



## FGF-23: ¿solo regulador del metabolismo del fósforo o algo más?

María Carmen Sánchez-González\*, Laura Salanova y Pablo Ruano

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 8 de abril de 2011

Aceptado el 18 de mayo de 2011

#### Palabras clave:

Factor de crecimiento fibroblástico 23

Metabolismo del fósforo

Metabolismo Mineral

Enfermedad Renal Crónica

Hiperparatiroidismo secundario

### R E S U M E N

En el organismo, la regulación de los niveles adecuados de fósforo se debe a la coordinación entre el esqueleto, el riñón y el intestino. El fósforo es un elemento crítico para el mantenimiento de la integridad del esqueleto, así como para la comunicación de numerosos procesos celulares. Además, la hiperfosfatemia ha sido estadísticamente asociada con calcificación vascular e incremento de la morbimortalidad, por lo que el control del fósforo se ha convertido en un importante campo de investigación. En este sentido, el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) ha aparecido como la nueva hormona implicada en la regulación del fósforo.

Dado que el riñón es el principal órgano de regulación de los niveles de fósforo y el principal órgano diana de FGF-23, este factor ha suscitado un gran interés en el campo de la nefrología, especialmente al ser reconocido como el factor central del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### FGF-23: just a phosphate metabolism regulator or something else?

#### A B S T R A C T

Endocrine communication between the bone, kidney, and the intestine is involved in maintaining appropriate serum phosphate concentrations, which is critical for the maintenance of skeletal integrity and is central to signal transduction and cell metabolism. In addition, hyperphosphatemia is statistically associated with vascular calcification, increased morbidity and mortality; because of this, phosphate regulation has become an important field of research. In this sense, fibroblast growth factor 23 (FGF-23) has been identified as a new hormone involved in phosphate regulation through feedback mechanisms involving parathyroid hormone and vitamin D.

Given what the kidney is the primary site for regulation of phosphate levels and the principal target for FGF-23, its discovery has changed the understanding of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease, especially now, since there is clinical evidence in favor of FGF-23 playing a central role for the pathogenesis of sHPT.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) es una proteína de 251 aminoácidos sintetizada y secretada por las células óseas, principalmente el osteoblasto<sup>1</sup>.

Incluido en el grupo de las hormonas conocidas como «fosfatonas»<sup>2</sup>, ha sido implicado fisiopatológicamente en los llamados «síndromes hipofosfatémicos raros»<sup>3</sup>, clínicamente caracterizados por defecto en la mineralización y deformidades óseas (osteomalacia y raquitismo). Todos ellos presentan hipofosfatemia, pérdida renal de fósforo (Pi) y niveles inapropiadamente bajos de

1,25(OH)2D3 (calcitriol). El estudio de estos síndromes permitió el aislamiento y la clonación del FGF-23 en un paciente con osteomalacia tumoral<sup>4</sup>.

La importancia del FGF-23 radica en que ha sido identificado como el principal factor regulador del metabolismo del fósforo<sup>5</sup>.

El fósforo es un elemento crítico para el mantenimiento de la integridad del esqueleto, así como para el desarrollo de múltiples procesos enzimáticos. Además, en la última década se le ha reconocido un papel protagonista en la fisiopatología de la calcificación vascular<sup>6</sup> y de la enfermedad cardiovascular (CV), tanto en la población general<sup>7-9</sup> como (y especialmente) en los pacientes con enfermedad renal crónica<sup>10</sup> (ERC).

Por todo ello, el descubrimiento del FGF-23 ha supuesto no sólo un gran avance en el conocimiento del metabolismo fosfo-cálcico, sino también una oportunidad para la prevención y el tratamiento de la enfermedad CV.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [csanchez.hulp@salud.madrid.org](mailto:csanchez.hulp@salud.madrid.org) (M.C. Sánchez-González).

## Acciones biológicas del factor de crecimiento fibroblástico 23

La acción biológica del FGF-23 depende de la expresión de un gen llamado *kloto*<sup>11</sup> y que actúa como co-receptor del FGF-23. *Kloto* es una proteína transmembrana de 130-kDa que se expresa predominantemente en el riñón, en el túbulo distal, además de en la glándula paratiroidea y el plexo coroideo<sup>12</sup>. *Kloto* incrementa la afinidad de FGF-23 por su receptor FGF-R formando un complejo *kloto*/FGF-R<sup>13</sup>. La acción final del FGF-23 se realiza mediante su unión al complejo *kloto*/FGF-R.

