



ACTUALIZACIONES / Reviews

REGULADORES CLÁSICOS Y NOVELES DEL METABOLISMO DEL FOSFATO

Verónica E. Di Loreto*, Mercedes Lombarte, Alfredo Rigalli.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Resumen

El fosfato es la forma principal en que se encuentra el elemento fósforo en el organismo. Participa en procesos como el metabolismo energético, la transducción de señales y el control de actividad enzimática. Es esencial para el desarrollo y la mineralización del esqueleto. Su homeostasis es compleja y está regulada principalmente por la acción conjunta de la hormona paratiroidea, la vitamina D y el recientemente identificado FGF23, los cuales actúan de manera coordinada sobre intestino, riñón y hueso. En este trabajo se revisan los conceptos conocidos de la fisiología normal del fosfato y se describe el rol del FGF23 en su homeostasis. Además, se refieren algunos desórdenes asociados a variaciones en los niveles circulantes de este factor.

Summary

CLASSICAL AND NOVEL REGULATORY FACTORS OF PHOSPHATE METABOLISM

Phosphate is the main chemical compounds of phosphorus in the human body. It is essen-

tial both for the skeletal development and for bone mineralization. In addition, phosphate is involve in several biochemical processes, such as energetic metabolism, signaling pathways and control of enzyme activity. Phosphate homeostasis is complex and it is principally regulated by the common action of parathyroid hormone, vitamin D and the recently identified FGF23 on gut, kidney and bone. In this review the well known concepts of normal phosphate physiology are revised and the FGF23 role on its homeostasis is described. Furthermore, some disorders associated with abnormal FGF23 blood levels are discussed.

HOMEOSTASIS DEL FOSFATO**

El fosfato es la forma principal en que se encuentra el fósforo inorgánico en los organismos vivos. En los vertebrados es esencial para la mineralización de la matriz ósea y el desarrollo del esqueleto. Además, juega un rol importante como intermediario de numerosos procesos metabólicos, en los mecanismos de transferencia de energía, en la señalización intracelular, en el metabolismo de áci-

* Dirección postal: Verónica Di Loreto, Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Santa Fe 3100, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: vediloreto@yahoo.com.ar.

** A lo largo de esta revisión nos referiremos a Fósforo (P) como todas las especies químicas que lo contienen independientemente que sean orgánicas o inorgánicas y a Fosfato como todas las especies químicas iónicas derivadas del ácido fosfórico que no están combinadas a moléculas orgánicas.

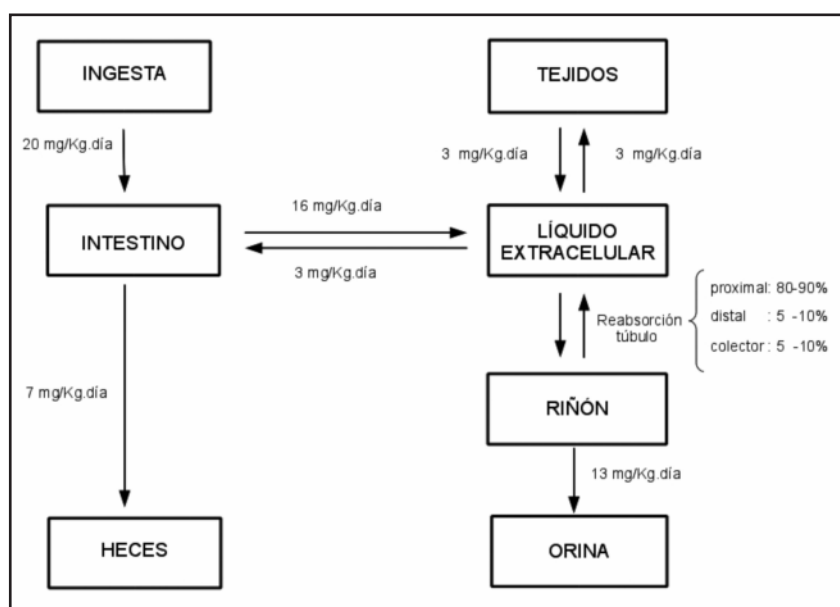
dos nucleicos y en la integridad de membrana celular.

