

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Achondroplázie

Bakalářská práce

2023

Lucie Kolisková

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Achondroplasia

Bachelor thesis

2023

Lucie Kolisková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Lucie Kolisková**
Osobní číslo: **C19238**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Achondroplázie**
Téma práce anglicky: **Achondroplasia**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši na téma achondroplázie.
2. V úvodu krátce zmínit historii poznání tohoto onemocnění.
3. Dále popsat genetický podklad, etiopatogenezi, klinické projevy a diagnostiku.
4. V závěru uvést možnosti léčby.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Achondroplázie jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6.2023

Lucie Kolisková

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za její laskavý a trpělivý přístup, ochotu a podporu, cenné rady a zkušenosti, a za její čas věnovaný zpracování této práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se věnuje genetickému onemocnění zvaném achondroplázie, historii jeho objevování, genetickému podkladu, klinickým projevům a diagnostice nemoci. V poslední kapitole je uvedeno léčivo pro achondroplázii a další návrhy na léčbu tohoto onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

achondroplázie, epidemiologie, kostní dysplázie, trpaslictví, diagnostika, léčba

TITLE

Achondroplasia

ANNOTATION

This bachelor thesis is dedicated to a genetic disease called achondroplasia, the history of its discovery, genetic basis, clinical manifestations and diagnosis of the disease. In the last chapter, it presents a drug for achondroplasia and other suggestions for the treatment of this disease.

KEYWORDS

achondroplasia, bone dysplasia, epidemiology, dwarfism, diagnosis, treatment

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK.....	11
ÚVOD.....	12
1 HISTORIE.....	13
2 GENETICKÝ PODKLAD	15
2.1 Monogenně podmíněné choroby	15
2.2 Autozomálně dominantní dědičnost	15
2.3 Mutace genů	17
2.4 Frekvence mutace u achondroplázie.....	19
2.5 Genová mutace FGFR3	20
3 ETIOPATOGENEZE	22
3.1 Gen a receptor FGFR3.....	22
3.1.1 Zdravotní komplikace spojené se změnami genu FGFR3.....	22
3.1.1.1 Achondroplázie	22
3.1.1.2 Crouzonův syndrom s <i>acanthosis nigricans</i>	23
3.1.1.3 Epidermální névus	23
3.1.1.4 Hypochondroplázie.....	26
3.1.1.5 Lakrimo-aurikulo-dento-digitální syndrom	27
3.1.1.6 Muenke syndrom.....	29
3.1.1.7 SADDAN	30
3.1.1.8 Thanatoforická dysplázie	33
3.2 Patofyziologie a biochemická role FGFR3	34
3.2.1 Receptorové tyrozinkinázy	34
3.2.1.1 Ligandy indukovaná dimerizace	35

3.2.1.2	Aktivace a autoinhibice intracelulární tyrozinkinázové domény	36
3.2.2	Izoformy FGFR3 a jejich ligandy	37
3.2.3	Exprese FGFR3 ve tkáních.....	38
3.2.4	Důsledky mutace na funkci FGFR3	39
3.2.5	Vliv mutace FGFR3 na proliferaci a diferenciaci chondrocytů.....	40
3.2.6	Role FGFR3 v signálních drahách	41
3.3	Rizikové faktory vzniku mutace FGFR3	42
4	KLINICKÝ OBRAZ ACHONDROPLÁZIE.....	43
4.1	Komplikace spojené s reprodukcí	46
5	DIAGNOSTIKA ACHONDROPLÁZIE.....	47
5.1	Prenatální diagnostika.....	47
5.2	Postnatální diagnostika	48
6	TERAPIE ACHONDROPLÁZIE	49
6.1	Hormonální terapie a léčiva	49
6.1.1	Růstový hormon.....	49
6.1.2	Léčivo Voxzogo.....	49
6.1.3	Další potenciální léčiva	50
6.2	Chirurgické zákroky	51
ZÁVĚR....	53
POUŽITÁ LITERATURA	54

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Ostatky z Kalábrie v Itálii, pojmenované Romito 2 - složené z lebky, mandibuly a některých kostí horních a dolních končetin	13
Obrázek 2: Příklad autozomálně dominantní dědičnosti u neurofibromatózy typu 1	16
Obrázek 3: Charakteristický vzhled acanthosis nigricans	23
Obrázek 4: Systémový epidermální névus	24
Obrázek 5: Posterolaterální pohled na keratinocytární epidermální névus na levém boku	25
Obrázek 6: Příklady dětí s různými klinickými projevy hypochondroplázie	26
Obrázek 7: Klinické projevy pozorované na pacientovi s LADD syndromem doprovázeným mutací genu AIRE	28
Obrázek 8: Klinické a radiografické znaky u pacientky s FGFR3 Lys650Met mutací	32
Obrázek 9: Babygram plodu zobrazující makrocefalii, krátké rovné končetiny a plochý hrudník.....	34
Obrázek 10: Druhy tyrozinkinázových receptorů včetně jejich struktury	35
Obrázek 11: Oblast extracelulární ligand-vázající domény u FGFR	36
Obrázek 12: Pravděpodobný mechanismus působení mutace na funkci FGFR3	40
Obrázek 13: Nejdůležitější signální dráhy s účastí FGFR3 pro chondrocyty růstových plotének	42
Obrázek 14: Snímky hlavy kojence postiženého achondroplázií	43
Obrázek 15: Typický fenotyp achondroplázie u chlapce v různém věku	45
Tabulka 1: Odhady porodní frekvence, mutační rychlosti, adaptivní hodnoty a procenta případů způsobených novými mutacemi pro vybrané autozomálně dominantní choroby	20

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AD	autozomálně dominantní
ATP	adenozintrifosfát (adenosine triphosphate)
CNP	natriuretický peptid C (C-type natriuretic peptide)
CT	počítačová tomografie (computer tomography)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
ERK	kináza regulovaná extracelulárním signálem (extracellular signal-regulated kinase)
FGF	fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor)
FGFR	receptor fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor)
ISDS	Mezinárodní společnost pro skeletální dysplázie (International Skeletal Dysplasia Society)
LADD	lakrimo-aurikulo-dento-digitální (syndrom)
NF1	neurofibromatóza 1. typu
OMIM	Online Mendelovská dědičnost u člověka (Online Mendelian Inheritance in Man)
RTK	receptor s tyrozinkinázovou aktivitou (receptor tyrosine kinase)
SADDAN	syndrom zahrnující achondroplázii, opoždění vývoje a <i>acanthosis nigricans</i> (severe achondroplasia with developmental delay and <i>acanthosis nigricans</i>)
TD	thanatoforická dysplázie
TKD	tyrozinkinázová doména

ÚVOD

Achondroplázie je vzácné genetické onemocnění, ale zároveň nejčastěji se vyskytující kostní dysplázie u člověka. Jedná se o formu disproporcionálního trpaslictví s krátkými končetinami, která se řadí do skupiny skeletálních dysplázií. Slovo „achondroplasia“ v překladu doslova znamená „bez vytvořené chrupavky“.

Tato autozomálně dominantní dědičná choroba se projevuje zejména ve fenotypu postižených jedinců. Tyto znaky se dají pozorovat již během prenatálního vývoje, a patří mezi ně zejména menší nerovnoměrná postava s krátkými končetinami a zvětšená hlava s hypoplázií střední části obličeje. Kognitivní funkce přitom nebývají ovlivněny.

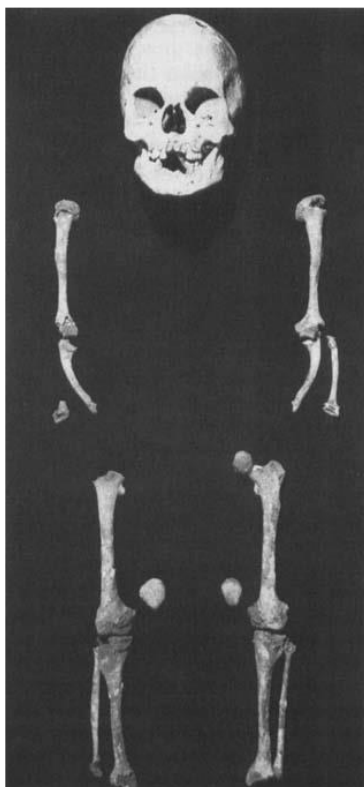
Příčinou nemoci je mutace genu pro receptor fibroblastového růstového faktoru 3, který přirozeně inhibuje proliferaci a diferenciaci chondrocytů. Zmíněná mutace způsobí navýšení této funkce a tím ovlivnění navazujících signálních drah účastnících se regulace růstu dlouhých kostí.

Diagnostika tohoto onemocnění bývá jednoduchá díky výrazným klinickým charakteristikám postižených jedinců. U těhotných žen postižených achondroplázií se dá provést také molekulárně genetické vyšetření v rámci screeningu. Až 95 % postižených dětí se však narodí zdravým rodičům, kdy mutace vzniká *de novo*.

Pro achondroplázií se vzhledem k podstatě nemoci dříve využívala léčba růstovým hormonem, od které se však upouští, a v nedávné době byl schválen lék Voxzogo jako oficiální léčivo pro achondroplázií. Zároveň probíhají studie a výzkumy ohledně mnoha dalších léčiv, eventuálně použitelných v terapii této nemoci. Některé komplikace objevující se u lidí postižených achondroplázií mohou vyžadovat chirurgický zásah, jako v případě stenózy některé části páteře nebo kraniocervikálního spojení.

1 HISTORIE

Achondroplázie je onemocnění známé po tisíce let, které je dnes z lékařského hlediska poměrně dobře prozkoumané. Nálezy odkazující na tuto chorobu pocházejí ze starověkého Řecka, Říma či Egypta z období již 5000 let př. n. l. Za vůbec nejstarší exemplář výskytu chondrodystrofie s následnou achondroplázií můžeme považovat nález jednoho ze dvou kosterních ostatků, odkrytých ve společném hrobě v oblasti Kalábrie v Itálii, které jsou datovány do doby $11\,150 \pm 150$ let př. n. l., což spadá do období paleolitu. Tyto ostatky patřily muži v adolescentním věku pojmenovaném Romito 2 (viz obrázek 1). Tento objev z roku 1963 byl průlomový, co se týkalo znalostí historie tohoto onemocnění, jelikož nejstarší, do té doby známé, nálezy pocházely z předdynastického Egypta, jejichž stáří tudíž bylo jen přibližně 5000 let př. n. l. V Evropě jsou případy z nalezišť v Polsku, Švédsku a bývalé Jugoslávii datovány až do 11.–12. století (Frayner, a další, 1988).



Obrázek 1: Ostatky z Kalábrie v Itálii, pojmenované Romito 2 - složené z lebky, mandibuly a některých kostí horních a dolních končetin (Frayner, a další, 1988).

Jedinci malého vzrůstu se mezi lidmi objevovali od dávné historie, a za tu dobu se pro ně vžila mnohá označení, jako trpaslíci či liliputi, jelikož konkrétní onemocnění nebyla ještě známa a pojmenována. Kvůli odchylce od normálu se na ně pohlíželo různě. Někde je v minulosti lidé považovali za magické bytosti a přisuzovali jim mystické vlastnosti,

ve středověku mohli tito jedinci nacházet práci u dvora, v roli šašků nebo rádců. Jinde se setkali s nepřijetím a nepochopením, kvůli čemuž se v 19. století začali objevovat v cirkusech. I v dnešní době mohou lidé s tímto onemocněním čelit různé diskriminaci (Ablon, 2022; Backstrom, 2012).

Medicína se lidem s těmito poruchami začala věnovat až v průběhu 19. století. Zavedl se pojem *dwarfism*, který se překládá jako trpaslictví, a označoval jedince s tělesnou výškou pod 130 cm. Termín *achondroplázie* poprvé použil Jules Parrot v roce 1878 a v roce 1900 popsal Pierre Marie hlavní charakteristiky tohoto onemocnění u dětí i dospělých. Jelikož se v této době vymeziло toto onemocnění jen na základě fenotypových znaků nacházejících se u jedinců malého vzrůstu, začal se termín používat i pro řadu dalších onemocnění, která mají odlišný mechanismus vzniku, jen se také projevují malým vzrůstem (Baujat, a další, 2008).

V roce 1970 vznikla první oficiální klasifikace kostních dysplázií na základě fenotypových podobností těchto onemocnění a v roce 1999 byla založena Mezinárodní společnost kostních dysplázií (International Skeletal Dysplasia Society, ISDS), která vydala Nosologii a klasifikaci genetických skeletálních poruch. Ta prošla v roce 2019 poslední revizí, při které bylo 461 různých poruch rozřazeno do 42 skupin podle molekulárních, biochemických a radiografických kritérií. Přitom byla achondroplázie zařazena do první skupiny FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) chondrodysplázií, společně s hypochondroplázií aj. (Warman, a další, 2011; Mortier, a další, 2019).

2 GENETICKÝ PODKLAD

Podobnost v tělesné výšce u příbuzných v rodinách naznačuje, že asi 80% podíl na konečné výšce lidského těla mají genetické predispozice. Zbytek ovlivňují faktory prostředí, ve kterém jedinec vyrůstá, což zahrnuje i jeho stravování a prodělané nemoci v průběhu dospívání. Přibližně před 100 lety byla objevena účast mnoha genů v tomto procesu, ale teprve nedávné pokroky v technologiích umožnily prozkoumávání lidského genomu a hledání úseků DNA, které ovlivňují tělesnou výšku člověka. Do dneška bylo takto označeno asi 50 genů a úseků genomu. Díky nim se začíná vysvětlovat biologický podklad pro výšku těla, spojitosti s nemocemi, a také pomáhají k pochopení procesu evoluce v souvislosti s tělesnou výškou člověka. Dosud objevené geny mají velmi malý individuální vliv, a další stovky, možná tisíce dalších i menších ovlivnění jsou pro nás skryté uvnitř genomu. Navzdory úspěšnému začátku mapování genů pro výšku člověka stále zbývají značné teoretické, technologické i statistické překážky, které musíme překonat na cestě za odhalením kompletního genetického základu člověka (McEvoy, a další, 2009).

2.1 Monogenně podmíněné choroby

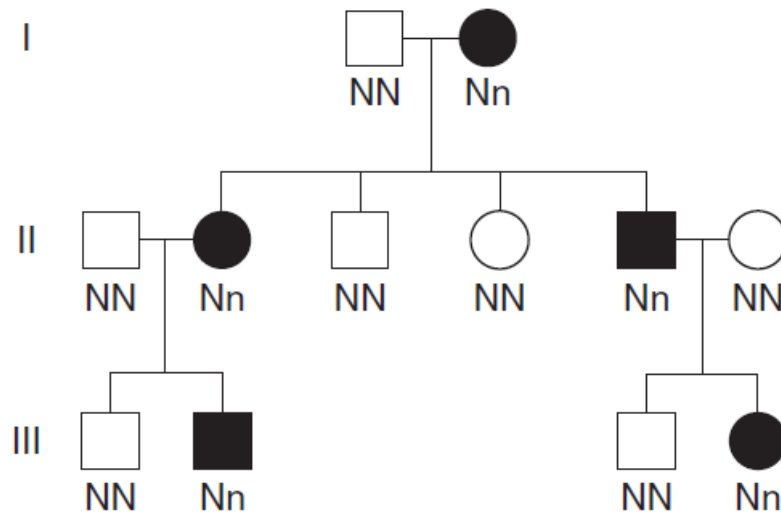
Monogenní choroby jsou vyvolány genetickými změnami v definovaném genu a pro jejich dědičnost zpravidla platí Mendelova pravidla dědičnosti. Přenos nemocí tohoto typu může být autozomálně dominantní, autozomálně recesivní, gonozomálně dominantní nebo gonozomálně recesivní. Jejich počet v databázi OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) se dnes pohybuje okolo 22 000. Devadesát procent těchto chorob se manifestuje v dětském věku s incidencí 0,36 %. Jejich prevalence v populaci je okolo 2 % (Beránek, 2016).

2.2 Autozomálně dominantní dědičnost

Jádra lidských buněk obsahují 46 chromozomů, z nichž 44 jsou autozomy určující fyzické a psychické znaky a 2 jsou heterochromozomy determinující pohlavní znaky. Autozomy se dají podle velikosti a tvarových vlastností seřadit do zcela identických dvojic zvaných páry homologických chromozomů, 1.–22. Z každého páru chromozomů jeden pochází od otce a druhý od matky (Vacek, 2006).

