster y

Donoghue, 1996). También ya se conoce que el incremento de la actividad de la kinasa perturba el funcionamiento normal del receptor permitiendo la acumulación entre células y amplificando las señales del FRFR (Cho y col., 2004).

Con el conocimiento de la patogénesis molecular de la acondroplasia, el interés en la búsqueda de terapias que disminuyan la sobreactivación del receptor ha comenzado. Tres estrategias han sido consideradas hasta la fecha (ver Figura). Las dos primeras buscan la inhibición o más bien la desactivación de la función tirosina kinasa del FGFR3 (Aviezer y col., 2003). Concretamente, la primera implica la utilización de inhibidores selectivos del FGFR3 tirosina kinasa. Esta metodologías ha sido usada con éxito en el tratamiento de cáncer (Bennasroune y col., 2004).

La segunda estrategia terapéutica persigue la utilización de anticuerpos que interfieran mediante un bloqueo selectivo para que los ligandos del tipo FGF no se unan al FGFR3 (Aviezer y col., 2003). Esta estrategia de bloqueo usando el anticuerpo monoclonal Herceptin para el factor de crecimiento epidérmico ha sido empleado para tratar cáncer de mama (Bennesroune y col., 2004). Es interesante indicar que el mecanismo molecular responsable de la acondroplasia es esencialmente el mismo que el de muchos tipos de cáncer – sobreactivación de la función de una tirosina kinasa- acoplada a un receptor o molécula señal, lo cual explica porqué las mismas estrategias terapéuticas están siendo exploradas para ambas patologías.

La tercera posibilidad está basada en el uso de péptidos natiuréticos del tipo C (CNP), los cuales debido a sus efectos sobre el balance de fluidos y electrolitos y tono vascular están siendo considerados como agentes terapéuticos para ciertas enfermedades cardiovasculares (Scotland y col., 2005). Desde que el CNP presentó la posibilidad de desactivar la interrelación entre el factor de crecimiento del fibroblasto y las MAP kinasas en la placa de crecimiento y de disminuir los efectos de la mutación en ratones, este ha sido sugerido como posible tratamiento para la acondroplasia (Yasoda y col., 1994).

Todas estas aproximaciones terapéuticas están en las primeras etapas de desarrollo. Sin embargo, ofrecen una esperanza de que pronto existirán terapias específicas para acondroplasia en un futuro no muy lejano. Si bien se ha de decir que cuando alcancen la fase de desarrollo de ensayos clínicos será esencial utilizar las extensivas definiciones de las manifestaciones clínicas y bien documentada historia natural de la acondroplasia desarrollada en los años anteriores al descubrimiento de la mutación en el FGFR3, para determinar si estas terapias funcionan y para registrar sus efectos.

- American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. 1995. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 95:443–451.
- Aviezer D, Golembo M, Yayon A. 2003. Fibroblast growth factor receptor-3 as a therapeutic target for Achondroplasia Genetic short limbed dwarfism. *Curr Drug Targets* 4:353–365.
- Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. 1995a.
- Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet* 56:368–373.
- Bellus GA, McIntosh I, Smith EA, Aylsworth AS, Kaitila I, Horton WA, Greenhaw GA, Hecht JT, Francomano CA. 1995b. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nat Genet* 10:357–359.
- Bennisroune A, Gardin A, Aunis D, Cremel G, Hubert P. 2004. Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 50:23–38.
- Bonucci E, Nicoletti B. 1988. Achondroplastic mice: Morphological investigations of epiphyseal cartilage and bone. *Basic Life Sci* 48:91–96.
- Chen L, Adar R, Yang X, Monsonego EO, Li C, Hauschka PV, Yayon A, Deng CX. 1999. Gly369Cys mutation in mouse
- FGFR3 causes achondroplasia by affecting both chondrogenesis and osteogenesis. *J Clin Invest* 104:1517–1525.
- Cho JY, Guo C, Torello M, Lunstrum GP, Iwata T, Deng C, Horton WA. 2004. Defective lysosomal targeting of activated fibroblast growth factor receptor 3 in achondroplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:609–614.
- Colvin JS, Bohne BA, Harding GW, McEwen DG, Ornitz DM. 1996. Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 12:390–397.
- Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. 1996. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell* 84:911–921.
- Francomano CA, Ortiz de Luna RI, Hefferon TW, Bellus GA, Turner CE, Taylor E, Meyers DA, Blanton SH, Murray JC, McIntosh I, et al. 1994. Localization of the achondroplasia gene to the distal 2.5 Mb of human chromosome 4p. *Hum Mol Genet* 3:787–792.
- Galanski M, Herrmann R, Knoche U. 1978. Neurological complications and myelographic features of achondroplasia. *Neuroradiology* 17:59–63.
- Garofalo S, Kliger-Spatz M, Cooke JL, Wolstin O, Lunstrum GP, Moshkovitz SM, Horton WA, Yayon A. 1999. Skeletal dysplasia and defective chondrocyte differentiation by targeted overexpression of fibroblast growth factor 9 in transgenic mice. *J Bone Miner Res* 14:1909–1915.
- Hecht JT, Butler IJ, Scott CI Jr. 1984. Long-term neurological sequelae in achondroplasia. *Eur J Pediatr* 143:58–60.
- Horton WA, Rotter JL, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. 1978. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 93:435–438.
- Horton WA, Hood OJ, Machado MA, Campbell D. 1988. Growth plate cartilage studies in achondroplasia. *Basic Life Sci* 48:81–89.
- Iwata T, Chen L, Li C, Ovchinnikov DA, Behringer RR, Francomano CA, Deng CX. 2000. A neonatal lethal mutation in FGFR3 uncouples proliferation and differentiation of growth plate chondrocytes in embryos. *Hum Mol Genet* 9:1603–1613.
- Kopits SE. 1976. Orthopedic complications of dwarfism. *Clin Orthop Relat Res* 114:153–179.
- Langer LO Jr, Baumann PA, Gorlin RJ. 1967. Achondroplasia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 100:12–26.