En la mayoría de los mamíferos, el 80-90% del P corporal se encuentra en el depósito mineral óseo y dental en forma de hidroxipatita. El resto se distribuye entre los tejidos blandos y el líquido extracelular que intercambia fosfato con todas las células del organismo. Músculo, piel e hígado son los tejidos blandos más ricos en P. El contenido de fosfato del líquido extracelular representa aproximadamente un 0,1% del P total por lo cual cambios en la concentración plasmática de fosfato no reflejan necesariamente cambios en el P total almacenado. Los valores del P plasmático reflejan los valores del compartimiento extracelular.¹ En condiciones fisiológicas y para un balance neto igual a cero, la incorporación de fosfato al hueso y los tejidos blandos no tienen incidencia en los niveles plasmáticos de fosfato ya que está compensada por el egreso desde dichos tejidos (Figura 1). Por lo tanto, el gran perturbador de los niveles plasmáticos del fosfato es el intestino a través de la incorporación de P desde la dieta. El regulador de los niveles de fosfato extracelular es el riñón siendo la reabsorción renal su principal determinante. Durante el

período de crecimiento, el depósito óseo da cuenta de un gran porcentaje del fosfato retenido, sin embargo, aún en el organismo en crecimiento esto ocurre sólo en un pequeño porcentaje. La mayor parte del fosfato absorbido es excretado en la orina.²

De manera que la homeostasis del fosfato, en condiciones fisiológicas, depende de la relación que se establece entre la ingesta y excreción de fósforo con el objeto de mantener valores de fosfato plasmático acorde con las necesidades del organismo. Como dijimos anteriormente, el riñón es clave para el balance de este ión: un transporte renal inapropiado de fosfato puede alterar los niveles plasmáticos y la mineralización ósea, e incrementar el riesgo de litiasis renal y calcificación de los tejidos blandos, así como producir diversas disfunciones orgánicas. Por otra parte, la homeostasis del fosfato es inseparable de la del calcio por dos razones principales: la concentración de cada uno en los fluidos del organismo está limitada por la concentración del otro, y ambos son requeridos en proporciones fijas para la mineralización ósea. Por lo tanto, uno de los principales propósitos de regular el fosfato es mantener la relación calcio/fosfato en un rango apropiado.

Figure 1





Históricamente, la homeostasis del fosfato ha sido vista desde la perspectiva del eje hormona paratiroidea/vitamina D, las cuales mantienen de manera cooperativa las concentraciones, producto de solubilidad y balance neto de fosfato y calcio gobernando la mineralización ósea, la absorción intestinal y la reabsorción renal. Sin embargo, recientemente se han identificado una nueva clase de moléculas reguladoras llamadas fosfatoninas las cuales controlan la homeostasis del fosfato, estableciendo un nexo entre el manejo renal de este ión y el metabolismo óseo.

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 fosfato presente en la luz intestinal y un componente activo saturable mediado por una proteína transportadora dependiente de sodio (cotransportador NaPi-IIb), proceso estimulado por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.^{3,4} La hormona paratiroidea (PTH) y dietas bajas en fosfato pueden estimular dicho transporte ejerciendo sus efectos sobre la vitamina D.⁵ La expresión génica de este transportador depende de la edad.⁶ En condiciones normales, la absorción pasiva puede satisfacer las necesidades de fosfato y la regulación hormonal de la absorción intestinal juega solo un rol menor en la homeostasis del ión. La absorción activa sería importante en estados metabólicos en los cuales se necesita incrementar la oferta de fosfato como por ej: crecimiento, embarazo, baja ingesta dietaria y condiciones asociadas a un incremento en la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.⁷

Transportadores de fosfato y reabsorción tubular renal de fosfato

El fosfato plasmático es filtrado en el glomérulo y su concentración en el ultrafiltrado es aproximadamente la misma que en el plasma, a diferencia del calcio que se une a proteínas

y es parcialmente filtrado. Este fosfato filtrado es reabsorbido en aproximadamente un 85% en el túbulo proximal (Figura 1) por un proceso dependiente del sodio, el cual es crucial en la homeostasis del mismo. El transporte se realiza por medio de una familia de cotransportadores NaPi (o NPTs) de los cuales se han identificado tres tipos diferentes: I, II y III.^{8,9} Las proteínas de la familia tipo II son las que están mejor caracterizadas en términos de función, estructura y regulación: sus miembros juegan un rol fisiológico esencial en el riñón e intestino delgado para mantener la homeostasis del fosfato. El NaPi-II es el responsable de la reabsorción de la mayor parte del fosfato en el riñón y puede ser regulado por PTH y vitamina D. Se identificaron tres isoformas de este transportador: NaPi-IIa, -IIb y -IIc. El transportador NaPi-IIb se expresa específicamente en intestino delgado y las isoformas IIa y IIc, en riñón. Todos estos transportadores se localizan en la cara apical del borde en cepillo de las células tubulares de riñón o epiteliales del intestino. La reabsorción renal fisiológica de fosfato es llevada a cabo por los subtipos IIa y IIc. El transporte mediado por los cotransportadores NaPi-IIa y -IIb es electrogénico ($3\text{Na}^+/\text{HPO}_4^-$) mientras que el NaPi-IIc es electroneuro ($2\text{Na}^+/\text{HPO}_4^-$).⁸ La carencia total de NaPi-IIa lleva a la pérdida renal severa de fosfato y nefrocalcinosis,¹⁰ anormalidades similares a las observadas en el raquitismo hereditario hipofosfatémico hipercalcémico (HHRH). Sin embargo, en esta enfermedad se han encontrado mutaciones inactivantes en el gen que codifica el NaPi-IIc¹¹ y no en el de NaPi-IIa. De hecho, no se han encontrado mutaciones en este gen que causen hipofosfatemia en humanos. Los factores que afectan el transporte renal de fosfato lo hacen ejerciendo sus efectos sobre estos sistemas. De esta manera, la mayor parte de las situaciones que resultan en un manejo renal deteriorado del fosfato están relacionadas con alteraciones en la expresión y contenido de los cotransportadores.