Druh dědičnosti, při kterém jedinci vlastní jedinou kopii autozomálního (nepohlavního) genu postiženého mutací vykazují fenotyp s odpovídající vlastností nebo nemocí, je definován jako autozomálně dominantní (AD) dědičnost. Vliv zmutovaného

genu je dominantní nad normálním genem. Autozomálně dominantních chorob je známo asi 6000. Příklady těchto nemocí jsou neurofibromatóza typu 1, Huntingtonova choroba, nebo spinocerebelární ataxie typu 3. Na obr. 2 je v rodokmenu znázorněna autozomálně dominantní dědičnost (Beránek, 2016; Dorschner, 2013).



Obrázek 2: Příklad autozomálně dominantní dědičnosti u neurofibromatózy typu 1. Je zobrazen genotyp každého člena rodiny (N – normální gen, n – zmutovaný gen, Nn – heterozygot s mutací, NN – normální heterozygot) (Vrba, 1994).

Mezi obecné vlastnosti autozomálně dominantní dědičnosti patří fakt, že fenotyp s mutací se projevuje u dominantních homozygotů a u heterozygotů, kteří mají jednu mutantní alelu a jednu alelu normální. Charakteristický je také vertikální přenos dědičné informace, kdy se určitá vlastnost nebo choroba přenáší z rodiče na potomka, takže zároveň i z prarodičů přes rodiče až na jejich vnuky. Každý postižený jedinec, který je heterozygot, má 50% pravděpodobnost přenosu mutantního genu na každého ze svých potomků. V případě heterozygozity obou rodičů riziko přenosu vzrůstá na 75 %. Znaky děděné autozomálně dominantně se často objevují ve všech generacích rodokmenu, na rozdíl od autozomálně recesivních znaků, které mohou přeskočit ob generaci. U autozomálně dominantní dědičnosti jsou muži i ženy postiženi se stejnou frekvencí, jelikož gen kódující tento znak je lokalizován na autozomálním genu, ne na gonozomálním (pohlavním) genu (Beránek, 2016; Dorschner, 2013).

Různé přídatné faktory mohou ovlivnit fenotypovou expresi autozomálně dominantního znaku. Proto se v této skupině onemocnění často objevují znaky *variabilní expresivity* mutovaných genů, z níž vyplývají různě vyjádřené příznaky, jak z hlediska intenzity, tak z hlediska času jejich nástupu. Příkladem mohou být členové rodiny postižení

neurofibromatózou 1. typu (NF1), kteří nesou všichni mutaci genu NF1, ale často se odlišují ve výsledném projevu znaků. Jeden z nich může být postižen více nádory, zatímco jiný jedinec jich má jen malý počet. U dalšího se může objevit gliom oka, i když jiní příbuzní postiženi nejsou. Jinou zvláštností může být *gonadální mozaicismus*, při kterém je mutace přítomna ve vajíčku nebo spermii fenotypově zdravého jedince, který může ale mutovaný gen přenést na své potomky, u kterých se tento znak nebo nemoc projeví. Dalším rysem autozomálně dominantních chorob je *neúplná penetrance*. Penetrance je míra projevu genotypu na výsledném fenotypu, tedy jinak by se dala definovat jako pravděpodobnost, kterou má člověk nesoucí postižený gen na rozvinutí klinických příznaků. Neúplná penetrance se vyskytuje u genotypu, u kterého může i nemusí dojít k projevu klinických znaků. Jelikož to znamená, že některé příznaky nemoci se ani u postižených jedinců nemusí projevovat, je to komplikace pro určení správné diagnózy pacienta. Dalším typickým rysem bývá *nekompletní dominance*, kdy heterozygot pro mutaci mívá mírnější projevy choroby v porovnání s postiženým homozygotem (Beránek, 2016; Dorschner, 2013; Zlotogora, 2003).

2.3 Mutace genů

Z biologického hlediska není podmínkou pro zachování naší existence na Zemi pouhé předávání repliky genetické informace z generace na generaci, ale také variabilita našeho genomu. Mechanismů zajišťujících variabilitu genomů existuje v přírodě obrovské množství. Schopnost změny genetické informace mají už viry, a poté je zachována i u prokaryotních a eukaryotních buněk. Variabilitu genomu virů zajišťuje jejich tendence mutovat, čímž mění svou genetickou výbavu a následně se takto přirozeně vyselektují viry s genetickou výbavou vhodnou do momentálních podmínek pro jejich život. U bakterií k variabilitě napomáhají neopravené replikační chyby, přenosy genů z bakterie do bakterie s možností rekombinace bakteriálního chromozomu, konjugace bakterií spojené s výměnou plazmidové výbavy, integrace plazmidů do chromozomu a další různé procesy (Beránek, 2016).

Variabilita genomu mnohobuněčných organismů, včetně člověka, je výsledek mnoha procesů odehrávajících se v každé eukaryotní buňce. Mezi ty patří genové replikace s možností vzniku mutací a syntézy modifikovaných bílkovin, dále alternativní sestřih exonů, proces rekombinace při meiotickém dělení zárodečných buněk a mnoho dalších. Při crossing-overu dochází k rekombinaci chromozomů, to způsobuje vznik nových kombinací genů a nových variant chromozomů v genové výbavě, kdy jedna část takového chromozomu má otcovský původ a druhá původ mateřský, což je nutné k zachování a reprodukci druhu v konkrétních podmínkách prostředí. Díky tomu se v potomstvu mohou

objevit jedinci se zcela novými kombinacemi znaků. Kromě všech těchto faktorů podléhá genom člověka mnoha vlivům, které vedou ke genetickým změnám – mutacím. Ty se mohou vyskytnout u zárodečných nebo somatických buněk. Vznikají při replikaci DNA, během oprav DNA a působením mutagenů (Beránek, 2016; Vrba, 1994).

Ačkoli je všeobecně pojem mutace spíše spojován s negativním vlivem na organismy, z čistě biologického hlediska je mutace jakákoliv změna genetické informace bez ohledu na to, jaký má efekt na svého nositele. Podle definice je mutace dědičná změna genotypu, resp. nukleotidové sekvence v DNA, jejíž molekulární podstatou je nukleotidová substituce, delece, inserce nebo inverze, postihující jeden nebo více párů bází. V klinické genetice je mutace chápána jako vrozená či získaná změna genetické informace, která způsobuje nebo podmiňuje konkrétní onemocnění. Genetická změna v genomu tedy nemusí být vždy příčinou dědičného onemocnění, kterou označujeme jako *patogenní* nebo až *letální* mutaci. Naopak lze při analýze DNA postižených osob nalézt milióny *selekčně neutrálních mutací*, které nemají nic společného s nemocí ani žádnou další patologií v organismu. To dokazuje širokou variabilitu našeho genomu, která se týká jeho genové i negenové části. Mutace je tedy jeden z procesů, který vychyluje rovnovážný stav v populacích tím, že vede ke změně genu, která se projevuje kvalitativně i kvantitativně. Je podmínkou evoluce, podstatou proměnlivosti genomu a polymorfismu fenotypů (Beránek, 2016; Vrba, 1994; Rosypal, 2001; Vajo, a další, 2000).

Alela nebo alelová varianta označuje každou specifickou formu genu, pro stejný lokus homologních chromozomů. V autozomech se nachází maximálně dvě alely určitého genu, ale celkový počet alel tohoto genu může dosáhnout velkého počtu. Soubor všech alel určitého genu je označen pojmem genofond. V každém genu se vyskytuje různý počet alel. Alela příslušného genu, převládající v přírodní populaci druhu, se nazývá standardní alela. Pokud dojde k výskytu jiné než standardní alely u více než 1 % populace, hovoříme o genetickém polymorfismu. Při nižší frekvenci jde o vzácnou alelu, mezi které patří i většina příčinných mutací (Beránek, 2016; Vrba, 1994; Rosypal, 2001).

U člověka dosud známe jen mutace nepříznivé, tedy patologické. Ve většině případů vzniká v důsledku mutace heterozygot a, pokud jde o selekčně nevýhodný dominantní znak, mutantní alela uplatňuje svůj účinek už u tohoto heterozygota. Frekvence mutací bývá 1:100 000 až 1:1 000 000. Mutace se může vyskytnout v somatických nebo v zárodečných buňkách. Ta v somatických se předává jen do somatických dceřiných buněk, mutace

v zárodečných buňkách se předává do dalších generací. Frekvenci mutací lze vypočítat, např. přímou metodou, která vychází z určení všech, kteří mají mutaci a narodili se zdravým rodičům. Poněvadž nelze odlišit změnu způsobenou mutací od změny způsobené prostředím (tzv. fenokopie), výpočet je přibližný, ale přesto má dostatečný informativní charakter, který v relativně stále populaci přináší hodnotné informace pro zdravotnické služby (Vrba, 1994).

2.4 Frekvence mutace u achondroplázie

Měření mutační rychlosti u člověka na daném lokusu je velmi složité, ale nejspolehlivější analýza byla dosud provedena právě u achondroplázie. Výhody pro tuto volbu spočívaly v tom, že typický fenotyp, tvořený charakteristicky zkrácenými končetinami a klenutou hlavou, se snadno pozná již při narození, a je nepravděpodobné, že by zůstal nepovšimnut, natož nezaznamenán. Fenotyp je dále velmi konzistentní mezi nepříbuznými jedinci, díky čemuž je možné získat údaje o porodním výskytu achondroplázie v určité oblasti pouhým prošetřením porodních záznamů. Z detekovaných případů budou mít někteří jedinci normální rodiče a někteří jednoho či oba rodiče postižené achondroplázií. Pomocí vzorce lze vypočítat mutační rychlost tohoto vzácného dominantního znaku, která se v uvedené analýze pohybuje okolo 14 mutací na milion gamet. Dále v případě, že i přes studované onemocnění je u postižených jedinců možná další reprodukce, jako je tomu u achondroplázie, lze pomocí porodní frekvence vypočítat hodnotu biologické zdatnosti. Ta při porodní frekvenci 1:26 000 odpovídá hodnotě 0,26. Jiný zdroj uvádí četnost této komplikace u jednoho novorozence mezi 15 000 až 40 000, což dělá z achondroplázie nejběžnější typ trpaslictví se zkrácenými končetinami. V Severní Americe se udává incidence 1:20 000 narozených dětí s tímto postižením (Vajo, a další, 2000; Hatina, a další, 1999; Schreier, a další, 2023).

Obecně platí, že porodní frekvence dominantního znaku klesá se snižující se biologickou zdatností a stoupá úměrně ke zvyšující se mutační rychlosti. U achondroplázie došlo ke zvýšení biologické zdatnosti častějším zavedením porodů císařským řezem. Zvýšená biologická zdatnost umožní, aby se rovnovážné hodnoty porodní a populační frekvence ustálily na nové, vyšší hodnotě. A to i přesto, že by se dalo předpokládat, že díky dostupnější prenatální diagnostice se porodní a populační frekvence spíše sníží. Aktuální frekvence vyjadřují rovnovážnou hodnotu mezi ztrátou alel způsobenou snížením reprodukční schopnosti v širokém slova smyslu a přírůstkem nových alel jako výsledkem nových mutací. V následující tabulce 1 jsou odhady hodnot porodní frekvence, mutační rychlosti, biologické

zdatnosti a podílů případů způsobených novými mutacemi pro některé dominantní choroby (Hatina, a další, 1999).

Tabulka 1: Odhady porodní frekvence, mutační rychlosti, adaptivní hodnoty (biologické zdatnosti) a procenta případů způsobených novými mutacemi pro vybrané autozomálně dominantní choroby (Hatina, a další, 1999).

Onemocnění	Porodní frekvence	Mutační rychlost (na 10⁶ gamet)	Adaptivní hodnota	Podíl nové mutagenese v %
Neurofibromatóza	1:30 000	100	0,4	25
Marfanův syndrom	1:66 000	5	0,4	15
Achondroplázie	1:26 000	14	0,2	80
Huntingtonova chorea	1:18 000	5	0,8	1
Myositis ossificans	1:500 000	1	0,01	99

2.5 Genová mutace FGFR3

Achondroplázie je autozomálně dominantní onemocnění se 100% penetrancí. Více než 80 % pacientů se rodí nepostíženým rodičům a jsou nosiči mutací vznikajících *de novo*. Zbýlých 20 % jedinců má alespoň jednoho rodiče postiženého touto chorobou. Výskyt mutace je odhadován mezi $1,4 \times 10^{-5} \pm 0,5$ a $1,93 \times 10^{-5} \pm 0,43$. Riziko přenosu achondroplázie pro živě narozeného potomka dvou partnerů, kdy oba jsou postiženi touto nemocí jako heterozygoti, je 67 %. V případě vzniku homozygota, jakožto jedince se dvěma dominantními alelami, je tato mutace prenatálně letální (Legare, a další, 1993; Rousseau, a další, 1994; Pritchard, a další, 2021).

Patologické varianty genu vznikající *de novo* mohou souviset s vyšším věkem otce, kdy se jako hranice rizika často udává věk 35 let. *De novo* mutace u achondroplázie totiž bezvýhradně pocházejí z otcovy strany (Rousseau, a další, 1994).

V roce 1994 byl při mapování nalezen lokus pro achondroplázii na chromozomu 4p16.3 a nedlouho poté byla objevena opakující se mutace genu pro receptor fibroblastového růstového faktoru 3 (FGFR3) postihující heterozygoty. Téměř u všech pacientů

s achondroplázií (98 % případů) se nachází mutace c.1138G>A (p.Gly380Arg) spočívající v substituci aminokyseliny v transmembránové doméně genu FGFR3. Asi v 1 % případů se jedná o mutaci c.1138G>C p.(Gly380Arg) v genomové DNA probanda. Obě bodové mutace vedou k té samé změně proteinu FGFR3. Konkrétně aminokyselina glycin je ve výsledné bílkovině zaměněna za aminokyselinu arginin, a to na pozici 380 ve struktuře proteinu. Proto je název této mutace Gly380Arg (G380R). Vědci jsou toho názoru, že tato genetická změna způsobí nadměrnou aktivaci receptoru FGFR3, což vede k narušení růstu kostí, které je pro achondroplázií charakteristické. Jiné mutace stejného genu mohou být příčinou i dalších onemocnění, jako je hypochondroplázie, epidermální névus, lakrimo-aurikulo-dento-digitální syndrom, thanatoforická dysplázie, myelomy a rakovina močového měchýře (Rousseau, a další, 1994; MedlinePlus, 2012).

3 ETIOPATOGENEZE

3.1 Gen a receptor FGFR3

FGFR3 gen se nachází na 4. chromozomu a obsahuje informace pro vytvoření proteinu s názvem FGFR3 (*fibroblast growth factor receptor 3*). Tento protein patří mezi tyrozinkinázové receptory a je součástí skupiny čtyř receptorů pro fibroblastový růstový faktor, které mají podobnou strukturu a funkce. Sehrávají významnou roli v několika důležitých buněčných procesech, včetně regulace růstu buněk a jejich dělení (proliferace), určení diferenciace buňky, tvorba krevních cév (angiogeneze), hojení ran a vývoj embrya (MedlinePlus, 2012; Ascione, a další, 2023).

Protein FGFR3 prochází buněčnou membránou, takže jeden jeho konec zůstává uvnitř buňky a druhý konec vychází nad vnější povrch buňky. Toto uložení receptoru mu umožňuje interagovat se specifickými růstovými faktory vně buňky a přijímat signály pro regulaci růstu a vývoje buňky. Když se tyto signály naváží na protein FGFR3, způsobí to jeho aktivaci, která spustí kaskádu chemických reakcí uvnitř buňky, vedoucí k určitým změnám, jako je zrání za účelem vykonání specializovaných funkcí (diferenciace) (MedlinePlus, 2012; Ascione, a další, 2023).

Gen FGFR3 produkuje několik různých variant FGFR3 proteinu, zvaných izoformy. Tyto izoformy se nachází ve více odlišných částech lidského těla, kde interagují s množstvím růstových faktorů. Mnoho z těchto izoform se vyskytuje v buňkách kostí. Vědci věří, že protein FGFR3 reguluje růst kostí tím, že omezuje tvorbu kosti z chrupavky při procesu zvaném osifikace, a to hlavně u dlouhých kostí. Jednu konkrétní izoformu FGFR3 proteinu můžeme najít v buňkách na povrchu lidského těla (epiteliálních buňkách), včetně buněk tvořících nejsvrchnější vrstvu kůže, nazvanou epidermis (MedlinePlus, 2012).

