

ФИБРОБЛАСТНИЯТ РАСТЕЖЕН ФАКТОР 23 – ФОСФАТ-РЕГУЛИРАЩА СУБСТАНЦИЯ

Д. Йонова¹ и Р. Бонева²

¹Клиничен център по хемодиализа, УМБАЛ "Александровска" – София

²Клиника по нефрология и хемодиализа, УМБАЛ „Г. Странски“ – Плевен

FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 – A PHOSPHATE-REGULATING SUBSTANCE

D. Yonova¹ and R. Boneva²

¹Clinical Center of Hemodialysis, UMHAT "Alexandrovskia" – Sofia

²Clinic of Nephrology and Hemodialysis, UMHAT "G. Stranski" – Pleven

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Циркулиращият фибробластен растежен фактор 23 (FGF23) повишава фосфатната бъбречна екскреция и понижава костната минерализация, което може да бъде вторичен ефект от фосфорната бъбречна елиминация, както и от директно въздействие върху наличния фибробластен растежен рецептор-1 в костите на човешкия скелет. FGF23 се продуцира от остеобластите и остеоцитите и негова главна функция при здрави индивиди е да потиска натрий-свързаната реабсорбция на фосфати в проксималните бъбречни тубули, но все още не е изяснено дали това има патофизиологичен ефект, или е само компенсаторна реакция при посочения контингент болни.</p> <p>фибробластен растежен фактор 23, фосфатна бъбречна екскреция, болни на диализно лечение, хронична бъбречна недостатъчност</p> <p><i>Доц. д-р Диана Йонова, УМБАЛ "Александровска", ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 9230463, e-mail: dr_ionova@email.com</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Circulating fibroblast growth factor 23 (FGF23) increases renal phosphate excretion and decreases bone mineralization. It might be a secondary effect of phosphate elimination of the kidney or a direct action on the fibroblast growth receptor-1 in bones of the human skeleton. FGF23 is produced by the osteoblasts and its main function in healthy persons is to inhibit sodium-coupled reabsorption of inorganic phosphate in the renal proximal tubule. It has been proved that FGF23 levels are increased in dialysis patients, but still it is not clear if the higher serum levels are involved in any pathophysiologic effect or the phenomenon is only some kind of compensatory reaction.</p> <p>fibroblast growth factor 23, renal phosphate excretion, dialysis patients, chronic renal failure</p> <p><i>Assoc. Prof. Diana Yonova, M. D., UMHAT "Alexandrovskia", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230463, e-mail: dr_ionova@email.com</i></p>

По литературни данни при пациентите на диализно лечение серумните нива на FGF23 са силно повишени, като началото на това покачване се наблюдава с появата на хронична бъбречна недостатъчност [5]. В някои проучвания са потърсени връзки между индикаторите на костобразуването и косторазграждането, костната плътност, неорганичните серумни фосфати, йонизирания серумен калций, серумните нива на калцитриола и интактния паратиреоиден хормон

и нивата на FGF23 [8]. През 90-те години на миналия век по повод проучване на редица наследствени и идиопатични форми на остеомаляция, характеризиращи се с хипофосфатемия и хиперфосфатурия, са открити група протеини, регулиращи обмяната на неорганичните фосфати в човешкия организъм, наречени фосфатонини [5, 9, 11]. Най-добре проучен и най-потентен от тези фосфатонини е членът на фибробластните растежни фактори – FGF23. Едно рядко заболяване

– туморно индуцираната остеоомалация – се развива поради продукцията на FGF23 и други по-слабо активни фосфатонини от доброкачествен тумор. Автозомно-доминантният хипофосфатемичен рахит се развива поради мутация на ген на FGF23, вследствие на което се синтезира свръхстабилна форма на този протеин [4, 9, 11]. Двете посочени заболявания са свързани с повишени нива на FGF23 и хипофосфатемия, докато липсата или дефицитът на този фосфатонин предизвиква хиперфосфатемия и мекотъканни калцификати [3, 4].

Въпреки че са изолирани и описани редица рецептори на FGF23, още не е изяснено кои от тях, в комбинация или поотделно, са свързани с регулиране обмяната на неорганичните фосфати [6, 10]. Интерес представлява фактът, че в активирани рецепторите на FGF23 участва и трансмембранный протеин клото. За да може FGF23 да изпълнява нормалната си инхибиторна функция по отношение на фосфатната тубулна реабсорбция, се изисква наличието на нормален клото-протеин. Присъствието на дефектни молекули клото води до понижена функция на FGF23 по отношение на фосфатната хомеостаза.