FACTORES REGULADORES DE LA HOMEOSTASIS DEL FOSFATO

La concentración de fosfato plasmático debe ser mantenida dentro de un rango estrecho. Como el riñón juega un rol principal en la homeostasis del ión, no es sorprendente que existan diferentes factores que regulen el transporte renal de fosfato. Dentro de estos factores podemos diferenciar los hormonales y los no hormonales.

Factores hormonales

La regulación de la homeostasis del fosfato es un proceso complejo que involucra la acción conjunta de PTH y vitamina D, además de otros factores menores (Figura 2).

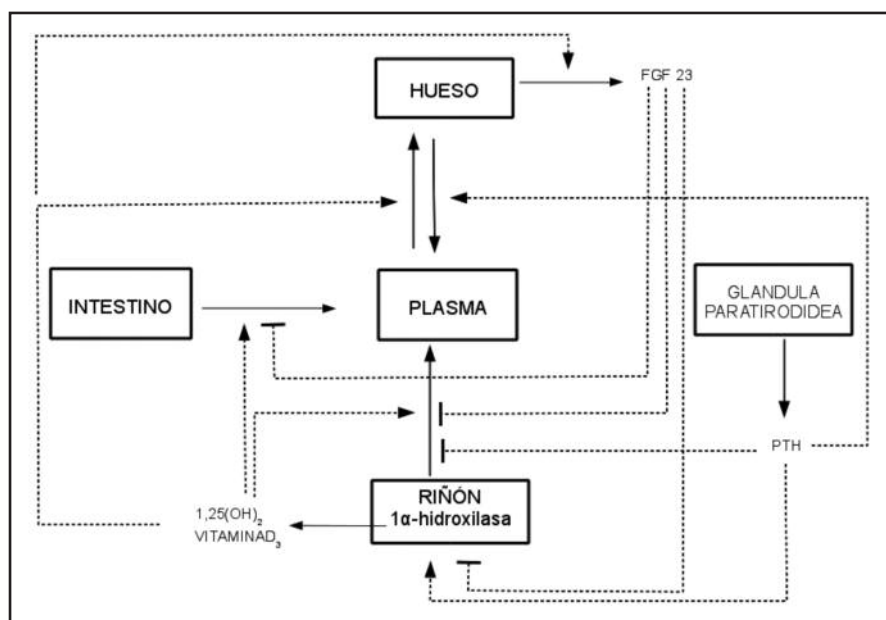
La PTH ejerce su efecto primario sobre la homeostasis del fosfato disminuyendo la eficiencia de su reabsorción renal en el túbulo proximal (Figura 2). Esto es llevado cabo por cambios en el número de transportadores. Esta hormona actúa principalmente sobre el NaPi-IIa, el cual es internalizado y degradado en los lisosomas.¹² El NaPi-IIc también es regulado por PTH vía internalización pero por una vía de transporte vesicular diferente al usado por el NaPi-IIa.¹³ Por otra parte, la PTH regula indirectamente la absorción

intestinal de fosfato al incrementar la actividad de la 1- α -hidroxilasa renal y por lo tanto la síntesis de 1,25 (OH)₂D₃. También incrementa la movilización de fosfato desde el hueso al líquido extracelular por estimular la osteoclastogénesis.¹⁴ Sin embargo, su efecto neto es disminuir la concentración plasmática al incrementar la fracción de fosfato excretada por riñón.

El 1,25 (OH)₂D₃ incrementa la absorción intestinal de fosfato, estimulando el cotransportador NaPi-IIb. Simultáneamente, aumenta su reabsorción renal y la movilización desde el hueso al compartimiento extracelular de manera de mantener los niveles sanguíneos de fosfato, junto con los de calcio, en un rango apropiado para que ocurra la mineralización.¹⁵

Otras hormonas que afectan el transporte de fosfato en menor magnitud son hormona tiroidea, calcitonina, hormona del crecimiento e IGF-I, glucocorticoides, péptido natriurético atrial y péptido relacionado a la hormona paratiroidea. También la insulina ejerce efectos en el transporte renal de fosfato. En el estado diabético se presenta una pérdida elevada de fosfato por orina. Se conoce que la insulina actúa directamente sobre el túbulo

