

Las displasias esqueléticas, las craneosinostosis y los receptores de los factores de crecimiento fibroblástico

Fabio Salamanca-Gómez*

En el grupo de las displasias esqueléticas se encuentra la acondroplasia, que constituye la causa genética más frecuente de enanismo. Se transmite como una entidad autosómica dominante y la mayoría de los casos corresponden a mutaciones *de novo*. Estudios moleculares permitieron localizar el gen en el brazo corto del cromosoma número 4(4p16.3).

Existe una forma alélica, con manifestaciones clínicas menos acentuadas: la hipoacondroplasia, cuyo gen, por supuesto, también ha sido localizado en esta misma región cromosómica.

Un reciente hallazgo de gran trascendencia, es el descubrimiento de que la acondroplasia se debe a mutaciones en la porción transmembranal del receptor tipo 3 del factor de crecimiento fibroblástico, FGFR-3 por sus siglas en inglés. Se ha establecido que la mutación más frecuente afecta el codón 380 e implica una sustitución de glicina por arginina, debida a una transición de guanina por adenina en el nucleótido 1138 de la molécula.

La forma más común de displasia esquelética letal en el período neonatal, es la displasia tanatofórica, la cual se presenta con una frecuencia de 1 en 20 mil recién nacidos vivos y tiene hallazgos fenotípicos similares a la forma homocigota de la acondroplasia.

Se conocen dos formas de displasia tanatofórica, la tipo I con fémures cortos y curvos y con o sin cráneo en hoja de trébol, y la tipo II, con fémures relativamente largos y una forma muy grave de cráneo en hoja de trébol. El estudio molecular ha revelado que la mutación más frecuente en el tipo I, implica una sustitución de arginina por cisteína en el codón 248 en el dominio extracelular del FGRG-3, mientras que el tipo II se debe a una cambio de lisina por glutamina en la posición 650 en el dominio tirosina quinasa de la porción intracelular del FGFR-3.

Dentro de las craneosinostosis se encuentran los síndromes de Crouzon, de Apert, de Jackson-Weiss y de Pfeiffer, los tres últimos son importantes manifestaciones en las porciones distales de los miembros.

Los estudios moleculares en estas entidades, han demostrado mutaciones del receptor tipo 2 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR-2) en el síndrome de Crouzon y en el de Jackson-Weiss, así como en el síndrome de Apert; mientras que las mutaciones en el receptor tipo 1 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR-1), han sido demostradas en el síndrome de Pfeiffer. Sin embargo, en este último síndrome también han sido descritas mutaciones en el FGFR-2, por lo que

* Académico numerario

todas estas entidades resultarían alélicas. El gen del FGFR-2 se encuentra en 10q25.3-26, mientras que el gen del FGFR-1 se localiza en 8p11.2-12.

Los receptores de los factores de crecimiento fibroblástico, son una familia de cuatro glicoproteínas transmembranales, que tienen un peso entre 115 y 150 KD, que presentan entre sí notable homología y que tienen tres dominios extracelulares, similares a las inmunoglobulinas, que les permiten unir los factores de crecimiento fibroblástico, un dominio transmembranal, y un dominio tirosina quinasa intracelular. Se forman por procesamiento alternativo de los exones en el dominio proximal similar a las inmunoglobulinas, lo que permite la diferente afinidad por los distintos factores de crecimiento fibroblástico.

Los receptores de los factores de crecimiento fibroblástico, tienen patrones específicos de expresión durante la embriogénesis, lo que sugiere que participan en diferentes funciones de los factores de crecimiento fibroblástico durante el desarrollo.

Los recientes avances en la genética molecular de las osteocondrodisplasias y de las craneo-

sinostosis, permitirá aclarar la patogénesis y un diagnóstico prenatal más preciso de estas entidades, así como el desarrollo y la aplicación de medidas terapéuticas tempranas.

Referencias

1. Rouseau F, Bonaventure J, Legeall-Mallet L, Pelet A, Rozet JM et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-2 in achondroplasia. *Nature* 1994;371:252-254.
2. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR-3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78:335-342.
3. Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ et al. Aspert syndrome results from localized mutations of FGFR-2 and in allelic with Crouzon syndrome. *Nature genet* 1995;9:165-172.
4. Ruthland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward Ret al. Identical mutations in the FGFR-2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nature genet* 1995;9:173-176.
5. Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilkin DJ et al. Thanatophoric dysplasia (Types I an II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nature genet* 1995;9:321-328.