

بیماری کوتولگی

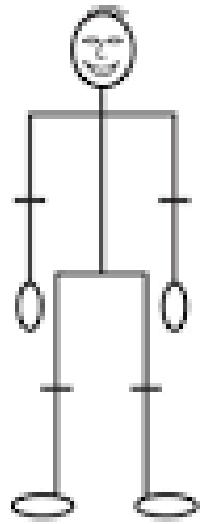
استاد : دکتر فاطمہ کیفی

تہیہ کنندہ : مصطفی حاتمی زادہ / دانیال اعتماد

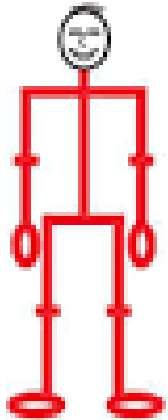
▶ بیماری کوتولگی یک وضعیت ژنتیکی است که در آن قد فرد مبتلا به طرز محسوسی از میانگین نرمال قد افراد در جامعه کوتاه تر است. به طور کلی، در صورتی که قد فرد بالغ کمتر از ۱۴۷ سانتیمتر باشد، گفته می شود که وی به کوتولگی مبتلاست. پایین ترین مبتلایان به کوتولگی حدود ۱۲۲ سانتیمتر می باشد.



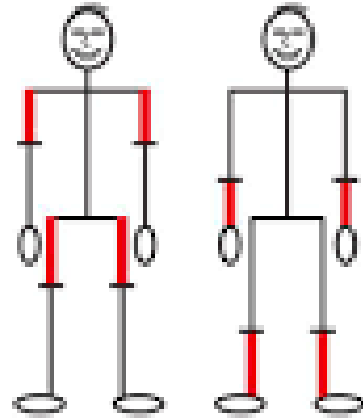
انواع کوتولگی



نرمال



کوتاهی قد متناسب



ریزوملیک

مزوملیک

کوتاهی قد نامتناسب

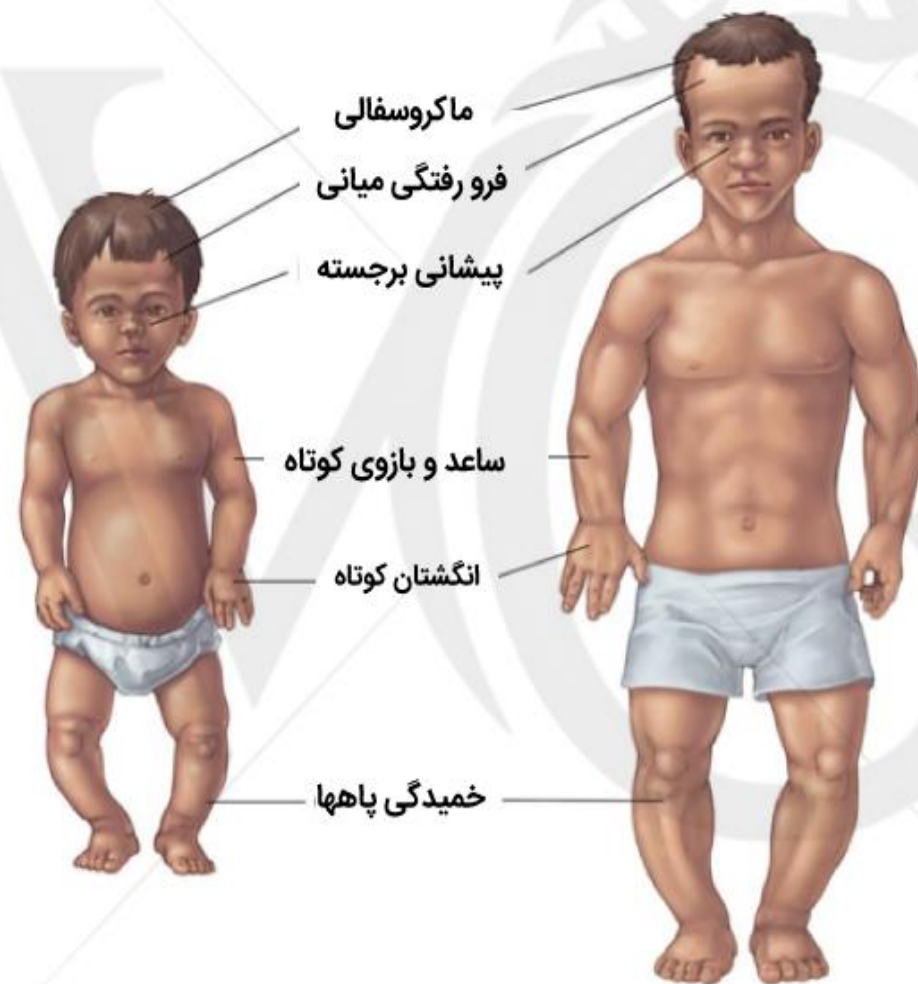
- ▶ کوتولگی متناسب
- ▶ کوتولگی نامتناسب

کوتولگی به چه علت رخ می‌دهد؟

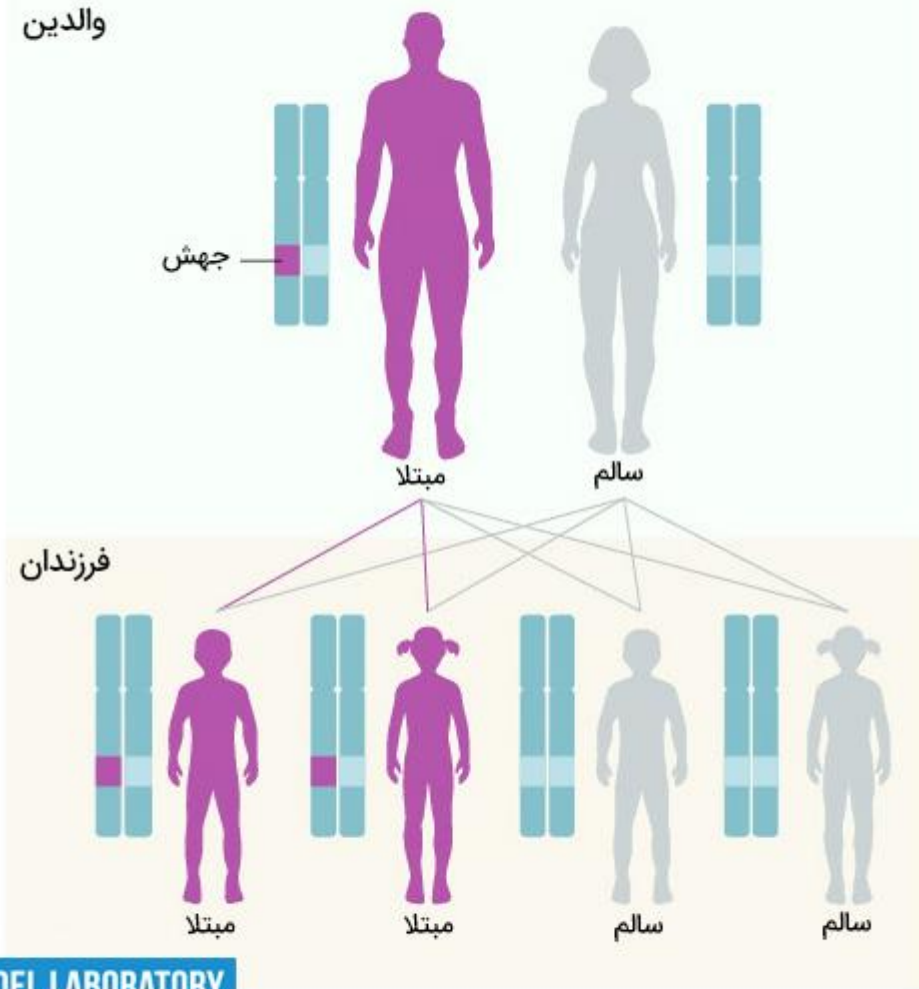
- ▶ ۱- آکندروپلازی
- ▶ ۲- سندروم ترنر
- ▶ ۳- کمبود هورمون رشد
- ▶ ۴- کم کاری تیروئید
- ▶ مشکلات هورمونی یا سوءتغذیه