3.1.1 Zdravotní komplikace spojené se změnami genu FGFR3

3.1.1.1 Achondroplázie

Ve více než 99 procentech případů je achondroplázie způsobena jednou ze dvou mutací genu FGFR3. Obě mutace mají za následek tu samou změnu v proteinu FGFR3, která způsobuje poruchy růstu kostí (MedlinePlus, 2020).

Jelikož je právě achondroplázie hlavním tématem této práce, bude jejím projevům později věnována podrobnější samostatná kapitola.

3.1.1.2 Crouzonův syndrom s *acanthosis nigricans*

Tato vzácná vada způsobuje předčasné spojení lebečních kostí (kraniosynostóza), které vede k deformaci tvaru hlavy a výrazným rysům v obličeji postiženého jedince, a ke kožní abnormalitě zvané *acanthosis nigricans*, která se vyznačuje tlustou, tmavou, sametovou kůží v záhybech těla, jak vidíme dále na obrázku 3. Při Crouzonově syndromu s *acanthosis nigricans* dochází vlivem genetické změny k záměně aminokyseliny alanin za kyselinu glutamovou na 391. pozici ve struktuře FGFR3 proteinu (psáno jako Ala391Glu nebo A391E). Pozměněný receptor je poté aktivován mnohem snadněji než v normálním stavu a může být spouštěčem pro signální dráhy i bez zapojení růstových faktorů. Výsledná nadměrná aktivita FGFR3 proteinu narušuje normální růst kostí lebky a kůže, což způsobuje rysy charakteristické pro Crouzonův syndrom s *acanthosis nigricans* (MedlinePlus, 2017; Ho, a další, 2021).

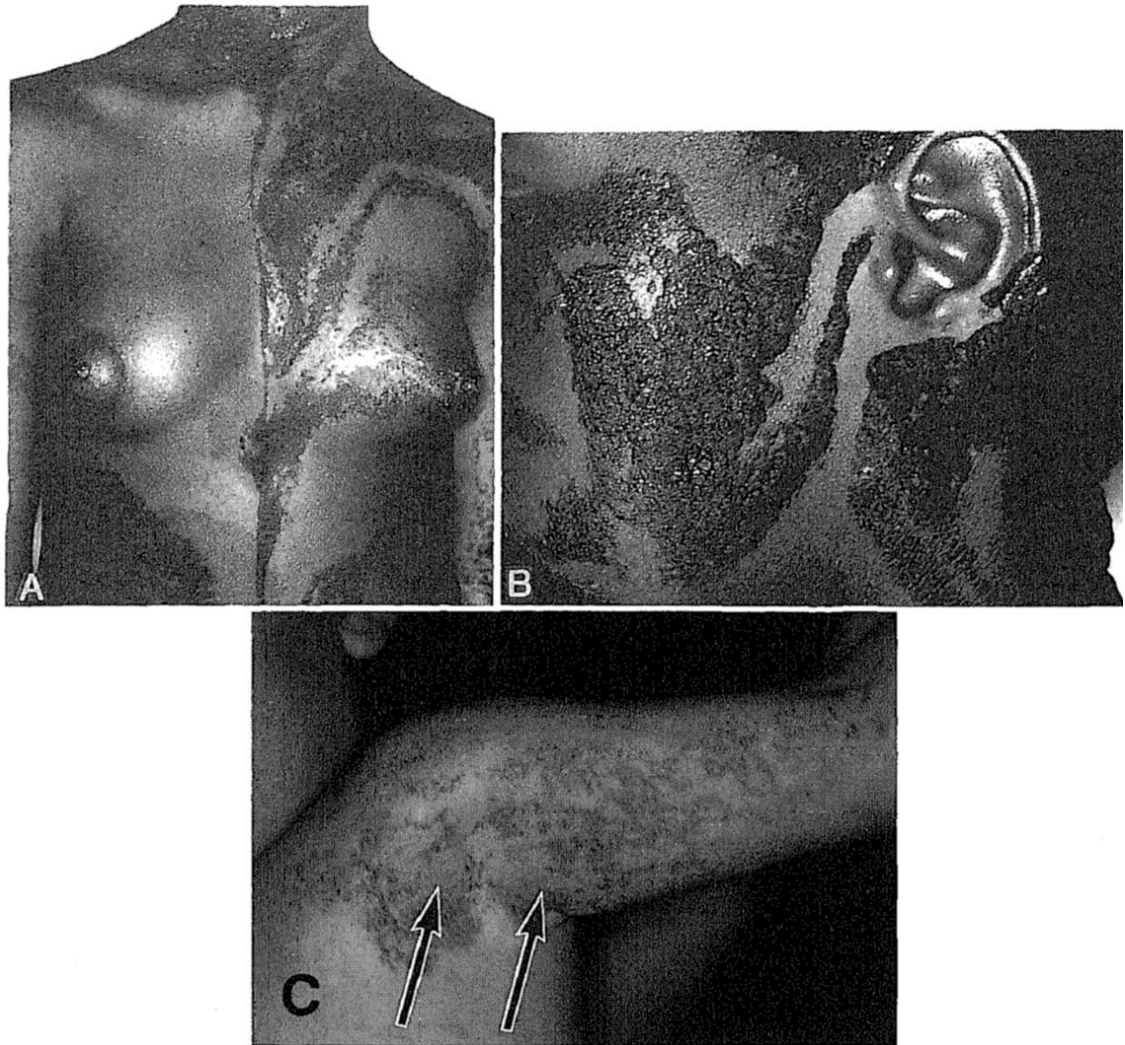


Obrázek 3: Charakteristický vzhled *acanthosis nigricans* zahrnující kožní abnormality na krku (A) a v levém podpaží (B) (Ho, a další, 2021).

3.1.1.3 Epidermální névus

Epidermální névy jsou zaznamenány již po narození nebo během prvního roku života jako lineární hnědé skvrny nebo tenké plaky. Tento lineární vzor často souvisí s průběhem Blashkových linií (viz obrázek 4), o nichž se předpokládá, že odrážejí vzory epidermální

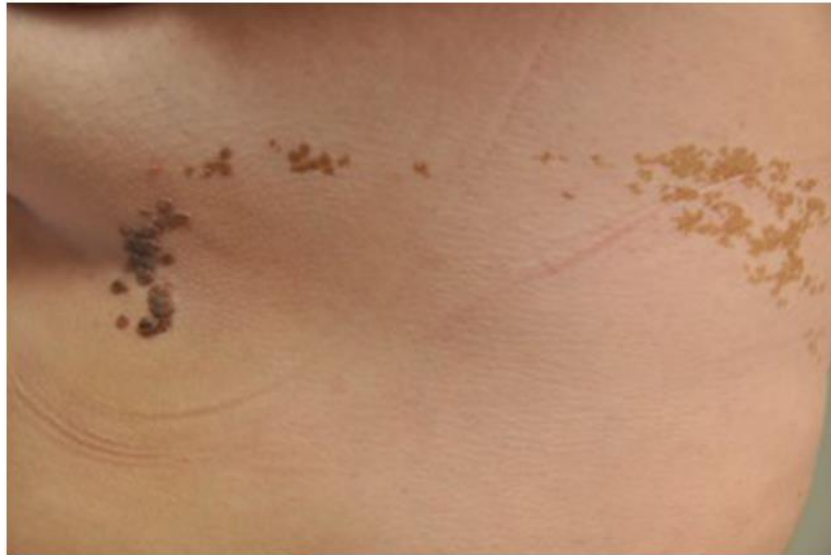
migrace během embryogeneze. Můžeme si všimnout zachování středové linie a přítomnosti lineárních lézí podél ní. Na obrázku C jsou viditelné keratotické léze, které byly přítomné již od narození, a histologicky prokázána epidermolytická hyperkeratóza; s viditelnými oblastmi křehkých a spontánně se odlupujících lézí – v místech označených šipkami (MedlinePlus, 2016; Brandling-Bennett, a další, 2010; Bologna, a další, 1994).



Obrázek 4: Systémový epidermální névus, který sleduje Blaschkovy linie na trupu (A) a také na obličeji (B) (Bologna, a další, 1994).

Zřídka se epidermální névy vyvinou až později v dětství. Z počátku vypadají jako ploché opálené hebké nebo sametové plaky. Přirozeně mají epidermální névy v době puberty tendenci zesílit, rýhovat se a mít větší pigmentaci. Ačkoli se v některých případech mohou vyskytnout jako izolované nálezy, také se objevují ve spojení s určitými syndromy nebo představují mozaikové formy geneticky dědičných stavů. Mutace FGFR3 genu byla nalezena přibližně u 30 % pacientů postižených určitým typem epidermálního névu. Konkrétněji jsou mutace genu FGFR3 spojené s některými keratinocytárními epidermálními

něvy, což jsou abnormální kožní výrůstky (obr. 5) složené z kožních buněk zvaných keratinocyty. U ostatních typů epidermálních névů nebyly mutace genu FGFR3 prokázány (MedlinePlus, 2016; Brandling-Bennett, a další, 2010).



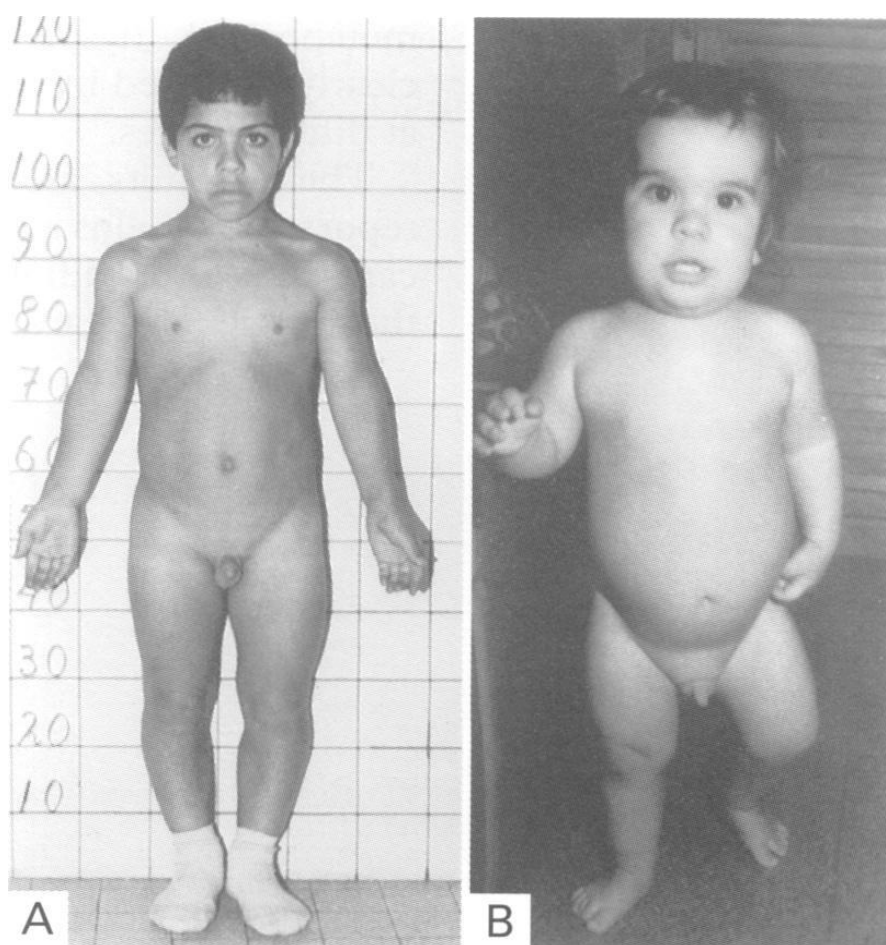
Obrázek 5: Posterolaterální pohled na keratinocytární epidermální névus na levém boku (Chen, a další, 2019).

Nejčastější mutace FGFR3 genu v epidermálních névech způsobuje změnu v jediné aminokyselině ve struktuře tohoto proteinu. Aminokyselina arginin je zaměněna za cystein na pozici 248 (psáno jako Arg248Cys nebo R248C). Touto mutací se vytvoří protein, který je aktivován bez navázání růstových faktorů, což má za následek to, že je FGFR3 protein neustále aktivní. Studie naznačují, že buňky s touto mutací FGFR3 genu rostou a dělí se mnohem více než normální buňky. Výsledné přemnožení kožních buněk vede k vytvoření epidermálních névů (MedlinePlus, 2016).

Tyto mutace FGFR3 genu nalezené u epidermálních névů se také objevují u lidí s dalšími kožními abnormalitami nazývanými seboroická keratóza, a u osob s kosterními poruchami známé jako thanatoforická dysplázie, Crouzonův syndrom s *acanthosis nigricans* a SADDAN (severe achondroplasia with developmental delay and *acanthosis nigricans* – syndrom zahrnující achondroplázii, opoždění vývoje a *acanthosis nigricans*). Nicméně oproti těmto kosterním poruchám, mutace spojené s epidermálními névy (a seboroickou keratózou) jsou somatické mutace objevující se náhodně. U epidermálních névů se mutace vyskytují během raných stádií prenatálního vývoje a jsou přítomné jen v buňkách névu, nikoli v buňkách běžné kožní tkáně, která ho obklopuje (MedlinePlus, 2016).

3.1.1.4 Hypochondroplázie

Hypochondroplázie je forma nanismu s krátkými končetinami (obr. 6). Tato porucha ovlivňuje přeměnu chrupavky na kost v procesu zvaném osifikace, zejména u dlouhých kostí paží a nohou. Hypochondroplázie je kosterní porucha podobná achondroplázii, ale její projevy bývají mírnější. Většinou se objeví u batolat nebo dětí v raném školním věku, které mají sníženou rychlost růstu vedoucí ke krátkému vzrůstu a disproporcii končetin. Časem se stávají výraznějšími další symptomy. Na obrázku A vidíme sporadický výskyt mutace N540K genu FGFR3 ve věku 12 let, a obrázek B zobrazuje případ nesouvisející s chromozomem 4p16, u kterého lze dobře vidět makrocefálii s výrazně vysokým čelem dítěte (MedlinePlus, 2012; Bober, a další, 1999; Rousseau, a další, 1996).



Obrázek 6: Příklady dětí s různými klinickými projevy hypochondroplázie (Rousseau, a další, 1996).

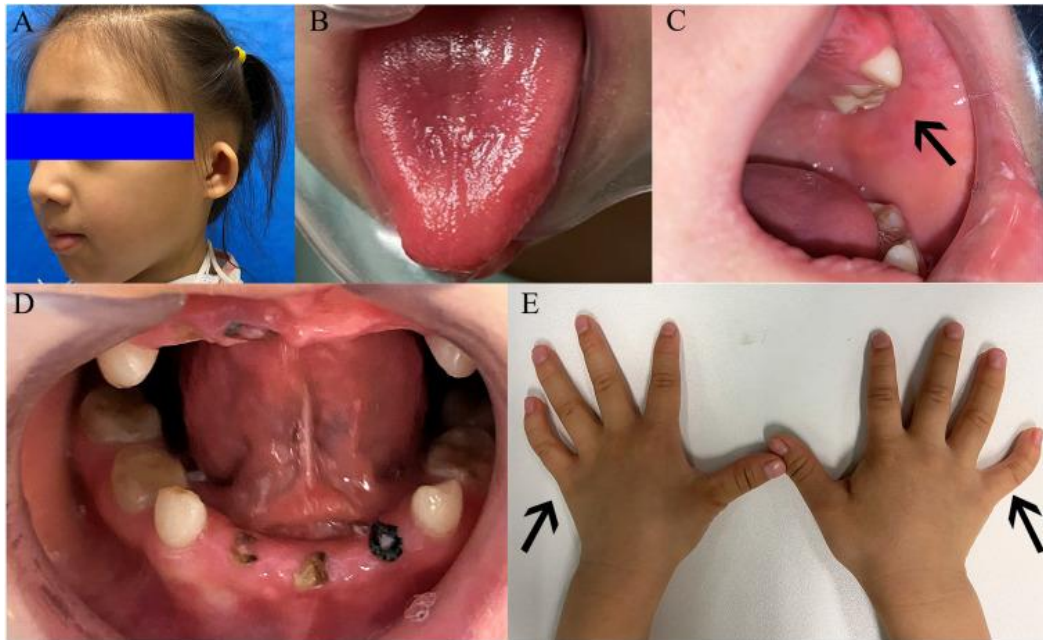
Všichni lidé s hypochondroplázií jsou malého vzrůstu – výška dospělého muže postiženého touto nemocí se pohybuje od 138 do 165 centimetrů, u žen je rozsah výšky mezi 128 až 151 centimetry. Tito lidé mají mikromélii, což znamená krátké končetiny v poměru k velikosti trupu a hlavy, podsaditou stavbu těla, a široké krátké dlaně a chodidla. Další charakteristické rysy jsou makrocefalie (velká hlava), omezený rozsah pohybu v loktech

a lordóza v oblasti beder. Příznaky jsou obecně méně výrazné než ty, které pozorujeme u achondroplázie, a nemusí být patrné až do raného nebo středního dětství. Některé studie uvádějí, že menší procento lidí s hypochondroplázií má mírné až středně těžké mentální postižení a potíže s učením nebo epilepsii, ale jiné studie přinesly protichůdné výsledky (MedlinePlus, 2012; Bober, a další, 1999; Rousseau, a další, 1996; Azam, a další, 2023).

