

## **PARTICIPACION DEL FGF23 EN EL METABOLISMO DEL FOSFATO**

Dra. Verónica Di Loreto

El fosfato inorgánico (P) es un anión esencial y el más abundante de nuestro organismo. El P intracelular es un intermediario del metabolismo, mecanismos de transferencia de energía y otras funciones esenciales, mientras que el P extracelular es necesario para la mineralización de la matriz ósea.

En la mayoría de los mamíferos, el 80-90 % del P corporal se encuentra en el depósito mineral óseo y en los dientes. El resto se distribuye entre los tejidos blandos, principalmente músculo, piel e hígado, y en el líquido extracelular el cual intercambia P con todas las células del organismo (aproximadamente un 0.1%). Los valores del P plasmático reflejan los valores del compartimiento extracelular.

Como otras sustancias inorgánicas esenciales, la disponibilidad de P en general y P plasmático en particular dependen fundamentalmente del balance entre la absorción intestinal y la excreción renal por reabsorción selectiva en los riñones. El fosfato *ingresa* al compartimiento extracelular a partir del intestino, tejidos blandos y hueso. *Egres*a a través de la orina, como resultado de la diferencia entre la filtración glomerular y la reabsorción tubular, por la excreción de fósforo fecal endógeno, por transferencia a los tejidos blandos y al hueso durante su mineralización [1]. El fosfato absorbido por el intestino es eliminado por el riñón, incorporado a las células o depositado en el mineral óseo. La deposición ósea da cuenta de un gran porcentaje del P retenido, principalmente durante el período de crecimiento. Sin embargo, aún en el organismo en crecimiento solo un pequeño porcentaje del P de la dieta es retenido. La mayor parte del P absorbido es excretado en la orina. Así, la homeostasis del P y su concentración plasmática dependen principalmente del mecanismo renal que regula el transporte tubular de P [2]. El riñón es el sitio de regulación fisiológica más importante y controla la excreción de P para balancear su absorción intestinal.

Por consiguiente, la homeostasis del fósforo, en condiciones fisiológicas, depende de la relación que se establece entre la ingesta y excreción de fósforo con el objeto de mantener valores de P plasmático acorde con las necesidades del organismo.

### Absorción intestinal de fosfato:

Aproximadamente un 70% del fosfato es absorbido principalmente en duodeno y yeyuno. Esta absorción intestinal, representa la suma de un componente pasivo no saturable dependiente de la concentración de P (independiente de vitamina D) y un componente activo saturable mediado por una proteína transportadora dependiente de sodio (cotransportador NaPi IIb), proceso estimulado por la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [1]. La hormona paratiroidea (PTH) y dietas bajas en P pueden estimular dicho transporte ejerciendo sus efectos sobre la vitamina D. En condiciones normales, la absorción pasiva puede satisfacer las necesidades de P y la regulación hormonal de la absorción intestinal juega solo un rol menor en la homeostasis del P.

### Reabsorción tubular de fosfato/regulación renal de la homeostasis

Alrededor del 85% de la reabsorción de P se da en el túbulo proximal por un proceso dependiente del sodio. Es la etapa inicial en la reabsorción de P y representa el paso crucial en la homeostasis del mismo. El transporte se realiza por medio de una familia de cotransportadores Na/Pi de los cuales se han identificado tres tipos diferentes: NaPi tipos I, II y III. El NaPi II es el responsable de la reabsorción de la mayor parte del P en el riñón y es estrictamente regulado por PTH y vitamina D. Se identificaron tres isoformas de este transportador: NaPi IIa, IIb y IIc. NaPi IIb se expresa específicamente en intestino delgado. La reabsorción renal fisiológica de P es llevada a cabo por los subtipos IIa y IIc [3]. Los factores que afectan el transporte renal de P lo hacen ejerciendo sus efectos sobre estos sistemas. De esta manera, la mayor parte de las situaciones que resultan en un manejo deteriorado del P renal están relacionadas con alteraciones en la expresión y contenido del cotransportadores.

La concentración de P plasmático debe ser mantenida dentro de un rango estrecho. Como el riñón juega un rol principal en la homeostasis del P, no es sorprendente que existan diferentes factores que regulen el transporte renal de P. Dentro de estos factores podemos diferenciar los hormonales y los no hormonales. Entre los primeros, la PTH fue considerada por años la hormona fosfática por excelencia, pero si se extirpan las glándulas paratiroideas, los valores de Ppl siguen siendo regulados. Otras hormonas que afectan el transporte de P son la vitamina D, insulina, hormona tiroidea, calcitonina, hormona del crecimiento e IGF-I, glucocorticoides, péptido natriurético atrial, péptido relacionado a la hormona paratiroidea, etc. Entre los factores no hormonales que alteran la velocidad de reabsorción, podemos destacar la ingesta dietaria, el ayuno y el estado ácido-base. Varios de dichos factores afectan la expresión y distribución celular del cotransportador Na/Pi en el epitelio del túbulo renal.