- Langer LO Jr, Baumann PA, Gorlin RJ. 1968. Achondroplasia: Clinical radiologic features with comment on genetic implications. *Clin Pediatr (Phila)* 7:474–485.
- Lattanzi DR, Harger JH. 1982. Achondroplasia and pregnancy. *J Reprod Med* 27:363–366.
- Lee B, Vissing H, Ramirez F, Rogers D, Rimoin D. 1989. Molecular characterization of a type II collagen defect in spondyloepiphyseal dysplasia. *Trans Assoc Am Physicians* 102:20–29.
- Lutter LD, Langer LO. 1977. Neurological symptoms in achondroplastic dwarfs—Surgical treatment. *J Bone Joint Surg Am* 59:87–92.
- Maroteaux P, Lamy M. 1964. Achondroplasia in man and animals. *Clin Orthop Relat Res* 33:91–103.
- Maynard JA, Ippolito EG, Ponseti IV, Mickelson MR. 1981. Histochemistry and ultrastructure of the growth plate in achondroplasia. *J Bone Joint Surg Am* 63:969–979.
- Morgan DF, Young RF. 1980. Spinal neurological complications of achondroplasia. Results of surgical treatment. *J Neurosurg* 52:463–472.
- Murakami S, Balmes G, McKinney S, Zhang Z, Givol D, de Crombrughe B. 2004. Constitutive activation of MEK1 in chondrocytes causes Stat1-independent achondroplasia-like dwarfism and rescues the *Fgfr3*-deficient mouse phenotype. *Genes Dev* 18:290–305.
- Murray LW, Bautista J, James PL, Rimoin DL. 1989. Type II collagen defects in the chondrodysplasias. I. Spondyloepiphyseal dysplasias. *Am J Hum Genet* 45:5–15.
- Naski MC, Wang Q, Xu J, Ornitz DM. 1996. Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia. *Nat Genet* 13:233–237.
- Naski MC, Colvin JS, Coffin JD, Ornitz DM. 1998. Repression of hedgehog signaling and BMP4 expression in growth plate cartilage by fibroblast growth factor receptor 3. *Development* 125:4977–4988.
- Pedrini-Mille A, Pedrini V. 1982. Proteoglycans and glycosaminoglycans of human achondroplastic cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 64:39–46.
- Rimoin DL, Hughes GN, Kaufman RL, Rosenthal RE, McAlister WH, Silberberg R. 1970. Endochondral ossification in achondroplastic dwarfism. *N Engl J Med* 283:728–735.
- Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. 1994. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 371:252–254.
- Sande RD, Bingel SA. 1983. Animal models of dwarfism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 13:71–89.
- Sannasgala SS, Johnson DR. 1990. Kinetic parameters in the growth plate of normal and achondroplastic (cn/cn) mice. *J Anat* 172:245–258.
- Scotland RS, Ahluwalia A, Hobbs AJ. 2005. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol Ther* 105:85–93.
- Scott CI Jr. 1976. Achondroplastic and hypochondroplastic dwarfism. *Clin Orthop Relat Res* 114:18–30.
- Scott CI Jr. 1977. Medical and social adaptation in dwarfing conditions. *Birth Defects Orig Artic Ser* 13(3C):29–43.
- Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. 1994. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 78:335–342.
- Sillence DO, Horton WA, Rimoin DL. 1979. Morphologic studies in the skeletal dysplasias. *Am J Pathol* 96:813–870.
- Silverman FN. 1968. A differential diagnosis of achondroplasia. *Radiol Clin North Am* 6:223–237.
- Stanescu V, Stanescu R, Maroteaux P. 1977. [Morphological and biochemical study of growth cartilage in osteochondrodysplasias]. *Arch Fr Pediatr* 34 Suppl 1:I-LXXX.
- Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO, Dorst JP, Kopits SE, Trojak JE, Brown DL. 1983. Respiratory complications of achondroplasia. *J Pediatr* 102:534–541.
- Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilkin DJ, Lachman RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Wasmuth JJ. 1995. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 9:321–328.
- Tiller GE, Polumbo PA, Weis MA, Bogaert R, Lachman RS, Cohn DH, Rimoin DL, Eyre DR. 1995. Dominant mutations in the type II collagen gene, COL2A1, produce spondyloepimetaphyseal dysplasia, Strudwick type. *Nat Genet* 11:87–89.
- Velinov M, Slaugenhaupt SA, Stoilov I, Scott CI Jr, Gusella JF, Tsipouras P. 1994. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nat Genet* 6:314–317.
- Wang Y, Spatz MK, Kannan K, Hayk H, Avivi A, Gorivodsky M, Pines M, Yayon A, Lonai P, Givol D. 1999. A mouse model for achondroplasia produced by targeting fibroblast growth factor receptor 3. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:4455–4460.
- Webster MK, Donoghue DJ. 1996. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *Embo J* 15:520–527.
- Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miyazawa T, Ozasa A, Miura M, Kurihara T, Rogi T, Tanaka S, Suda M, Tamura N, Ogawa Y, Nakao K. 2004. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med* 10:80–86.
- Zellweger H, Taylor B. 1965. Genetic aspects of achondroplasia. *J Lancet* 85:8–16.