Diagnóza je založena na rozpoznání probanda s charakteristickými klinickými projevy, a potvrdit ji pomůže identifikace heterozygotní patogenní varianty genu FGFR3, která je spojovaná s hypochondroplázií a odliší ji od achondroplázie a dalších souvisejících skeletálních dysplázií u jedinců s překrývajícími se fenotypy. Sleduje se tedy konkrétní opakující se mutace N540K, dříve popsaná v proximální tyrozin-kinázové doméně genu FGFR3 na chromozomu 4p16.3. Přesto se vyskytují i případy, které nemají žádnou souvislost s tímto chromozomem, a u těchto pacientů jsou zaznamenány méně výrazné klinické projevy nemoci. Jedna studie provedla vyšetření u 29 probandů postižených touto nemocí a u třech z nich nebyla prokázána souvislost s chromozomem 4p16.3. To naznačuje, že hypochondroplázie je geneticky i klinicky heterogenní porucha (Bober, a další, 1999; Rousseau, a další, 1996).

3.1.1.5 Lakrimo-aurikulo-dento-digitální syndrom

Lakrimo-aurikulo-dento-digitální (LADD) syndrom je genetická porucha postihující především oči, uši, ústa a ruce. Tento syndrom způsobuje defekty slzotvorného systému (proto lakrimo-), ušní problémy (aurikulo-), zubní abnormality (dento-) a deformace prstů na rukou (digitální). Souhrn klinických projevů je znázorněn níže na obrázku 7. Vidíme nízko posazené, miskovité uši (A); těžkou xerostomií, hypoplazii skloviny, reziduální kořeny zubů a zrcadlový jazyk (B a D); chybějící otvor Stensenova vývodu (C v místě šipky); a symetrickou klinodaktylii na malíčcích (E v místech označených šipkami) (MedlinePlus, 2013).



Obrázek 7: Klinické projevy pozorované na pacientovi s LADD syndromem doprovázeným mutací genu *AIRE* (autoimunitní regulátor) (Zhu, a další, 2022).

LADD syndrom je autozomálně dominantní, mnohočetná vrozená genetická anomálie, způsobená mutacemi v alespoň jednom ze tří známých genů, včetně receptoru fibroblastového růstového faktoru 2 (FGFR2), receptoru pro fibroblastový růstový faktor 3 (FGFR3) a fibroblastový růstový faktor 10 (FGF10), které se účastní rozmanité morfogeneze orgánů, jako jsou plíce, slinné a slzné žlázy (Zhu, a další, 2022).

Lakrimální systém v oku je tvořen ze struktur, které mají funkci produkce a sekrece slz. U LADD syndromu se mohou objevit malformace zahrnující nedostatečně vyvinutý nebo úplně chybějící otvor slzného kanálku na okraji očního víčka a ucpaní nazolakrimálního kanálku, který spojuje vnitřní koutek oka, kde se slzy shromažďují v slzném váčku, a nosní dutinu. Tyto poruchy slzného systému mohou vést k chronickému slzení zvaném epifora, zánětu slzného váčku (dakryocystitida), zánětu předního povrchu oka (keratokonjunktivitida) nebo k neschopnosti produkce slz (MedlinePlus, 2013).

Mezi běžné znaky LADD syndromu patří nízko posazené uši, které jsou popisované jako miskovité. Přítomnost tohoto symptomu je nejvíce konzistentní znak syndromu. Miskovité uši bývají doprovázeny ztrátou sluchu, která může být mírná až závažná, a je způsobena buď změnami ve vnitřním (senzoryneurální hluchota) nebo středním uchu (převodní nedoslýchavost), anebo kombinací obojího (smíšená nedoslýchavost) (MedlinePlus, 2013; Hollister, a další, 1973).

Další příznak u pacientů s LADD syndromem mohou být nedostatečně vyvinuté nebo chybějící slinné žlázy, což zhoršuje produkci slin. Méně slin může vést k suchu v ústech (xerostomii). U výjimečných případů můžeme pozorovat dentální abnormality jako nevyvinuté a malé zuby s tenkou sklovinou, což se může týkat mléčných i stálých zubů, řezáky ve tvaru kolíků nebo ztmavnutí zubů (MedlinePlus, 2013; Hollister, a další, 1973).

LADD syndrom často způsobuje deformace na rukou, ale tyto abnormality jsou nejvíce variabilní symptomy ze všech znaků této nemoci. Postižení jedinci mohou mít abnormálně malé nebo chybějící palce. V jiných případech může být palec i zdvojený, anebo srostlý s ukazováčkem (tento jev se nazývá syndaktylie), může být abnormálně umístěný nebo obsahuje tři kosti místo dvou, čímž připomíná ostatní prsty ruky. Mezi další deformace patří syndaktylie druhého a třetího prstu, nadbytečné nebo chybějící prsty. Asi nejčastější malformace je klinodaktylie, což jsou zakřivené malíčky na rukou. Často je přítomné zužování kostí a měkkých tkání, se zkrácením prvního nebo druhého článku prstů nebo i bez něj. Někdy se postižení týká i předloktí, které může být zkrácené s abnormálním vývojem zápěstí a loketního kloubu, což omezuje pohyb rukou (MedlinePlus, 2013; Hollister, a další, 1973).

Kromě těchto hlavních příznaků LADD syndromu mohou postižení jedinci zažívat i jiné symptomy. Mezi ty patří např. problémy s ledvinami, které zahrnují kornatění ledvin (nefrosklerózu) nebo akumulace moči v ledvinách (hydronefrózu), která zhoršuje funkci ledvin. Dále se objevují recidivující infekce močových cest nebo abnormality urogenitálního systému, jako například unilaterální renální hypoplazie až aplazie. Někteří pacienti mohou mít rozštěp v horním patře úst, který může být spojený i s rozštěpem rtu. Tyto příznaky se však značně odlišují i mezi postiženými členy jedné rodiny (MedlinePlus, 2013; Hollister, a další, 1973).

3.1.1.6 Muenke syndrom

Dalším stavem, popsáním v průběhu 90. let minulého století a spojovaným s poruchou genu FGFR3, je syndrom Muenke, který způsobuje jediná bodová mutace v genu receptoru 3 pro fibroblastový růstový faktor. Konkrétně jde o heterozygotní mutaci Pro250Arg v genu FGFR3, která je jednou z nejčastěji se vyskytujících mutací u syndromů kraniosynostózy. Incidence je 1:30 000 mezi novorozenci a ze všech pacientů s tímto postižením se Muenke syndrom projeví u 8 % z nich (Agochukwu, a další, 2012; Okubo, a další, 2017).

Bylo již publikováno mnoho studií o vztahu mezi genotypem a fenotypem týkající se této specifické mutace. Jde o autozomálně-dominantně dědičnou chorobu, projevující se jako unilaterální či častěji bilaterální koronální kraniosynostóza doprovázená ztrátou sluchu, zpožděným vývojem s mentálním postižením a poměrně subtilními končetinami, u kterých se objevují nálezy jako brachydaktilie, fúze karpálních kostí u rukou nebo tarzálních kostí na nohou. Další charakteristické nálezy jsou makrocefalie, oči příliš vzdálené od sebe (oční hypertelorismus), mírně vypouklé oči (proptóza), opakované záněty středního ucha (*otitis media*), strabismus nebo deformace kostí lebky (Agochukwu, a další, 2012; Okubo, a další, 2017).

V nedávné době se začaly objevovat studie poukazující také na zvýšené riziko poškození centrálního nervového systému, které se může vzácně projevit rozvojem epilepsie anebo intrakraniálními anomáliemi u pacientů s touto diagnózou, což může v horších případech vést až ke stavu zvaném *status epilepticus*, který je nebezpečný kvůli opakovaným epileptickým záchvatům navazujících na sebe plynule bez fáze obnovení vědomí pacienta. Jiná studie zabývající se pozorováním dvou nizozemských rodin s Muenke syndromem objevila přítomnost pokleslého očního víčka (ptózy), která byla předtím považována za patognomický příznak pro Saethre-Chotzenův syndrom, ale poté byla pozorována v sérii pacientů s Muenke syndromem. Kvůli celkové podobnosti fenotypů u obou těchto syndromů je k jejich rozlišení zapotřebí analýza DNA, a to i v případě, že již byla diagnóza určena u jiných členů v rámci jedné rodiny (Agochukwu, a další, 2012; Okubo, a další, 2017; de Jong, a další, 2011).

3.1.1.7 SADDAN

SADDAN je zkratkou pro severe achondroplasia with developmental delay and *acanthosis nigricans*, používající se pro syndrom zahrnující těžkou achondroplázií s opožděným vývojem a *acanthosis nigricans*. Jedná se o vzácnou poruchu růstu kostí, dále charakteristickou abnormalitami na kostře, mozku a kůži. Tento fenotyp je spojený s mutací Lys650Met u genu pro FGFR3, která způsobuje dramaticky zvýšenou konstitutivní aktivaci kinázových receptorů. Lidé narození s touto mutací přežívají dětství téměř stejně často jako ti postižení achondroplázií, hlavně díky včasné a kontrolované medikaci, a jejich symptomy jsou velmi podobné této nemoci, avšak mnohem závažnější, přibližující se tím až k thanatoforické dysplázii. Postižení lidé jsou ještě menšího tělesného vzrůstu s typickým výrazným zkrácením proximálních částí dlouhých kostí končetin (rhizomelie), záhyby přebývající kůže na rukou a nohou zůstávají až do pozdního dětství, mají těžkou

hypoplázii obličeje. Dále se může objevit vyklenutí stehenní kosti, které je pozorováno u thanatoforické dysplázie typu 1, nebo nezvyklé vyklenutí holenní kosti, opačné než úklon kosti stehenní (Tavormina, a další, 1999).

Dále na obrázku 8 můžeme pozorovat nálezy u jednoho ze čtyř různých pacientů bez jakékoli příbuznosti, kteří byli předmětem jedné konkrétní studie z roku 1999, která ve svém průběhu definovala symptomy a podrobnosti průběhu syndromu SADDAN v porovnání s ostatními kostními dysplaziemi způsobenými mutací genu FGFR3. Jeden ze sledovaných pacientů zemřel již 6 hodin po narození, ale ostatní měli jen lehčí respirační problémy a dožili se dětství až dospělosti. U všech těchto přeživších pacientů byly zjištěny malformace mozku a rozvoj záchvatů spolu s lehčí nebo těžší mentální retardací (Tavormina, a další, 1999; Zankl, a další, 2008).

Na následujících snímcích jsou zaznamenány příznaky postižené holčičky v různém věku života. Na první fotografii (A) je vyobrazena ve věku 4 let, na druhém snímku (B) je ve věku jednoho roku a vidíme boční pohled na lebku, kde si můžeme všimnout hypoplázie středové části obličeje. Na třetím snímku (C) je pacientka stará jen jeden den a jsou tu zobrazené dolní končetiny, kde je patrné výrazné zkrácení dlouhých kostí a zároveň úklon stehenní a holenní kosti. Na posledním snímku (D) je pacientka opět jeden den po narození a vidíme tu zobrazenou páteř z boku, na které si všimneme těžké platyspondylie neboli oploštění obratlů (Tavormina, a další, 1999; Radswiki, a další, 2021).



Obrázek 8: Klinické a radiografické znaky u pacientky s *FGFR3* Lys650Met mutací (Tavormina, a další, 1999).

3.1.1.8 Thanatoforická dysplázie

Posledním zmiňovaným onemocněním způsobeným mutací FGFR3 genu v rámci této kapitoly je thanatoforická dysplázie (TD), což je další druh skeletální dysplázie s krátkými končetinami, která je většinou letální již v perinatálním období (okolo porodu). Existují dva subtypy této nemoci, označované jako typ I a II (French, a další, 2004).

TD typ I je charakteristická tzv. mikromelií, nepoměrně krátkými končetinami v porovnání s velikostí trupu a hlavy, s vyklenutými femury, a vzácněji s přítomností různé závažné kraniosynostózy. Pro typ II je také typická mikromelie, ale s rovnými femury, a jednotná přítomnost lehké až těžké kraniosynostózy s deformací lebky ve tvaru čtyřlístku. Mezi další příznaky společné pro oba typy TD patří dechová nedostatečnost, zúžení velkého týlního otvoru, dysplázie temporálního laloku, hydrocefalus, relativní makrocefalie, porucha růstu a dysmorfní rysy v obličeji, jako např. oční proptóza nebo snížený nosní hřbet. Respirační insuficience je způsobena menší hrudní dutinou a/nebo zúžením velkého týlního otvoru způsobujícím stlačení mozkového kmene, a bývá často příčinou předčasného úmrtí plodu ještě před narozením. I přesto jsou známé případy, kdy se postižení jedinci dožili i vyššího věku až dospělosti; někteří z nich díky umělé plicní ventilaci a chirurgickému zásahu řešícím neurologické komplikace (French, a další, 2004).

Jedna studie se věnuje konkrétnímu případu náhlého úmrtí plodu, u kterého byla zjištěním symptomů diagnostikována thanatoforická dysplázie. Bohužel, pro záchyt onemocnění někdy nestačí ani včasné ultrazvukové vyšetření a diagnóza se potvrdí až v průběhu třetího trimestru. Většina postižených plodů má příznaky neslučitelné se životem a zemře během prvních 48 hodin života. Smrt plodu je většinou způsobena respiračním selháním kvůli zhoršené kapacitě plic či kompresi mozkového kmene. Ve vzácnějších případech mají pacienti lehčí příznaky, přežijí porod a zemřou během prvních deseti let života (Jagun, a další, 2020).

V tomto případě byla porucha objevena během vyšetření ve třetím trimestru, kdy byla následně matce nabídnuta a doporučena možnost ukončit těhotenství, což odmítla. Později kvůli absenci srdeční aktivity plodu došlo se souhlasem matky k vyvolání porodu. Na obrázku 9 je zobrazen babygram narozeného dítěte. Rodiče souhlasili s věnováním tělíčka plodu studentům pro další zkoumání. Vzhledem ke všem nalezeným symptomům byla určena diagnóza – thanatoforická dysplázie typu II (Jagun, a další, 2020).

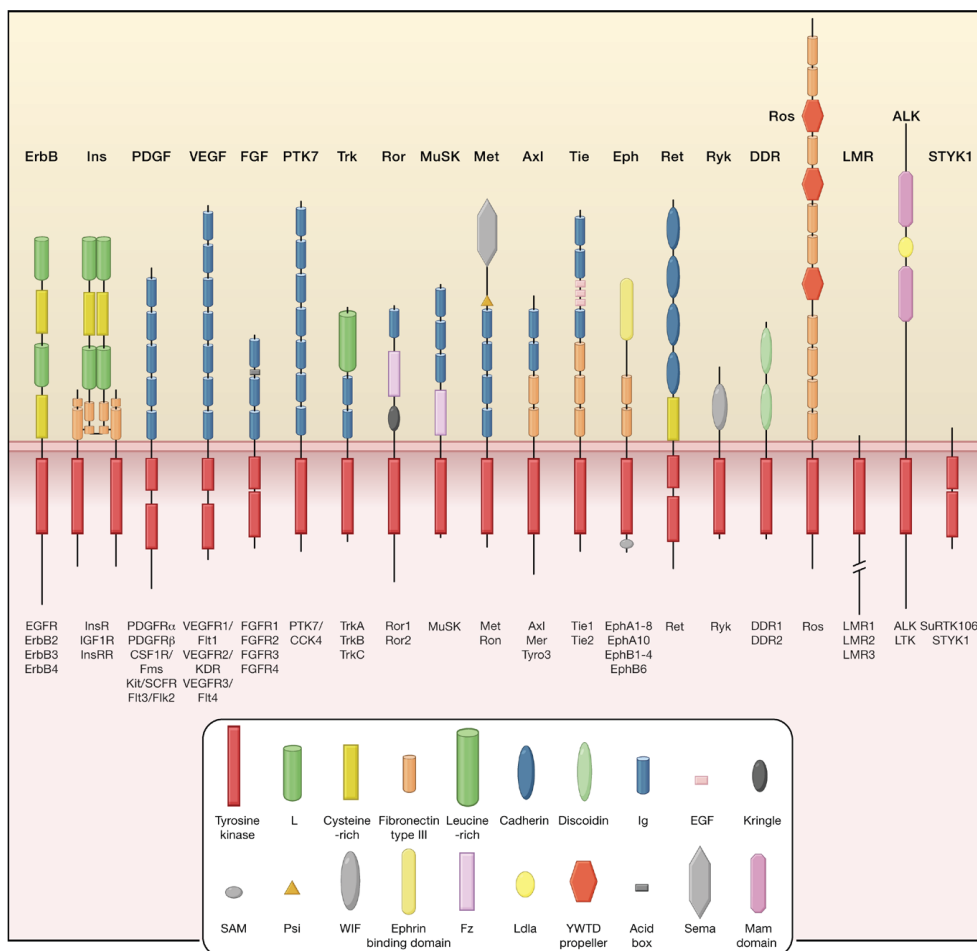


Obrázek 9: Babygram plodu zobrazující makrocefalii, krátké rovné končetiny a plochý hrudník (Jagun, a další, 2020).

