



## EDITORIAL / Editorial

# FGF23 Y ENFERMEDADES ÓSEAS

Nori Tolosa de Talamoni\*

Profesora Emérita. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

El hueso en su comportamiento como órgano endocrino libera varias citoquinas sistémicas, entre ellas el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). Esta citoquina es secretada por osteoblastos y osteocitos hacia la circulación. Actúa principalmente en riñón, paratiroides, corazón y hueso. Tiene un rol esencial en la regulación del metabolismo del fósforo (Pi), pero su efecto se extiende más allá de la homeostasis del Pi, influenciando el metabolismo óseo, la salud cardiovascular, la homeostasis del hierro, la respuesta inmune y las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.<sup>1</sup> Si bien inicialmente fue descubierta en cerebro murino, con el tiempo se conoció que mutaciones en el FGF23 se identificaban como la causa del raquitismo hereditario autosómico dominante (RHAD) y de la osteomalacia inducida por tumor (conocida con la sigla inglesa: TIO). Ambas enfermedades son raras y comparten características clínicas en común, tales como la hipofosfatemia, los valores bajos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y raquitismo/osteomalacia.<sup>2</sup>

FGF23 regula el balance de Pi mediante la disminución de la reabsorción renal de Pi, la modulación de la síntesis de parathormona (PTH) y la disminución del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .<sup>1</sup> Tiene efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos. Los efectos endocrinos están bastante

establecidos, no así los demás efectos. La mayoría de los efectos endocrinos dependen del funcionamiento de  $\alpha\text{Klotho}$  ( $\alpha\text{KL}$ ), el cual actúa como correceptor. Los efectos paracrinos, en cambio, son independientes de  $\alpha\text{KL}$ . FGF23 modula la homeostasis del Pi mediante activación del receptor 1 de FGF (FGFR1) requiriendo el correceptor  $\alpha\text{KL}$ , que está altamente expresado en el riñón y en las glándulas paratiroides. La dupla FGF23/ $\alpha\text{KL}$  está involucrada en el metabolismo mineral a través de factores locales ligados a la mineralización de la matriz ósea y a efectos sistémicos de PTH,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y calcio.<sup>3</sup> En una reciente revisión de nuestro laboratorio hemos descripto los nuevos avances en la regulación y actividad de FGF23.<sup>4</sup>

Hay enfermedades óseas asociadas a altas y a bajas concentraciones séricas de FGF23. Entre las enfermedades óseas que ocurren con exceso de los niveles séricos de FGF23 se pueden citar las hipofosfatemias de origen genético, tales como la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) y la RHAD. HLX es causada por mutaciones en el gen *PHEX*. Se desconocen los mecanismos por los cuales estas mutaciones del gen *PHEX* conducen a sobreexpresión de FGF23 y alteraciones metabólicas óseas. Los pacientes con RHAD tienen variantes patogénicas en el sitio de clivaje

\*E-mail: [ntolosa@biomed.fcm.unc.edu.ar](mailto:ntolosa@biomed.fcm.unc.edu.ar)

de FGF23, lo cual produce resistencia a la degradación proteolítica de FGF23. Estos pacientes presentan deficiencia de hierro. Normalmente la deficiencia de hierro produce aumento de la síntesis de FGF23 y también aumento en su degradación; en estos pacientes la síntesis de FGF23 está aumentada pero no su degradación, por lo cual exhiben altas concentraciones de la proteína.<sup>3</sup>

TIO es un síndrome paraneoplásico infrecuente caracterizado por mineralización defectuosa causada por sobreproducción tumoral de FGF23, el cual inhibe la reabsorción renal de Pi y la  $1\alpha$ -hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D, lo que lleva a hipofosfatemia y, finalmente, a osteomalacia.<sup>5</sup>

La escoliosis congénita también parece asociarse a niveles altos de FGF23 y a baja densidad mineral ósea (DMO). Se propone que el FGF23 podría contribuir al desarrollo de osteopenia en estos pacientes a través de la vía del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico/fosfatasa alcalina no específica de tejido/osteopontina.<sup>6</sup>