Figure 2





renal estimulando la reabsorción de fosfato. Sin embargo, se ha demostrado que no es la carencia de esta hormona la que lleva a esta pérdida, sino la gran cantidad de glucosa filtrada que compite con el fosfato por su reabsorción tubular. De hecho, la hiperfosfaturia se da con niveles variables, altos o bajos, de insulina¹⁶ y ratas diabéticas tienen menor sensibilidad a la acción de la insulina.¹⁷

Factores no hormonales

Entre los factores que afectan la velocidad de reabsorción renal de fosfato podemos destacar la ingesta dietaria, el ayuno y el estado ácido-base. Varios de dichos factores afectan la expresión y distribución celular del cotransportador NaPi en el epitelio del túbulo renal. Una reducción de la ingesta de fosfato es contrarrestada por una disminución en los niveles de PTH y un incremento en los de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, lo cual lleva a una mayor retención de fosfato. Lo contrario ocurre con un incremento en la ingesta dietaria. Además, estos cambios en el transporte correlacionan con cambios del número de transportadores en la membrana apical. Una dieta con bajo contenido de fosfato produce un incremento en la expresión del NaPi-IIa y en su ARNm. Estos datos sugieren que el transportador NaPi-IIa representa el blanco principal para la regulación fisiológica y fisiopatológica de la homeostasis del fosfato.¹⁸

El fluoruro, un ión íntimamente relacionado al metabolismo fosfocálcico, tiene un marcado efecto sobre los niveles de fosfato en sangre. Luego de una dosis oral de fluoruro, se observa en ratas un aumento de la fosfatemia. Este incremento no se debe a cambios en el flujo de fosfato entre tejidos blandos y LEC, a modificaciones en el manejo renal o cambios en la función paratiroidea. Hasta el momento, el único factor determinante de la hipertiroidia es el incremento de la salida de fosfato desde el tejido óseo.¹⁹

En los últimos años y a partir del estudio de varios desórdenes hereditarios del metabolismo del fosfato, se realizaron estudios que

brindaron evidencia de una nueva clase de moléculas reguladoras de la homeostasis del fosfato llamadas en su conjunto “fosfatoninas”,^{20,21} las cuales establecen una conexión directa entre metabolismo óseo y metabolismo renal del fosfato. Se identificaron varias de estas moléculas reguladoras: FGF23, FGF7, MEPE (fosfoglicoproteína extracelular de la matriz) y sFRP4 (proteína soluble relacionada al receptor frizzled).^{22,23} Entre ellas, el FGF23 es la que ha recibido mayor atención ya que se observó que es un potente regulador del balance y transporte de fosfato a nivel de hueso, intestino y riñón por lo cual es considerado un regulador importante de la homeostasis del fosfato. El significado biológico del FGF23 se ha ampliado y confirmado por la generación de numerosos modelos animales los cuales han ayudado a dilucidar distintos aspectos relacionados a este factor. La presencia de FGF23 en circulación de personas sanas sugiere su participación en el mantenimiento de la homeostasis del Pi.

FGF23

El FGF23 es una proteína de 251 AA (32 kDa) detectada en suero de individuos sanos. Esta proteína es miembro de una subfamilia de FGFs que, a diferencia de las acciones más típicas de estos FGFs como factores locales, tienen acciones sistémicas u hormonales debido a que son capaces de interactuar con receptores de FGF (FGFR) en presencia de la proteína Klotho.²⁴ Dentro de los distintos tipos de receptores para FGF23, el FGFR1c sería el principal mediador fisiológico de sus efectos.²⁵ Si bien los FGFs y sus receptores son ubicuos, el FGFR1c responde a FGF23 sólo cuando la proteína Klotho está presente como un correceptor.

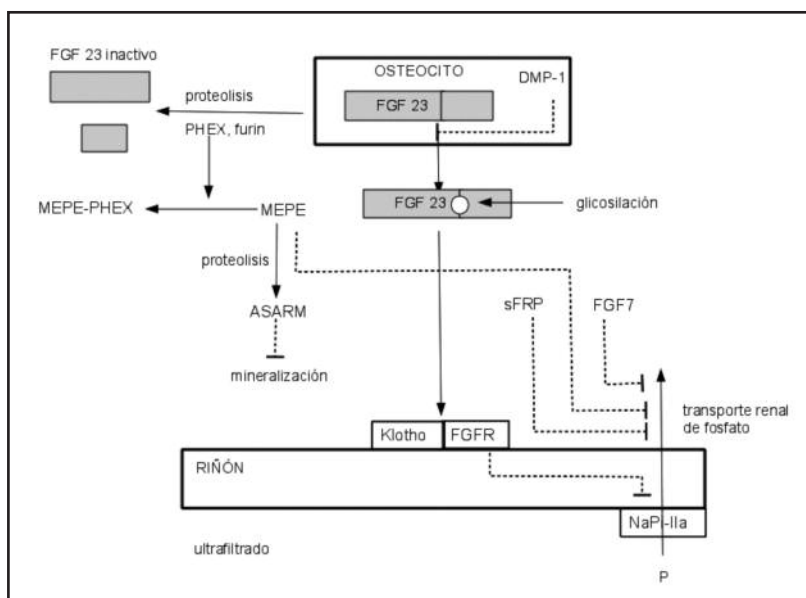
El gen Klotho codifica a una proteína con un dominio citoplasmático corto cuyo dominio extracelular consiste en copias duplicadas en tandem de una secuencia con homología a β -glucosidasa, la cual puede ser liberada como una forma soluble de Klotho.²⁶ A diferencia de los receptores “clásicos” de FGFs que nece-