آکندروپلازی

آکندروپلازی



اتوزومی غالب



MENDEL LABORATORY

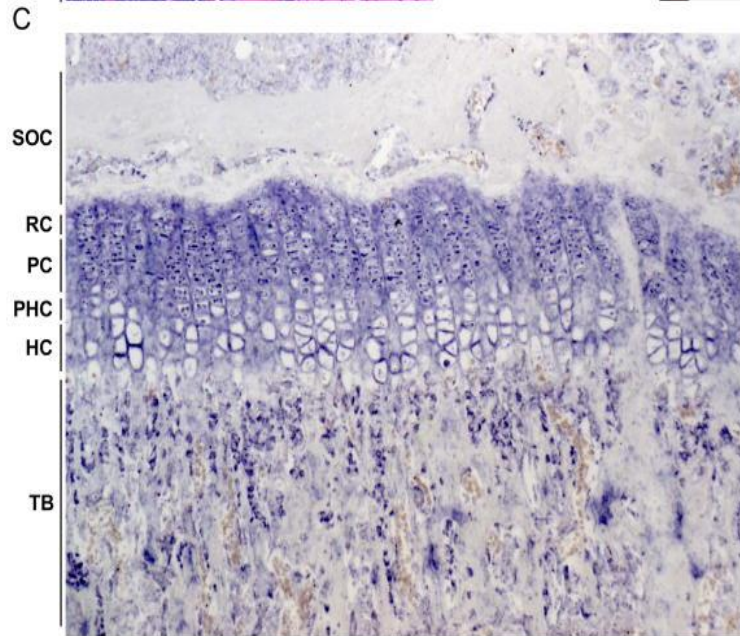
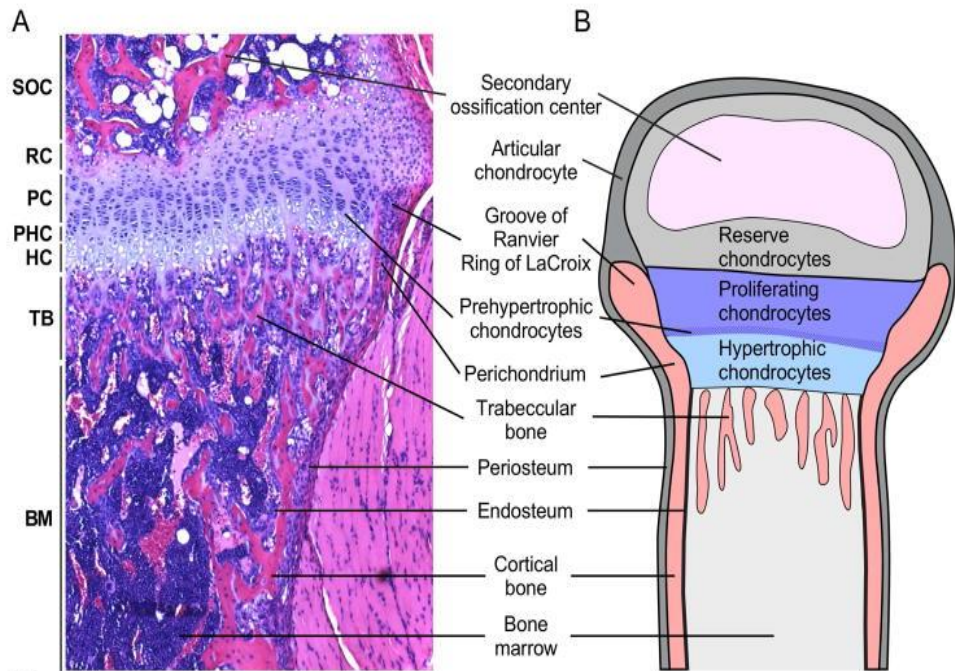
در این مثال، یک مرد مبتلا به اختلال اتوزومی غالب دارای دو فرزند مبتلا و دو فرزند سالم است.