Históricamente la homeostasis del fosfato ha sido vista principalmente desde la perspectiva del eje PTH/1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en estrecha relación con la homeostasis del Ca. Sin embargo, en los últimos años, a partir del estudio de varios desórdenes hereditarios del metabolismo del P, se han identificado una nueva clase de moléculas reguladoras de la homeostasis del P llamadas en su conjunto “fosfatoninas” (FGF23, FGF7, MEPE; sFRP4, etc). Entre ellas, el FGF23 (Factor de crecimiento fibroblástico 23) es la que ha recibido mayor atención ya que se observó que es un potente regulador del balance y transporte de P a nivel de hueso, intestino y riñón estableciéndose una conexión directa entre metabolismo óseo y metabolismo renal de P. Este eje hueso-riñón también involucra a la proteína Kloto y regula principalmente la homeostasis del P, del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y la mineralización ósea [3].

### FGF23

El FGF23 es una proteína miembro de una subfamilia de FGFs que son capaces de interactuar con receptores de FGF (FGFR) en presencia de la proteína Kloto y que tienen acciones sistémicas/hormonales

mas que funciones locales/parácrinas más típicas de este tipo de factores de crecimiento [4]. Dentro de los distintos tipos de receptores para FGF23, el FGFR1c sería el principal involucrado.

El FGF23 es producido principalmente por los osteocitos en el hueso y el riñón es su principal blanco fisiológico. Actúa como un factor fosfatúrico y ejerce su efecto reduciendo la reabsorción renal de P al suprimir la expresión de los cotransportadores NaPi IIa y IIc de la membrana del borde en cepillo del túbulo proximal. Además, el FGF23 suprime la expresión de la  $\alpha$ -1-hidroxilasa, reduciendo de esta manera la producción renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y también aumenta la expresión de la 24 hidroxilasa renal que transforma a la vitamina D en un metabolito de menor actividad biológica. De esta manera, el FGF23 no solo decrece el P plasmático por supresión de su reabsorción renal sino también disminuyendo su absorción intestinal al bajar los niveles de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [4].

Un incremento en los niveles de FGF23 causa hipofosfatemia y disminución de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Contrariamente, la deficiencia de FGF23 resulta en hiperfosfatemia y aumento en la producción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

#### Desórdenes del metabolismo del P por incremento de los niveles circulantes de FGF23

A partir del discernimiento de la función e interrelaciones entre FGF23 y Klotho se ha aclarado la patogénesis de distintos disturbios hereditarios y adquiridos del metabolismo del P. Entre ellos se pueden mencionar: ADHR (autosomal dominant hypophosphatemic rickets), ARHR (autosomal recessive hypophosphatemic rickets), XLH (X-linked hypophosphatemia) y TIO (tumor-induced osteomalacia).

Estas enfermedades tienen fenotipos similares: están caracterizadas por hipofosfatemia debida a la pérdida renal de P y niveles inapropiadamente normales de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . También presentan enfermedad ósea: raquitismo/osteomalacia. Todas ellas son causadas por incrementos en los niveles circulantes de FGF23 pero el mecanismo de dicho aumento es distinto en cada caso [5].

En resumen, los estudios realizados en los últimos años han dilucidado el rol esencial del FGF23 como una hormona reguladora del P plasmático y de los niveles de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y su asociación a distintos desórdenes del metabolismo del P. A pesar de esto, quedan aun muchos interrogantes sobre la función y regulación de este factor y su relación con el metabolismo óseo y mineral.

<sup>1</sup> Laurence G. Essen. Homeostasis of phosphate revisited. *Nephron* 77:249-266, 1997.

<sup>2</sup> Takeda E, Taketani Y, Morita K, Tatsumi S, Katai K, Nii T, Yamamoto H, Miyamoto K. Molecular mechanism of mammalian inorganic phosphate homeostasis. *Advan Enzyme Regul* 40:285-302, 2000.

<sup>3</sup> Wagner C. Novel insights into the regulation of systemic phosphate homeostasis and renal phosphate excretion. *J Nephrol* 20:130-134, 2007.

<sup>4</sup> Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *Journal Clin Invest* 118(12):3820-3928, 2008.

<sup>5</sup> Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism-Pivotal role of fibroblast growth factor. *Inter Med* 47:337-343, 2007.