sitan glicosaminoglicanos extracelulares, el FGF23 solo puede unirse a FGFR en presencia de la proteína Klotho y sería el dominio extracelular de esta última proteína el que facilitaría esta unión. De esta manera Klotho transforma la vía canónica de FGFR en un receptor específico de FGF23. Sólo la forma unida a membrana es capaz de mediar la actividad de FGF23.²⁷

El FGF23 es producido principalmente por los osteocitos siendo esta la principal fuente de la proteína circulante. Ésta es secretada a la circulación luego de sufrir un O-glicosilación por la enzima UDP-N-acetil-D galactosamina: polipéptido N-acetil galactosaminil (GALNT3)²⁸. También se ha confirmado su expresión en células endoteliales de los sinusoides venosos de la médula ósea y el timo²⁹. El FGF23 tiene una secuencia Arg 176-X-X-Arg 179 que es reconocida por la enzima furin (proteasa de preproteínas tipo subtilisina), la cual rompe el enlace entre Arg 179 y Ser 180 dando dos fragmentos y volviendo inactivo al FGF23. Es en esta secuencia donde se produce la O-glicosilación, lo cual previene la proteólisis y permite la secreción de la proteína intacta. El principal blanco fisiológico para el FGF23 es el riñón. 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 (Figura 3). Además, el FGF23 suprime la expresión de la 1- α -hidroxilasa, reduciendo de esta manera la producción renal de 1,25 (OH)₂D₃ y también aumenta la expresión de la 24 hidroxilasa renal que transforma a la vitamina D en un metabolito de menor actividad biológica. Es decir que el FGF23 disminuye los niveles séricos de 1,25 (OH)₂D₃ modificando los niveles expresados de estas enzimas que metabolizan vitamina D. De esta manera el FGF23 no solo disminuye el fosfato plasmático por supresión de la reabsorción renal sino también disminuyendo su absorción intestinal al disminuir el 1,25 (OH)₂D₃. Un hecho que aún no está claro es como la acción de FGF23 se da en túbulo proximal (donde se localizan los cotransportadores NaPi-IIa) ya que la proteína Klotho se localiza en túbulo distal donde también coexpresa el FGFR1²⁷. Una posible explicación sería que la acción de Klotho sobre FGF23 sea indirecta a través de la liberación de factores parácrinos que lleven la señal hasta los túbulos proximales adyacentes.²⁶ Esto sería consistente con

Figure 3





el hecho que después de la administración de una dosis intravenosa de FGF23 transcurren varias horas hasta que se observa el efecto hiperfosfatúrico,³⁰ a diferencia del efecto de la PTH que se da en minutos.

También se ha observado acción en otros tejidos como glándula paratiroidea y pituitaria.²⁴ La expresión de Klotho es quien determina la especificidad de FGF23 para actuar sobre un determinado tejido. Ben-Dov y colaboradores demostraron que Klotho y FGF23 coexpresan en glándula paratiroidea lo cual sugiere que es un órgano blanco de FGF23.³¹ El FGF23 disminuye los niveles del ARNm de la PTH y la secreción de la proteína.³² La importancia de este hecho sigue siendo objeto de estudio.

Un incremento en los niveles de FGF23 causa hipofosfatemia y disminución de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ratones transgénicos que sobreexpresan FGF23 presentan disminución del fosfato plasmático, fosfaturia y disminución de los cotransportadores renales.¹⁰ Contrariamente, la deficiencia de FGF23 resulta en hiperfosfatemia y aumento en la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ratones *fgf23* null (-/-) presentan hiperfosfatemia, disminución de la densidad mineral ósea, calcificación de tejidos blandos, nefrocalcinosis, falla renal y disminución de la supervivencia.³³ Este fenotipo es similar al observado en un desorden hiperfosfatémico hereditario llamado Calcinosis Tumoral Familiar Hiperfosfatémica (HFTC). También los ratones deficientes en Klotho (-/-) desarrollan el fenotipo observado en ratones *fgf23*-null indicando que Klotho y FGF23 ejercen funciones sobre la misma ruta metabólica.²⁶

Regulación del FGF23

Dentro de los *factores sistémicos* que regulan al FGF23 se encuentra la propia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la cual incrementa sus niveles estimulando su expresión en osteocitos por medio del elemento de respuesta a vitamina D el cual se une al promotor del *fgf23*.³⁴ Este aumento en FGF23 lleva a la inhibición de la $1-\alpha$ -hidroxilasa lo cual disminuye a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ cerrando un circuito de retroalimen-

tación.