- ▶ اولین بار در سال ۱۸۷۸
- ▶ در حال حاضر با فراوانی ۱ در ۲۵۰۰۰-۱۵
- ▶ به دینکلیچ بازیگر آمریکایی
- ▶ یک بیماری ژنتیکی اتوزومال غالب است
- ▶ یک فنوتیپ که به آن ریزوملیا گفته می شود
- ▶ شایع ترین علت کوتولگی در انسان
- ▶ FGFR3
- ▶ پارپک شدن فورامن مکتوم و تنگی
- ▶ که ژن Ach را روی بازوی کوتاه کروموزوم ۴ قرار
- ▶ FGF



ساختار و عملکرد صفحه رشد

”



- ساختاری که بین متافیز و اپی فیز استخوان‌های بلند
- صفحه رشد قطعی شامل سه لایه اصلی سلولی
- کندروسیت‌های ناحیه ذخیره

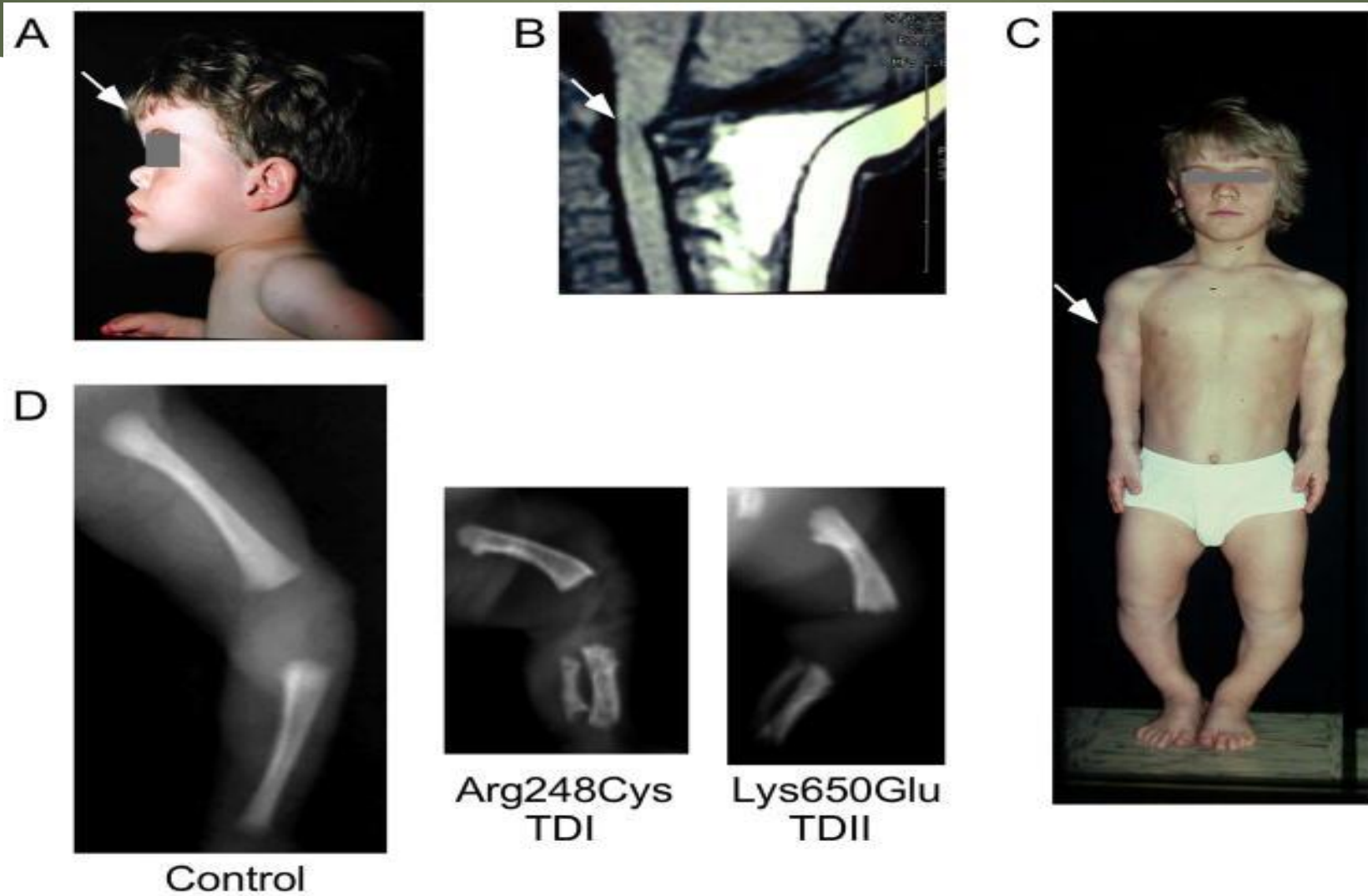
سیگنال دهی FGFR3 در صفحه رشد

- ▶ سیگنال دهی FGFR3 را با چندین مسیر سیگنالینگ دیگر ادغام می کند.
- ▶ سیگنال دهی FGFR حداقل چهار مسیر سیگنال دهی درون سلولی پایین دست از جمله MAPK، PI3K/AKT، PLC γ و STAT را فعال می کند
- ▶ غیرفعال شدن ژن Stat1 نقص تکثیر سلول های غضروفی را در موش های FGFR3 (p.Gly374Arg) نجات داد