3.2 Patofyziologie a biochemická role FGFR3

3.2.1 Receptorové tyrozinkinázy

Tyrozinkinázové receptory neboli receptorové tyrozinkinázy (RTK, receptor tyrosine kinase) je označení pro skupinu receptorů umístěných na vnějším povrchu buňky. Většina z jejich zástupců hraje klíčovou roli v regulaci důležitých buněčných procesů, jako je proliferace a diferenciaci, přežívání buňky a její metabolismus, buněčná migrace, kontrola buněčného cyklu a apoptóza, pomocí intracelulárních signálních drah. U člověka je dosud známých 58 druhů RTK, které se řadí do 20 podskupin, které jsou naznačeny na obrázku 10. Všechny RTK mají podobnou molekulární strukturu, s doménami vázajícími ligandy v extracelulární části, jediným transmembránovým helixem a s cytoplazmatickou částí, která obsahuje doménu s proteinovou tyrozinkinázou a oblasti s terminálním uhlíkem a juxtamembránové regulační oblasti (Lemmon, a další, 2010; Hartl, a další, 2023; Neben, a další, 2019).



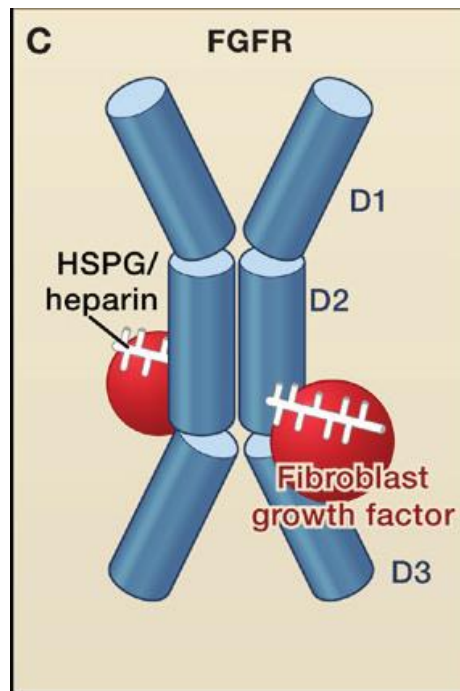
Obrázek 10: Druhy tyrosinkinázových receptorů včetně jejich struktury (Lemmon, a další, 2010).

Různé druhy RTK mohou aktivovat stejné intracelulární signální dráhy, ale buněčná odpověď na ně může být odlišná. Důležitost jejich regulační funkce je patrná z toho, že genetické změny nebo abnormality ovlivňující jejich aktivitu, množství, distribuci v buňce a regulaci, a mohou vést k různým formám rakoviny, k diabetu, zánětům, různým kostním poruchám, arterioskleróze nebo angiogenezi. Proto je v dnešní době vyvinuta celá generace léčiv blokujících nebo tlumících aktivitu RTK (Lemmon, a další, 2010; Hartl, a další, 2023).

3.2.1.1 Ligandy indukovaná dimerizace

V extracelulární oblasti RTK a cytokinových receptorů dochází k mechanismu zvaném ligandy indukovaná dimerizace, kdy bivalentní ligand spontánně interaguje se dvěma molekulami receptorů a spojuje je, čímž se vytvoří komplex – dimer. To způsobí zároveň aktivaci extracelulární oblasti receptoru. Jak je vidět na obrázku 11, extracelulární ligand-vázající doména receptoru FGFR se skládá ze dvou molekul receptoru fibroblastového růstového faktoru, které jsou v kontaktu v místě domény D2, strukturně podobné imunoglobulinu (Ig-like doména). Přídavná molekula heparinu nebo heparansulfátu ve formě

proteoglykanu (HSPG – bílé struktury na obrázku) jsou také v kontaktu s touto doménou. Navíc každá molekula fibroblastového růstového faktoru navazuje na Ig-like doménu D2 nebo D3 obou FGFR molekul (Lemmon, a další, 2010).



Obrázek 11: Oblast extracelulární ligand-vázající domény u FGFR (upraveno dle Lemmon, a další, 2010).

3.2.1.2 Aktivace a autoinhibice intracelulární tyrozinkinázové domény

Heparin a heparan-sulfát-proteoglykany fungují jako obligatorní kofaktory, jejichž navázání je nutné pro aktivaci tyrozinkinázových receptorů. Vysoká afinita fibroblastových růstových faktorů (FGF) k molekulám podobným heparinu v extracelulární matrix a na buněčném povrchu může omezovat difúzi a uvolňování FGF do mezibuněčných prostor. Proto mohou FGF uplatňovat své účinky blízko místa, kde se produkují, což dělá ze vzorců exprese v prostoru a čase důležitý biologický regulační mechanismus (Lemmon, a další, 2010; Chellaiah, a další, 1994).

FGFR v procesu aktivace a autoinhibice využívá podobný mechanismus jako inzulínové receptory. V aktivační smyčce tyrozinkinázové domény (TKD) inzulínového receptoru je klíčový tyrosin, který vyčnívá do aktivního místa, jako by byl připraven k autofosforylaci vlastní kinázovou doménou. Tato interakce stabilizuje konfiguraci aktivační smyčky, která kvůli tomu uzavírá aktivní místo a blokuje přístup pro adenosintrifosfát (ATP) a proteinové substráty. Tím je inzulínový receptor autoinhibován *cis* uspořádáním svou vlastní aktivační smyčkou. Pro aktivaci je nutná fosforylace jedné TKD z dimeru

pomocí jeho souseda, a tato *trans*-fosforylace naruší *cis*-autoinhibiční interakce. V případě FGFR jde o podobný princip s tím rozdílem, že jeho aktivační smyčka neblokuje místo pro navázání substrátu přímo, ale podílí se na souboru intramolekulárních vazeb pro stabilizaci inaktivní konformace kinázy, kdy je blokován přístup jen pro proteiny a ne pro ATP. Po dimerizaci proběhne *trans*-fosforylace tyrozinu v aktivační smyčce a ta naruší *cis*-autoinhibující konfiguraci, díky čemuž přejde aktivační smyčka a α -uhlík helixu do charakteristické aktivované konfigurace. Výsledné fosfotyroziny fungují jako specifická místa pro soustavu následných signálních molekul, které jsou přijímány receptorem a aktivovány jako odpověď na stimulaci růstovým faktorem (Lemmon, a další, 2010).

Receptory FGF jsou aktivovány navázáním FGF ligandů, což zahrnuje typicky dříve zmíněnou dimerizaci receptorů. FGFR jsou schopné reagovat i s více ligandy FGF najednou, což indikuje různé stupně jejich aktivace, a to přidává na komplexnosti signalizace FGFR. Jakmile však dojde k aktivaci FGFR, musí být signální dráha následně zase utlumená. Jeden z běžných mechanismů tohoto druhu negativní regulace je endocytóza, pomocí které se odstraní receptor z plazmatické membrány. Ve většině případů je jejich vyřazení z funkce dočasné a tyto receptory mohou být „recyklovány“ a znovu zakotveny do povrchu membrány buňky. Druhou alternativou je jejich úplná eliminace pomocí degradace v lyzozomech (Hartl, a další, 2023).

3.2.2 Izoformy FGFR3 a jejich ligandy

FGFR3 je receptorová tyrozinkináza patřící do rodiny receptorů FGF (fibroblastového růstového faktoru), u kterých je známý jejich negativní regulační účinek na růst kostí do délky. Receptory fibroblastových růstových faktorů jsou podtřída receptorových tyrozinkináz, do které spadají 4 zástupci, kteří jsou z evolučního hlediska velmi dobře zachováni napříč spektrem mnohobuněčných organismů (Lemmon, a další, 2010; Hartl, a další, 2023).

Při pokusu na myších se ukázalo, že jedinci s nefunkčním FGFR3 měli delší kosti, a podle toho také víme, že u lidí většina mutací aktivace zárodečných linií vede k nanismu. Fibroblastové růstové faktory regulují růst a diferenciaci buněk pomocí spletité sítě signálních drah. Rozmanité účinky FGF jsou určeny různými kombinacemi ligandů a transmembránových FGF receptorů, přičemž známe devět ligandů, které mohou interagovat se 4 druhy tyrozinkinázových FGF receptorů, kdy se vytvoří vždy pár receptor-ligand. Nejvíce vyhraněná forma je v tomto FGFR3, konkrétně FGFR3 IIIb, která váže jedině kyselý

FGF (aFGF/FGF-1). Signální dráhy se zapojením FGFR3 mohou vést k apoptóze chondrocytů nebo k proliferaci rakovinných buněk, ale není dopodrobna známo, jakým způsobem. Některé z těchto aktivujících mutací jsou spojeny s rakovinou, jako např. mnohočetný myelom, cervikální karcinom nebo karcinom močového měchýře (Chellaiah, a další, 1994; L'Hôte, a další, 2005).

FGFR3 může být exprimován jako jedna ze dvou sestřihových izoform (IIIb nebo IIIc), ale není žádná zjevná souvislost mezi specifickými odpověďmi buňky, které spíše souvisí s typem této buňky nebo jejím stupněm diferenciaci. Byla přitom pozorována různá aktivace STAT proteinů (z anglického Signal Transducer and Activator of Transcription), v závislosti na typu buňky. Fosforylace STAT1 spouští inhibici proliferace chondrocytů, zatímco aktivace dráhy kináz regulovaných extracelulárním signálem (extracellular signal-regulated kinases, ERK) způsobuje inhibici diferenciaci chondrocytů a proliferace B-buněk (u mnohočetného myelomu). V dnešní době představuje právě inhibice ERK dráhy u achondroplastických myší naději na vytvoření léků na nanismus. Role FGFR3 u epiteliálních karcinomů (močového měchýře a děložního čípku) není přesně známa, nicméně část této buněčné specifity může vzniknout kvůli modulaci signálu křížením s dalšími signálními drahami. Hlubší pochopení schopnosti FGFR3 vybudit různé odezvy v závislosti na typu buňky a buněčném kontextu by mohlo být cestou k nalezení léčby jak skeletálních dysplázií, tak rakoviny (L'Hôte, a další, 2005; Pan, a další, 2022).

Obě FGFR3 izoformy IIIb i IIIc jsou aktivovány pomocí FGF1 a FGF9. FGF9 je mnohem slabší ligand pro IIIb než pro IIIc a také je slabší než FGF1. Navíc se na FGFR3 IIIc mohou vázat také FGF 2, 4, 6 a 8. Nedávno byl jako potenciální ligand určen také FGF18. Byla provedena studie, kde se ukázalo, že myši s chybějícím FGF18 nebo FGFR3 vykazovaly velmi podobné symptomy, které při chybějícím FGF18 byly závažnější (zřejmě kvůli jeho funkci i pro receptory FGFR1 a FGFR2). V roce 2003 bylo již známo 23 ligandů pro FGFR3 a číslo zřejmě dál poroste s přibývajícím výzkumy (L'Hôte, a další, 2005; Ascione, a další, 2023).

3.2.3 Exprese FGFR3 ve tkáních

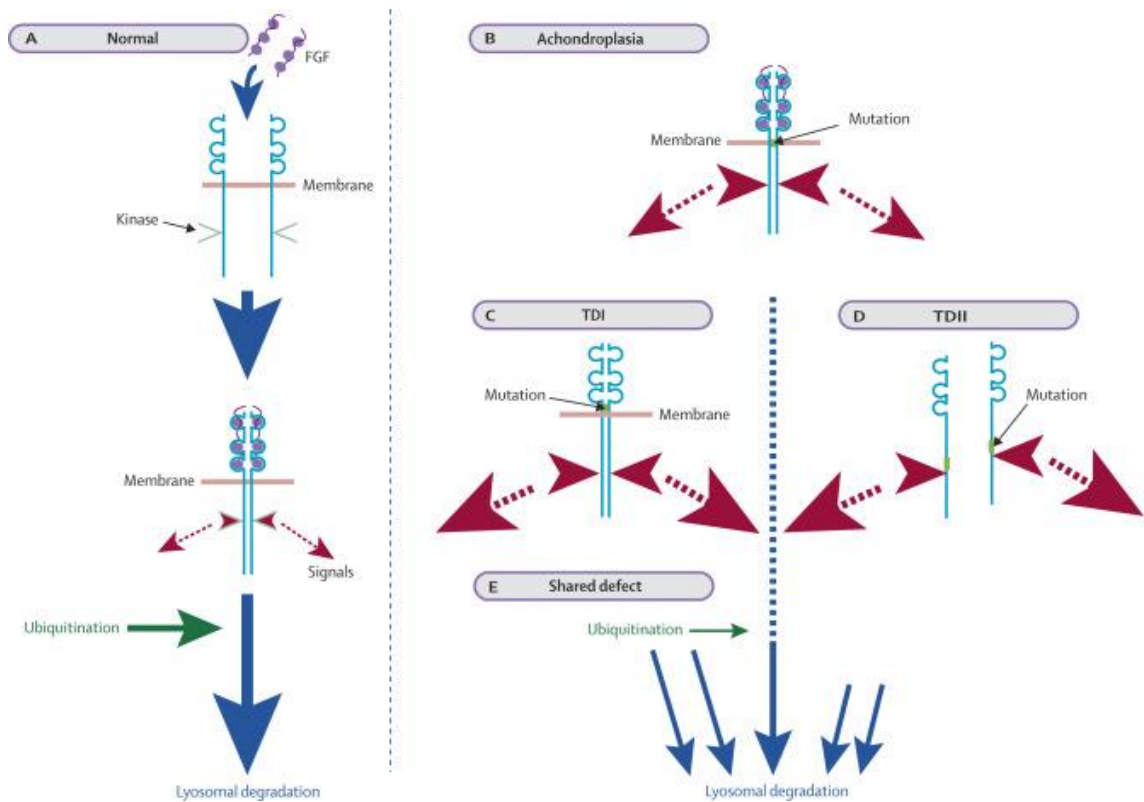
FGFR3 je exprimován převážně v chrupavkách, plicích, ledvinách, míše a také v mozku, kde je přítomen hlavně v gliových buňkách a astrocytech. Studováním tkání byla jeho exprese zjištěna také v gastrointestinálním traktu (např. ve střevech), ve varlatech, v Langerhansových ostrůvkách pankreatu a ve Schwannových buňkách, které jsou součástí

sympatických ganglií. Bylo také popsáno, že exprese jeho izoform je řízena podle tkání, ve kterých k ní dochází, a to tak, že exprese FGFR3 IIIb probíhá v epiteliálních buňkách gastrointestinálního traktu a močového měchýře, zatímco izoforma IIIc se exprimuje v centrálním nervovém systému a v chondrocytech. O důsledcích zvýšené aktivity FGFR3 v těchto tkáních toho však není známo tolik, aby mohly být určeny extraskeletální projevy této mutace (Hartl, a další, 2023; L'Hôte, a další, 2005; Wuechner, a další, 1996; Horton, a další, 2007).