Dado que el FGF23 regula los niveles de fosfato, sería esperable que el fosfato plasmático regule los niveles de FGF23, sin embargo, el fosfato extracelular no parece estimular directamente al ARNm o activar al promotor del gen de FGF23 en cultivos de osteoblastos.²⁹ Una carga oral de fosfato aumenta los niveles circulantes de FGF23 y estos cambios inducidos por la dieta están inversamente correlacionados con la reabsorción tubular de fosfato y los niveles de calcitriol.³⁵ Sin embargo, los factores que median los efectos del fosfato en la producción de FGF23 no están aún claros.

Existen también *factores locales* producidos por el hueso que regulan los niveles de FGF23 (Figura 3): PHEX (gen regulador del fosfato con homología con endopeptidasa del cromosoma X) y DMP-1. El déficit de esta última proteína en ratones *Dmp1*(-/-) provoca aumento en la concentración de FGF23 asociado a un incremento en su expresión génica en osteocitos, sin embargo, no está muy claro cual sería el mecanismo exacto por el cual DMP-1 inhibiría normalmente la producción de FGF23. Similarmente, la delección del gen *phex* resulta en un incremento en la producción de FGF23 por los osteocitos.³⁶ Se especula que la deficiencia de estas proteínas podría regular indirectamente la actividad del promotor del *fgf23* a través de la acumulación en la matriz extracelular de un factor estimulante de FGF23 de naturaleza desconocida, el cual normalmente es secuestrado por DMP-1 y PHEX evitando la activación del gen, o a través de efectos directos sobre la función de los osteocitos.²⁴ Otra proteína posiblemente involucrada en el metabolismo del FGF23, el metabolismo del fosfato y la mineralización ósea es MEPE (fosfoglicoproteína de la matriz).³⁷ La unión de PHEX a MEPE regula la liberación péptidos con motivos asociados a MEPE, ricos en serina y aspartato (ASARM). Los ASARM son inhibidores potentes de la mineralización.³⁸ Se observó que MEPE incrementa la excre-

ción fraccional de P e induce hipofosfatemia *in vivo* así como también inhibe la mineralización *in vitro*.³⁹ MEPE o sus fragmentos protelíticos (ASARM) inhiben la mineralización y la actividad de Phex y lleva a un incremento en la producción de FGF23, causando fosfaturia.⁴⁰ Los efectos coordinados sobre la mineralización y liberación de un factor fosfatúrico por MEPE podría cumplir un rol fisiológico en la regulación del la homeostasis del fosfato en relación a las necesidades de este ión en el proceso de mineralización ósea.

Desórdenes por incremento de los niveles circulantes de FGF23

A partir del discernimiento de la función e interrelaciones entre FGF23 y Klotho se ha podido aclarar la patogénesis de distintos disturbios hereditarios (Tabla 1) y adquiridos del metabolismo del fosfato. Entre ellos se pueden mencionar: ADHR (raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante), ARHR (raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo), XLH (hipofosfatemia ligada al cromosoma X) y TIO (osteomalacia inducida por tumores). Todas estas enfermedades tienen fenotipos similares: están caracterizadas por hipofosfatemia debida a la pérdida renal de fosfato y niveles inapropiadamente normales de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (no responde a la baja concentración del ión) en ausencia de hipercalcemia. También presentan enfermedad ósea: osteomalacia y/o raquitismo. Los niveles de Ca y PTH son generalmente normales. Todas

son causadas por incrementos en los niveles circulantes de FGF23 pero el mecanismo de dicho aumento distinto en cada caso.⁴¹

En **XLH** el gen alterado es el *Phex*. Una delección en el gen *Phex* en ratones Hyp (modelo murino de la enfermedad) da como resultado un incremento en la transcripción del gen de FGF23 en osteocitos lo cual lleva a un incremento de los niveles circulantes de FGF23 y a pérdida renal de fosfato,⁴² similar a lo observado en pacientes con XLH.⁴³ La hipótesis postulada es que las mutaciones en *Phex* previenen la proteólisis del FGF23. En **ADHR** existe una mutación en el gen *fgf23* la cual da lugar a la formación de una variante de FGF23 que carece del sitio de clivaje y, por lo tanto, es resistente a la proteólisis, lo cual lleva a disminución de la degradación del FGF23.⁴³