- ▶ STAT1 برای واسطه سازی اثرات بازدارندگی رشد کلی FGFR3 فعال کافی نیست.

اتوفازی در صفحه رشد

- ▶ ماکرو اتوفازی یک فرآیند تخریب واپسته به لیزوزومی است که هموستاز سلولی را در پاسخ به استرس سلولی حفظ می کند
- ▶ اتوفازی در غضروف مفصلی محافظ است و موش هایی که فاقد Atg5 در سلول های غضروفی هستند دچار استئوآرتریت واپسته به سن می شوند
- ▶ Atg5 یا Atg7

ویژگی های بالینی اختلالات اسکلتی ناشی از جهش های فعال کننده در **FGFR3**



قد کوتاه متناسب

پیک چپش غالب (P.MET528ILE) که باعث کوتاهی
قد متناسب (PSS) می شود

شپیه به چپش P.GLY380ARG

بیماران با قد بلند

- FGFR3 نیز در بیماران گزارش شد که قد بلند، میکروسفالی، کم شنوایی متوسط و ناتوانی ذهنی داشتند.
- این بیماران با رشد پیش از حد اسکلتی، کاهش شنوایی حسی عصبی و میکروسفالی مشخص می شوند
- سندرم (CATSHL کمیتو دکتیلی، قد بلند و کم شنوایی) ناشی از جهش غالب FGFR3 از دست دادن عملکرد (P.ARG621HIS) است