El deterioro de la función renal también conduce a una excesiva producción de FGF23 como respuesta compensatoria a una disminución de la pérdida renal de Pi. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), la expresión de  $\alpha$ -KL disminuye concomitantemente con una disminución de nefronas viables. A medida que progresa la enfermedad, la capacidad excretora de Pi del riñón no es suficiente pese a los altos niveles de FGF23 y de Pi en sangre, lo cual lleva a resistencia renal al FGF23. Los excesos de FGF23 conducen a anomalías en la mineralización ósea. Además, el exceso de FGF23 puede promover hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión, inflamación y estrés oxidativo, que podría llevar a disfunción endotelial. Si la calcificación vascular en pacientes con ERC es producida por alto FGF23 está en discusión,

ya que algunos sostienen que estaría más bien asociada a la alta concentración de Pi sérico.<sup>7</sup>

En cuanto a patologías óseas que ocurren con bajas concentraciones séricas de FGF23 se puede mencionar la calcinosis tumoral hiperfosfatémica, la cual está asociada a mutaciones *missense* en FGF23 o en  $\alpha$ -KL.<sup>8</sup>

Burosumab, un anticuerpo monoclonal anti-FGF23 aprobado en 2018 en varios países, ha emergido como un tratamiento alternativo para patologías que transcurren con niveles excesivos de FGF23. Un reciente metanálisis ha demostrado que burosumab tiene efectividad terapéutica en niños con HLX mejorando los parámetros bioquímicos, el *score* de raquitismo y el test de caminata de 6 minutos, pero aún resta conocer los efectos a largo término.<sup>9</sup> En pacientes con tumores no operables o con tumores recurrentes o no localizables que presentan TIO, el uso de burosumab representa una alternativa al tratamiento convencional, pero con seguimiento controlado de los niveles de Pi y FGF23.<sup>10</sup> Recientemente se reportó efecto beneficioso de burosumab en un paciente adulto con HLX y ERC en estadio 3b.<sup>11</sup> No obstante, todavía hay muchas dudas acerca de su uso en pacientes con ERC avanzada por los potenciales riesgos, debido a que –a nivel experimental– produjo hipercalcemia, hiperfosfatemia, calcificación vascular e incremento de la mortalidad. Quizás en el futuro burosumab pueda ser eficaz para el tratamiento de otros trastornos asociados a exceso de FGF23, pero es necesario hacer más estudios preclínicos y clínicos que, por el momento, no están disponibles.

Recibido: agosto 2024

Aceptado: septiembre 2024

**Conflicto de intereses:** la autora declara no tener conflicto de intereses.



## Referencias

1. Martínez-Heredia L, Canelo-Moreno JM, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Non-Classical Effects of FGF23: Molecular and Clinical Features. *Int J Mol Sci* 2024;25:4875. doi: 10.3390/ijms25094875.
2. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1879-88. doi: 10.1359/jbmr.090509.
3. Quarles LD. Fibroblast growth factor 23 and  $\alpha$ -Klotho co-dependent and independent functions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019; 28:16-25. doi:10.1097/MNH.0000000000000467.
4. Rivoira MA, Peralta López ME, Areco V, Díaz de Barboza G, Dionisi MP, Tolosa de Talamoni N. Emerging concepts on the FGF23 regulation and activity. *Mol Cell Biochem* 2024 Apr 6. doi: 10.1007/s11010-024-04982-6.
5. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al. Tumor-induced osteomalacia: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2023;44:323-53. doi: 10.1210/edrv/bnac026.
6. Zhang H, Xiang G, Li J, et al. Promotion effect of FGF23 on osteopenia in congenital scoliosis through FGF3/TNAP/OPN pathway. *Chin Med J (Engl)* 2023;136:1468-77. doi: 10.1097/CM9.0000000000002690.
7. Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel)* 2019;11:647. doi: 10.3390/toxins11110647.
8. Zuo Q, Yang W, Liu B, et al. A novel FGF23 mutation in hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis and its deleterious effect on protein O-glycosylation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1008800. doi: 10.3389/fendo.2022.1008800.
9. Wang K, Zhang R, Chen Z, Bai Y, He Q. Meta-analysis and systematic review: burosumab as a promising treatment for children with X-linked hypophosphatemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1414509. doi: 10.3389/fendo.2024.1414509.
10. Álvarez-Rivas N, Lugo-Rodríguez G, Maneiro JR, et al. Tumor-induced osteomalacia: A systematic literature review. *Bone Rep* 2024; 8(21):101772. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101772.
11. Michon-Colin A, Boudierlique E, Prié D, et al. Successful Burosumab Treatment in an Adult Patient with X-Linked Hypophosphatemia and Chronic Kidney Disease Stage 3b. *Calcif Tissue Int* 2024;114:310-4. doi: 10.1007/s00223-023-01169-x.