3.2.4 Důsledky mutace na funkci FGFR3

Ze studií je vyvozeno několik mechanismů, které vysvětlují, proč mutace FGFR3 vede ke zvýšení projevu jeho signálů. Za normálního stavu (obrázek 12-A) je po dimerizaci receptoru FGFR3 aktivována kináza a zahájena propagace jeho dalších signálů. Aktivovaný receptor je označen ubikvitinem jako určený k odbourání a následně degradován v lyzozomu, takže je produkce signálu ukončena téměř ihned po aktivaci receptoru. Jeden z mechanismů působení konkrétní mutace pro achondroplázii předpokládá, že tato mutace způsobí větší stabilizaci FGFR3 dimerů po jejich ligandy-indukované dimerizaci, a to v místě transmembránové domény receptoru, jak je znázorněno na obrázku 12-B, což prodlouží dobu vysílání signálů (Horton, a další, 2007).

Jiný navržený mechanismus zahrnuje možnost zvýšené aktivity vnitřní receptorové tyrozinkinázy, která interferuje s biosyntézou a transportem receptoru na povrch buňky. Další možností může být zpožděná konverze aktivovaných receptorů, která vede k celkovému nárůstu výstupních signálů. Závěr jedné ze studií byl takový, že mutace provázející achondroplázii zpomaluje internalizaci receptoru z buněčné membrány, čímž se prodlužuje působení jeho signalizace. V jiné studii byl jako další popsán možný defekt ubikvitinace receptoru, čímž se zpozdí přenos zmutovaných FGFR3 do lyzozomů k degradaci (Horton, a další, 2007).



Obrázek 12: Pravděpodobný mechanismus působení mutace na funkci FGFR3 (Horton, a další, 2007).

3.2.5 Vliv mutace FGFR3 na proliferaci a diferenciaci chondrocytů

FGFR3 je jeden z mnoha přirozených regulátorů růstu kostí do délky. Fyziologicky funguje jako inhibitor, který utlumuje proliferaci a konečnou diferenciaci chondrocytů v růstových ploténkách, nicméně při achondroplázii je tato funkce ještě umocněna (Horton, a další, 2007; Bodensteiner, 2019).

Mutace spojené s achondroplázií způsobují zvýšenou funkci FGFR3, která vede k charakteristickému fenotypu postiženého jedince, a proto se nazývají aktivující mutace. Důsledky jejich působení závisí na typu buněk, kde se projeví. Účinek modulujících signálů z FGFR3 na proliferaci chondrocytů je pravděpodobně jiný během prenatálního a postnatálního období, kdy je proliferace umocněna nebo utlumena podle fáze vývoje plodu. Podle výzkumů prováděných na laboratorních myších hraje FGFR3 stěžejní roli v signalizaci procesu růstu kostí, který zahrnuje proliferaci a hypertrofii buněk v růstových ploténkách rostoucích dlouhých kostí, po kterých následuje konečná fáze diferenciaci, spojená se syntézou kolagenu typu X, apoptózou a kalcifikací matrix. Myši nesoucí aktivující mutace FGFR3 vykazovaly fenotyp podobný chondrodysplázii u člověka, jelikož měly sníženou proliferaci chondrocytů a menší zónu hypertrofie růstových plotének. Zároveň se u těchto myší ale objevil i nečekaný projev mutace – nadměrný růst chrupavkovitých tkání,

jako jsou u žeber, průdušnice a nosní přepážky. To poukazuje na odlišný efekt signálních drah s účastí FGFR3 na hyalinní chrupavky, které nemusí projít osifikací. Aktivace FGFR3 podporuje mitózu v těchto nechondrocytárních typech buněk (L'Hôte, a další, 2005; Horton, a další, 2007).

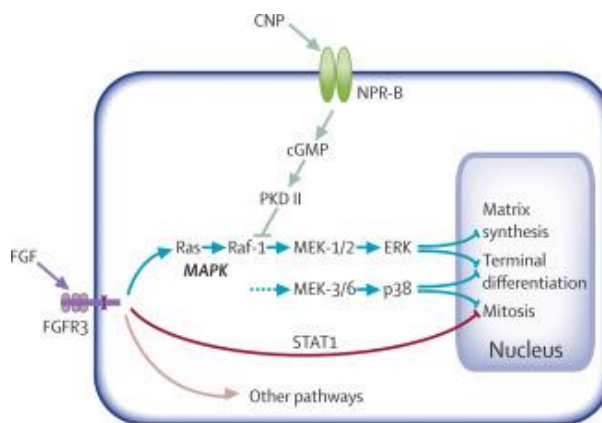
Podle výsledků jiných studií může být další efekt FGFR3 signalizace také modifikace adheze buněk. V případě exprese G380R mutace u FGFR3 v chondrocytární buněčné linii CFK2 může dojít ke změně exprese integrinů, což by mohlo naznačovat nepřímou spojitost s rolí FGFR3 v indukci apoptózy u chondrocytů (L'Hôte, a další, 2005).

FGFR3 je také důležitý pro mineralizaci kostí pomocí osteoblastů v období po narození. Důkaz toho je ten, že u myši FGFR3^{-/-} (tj. s chybějícím FGFR3) se objevila osteopenie, kdy docházelo k úbytku kostní tkáně, a zároveň došlo k výskytu zvýšeného počtu osteoblastů neschopných řádné mineralizace, i přes přítomnost markerů pro diferenciaci osteoblastů (L'Hôte, a další, 2005).

U některých případech myši s achondroplázií nebo lidí s thanatoforickou dysplázií byla objevena abnormální vaskularizace růstových plotének, v závislosti na závažnosti onemocnění. FGFR3^{-/-} myši vykazovaly menší regulaci hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, což je angiogenetický faktor produkovaný hypertrofovanými chondrocyty nutný pro jejich apoptózu. Toto vyústění v angiogenezi může být další z faktorů pro vývoj rakoviny spojené s mutacemi FGFR3 (L'Hôte, a další, 2005).

3.2.6 Role FGFR3 v signálních drahách

Pomocí indukování nebo potlačení exprese konkrétních cílových genů ovlivňují signály receptoru FGFR3 mnoho buněčných procesů. Dnes známe čtyři hlavní signální dráhy, a to STAT1 (z anglického *signal transducer and activator of transcription 1*), MAPK (mitogenem aktivovaná proteinkináza; *mitogen activated protein kinase*), PLC γ (anglická zkratka pro fosfolipázu C γ) a PI3K-AKT (*phosphatidylinositol phosphate-3-kinase-serine/threonine kinase*; proteinkináza B) (Horton, a další, 2007; Ascione, a další, 2023). Z nich jsou nejdůležitější první dvě zmíněné dráhy, které vidíme na obrázku 13, jelikož nejvíce ovlivňují inhibici proliferace a diferenciaci fibroblastů.



Obrázek 13: Nejdůležitější signální dráhy s účastí FGFR3 pro chondrocyty růstových plotének (Horton, a další, 2007).

Signály z FGFR3 šířené pomocí drah STAT1, MAPK-ERK a dalších inhibují proliferaci chondrocytů, post-mitotickou syntézu matrix a diferenciaci, resp. hypertrofii chondrocytů. Jiné signální dráhy ovlivňují sílu těchto FGFR signálů. Nejlépe popsaná dráha zahrnuje natriuretický peptid typu C (CNP), který indukuje vazorelaxaci a reguluje růst kostí prostřednictvím svého receptoru, NPR-B (receptor B natriuretického peptidu). CNP i NPR-B se exprimují v proliferativní a prehypertrofické zóně růstových plotének, takže mají autokrinní či parakrinní působení na tuto regulaci. CNP spouští intracelulární hromadění cyklického guanozinmonofosfátu, který je dalším členem této signální dráhy (Horton, a další, 2007; Schulz, 2005; Fafílek, a další, 2022).

3.3 Rizikové faktory vzniku mutace FGFR3

Jelikož většina dětí narozených s achondroplázií nebo další skeletální dysplázií se narodí zdravým rodičům bez mutace FGFR3, existuje mnoho studií zaměřených na hledání okolností vzniku této nemoci *de novo*. Jako nejčastější rizikový faktor se ukazuje pokročilý věk otce, a to hlavně po přesáhnutí hranice 35 let. To pravděpodobně znamená, že jsou tyto mutace náchylnější ke vzniku během spermatogeneze, ale ne v průběhu oogeneze, i když není známo, proč se tak děje. Podle nedávných pozorování se však ukázalo, že spermie nesoucí mutantní alelu FGFR3 má určitou výhodu nad normální zdravou spermií. To přispívá k hypotéze o větším riziku u starších otců, kteří mohou mít vyšší počet premeiotických buněk nesoucích mutaci, avšak existuje i studie zabývající se touto korelací, kdy byly testovány desítky vzorků od mužů z různých věkových kategorií, a ta nepřinesla uspokojivé výsledky potvrzující výše uvedené riziko. Podle jiné studie však nárůst incidence v porovnání s věkem otců téměř opisoval exponenciální křivku (Horton, a další, 2007; Wilkin, a další, 1998; Tiemann-Boege, a další, 2002; Orioli, a další, 1995).

4 KLINICKÝ OBRAZ ACHONDROPLÁZIE

Většina klinických znaků achondroplázie je přímo nebo nepřímo způsobena zvýšenou signalizací FGFR3 na endochondrální růst kostí. Tyto projevy jsou natolik zřetelné, že jsou snadno identifikovatelné už při porodu dítěte i během jeho pozdějšího vývoje a určení diagnózy nebývá složité. Přesto asi 20 % postižených jedinců není diagnostikováno hned po porodu. Nicméně díky zařazení ultrazvuku do rutinních prenatálních vyšetření je mnoho postižených plodů objeveno během třetího trimestru těhotenství, což umožňuje rodinám připravit se na narození postiženého dítěte. Existuje také možnost testování DNA, které je snadné a komerčně dostupné (Horton, a další, 2007; Bodensteiner, 2019).

Neurologické příznaky u dětí i dospělých jsou výsledkem omezeného růstu lebky, způsobujícího kompresi některé nervové tkáně, a pediklů obratlů, které jsou v tomto důsledku kratší, jak je vidět na obrázku 14. Shlukování zubů je způsobeno redukcí růstu střední části obličeje (také viditelné na obrázku 14), a typické vracející se infekce středního ucha mají za důsledek až ztrátu sluchu. Většina těchto manifestací se objeví již během vývoje dítěte, o dalších projevech poruchy genu pro FGFR3 v období dospělosti je toho známo méně (Horton, a další, 2007; Bodensteiner, 2019).



Obrázek 14: Snímky hlavy kojence postiženého achondroplázií. Nalevo je obrázek z MRI zobrazující hlavu kojence, napravo radiografický snímek lebky s makrocefálií, kde jsou také vidět zmenšená těla obratlů (Bodensteiner, 2019).

Mezi charakteristické rysy achondroplázie patří nanismus a s tím spojený disproporcionální růst, kdy je dlouhý, úzký trup a krátké končetiny, zvláště jejich proximální části. Hlava je větší s výrazným frontálním bossingem (výrazným čelem a nadočnicovými oblouky), naopak střední obličejová část je hypoplastická, což doprovází kratší Eustachova

trubice, kratší hltan a menší prostory pro krční a nosní mandle. Tyto komplikace musí být léčeny kvůli riziku ztráty sluchu, ke které dochází u téměř 40 % dospělých s achondroplázií. Děti postižené achondroplázií jsou po narození také v ohrožení neurologických komplikací, které si mohou vyžádat zásah klinických lékařů. Nejzávažnější komplikace jsou způsobeny stenózou (zúžením) kraniocervikálního spojení a *foramen magnum* (velkého týlního otvoru), a dále stenózou a zhoršeným vývojem zadní jámy lebeční. Změna rozměrů těchto částí lebky může časem nebo vlivem poranění krku vést ke kompresi dřeně mozku a horní částí míchy, což způsobí vážné poruchy jejich funkcí. Může docházet k hydrocefalu kvůli zvýšenému žilnímu tlaku. U dětí je obvyklý zánět středního ucha, který může přejít do chronicity. Kvůli hypoplázii středové části obličeje může docházet ke zpožděnému rozvoji řeči a problémům s artikulací, a také ke komplikacím ohledně ústní dutiny a čelistí, které vyžadují zákroky kvůli rozšíření horní čelisti nebo snížení počtu zubů v dolní čelisti pro rovný chrup (Horton, a další, 2007; Bodensteiner, 2019; (Hoover-Fong, a další, 2021; Dardenne, a další, 2023).

Mezi další komplikace patří kardiorespirační a spánková dysfunkce, včetně chrápání a apnoe vyskytující se při spánku i během dne, které se odvíjí od komprese míchy a později také zúžení dýchacích cest. To může mít za následek až rozvoj gastroezofageálního refluxu, obstrukční spánkové apnoe nebo *cor pulmonale* (Horton, a další, 2007). Studie z roku 1984 se zabývá případy 13 dětí postižených achondroplázií, u kterých došlo k náhlému nebo nevysvětlitelnému úmrtí, které vedlo k určení diagnózy jako syndrom náhlého úmrtí kojence. Jejich výzkum však po přezkoumání za příčinu úmrtí označil apnoe nebo chronickou kompresi mozku kmene či míchy spojenou s onemocněním achondroplázie, a z toho vyvodili určité zvýšené riziko u postižených dětí ve věku mezi prvním měsícem až jedním rokem života (Pauli, a další, 1984).

Často se objevuje hyperextenzibilita kloubů, hlavně v kolenou a zápěstí, ale ne jejich úplná extenze nebo rotace. Dlaně jsou krátké a široké, při narození s prsty do tvaru trojzubce. U novorozenců a dětí do čtyř měsíců věku se rozvíjí thorakolumbární *gibbus*, což je latinský název pro hrb. Dalším možným postižením páteře je skolióza či kyfoskolióza. Páneve je zmenšená oproti hrudníku a žebrům. V dospělosti je kromě již zmíněných nejčastější komplikace chronická bolest zad a dolních končetin (Horton, a další, 2007; Bodensteiner, 2019; Pfeiffer, a další, 2021; Kiernan, 2021).

Z dosud neznámých důvodů mají pacienti s achondroplázií větší sklon ke vzniku obezity kvůli metabolickým komplikacím. V těchto případech je třeba včas započít s úpravou stravy, kterou je třeba dodržovat celoživotně; v opačném případě vzrůstá riziko úmrtí z důvodu kardiovaskulárního onemocnění (Horton, a další, 2007; Pfeiffer, a další, 2021; Fredwall, a další, 2021).

Na následujících snímcích (viz obr. 15) je zobrazen typický fenotyp pro achondroplázií u postiženého dítěte v různém věku. Vlevo nahoře vidíme kojence se zřetelnou makrocefálií, frontálním bossingem, hypoplázií středu obličeje, zmenšeným hrudníkem, zkrácenými končetinami, nadbytečnými kožními záhyby a extrémně volnými klouby. Na obrázku vlevo dole jsou vidět typické radiografické znaky dítěte postiženého achondroplázií. Dlouhé kosti jsou kratší, a lýtková kost je relativně dlouhá v porovnání s kostí holenní. Kosti kyčelní jsou zaoblené. Na fotce vpravo je chlapec ve třech letech věku. Kožní záhyby již nejsou přítomné a je vidět zlepšení ve volnosti kloubů, ale zkrácení končetin je výraznější a je doprovázeno zakřivením holenních kostí (Horton, a další, 2007).



Obrázek 15: Typický fenotyp achondroplázie u chlapce v různém věku (Horton, a další, 2007).

4.1 Komplikace spojené s reprodukcí

V minulosti bylo rozmnožování lidí postižených achondroplázií omezeno především kvůli předsudkům ve společnosti ohledně jejich disproporcionální a malé postavy. Později, díky rozvoji organizací pro tyto jedince, jako např. Little People of America (v překladu Malí lidé Ameriky), výrazně vzrostla jejich šance na nalezení partnera a početí potomků. Plodnost postižených žen bývá normální, ale často se volí porod císařským řezem kvůli užší pánevní oblasti charakteristické pro achondroplázií. Při podezření na postižený plod zdravých rodičů se lékaři přiklání k císařskému řezu z důvodu větší hlavy u dítěte s achondroplázií, která by mohla špatně procházet i normálně širokou pávní nepostižené rodičky. To by mohlo vést až k nitrolebečnímu krvácení a sekundárnímu hydrocefalu u plodu. Při porodu se doporučuje spíše celková anestézie než jen epidurální, kvůli komplikacím spojeným se stenózou páteřního kanálu (Horton, a další, 2007; Brar, a další, 2023).