Синтезът на FGF23 се извършва основно в скелета, но в малки количества това става и във вентролатералните ядра на таламуса, в тимуса и периферните лимфни възли, вероятно с локален ефект. Приемането на фосфати с храната и увеличаването на фосфатното натоварване на организма (увеличаване на фосфатния пул) и/или хиперфосфатемията водят до увеличено образуване на FGF23. 1.25(OH)2D3 също стимулира синтеза на този фосфатонин. Той взаимодейства със своите бъбречни рецептори и с клото и потиска свързания натриево-фосфатен котранспорт в проксималните тубули. FGF23 потиска също 1-алфа-хидролазата, превръщаща 25(OH)D3 в 1.25(OH)2D3 в бъбречните тубули, понижава се синтезът на калцитриол и се намалява чревната абсорбция на калций и неорганичен фосфор от храната. Така пероралното натоварване с неорганични фосфати ще предизвика намалена абсорбция на неорганичен фосфор от гастроинтестиналния тракт и ще повиши бъбречната му екскреция, но това не става бързо, защото реакциите на FGF23 са от забавен тип и протичат по-дълго и хронично във времето [1, 2, 3]. FGF23 може да увеличи синтеза и отделянето на паратиреоиден хормон, директно да потисне костната минерализация, а паратиреоидният хормон от своя страна може да увеличи образуването на FGF23 [2, 7].

Все още остава неизяснено дали споменатите костни заболявания се дължат на директен

патогенетичен ефект на FGF23, или той въздейства чрез промяната в серумните нива на неорганичните фосфати, паратхормона и калцитриола. Също така не е отговорено на въпроса защо нивата на този фосфатонин са толкова екстремно високи при болните на диализно лечение – между 10 и 600 пъти над нормата [11]. Някои автори предполагат, че това се дължи на редуциран клирънс на самия FGF23, други смятат, че това се дължи на намален клирънс на неговите активни и неактивни метаболити. Така или иначе, серумните нива на FGF23 не се понижават в края на диализната процедура, което говори, че хемодиализата с познатите до момента мембрани не може да очисти този протеин и/или неговите метаболити [4, 11]. Установената липса на корелация между серумните нива на специфичната костна алкална фосфатаза (маркер на костообразуване), бета-крослапс (маркер на костна резорбция) и FGF23 подсказва, че последният няма важно биологично значение за човешкия скелет [4, 7].

Важно е да се отбележи обаче, че освен интактни молекули FGF23, в серума са намерени и N-терминални и C-терминални фрагменти. Те са аналогични на фрагментите на паратиреоидния хормон и поради тази им особеност е необходимо да им бъде обърнато повече внимание и да бъдат проучени по-задълбочено.

Библиография

- Berndt, T. et R. Kumar. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. – *Ann. Rev. Physiol.*, **69**, 2007, 341-359.
- Berndt, T. et al. Biological activity of FGF-23 fragments. – *Pflugers Arch.*, **454**, 2007, 615-623.
- Chai, Q. et al. Brief report: inhibition of renal P transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. – *N. Engl. J. Med.*, **330**, 1994, 1645-1649.
- Emmett, M. What does serum FGF23 do in hemodialysis patients? – *Kidney Int.*, **73**, 2008, 3-5.
- Fukagawa, M. et J. J. Kazama. With or without the kidney: the role of FGF23 in CKD. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **20**, 2005, 1295-1298.
- Kuro, M. Klotho as a regulator of FGF signalling and P/Ca metabolism. – *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **15**, 2006, 437-441.
- Liu, S. et L. Quarles. How FGF-23 works. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**, 2007, 1637-1647.
- Pande, S. et al. FGF23 and sFRP-4 in CKD and postrenal transplantation. – *Nephron Physiol.*, **104**, 2006, 23-32.
- Quarles, L. D. FGF23, PHEX and MEPE regulation of P homeostasis and skeletal mineralization. – *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **285**, 2003, E1-9.
- Shimada, T. et al. Cloning and characterisation of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. – *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **98**, 2001, 6500-6505.
- Urena-Torres, P. et al. Bone mass does not correlate with serum fibroblast growth factor 23 in HD pts. – *Kidney Int.*, **73**, 2008, 102-107.