کرایوسینوستوز و
کاهش شنوایی مرتبط
با جهش FGFR3

سندرم MUEENKE (MS) شایع ترین سندرم
کرایوسینوستوزیس است

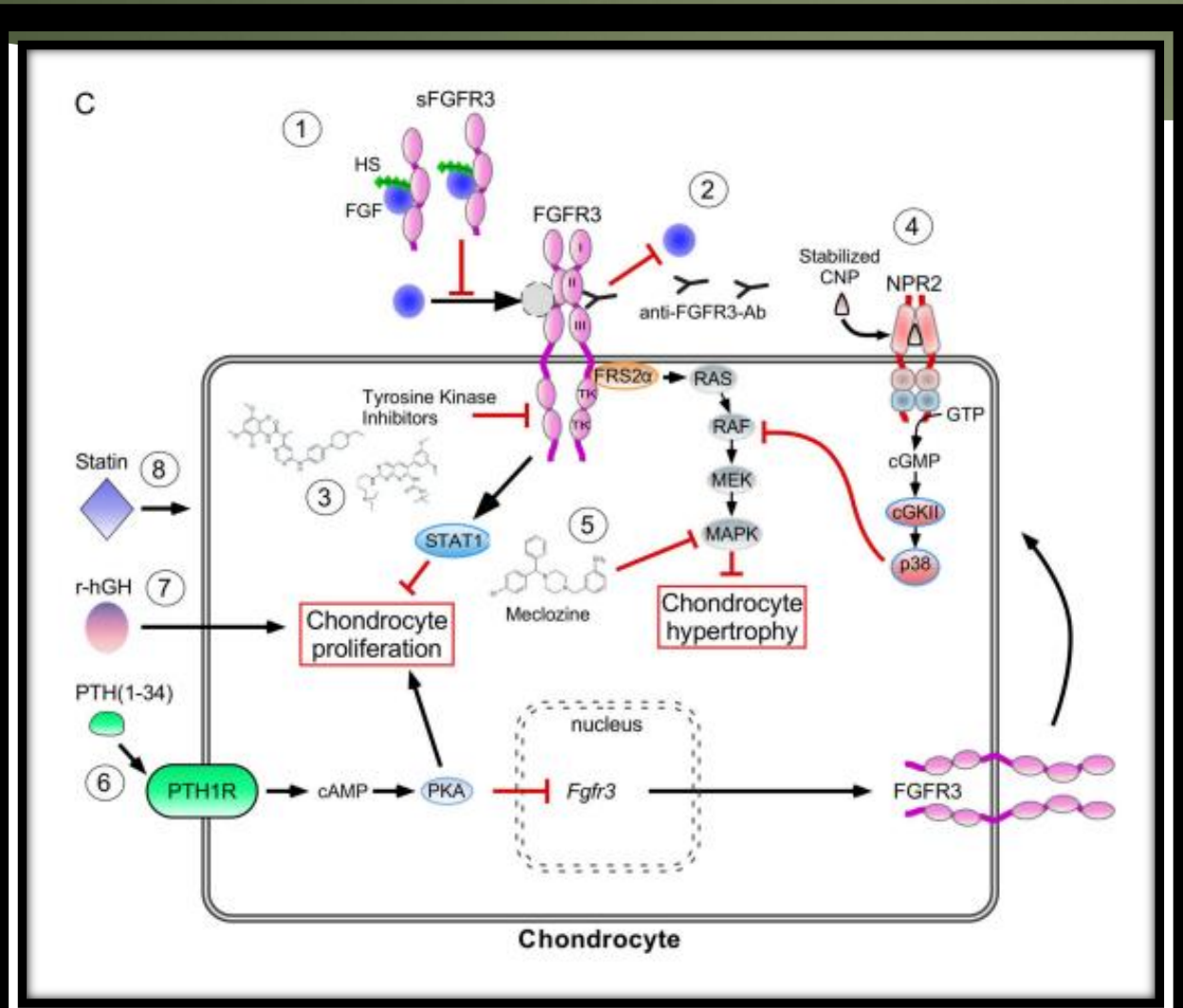
“

روش تشخیص

”

عکس های رادیوگرافی و آنالیز موتاسیون های ژن FGFR3 انجام می پذیرد
راه های تشخیص قبل از تولد اولترا سونوگرافی و تست ژنتیک مولکولی می باشند
پس از استخراج DNA از نمونه می توان با انجام PCR و استفاده از روش های RFLP و Sequencing می توان تشخیص قطعی درباره این بیماری را داد.

رویکردهای درمانی برای اختلالات مرتبط با FGFR3



1

“

۲- رویکردهای چیرامی

”

➤ یک شکل رایج درمان

➤ روش Ilizero

“

۳- رویکردهای درمان هیپوگندروپلازی

”