En **ARHR**, la pérdida de función por mutación en DMP1 lleva a exceso de secreción de FGF23.⁴⁴ En la osteomalacia inducida por tumores, un desorden adquirido también conocido como osteomalacia oncogénica o TIO, la pérdida renal de P estaría relacionada con alteraciones en las secreciones de MEPE o sFRP4 las cuales regularían a PHEX y DMP-1 respectivamente, incrementando los niveles de FGF23 y llevando a la regulación anormal de la reabsorción de fosfato. La remoción del tumor lleva a la normalización de las anomalías bioquímicas y óseas, lo cual se asocia a una disminución en los niveles de FGF23.⁴⁵

Otro desorden adquirido caracterizado por un incremento en los niveles de FGF23 es la insuficiencia renal crónica (IRC). Ha sido informa-

Tabla 1. Desórdenes hipofosfatémicos hereditarios

Desorden	Gen alterado	Mecanismo de incremento del FGF23
ADHR	Fgf23	Disminución de la degradación por mutación del sitio de proteólisis
ARHR	Dmp-1	Exceso de producción por los osteocitos
XLH	Phex	Incremento en producción por los osteocitos



do que los niveles FGF23 se incrementan progresivamente a medida que aumentan los niveles plasmáticos de creatinina o de fosfato, lo cual sugiere una respuesta fisiológica a la retención crónica de fosfato.⁴⁶ Se ha encontrado un incremento en niveles de FGF23 a medida que disminuye la velocidad de filtración glomerular (GFR) el cual se debería a la disminución del número de nefrones viables en pacientes con IRC avanzada.⁴⁷ Por otra parte, en un estudio con pacientes en distintas etapas de la insuficiencia renal crónica, Westerberg y colaboradores demuestran que el FGF23 está incrementado en las etapas tardías de la IRC lo cual coincide con cambios en el P plasmático y la PTH y que esto sería independiente de los valores de GFR en estas etapas. Concluyen que el FGF23 se incrementa cuando la GFR alcanza valores por debajo de los 30 ml/min en presencia de otras anomalías bioquímicas incluyendo la hiperfosfatemia.⁴⁸ En resumen, estos hallazgos sugieren que en etapas tempranas de IRC los niveles plasmáticos de FGF23 aumentan y de esta manera mantienen los niveles de fosfato plasmático normales al estimular la excreción de urinaria del ión, pero en etapas avanzadas de la enfermedad, la carga de fosfato sobrepasa esta compensación por la disminución de la GFR. Esto conduce a una producción renal disminuida de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ agravando el hiperparatiroidismo secundario observado en estos pacientes y sugiriendo que el FGF23 es un factor clave en la patogénesis de esta enfermedad.^{49,50}

Desórdenes por disminución de los niveles circulantes del FGF23

La disminución de los niveles circulantes de FGF23 puede deberse a mutaciones inactivantes de los genes de FGF23 y GALNT3 así como también de Klotho. Cualquiera de estas fallas genéticas llevan al desarrollo de Calcinosis Tumoral Familiar Hiperfosfatémica (HFTC), enfermedad autonómica recesiva rara, la cual presenta hiperfosfatemia, niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ normales o incrementados (a

pesar de la hiperfosfatemia) y calcificaciones ectópicas en los tejidos blandos. Pacientes que presentan mutaciones inactivantes en los genes de GALNT3 o FGF23 muestran hiperfosfatemia y tienen niveles de FGF23 disminuidos. Esto sugiere que GALNT3 y FGF23 actúan en una vía común. Kato y colaboradores demostraron que la secreción de FGF23 es dependiente de la O-glicosilación y que esto bloquea la proteólisis del FGF23. Es decir que una mutación en GALNT3 lleva a la desestabilización del FGF23 y/o deteriora su secreción resultando en una disminución de sus niveles plasmáticos.²⁸

Una mutación en gen de FGF23, con efectos opuestos a la que produce ADHR, daría como resultado una falla en la secreción de la proteína intacta.⁵¹ Por otra parte, recientemente ha sido observado que la mutación del gen *Klotho* conduce a la disminución de la expresión de las formas unida a membrana y secretada de la proteína Klotho y que esto daría como resultado una disminución de la unión del FGF23 al FGFR1c provocando así una resistencia a la acción biológica del FGF23, cuyos niveles son elevados.⁵²

En resumen, los estudios realizados en los últimos años han dilucidado el rol particularmente importante del FGF23 como una hormona reguladora del fosfato plasmático y de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y su asociación a distintos desórdenes del metabolismo del fosfato. 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.

Referencias

1. Berner YN, Shique M. Consequences of phosphate imbalance. *Ann Rev Nutr* 1988; 8:121-48.
2. Takeda E, Taketani Y, Morita K, et al. Molecular mechanism of mammalian inorganic phosphate homeostasis. *Advan Enzyme Regul* 2000; 40:285-302.