5 DIAGNOSTIKA ACHONDROPLÁZIE

5.1 Prenatální diagnostika

Od počátku těhotenství může o riziku postižení dítěte achondroplázií napovědět anamnéza, pokud touto nemocí trpí jeden či oba rodiče nebo při vyšším věku rodičů, hlavně otce. Vzhledem k četnosti postižených jedinců v populaci jsou celkem časté svazky dvou lidí z komunity postižených nanismem či podobnou dysplázií nebo poruchou růstu. Vzhledem k autozomálně dominantní dědičnosti je v případě obou postižených rodičů (tedy heterozygotů) riziko vzniku homozygotního potomka 25 %, dále je 50% pravděpodobnost na heterozygota a zbylých 25 % připadá na zdravého recesivního homozygota. Proto tyto páry kladou důraz na prenatální diagnostiku pro vyloučení možnosti zplození (dominantního) homozygota nebo volí adopci, často dítěte s menší tělesnou stavbou (Pauli, 2019; Pauli, 1983; Wang, a další, 2013).

Pro stanovení diagnózy achondroplázie nejsou stanovena žádná formální kritéria, ale díky dobře známým klinickým a radiologickým příznakům se nemoc dá určit s uspokojivou přesností. Proto se sleduje menší tělesný vzrůst, krátké končetiny a rhizomelická disproporce, makrocefálie, hydroplázie středu obličeje, menší hrudník, thorakolumbární kyfóza, lumbární hyperlordóza, omezený pohyb v loktech, kratší prsty a trojzubcová konfigurace dlaně a prstů, hypermobilita v kyčlích a kolenou, zakřivení kostí na nohou a hypotonie. Postižené plody nemusí nést všechny tyto znaky najednou. Pečlivé klinické a radiologické vyšetření však ve většině případů spolehlivě stačí k určení diagnózy. Krom rutinního ultrazvukového vyšetření lze použít počítačovou tomografii (CT, computer tomography), kde lépe vidíme anatomické změny plodu, včetně těch, které je nemožné zachytit pomocí ultrazvuku. V Evropě se prenatální CT zatím příliš nevyužívá kvůli obavám z působení radiace na plod, ačkoli je její dávka relativně malá, okolo 4,8 mSv. Součástí rutiny se CT stala ve Francii a Belgii, spolu s některými klinikami v USA (Pauli, 2019; Cormier-Daire, a další, 2022; Hoover-Fong, a další, 2020).

Podezření na achondroplázií se může vznést nejdříve ve 22. týdnu těhotenství, ale špatně se detekuje před 26. týdnem. To často vede ke zpožděné prenatální diagnóze, až ve třetím trimestru těhotenství. V případě nejasností během prvního trimestru, při větším riziku onemocnění kvůli postižení rodičů nebo zjištěné achondroplázií u předešlého sourozence, se může přistoupit k molekulárnímu genetickému vyšetření, kde se sleduje konkrétní mutace párů bází u FGFR3, jelikož 98–99 % pacientů s achondroplázií nese mutaci

c.1138G>A a 1 % má genovou změnu c.1138G>C. Tyto testy bývají komerčně dostupné ve velkém počtu laboratoří. Od 12. týdne je možné testování ze vzorku choriových klků, anebo od 16. týdne lze provést amniocentézu (odběr plodové vody) (Leiva-Gea, a další, 2022; Pauli, 2019).

V současné době se v rámci prenatalní diagnostiky achondroplázie testují neinvazivní metody, které by měly zachytit patologické formy FGFR3 ve fetální DNA extrahované z krve matky, která sama nemocí postižená není. Šlo by o alternativu k amniocentéze, která je společně s ultrazvukovým vyšetřením bezpečná, efektivní a nenákladná metoda pro určení diagnózy achondroplázie. Jednou z novějších metod je analýza HRM (high resolution melting – vysokorozlišovací analýza křivek tání), což je rychlá a levná metoda molekulární detekce pro hledání genetických mutací. Další z možných metod je RFLP-PCR (restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction), která využívá polymorfismus délky restrikčních fragmentů, ale přináší horší výsledky než HRM analýza. V čínské populaci je jednou z obvyklých diagnostických metod denaturující HPLC, která se ukázala jako rychlejší, jednodušší a citlivější metoda v porovnání se sekvenční analýzou nebo analýzou digesce restrikčními enzymy. Často se ale pro přesnější určení diagnózy používá kombinace více z těchto analýz (Leiva-Gea, a další, 2022; Wang, a další, 2013).

5.2 Postnatální diagnostika

Po narození dítěte jsou hlavní indikátory k určení diagnózy kratší délka novorozence, makrocefálie, frontální bossing a deprese středové části obličeje, krátké prsty rukou, menší hrudník a relativní hypotonie. Typické radiologické znaky jsou téměř totožné s těmi prenatalními, jako např. zkrácení dlouhých kostí, abnormální pánev s hranatými kyčelními křídly; mírné zploštění, zmenšení a dorzální vroubkování těl obratlů; a zmenšování vzdálenosti mezi pedikly od horní ke spodní části bederní páteře. Pro potvrzení diagnózy lze i v době po narození dítěte přistoupit ke genetické analýze (Cormier-Daire, a další, 2022).

V roce 2022 bylo vydán seznam 136 doporučení pro diagnostiku, management a péči o pacienty postižené achondroplázií, který obsahuje příznaky a komplikace, které je nutné sledovat, dále metody pro jejich odhalení a diagnostiku, a také zákroky a terapeutické metody pro jejich nápravu či zmírnění, mezi které patří např. fyzioterapie a terapie u psychologa nebo zdravotnické pomůcky, včetně podpory dýchacích přístrojů (Johnston, 2023).

6 TERAPIE ACHONDROPLÁZIE

6.1 Hormonální terapie a léčiva

6.1.1 Růstový hormon

Dnes existuje již mnoho způsobů, jak léčit achondroplázií. V západních zemích je nejrozšířenější léčba růstovým hormonem (rekombinantním somatotropinem), která zmírňuje komplikace způsobené klinickými příznaky achondroplázie, podávaná ve formě injekcí aplikovaných denně po dobu i několika let. Díky této terapii někteří pacienti vyrostou do výšky; záleží na individuální reakci jedince na léčbu; ale je malá šance na dosažení tělesné výšky normálního zdravého člověka, jedná se spíše o několik centimetrů (průměrně ± 3 cm). Limitující aspekt této terapie je její vysoká cena a také zjištění, že ztrácí na efektivitě u pacientů s deformitami spodních končetin či páteře. Po dlouhou dobu se názory na hormonální terapii rozcházely, ale jedna z novějších studií, zkoumající vliv terapie trvající pět let, ukázala, že růstový hormon způsobil zvýšení tělesné výšky bez vedlejších účinků na tělesnou disproporci (Wrobel, a další, 2021; Wang, a další, 2013; Pauli, 2019).

6.1.2 Léčivo Voxzogo

V současné době jde do popředí především vývoj léčiv cílených na receptor FGFR3, která by blokovala jeho aktivaci a inhibovala jeho intracelulární signální dráhy. Z nich bychom měli vyzdvihnout nedávno objevený analog natriuretického peptidu typu C, který má delší biologický poločas než tento endogenní růstový faktor. Díky navázání na jeho receptor a inhibování konkrétní signální dráhy by měl zvyšovat proliferaci a diferenciaci chondrocytů v oblasti epifýz. V roce 2021 byl Evropskou agenturou pro léčivé přípravky schválen jako lék Voxzogo (s účinnou látkou vosoritid) pro léčbu pacientů s achondroplázií. Jedná se o subkutánní injekce podávané denně, které by měly podpořit růst kostí do délky. Užívat ho mohou pacienti ode dvou let věku v rámci EU nebo od pátého roku života v případě USA, u kterých byla diagnóza potvrzena genetickými metodami, a to po dobu růstu epifýz kostí. Jelikož se však jedná o nové léčivo, stále se provádějí klinické studie, které mají ukázat možné vedlejší účinky podstoupení této terapie (Leiva-Gea, a další, 2022; BioMarin, 2023; Poskanzer, a další, 2023; Savarirayan, a další, 2021; Semler, a další, 2023; Pimenta, a další, 2023).

6.1.3 Další potenciální léčiva

Jiný analog natriuretického peptidu C eventuálně použitelný pro léčbu se nazývá TransCon CNP. Ten má mírně pozměněnou molekulovou strukturu oproti vosoritidu, která zvyšuje jeho rezistenci vůči endopeptidázám a tím zapříčiňuje výrazně delší biologický poločas (15–20 min u vosoritidu vs. 90 hod pro TransCon). Mechanismus účinku a projevy u tkání jsou podobné těm u vosoritidu. Rozdíl je ale v dávkování, jelikož se TransCon CNP podává jen jednou týdně po dobu jednoho roku (Wrobel, a další, 2021).

Mezi další potenciální léčiva na achondroplázii patří Recifercept, který vyvinul Pfizer. Jde o uměle vytvořený rozpustný FGFR3, který kompetitivně váže některé izoformy růstových faktorů z rodiny FGF (konkrétně FGF2, FGF9 a FGF18) a tím omezuje aktivaci nezdravých receptorů vyskytujících se při achondroplázii u chondrocytů. Podle preklinických studií by užívání tohoto léčiva mělo vést k obnovení růstu kostí, zvýšení hustoty kortikálních kostí a nápravě deformací páteře a maturace obratlů. Dalším důsledkem terapie je zvětšení pánve, díky kterému nemusí být nutné uchýlit se k císařskému řezu u porodu postižených žen. Při brzkém zavedení může mít terapie pozitivní účinek na atypickou viscerální obezitu způsobenou achondroplázií. Recifercept je tedy pravděpodobně schopen v určité míře zvrátit molekulární mechanismy zodpovědné za fenotyp dětí s achondroplázií (Gonçalves, a další, 2020; Wrobel, a další, 2021).

Vofatamab je název lidské monoklonální protilátky vázající se na externí doménu receptoru FGFR3, čímž zabraňuje ligandům v navázání k fibroblastovým růstovým faktorům, blokuje interakci receptorů s kofaktory a tím inhibuje dimerizaci receptorů. Proto byl nedávno navržen pro potenciální využití v terapii achondroplázie, ale zatím nebyly zahájeny žádné klinické studie. Do této doby je vyráběna generace FGFR3 protilátek pro léčbu rakoviny močového měchýře, u těch případů, kdy jde o FGFR3-dependentní nádory (Wrobel, a další, 2021; Legeai-Mallet, a další, 2020).

Meklizin je antihistaminové léčivo běžně používané na prevenci mořské nemoci, u kterého byl zjištěn stimulační účinek na proliferaci u buněk myši postižené chondrosarkomou, které se používají jako modelový příklad chondrogenese. Jeho velkou výhodou je podávání orální cestou a snadná dostupnost léčiva, ale bylo by nutné ho podávat opakovaně a ve fázi růstu dítěte. Do dneška zatím nebyly zahájeny žádné klinické testy (Klag, a další, 2016; Wrobel, a další, 2021; Legeai-Mallet, a další, 2020).

Další běžně užívané léky jsou statiny, což jsou inhibitory HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A) reduktázy. Mají antiaterosklerotické účinky, díky kterým jsou využívány k léčbě hypercholesterolemie. V roce 2015 byly statiny navrženy pro použití v léčbě achondroplázie, jelikož by mohly indukovat degradaci zmutovaných FGFR3, a tím by se vylepšila tvorba chrupavčitých tkání a zvýšil růst dlouhých kostí. O tři roky později se bohužel zjistilo, že statiny nijak nepůsobí na signální dráhy receptorů FGFR, avšak nebyl vyloučen jiný možný pozitivní efekt statinů na chondrocyty, který bude vyžadovat další výzkum (Wrobel, a další, 2021).

Mnoho terapií v onkologii využívá malé molekuly tyrozinkinázových inhibitorů pro potlačení aktivity receptorových tyrozinkináz. Některé z nich jsou selektivní pro FGFR3 více než pro ostatní FGFR, a proto byla provedena studie zkoumající jejich účinek na organismy postižené achondroplázií – první fáze klinického výzkumu u myši byla již ukončena a momentálně probíhají klinické studie ve fázi druhé, která má určit bezpečnost a účinnost léčiva infigratinib na růst a komplikace u dětí do 10 let (Legeai-Mallet, a další, 2020).

6.2 Chirurgické zákroky

Pro zmírnění mnohých komplikací doprovázejících klinické příznaky achondroplázie se indikují různé operace a zákroky, které jsou neúčinnější formou terapie této nemoci. Velmi častá je snaha o zvětšení tělesné výšky, k čemuž lze využít osteotomii (chirurgické prodloužení končetin), která zahrnuje lámání kostí (stehenních, holenních, pažních) a jejich následné postupné protahování během hojení, pomocí ortopedických pomůcek. Tento proces může přidat až 10–30 cm do výšky jedince, samotná metoda je však kontroverzní z důvodu nutnosti opakovaných operací, výskytu infekcí ran a komplikací s okolními tkáněmi, jako jsou nervy nebo cévy (Wang, a další, 2013; Horton, a další, 2007; Hoover-Fong, a další, 2020).

Osteotomie je využívána také pro terapii thorakolumbární kyfózy a lumbární stenózy u pacientů s achondroplázií. Další možností neurochirurgického zákroku pro léčbu spinální stenózy je dekomprese páteřního kanálu, která může i zmírnit příznaky bederní stenózy. Tuto metodu ovšem provází zvýšené riziko neurologického poranění. V dětství bývá nutný podobný zásah chirurgů v případě stenózy *foramen magnum* a kraniocervikálního spojení (Wang, a další, 2013).

Mnoho dětí i dospělých postižených achondroplázií má problémy s opakující se infekcí středního ucha, abnormální Eustachovou trubicí až ztrátu sluchu. Do Eustachovy trubice lze zavést tubici pro vyrovnávání tlaku, infekce by měly být náležitě řešeny medikací nebo může lékař provést myringotomii (proděravění ušního bubínku); při poškození sluchu u dětí je třeba sledovat vývoj řeči. Kvůli zvětšeným uzlinám a dalším komplikacím mají pacienti problém s obstruktivní apnoe, což se dá řešit tonsilektomií (odstraněním krčních mandlí), ale není to vždy jisté řešení tohoto problému; další možností je adenoidektomie, kdy se odstraní nosohltanové mandle (Wang, a další, 2013; Leiva-Gea, a další, 2022).

ZÁVĚR

V mé bakalářské práci jsem se zabývala tématem achondroplázie. V jednotlivých kapitolách jsem popsala poznávání této nemoci v průběhu historie, přiblížila receptor FGFR3 a jeho roli v rozvoji různých poruch včetně achondroplázie, určila klinické příznaky nemoci, způsoby diagnostiky postižených jedinců a na závěr jsem uvedla léčiva používaná v terapii achondroplázie nebo návrhy na možná další léčiva či látky použitelné pro léčbu.

Jak již bylo několikrát zmíněno, jedná se o nejběžnější formu trpaslictví s krátkými končetinami, proto byl dříve její název používán obecně pro jedince s nanismem. Vysoká četnost mutace je způsobena tím, že postižení jedinci mohou vést relativně normální život bez větších komplikací, jejich intelekt nemusí být výrazněji ovlivněn, mohou mít i zdravé potomky, a velkou roli hraje častý výskyt mutací vzniklých *de novo*.

Achondroplázie je genetické onemocnění, které se dědí autozomálně dominantně. Dominantní homozygoti se rodí mrtví nebo zanikají již jako plod, postižení jedinci jsou heterozygoti. Jako lokus pro achondroplázií byl označen úsek chromozomu 4p16.3, přičemž mutace postihuje gen pro receptor fibroblastového růstového faktoru 3. Konkrétně jde o mutaci c.1138G>A nebo vzácněji c.1138G>C. FGFR3 patří mezi tyrozinkinázové receptory a fyziologicky funguje jako inhibitor růstu kostí do délky, mutace receptoru doprovázející achondroplázií však prodlužuje dobu jeho působení na signální dráhy inhibující proliferaci a diferenciaci chondrocytů. Jedna z kapitol této práce je věnována stručnému popisu dalších možných onemocnění vzniklých různými mutacemi genu pro receptor FGFR3.