درمان با r-hGH ➤

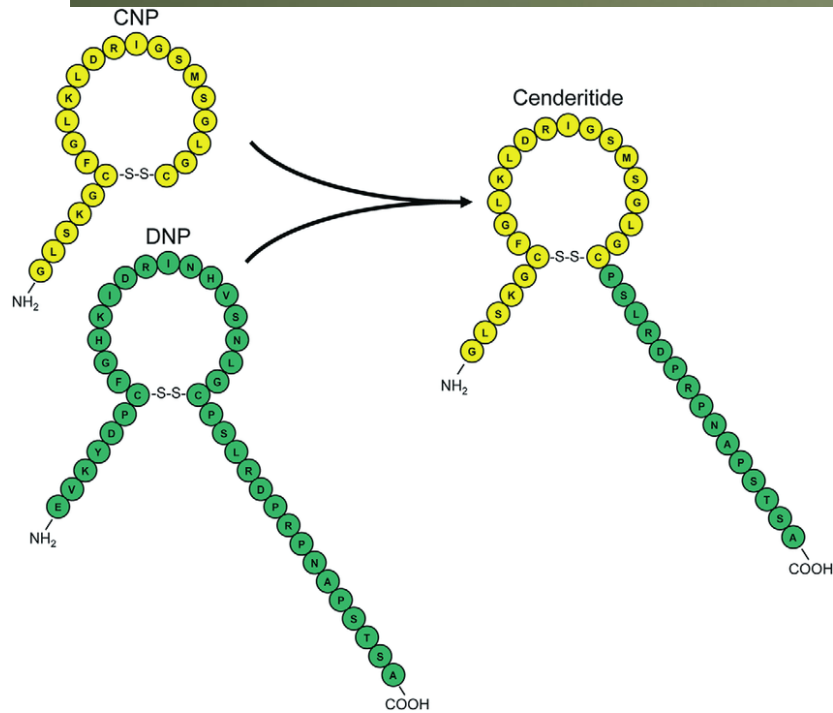
“

۴- رویکردهای درمان آکندروپلازی

”

➤ شامل مدیریت علامتی، مداخله جراحی و مراقبت های پیگیری مادام العمر است.

۵- پپتید ناتریورتیک نوع C



➤ امیدوار کننده ترین درمان تاکنون برای درمان Ach استغاده از شکل تثبیت شده

پپتید ناتریورتیک نوع C (CNP) به نام BMN-111 است

نتیجه گیری و مسیرهای آینده

پیشرفت قابل توجهی در طول پیوسته سال گذشته در درک اختلالات مربوط به FGFR3 و همچنین در ایجاد منطقی برای استراتژی‌های درمانی موثر برای درمان نقایص رشد استخوان مرتبط با FGFR3 صورت گرفته است. اگرچه موفقیت‌هایی در توسعه درمان‌ها حاصل شده است، یک چالش واضح برای آینده بهبود پیشتر مراقبت و درمان کودکان و بزرگسالان مبتلا به ACH خواهد بود. همانطور که در اینجا مرور شد، چندین استراتژی درمانی جدید وجود دارد که باید در آینده مورد توجه قرار گیرند. علاوه بر این، بررسی پتانسیل همکاری دو یا چند مهارکننده دارویی FGFR3 و مسیرهای سیگنال دهی آن، که می‌تواند منجر به درمان‌های موثرتری برای بیماران ACH شود، مهم خواهد بود. پیشرفت در توسعه درمان‌های ACH همچنین به درمان بیماری‌های دیگری مانند سرطان (مولتیپل میلوم، آدنوکارسینوم ریه، سرطان‌های مثانه، معده، کولورکتال)، آرتریت و پیری که ناشی از فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ FGF هستند، کمک می‌کند.

Reference

- Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn*. 2017 Apr;246(4):291-309. doi: 10.1002/dvdy.24479. Epub 2017 Mar 2. PMID: 27987249; PMCID: PMC5354942.
- Agoston H, Khan S, James CG, Gillespie JR, Serra R, Stanton LA, Beier F. C-type natriuretic peptide regulates endochondral bone growth through p38 MAP kinase-dependent and -independent pathways. *BMC Dev Biol*. 2017;7:18.
- Bartels CF, Bukulmez H, Padayatti P, Rhee DK, van Ravenswaaij-Arts C, Pauli RM, Mundlos S, Chitayat D, Shih LY, Al-Gazali LI, Kant S, Cole T, Morton J, Cormier-Daire V, Faivre L, Lees M, Kirk J, Mortier GR, Leroy J, Zabel B, Kim CA, Crow Y, Braverman NE, van den Akker F, Warman ML. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Am J Hum Genet*. 2004;75:27–34.
- Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*. 2018;22:3–18.

از توجه شما
متشکرم!