3. Wesson LG. Homeostasis of phosphate revisited. *Nephron* 1997; 77:249-66.
4. Forster IC, Virkki L, Bossi E, Murer H, Biber J. Electrogenic kinetics of a mammalian intestinal type IIb Na(+)/P(i) cotransporter. *J Membr Biol* 2006; 212:177-90.
5. Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, Biber J. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *Am J Physiol Gastroent Liver Physiol* 1999; 277:G756-62.
6. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80:1373-409.
7. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)₂ vitamin D₃. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282:C487-93.
8. Virkki L, Biber J, Murer H, Forster I. Phosphate transporters: a tale of two solute carrier families. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F643-54.
9. Biber J, Murer H. A molecular view of renal Na-dependent phosphate transport. *Renal Physiol Biochem* 1994; 17:212-5.
10. Larsson T, Marsell R, Schipani E, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145:3087-94.
11. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Human Genet* 2006; 78:179-92.
12. Keusch I, Traebert M, Lötscher M, Kaissling B, Murer H, Biber J. Parathyroid hormone and dietary phosphate provoke a lysosomal routing of the proximal tubular Na/Pi-cotransporter type II. *Kidney Int* 1998; 54:1224-32.
13. Tenenhouse HS. Phosphate transport: molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:572-7.
14. Malluche HH, Koszewski N, Monier-Faugere MC, Williams JP, Mawad H. Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *Eur J Clin Invest* 36 2006; 2:23-33.
15. Dusso, AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F8-28.
16. Lau K, Guntupalli J, Eby B. Effects of somatostatin on phosphate transport: evidence for the role of basal insulin. *Kidney Int* 1983; 24:10-5.
17. Locatto ME, Di Loreto V, Fernández MC, Caferra D, Puche RC. The relative weight of glucose, insulin and parathyroid hormone in the urinary loss of phosphate by chronically diabetes rats. *Acta Diabetol* 1997; 34:211-6.
18. Biber J, Murer H, Forster I. The renal type Na/phosphate cotransporter. *J Bioenerg Biomembr* 1998; 30:187-94.
19. Di Loreto V, Puche R, Rigalli A. Effect of sodium fluoride administration to rats on bone phosphorus content and phosphatemia. *Arzneimittelforschung* 2006; 11:760-6.
20. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330:1645-9.
21. Schiavi SC, Moe OW. Phosphatonins: a new class of phosphate-regulating proteins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:423-30.
22. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Renal Physiol* 2005; 289(6):F1170-82.
23. Berndt T, Craig TA, Bowe AE et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 2003; 112:785-94.



24. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *Journal Clin Invest* 2008; 118:3820-8.
25. Gattineni J, Bates C, Twombly K et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F282-91.
26. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281:6120-3.
27. Farrow EG, Davis SI, Summers LJ, White KE. Initial FGF23-mediated signalling occurs in the distal convoluted tubule. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:955-60.
28. Kato K, Jeanneau C, Tarp MA et al. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial ymoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem* 2006; 281:18370-7.
29. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of FGF23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E38-49.
30. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:429-35.
31. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V et al. The paratiroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117:4003-8.
32. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007; 195:125-31.
33. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. Targeted ablation of Fgf 23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113:561-8.
34. Saito H, Maeda A, Othomo S et al. Circulating FGF23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280:2543-9.
35. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocr Metab* 2005; 90(3):1519-24.
36. Liu S, Zhou J, Tang W, Menard R, Feng JQ, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Dmp1-null mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:E254-61.
37. Jain A, Fedarko NS, Collins MT et al. Serum levels of matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) in normal humans correlate with serum phosphorus, parathyroid hormone and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4158-61.
38. Martin A, David V, Laurence JS et al. Degradation of MEPE, DMP1, and release of SIBLING ASARM-peptides (minhibins): ASARM-peptide(s) are directly responsible for defective mineralization in HYP. *Endocrinology* 2008; 149(4):1757-72.
39. Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G et al. MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minhibin. *Bone* 2004; 34:303-19.
40. Liu S, Rowe PS, Vierthaler L, Zhou J, Quarles LD. Phosphorylated acidic serine-aspartate-rich MEPE-associated motif peptide from matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome enzyme activity. *J Endocrinol* 2007; 192:261-7.
41. Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism-Pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Inter Med* 2008; 47:337-43.
42. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278:37419-26.
43. Bergwitz C, Juppner H. Disorders of

- phosphate homeostasis and tissue mineralization. *Endocr Dev* 2009; 16:133-56.
44. Lorenz-Depiereux B. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006; 38:1248-50.
45. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S. Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3979-82.
46. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nefrología* 2009; 29:392-6.
47. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:250-6.
48. Westerberg P-A, Linde T, Wikström B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3202-7.
49. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E et al: Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205-15.
50. Fukagawa M, Kazama JJ. With or without the kidney: the role of FGF23 in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1295-8.
51. Benet-Pagès A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005; 14:385-90.
52. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007; 117:2684-91.