Další část práce obsahuje výčet klinických příznaků spojených s touto nemocí, z nichž většina vytváří charakteristický fenotyp jedince s achondroplázií. To zahrnuje zejména zvětšenou hlavu s výrazným čelem a disproporcionálně rostlé tělo – kratší končetiny a širší hrudník s užší pánevní oblastí trupu. Následující kapitola se věnuje diagnostice achondroplázie, která se odkazuje hlavně na tyto příznaky, které ve většině případech samotné postačují k určení diagnózy. Také je ale možné provést doplňující molekulárně genetické vyšetření u plodu již během těhotenství.

Závěr práce se zaměřuje na možnosti terapie achondroplázie. V dnešní době je již schválené a používané léčivo Voxzogo, existuje však mnoho dalších návrhů a možností pro léčbu, včetně některých běžně užívaných léčiv, která ale budou vyžadovat další výzkum a testování v rámci klinických studií.

POUŽITÁ LITERATURA

Ablon, Joan. 2022. The nature of stigma and medical conditions. *Epilepsy & Behavior*. Prosinec 2022, Sv. 3, 6, stránky 2-9. DOI: 10.1016/S1525-5050(02)00543-7.

Agochukwu, Nneamaka B., a další. 2012. Epilepsy in Muenke Syndrome: FGFR3-Related Craniosynostosis. *Pediatric Neurology*. 2012, Sv. 47, 5, stránky 355-361. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.07.004.

Ascione, Claudia M., a další. 2023. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treatment Reviews*. 2023, Sv. 115. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102530.

Azam, Fatemeh K., a další. 2023. Trio whole-exome sequencing reveals a novel de novo mutation in COL2A1 gene in an Iranian patient with hypochondroplasia. *Gene Reports*. 2023, Sv. 31. DOI: 10.1016/j.genrep.2023.101754.

Backstrom, Laura. 2012. From the Freak Show to the Living Room: Cultural Representations of Dwarfism and Obesity. *Sociological Forum*. Srpen 2012, Sv. 27, 3, stránky 682-707. DOI: 10.1111/j.1573-7861.2012.01341.x.

Baujat, Geneviève, a další. 2008. Achondroplasia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Březen 2008, stránky 3-18. DOI: 10.1016/j.berh.2007.12.008.

Beránek, Martin. 2016. *Molekulární genetika pro bioanalytiku*. Praha : Karolinum, 2016. ISBN 9788024632247.

BioMarin. 2023. VOXZOGO® (vosoritide) for Injection. *BioMarin*. [Online] 2023. Dostupné z: <https://www.biomin.com/our-treatments/products/voxzogo/>.

Bober, Michael; Bellus, Gary a Nikkel, Sarah. 1999. *Hypochondroplasia*. Seattle : University of Washington, 1999. PMID: 20301650. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1477/>.

Bodensteiner, John B. 2019. Neurological Manifestations of Achondroplasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019, 19. DOI: 10.1007/s11910-019-1008-x.

Bologna, Jean L.; Orlow, Seth J. a Glick, Sharon A. 1994. Lines of Blaschko. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Srpen 1994, stránky 157-190. DOI: 10.1016/S0190-9622(94)70143-1.

Brandling-Bennett, Heather A. a Morel, Kimberly D. 2010. Epidermal Nevi. *Pediatric Clinics of North America*. Říjen 2010, stránky 1177-1198. DOI: 10.1016/j.pcl.2010.07.004.

Brar, Bobby K., a další. 2023. Route of delivery does not impact postnatal surgical morbidity in pregnancies affected by fetal achondroplasia. *Genetics in Medicine*. 2023, Sv. 25, 7. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100845.

Cormier-Daire, Valerie, a další. 2022. Optimising the diagnosis and referral of achondroplasia in Europe: European Achondroplasia Forum best practice recommendations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022, Sv. 17, 293. DOI: 10.1186/s13023-022-02442-2.

Dardenne, Etienne, a další. 2023. Current and emerging therapies for Achondroplasia: The dawn of precision medicine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2023, Sv. 87, 3. DOI: 10.1016/j.bmc.2023.117275.

de Jong, Tim, Mathijssen; Irene M. J. a Hoogeboom, Jeannette A. 2011. Additional Phenotypic Features of Muenke Syndrome in 2 Dutch Families. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2011, Sv. 22, 2, stránky 571-575. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318207b761.

Dorschner, Michael. 2013. Autosomal Inheritance. *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. 2013, stránky 242-243. DOI: 10.1016/B978-0-12-374984-0.00121-2.

Fafílek, Bohumil; Bosakova, Michaela a Krejčí, Pavel. 2022. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2022, Sv. 30, 4. DOI: 10.1016/j.joca.2021.11.017.

Frayer, David; Macciarelli, Roberto a Mussi, Margherita. 1988. A case of chondrodystrophic dwarfism in the Italian late Upper Paleolithic. *American Journal of Physical Anthropology*. 1988, stránky 549-565. DOI: 10.1002/ajpa.1330750412.

Fredwall, Svein O., a další. 2021. Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia. *Genetics in Medicine*. 2021, Sv. 23, 4. DOI: 10.1038/s41436-020-01024-6.

French, Tegan a Savarirayan, Ravi. 2004. Thanatophoric Dysplasia. *GeneReviews*®. 2004. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1366/>.

Gonçalves, Diogo, a další. 2020. In vitro and in vivo characterization of Recifercept, a soluble fibroblast growth factor receptor 3, as treatment for achondroplasia. *PLoS One*. 2020, Sv. 15, 12. DOI: 10.1371/journal.pone.0244368.

Hartl, Ingrid, a další. 2023. Measurement of FGFR3 signaling at the cell membrane via total internal reflection fluorescence microscopy to compare the activation of FGFR3 mutants. *Journal of Biological Chemistry*. 2023. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102832.

Hatina, Jiří a Sykes, Bryan. 1999. *Lékařská genetika: problémy a přístupy*. Praha : Academia, 1999. ISBN 80-200-0700-8.

Ho, Jin H., a další. 2021. An adolescent girl with coexisting ovarian mature cystic teratoma and HAIR-AN syndrome, an extreme subtype of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2021. DOI: 10.1530/EDM-20-0195.

Hollister, David W., a další. 1973. The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1973, stránky 438-444. DOI: 10.1016/S0022-3476(73)80268-9.

Hoover-Fong, Julie, a další. 2020. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*. 2020, Sv. 145, 6. DOI: 10.1542/peds.2020-1010.

Hoover-Fong, Julie, a další. 2021. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*. 2021, Sv. 146. DOI: 10.1016/j.bone.2021.115872.

Horton, William A.; Hall, Judith G. a Hecht, Jacqueline T. 2007. Achondroplasia. *The Lancet*. 2007, Sv. 370, 9582, stránky 162-172. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61090-3.

Chellaiah, Arasu T., a další. 1994. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) 3. Alternative splicing in immunoglobulin-like domain III creates a receptor highly specific for acidic FGF/FGF-1. *Journal of Biological Chemistry*. 1994, Sv. 269, 15, stránky 11620-11627. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)78170-8.

Chen, Eric; Chiaravalloti, Anthony J. a Finch, Justin. 2019. Keratinocytic epidermal nevus with ipsilateral breast hypoplasia. *International Journal of Women's Dermatology*. Červenec 2019, stránky 181-182. DOI: 10.1016/j.ijwd.2018.12.003.

Jagun, Olusoji E., a další. 2020. Thanatophoric dysplasia: a case report. *Pan African Medical Journal*. 2020. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.220.21211.

Johnston, Leanne M. 2023. Appraisal of Clinical Practice Guideline: International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Journal of Physiotherapy*. 2023. DOI: 10.1016/j.jphys.2023.05.006.

Kiernan, Damien. 2021. Lower limb biomechanics during gait in children with Achondroplasia. *Journal of Biomechanics*. 2021, Sv. 119. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2021.110313.

Klag, Kendra A. a Horton, William A. 2016. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *Human Molecular Genetics*. 2016, Sv. 25. DOI: 10.1093/hmg/ddv419.

Legare, Janet M., a další. 1993. *Achondroplasia*. Seattle : University of Washington, 1993. PMID: 20301331. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>.

Legeai-Mallet, Laurence a Savarirayan, Ravi. 2020. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone*. 2020, 141. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115579.

Leiva-Gea, Antonio, a další. 2022. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2022, Sv. 97, 6. DOI: 10.1016/j.anpede.2022.10.004.

Lemmon, Mark A. a Schlessinger, Joseph. 2010. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell*. 2010, Sv. 141, 7, stránky 1117-1134. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.011.

L'Hôte, Corine G. M. a Knowles, Margaret A. 2005. Cell responses to FGFR3 signalling: growth, differentiation and apoptosis. *Experimental Cell Research*. 2005, Sv. 304, 2, stránky 417-431. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.11.012.

McEvoy, Brian a Visscher, Peter. 2009. Genetics of human height. *Economics & Human Biology*. Prosinec 2009, stránky 294-306. DOI: 10.1016/j.ehb.2009.09.005.

MedlinePlus. 2012. Achondroplasia. *National Library of Medicine*. [Online] 2012. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/achondroplasia/>.

MedlinePlus. 2017. Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *National Library of Medicine*. [Online] 2017. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/crouzon-syndrome-with-acanthosis-nigricans/>.

MedlinePlus. 2016. Epidermal nevus. *National Library of Medicine*. [Online] 2016. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/epidermal-nevus/>.

MedlinePlus. 2020. FGFR3 gene: fibroblast growth factor receptor 3. *National Library of Medicine*. [Online] 2020. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/fgfr3/>.

MedlinePlus. 2012. Hypochondroplasia. *National Library of Medicine*. [Online] 2012. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/hypochondroplasia/>.

MedlinePlus. 2013. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *National Library of Medicine*. [Online] 2013. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/lacrimo-auriculo-dento-digital-syndrome/>.

Mortier, Geert, a další. 2019. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 21. Říjen 2019, stránky 2393-2419. DOI: 10.1002/ajmg.a.61366.

Neben, Cynthia L., a další. 2019. Feedback regulation of RTK signaling in development. *Developmental Biology*. 447, 2019, Sv. 1, stránky 71-89. DOI: 10.1016/j.ydbio.2017.10.017.

Okubo, Yukimune, a další. 2017. A patient with Muenke syndrome manifesting migrating neonatal seizures. *Brain and Development*. 2017, Sv. 39, 10, stránky 873-876. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.05.007.

Orioli, Iêda M., a další. 1995. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *American Journal of Medical Genetics*. 1995, Sv. 59, 2, stránky 209-217. DOI: 10.1002/ajmg.1320590218.

Pan, Xiaoli, a další. 2022. Development of small molecule extracellular signal-regulated kinases (ERKs) inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022, Sv. 12, 5, stránky 2171-2192. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.12.022.

Pauli, Richard M. 2019. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019, Sv. 14, 1. DOI: 10.1186/s13023-018-0972-6.

Pauli, Richard M. 1983. Dominance and homozygosity in man. *American Journal of Medical Genetics*. 1983, Sv. 16, 4, stránky 455-458. DOI: 10.1002/ajmg.1320160403.

Pauli, Richard M., a další. 1984. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *The Journal of Pediatrics*. 1984, Sv. 104, 3, stránky 342-348. DOI: 10.1016/S0022-3476(84)81092-6.

Pfeiffer, Kathryn M., a další. 2021. Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics*. 2021, Sv. 185, 1, stránky 33-45. DOI: 10.1002/ajmg.a.61903.

Pimenta, Jeanne, a další. 2023. P338: Objectives and design of the Acorn Study: A non-interventional study evaluating long-term safety in achondroplasia patients treated with vosoritide. *Genetics in Medicine Open*. 2023, Sv. 1, 1. DOI: 10.1016/j.gimo.2023.100366.

Poskanzer, Sheri A., Peña, Loren D. M. a Niu, Zhiyv. 2023. Vosoritide approved for treatment of linear growth in pediatric patients with achondroplasia: A therapeutics bulletin of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine Open*. 2023, Sv. 1, 1. DOI: 10.1016/j.gimo.2023.100771.

Pritchard, Dorian J. a Korf, Bruce R. 2021. *Základy lékařské genetiky*. Galén, 2021. ISBN 978-80-7492-513-9.

Radswiki a Rock, Patrick J. 2021. Platyspondyly. *Radiopaedia*. 2021. DOI: 10.53347/rID-15578.

Rosypal, Stanislav. 2001. *Terminologie molekulární biologie: české odborné termíny, jejich definice a anglické ekvivalenty*. Brno, 2001. ISBN 80-902562-3-6.

Rousseau, Francis, a další. 1994. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*. 1994, 371, stránky 252-254. DOI: 10.1038/371252a0.

Rousseau, Frederic, a další. 1996. Clinical and genetic heterogeneity of hypochondroplasia. *Journal of Medical Genetics*. 1996, Sv. 33, 9, stránky 749-752. DOI: 10.1136/jmg.33.9.749.

Savarirayan, Ravi, a další. 2021. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine*. 2021, Sv. 23, 12, stránky 2443-2447. DOI: 10.1038/s41436-021-01287-7.

Semler, Oliver, a další. 2023. P339: Vosoritide therapy in patients with achondroplasia: Early experience and practical considerations for clinical practice. *Genetics in Medicine Open*. 2023, Sv. 1, 1. DOI: 10.1016/j.gimo.2023.100367.

Schreier, Travis, a další. 2023. P296: A rare combination: Novel presentation of achondroplasia with a complex chromosomal rearrangement. *Genetics in Medicine Open*. 2023, Sv. 1, 1. DOI: 10.1016/j.gimo.2023.100324.

Schulz, Stephanie. 2005. C-type natriuretic peptide and guanylyl cyclase B receptor. *Peptides*. 2005, Sv. 26, 6, stránky 1024-1034. DOI: 10.1016/j.peptides.2004.08.027.

Tavormina, Patricia L., a další. 1999. A Novel Skeletal Dysplasia with Developmental Delay and Acanthosis Nigricans Is Caused by a Lys650Met Mutation in the Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 1999, Sv. 64, 3, stránky 722-731. DOI: 10.1086/302275.

Tiemann-Boege, Irene, a další. 2002. The observed human sperm mutation frequency cannot explain the achondroplasia paternal age effect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002, Sv. 99, 23, stránky 14952-14957. DOI: 10.1073/pnas.232568699.

Vacek, Zdeněk. 2006. *Embryologie: učebnice pro studenty lékařství a oborů všeobecná sestra a porodní asistentka*. Praha : Grada, 2006. ISBN 9788024712673.

Vajo, Zoltan; Francomano, Clair a Wilkin, Douglas. 2000. The Molecular and Genetic Basis of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Disorders: The Achondroplasia Family of Skeletal Dysplasias, Muenke Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans. *Endocrine Reviews*. 2000, stránky 23-39. DOI: 10.1210/edrv.21.1.0387.

Vrba, Milan. 1994. *Genetika pro zdravotní laboranty*. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1994. ISBN 80-7013-184-5.

Wang, Yao, a další. 2013. Advances in research on and diagnosis and treatment of achondroplasia in China. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2013, Sv. 2, 2, stránky 45-50. DOI: 10.5582/irdr.2013.v2.2.45.

Warman, Matthew; Cormier-Daire, Valerie a Hall, Christine. 2011. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 15. Březen 2011, stránky 943-968. DOI: 10.1002/ajmg.a.33909.

Wilkin, Douglas J., a další. 1998. Mutations in Fibroblast Growth-Factor Receptor 3 in Sporadic Cases of Achondroplasia Occur Exclusively on the Paternally Derived Chromosome. *American Journal of Human Genetics*. 1998, Sv. 63, 3, stránky 711-716. DOI: 10.1086/302000.

Wrobel, Wiktoria; Pach, Emilia a Ben-Skowronek, Iwona. 2021. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, Sv. 22, 11. DOI: 10.3390/ijms22115573.

Wuechner, Christiane, a další. 1996. Developmental expression of splicing variants of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) in mouse. *The International Journal of Developmental Biology*. 1996, Sv. 40, 6. DOI: 10.1387/ijdb.9032024.

Zankl, Andreas, a další. 2008. Prenatal and postnatal presentation of severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN) due to the FGFR3 Lys650Met mutation. *American Journal of Human Genetics*. 2008, Sv. 146A, 2, stránky 212-218. DOI: 10.1002/ajmg.a.32085.

Zhu, Hui a Yu, Guang-Yan. 2022. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome with AIRE mutation: A case report. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022, stránky 988-990. DOI: 10.1016/j.jormas.2022.07.014.

Zlotogora, Joël. 2003. Penetrance and expressivity in the molecular age. *Genetics in Medicine*. 2003, stránky 347-352. DOI: 10.1097/01.GIM.0000086478.87623.69.