Las acciones biológicas del FGF-23 tienen lugar en distintos órganos: riñón, glándula paratiroidea, plexo coroideo e hipófisis, siendo el riñón el órgano diana más importante. A nivel óseo, FGF-23 influye en la mineralización por mecanismos indirectos, mediante el control de los niveles séricos de Pi y de 1,25(OH)2D3.

### Acciones en el riñón

A través de este órgano, en el túbulo proximal<sup>14</sup>, se lleva a cabo la principal acción del FGF-23, la homeostasis del fósforo.

- FGF-23 inhibe la expresión de co-transportadores sodio-fosfato tipo II (Na/Pi Ila y Na/Pi Ilc), disminuyendo así la reabsorción tubular de Pi e incrementando su eliminación<sup>15</sup>.
- FGF-23 disminuye la síntesis de 1,25(OH)2D3, la forma biológicamente activa de la vitamina D, suprimiendo la actividad de la enzima 1(-hidroxilasa (vía CYP27B1), necesaria para su generación. Además, FGF23 estimula también la degradación de 1,25(OH) 2D3 mediante el estímulo de la enzima 24-hidroxilasa (vía CYP24A1)<sup>15</sup>.

Mediante estos mecanismos, FGF-23 pasa a ser la principal hormona fosfatúrica y contra-reguladora de la vitamina D<sup>16</sup>.

A su vez, los niveles séricos de 1,25(OH) 2D3 se muestran como uno de los más importantes reguladores de la producción de FGF-23. En animales se ha objetivado que 1,25(OH) 2D3 estimula de una forma directa y dependiente de la dosis la secreción de FGF-23 por el osteoblasto<sup>17</sup>. Este sistema permite mantener la fosfatemia dentro de unos márgenes estrechos<sup>18</sup>. En aquellas situaciones en las que se produzca un incremento de los niveles de 1,25(OH) 2D3 y, por tanto, de la absorción gastrointestinal del Pi, el estímulo de la producción del FGF-23 por parte del osteoblasto favorecerá la fosfatemia, impidiendo la aparición de hiperfosfatemia.

### Acciones en la glándula paratiroidea

FGF-23 regula la secreción de hormona paratiroidea (PTH). Varios estudios<sup>19,20</sup> *in vivo* e *in vitro* han demostrado que FGF-23 tiene un efecto directo inhibitorio sobre la PTH, disminuyendo la expresión-transcripción del mRNA PTH y la secreción proteica de PTH, de manera dependiente de la dosis.

Al igual que con el calcitriol, los niveles de PTH séricos influyen en la regulación del FGF-23. La PTH puede estimular la secreción de FGF-23 por el osteoblastos<sup>21</sup>, como lo demuestra el hallazgo de que los niveles de FGF-23 incrementan en roedores con HPT primario y dicho incremento es revertido tras la paratiroidectomía. La PTH actuaría como estimulador de la producción de FGF-23 ante la hipercalcemia causada por hipersecreción de PTH. El incremento de FGF-23 aumentaría la eliminación renal del Pi, evitando el daño tisular al impedir la potencial aparición de calcificación extraósea causada por la peligrosa asociación de hipercalcemia e hiperfosfatemia.

## Regulación del factor de crecimiento fibroblástico 23

La regulación de FGF-23 se lleva a cabo tanto por factores sistémicos como locales.

### Factores sistémicos

Ya se ha comentado la acción de la 1,25(OH) 2D3 y de la PTH sobre la síntesis y secreción de FGF-23.

El incremento de los niveles de fósforo sérico estimula la producción de FGF-23 por el hueso<sup>16</sup> y viceversa. Aunque las variaciones dietéticas de fósforo han influido sobre la concentración sérica de FGF-23 en ratones<sup>16,17</sup>, los ensayos clínicos realizados en humanos, y en los que se ha evaluado el impacto de la ingesta de fósforo en los niveles de FGF-23 y la fosfatemia, han mostrado una amplia variedad de resultados contradictorios. Mientras unos autores no han encontrado una asociación entre los niveles de FGF-23 y la sobrecarga con fósforo<sup>22,23</sup>, otros han descrito un incremento de hasta un 30% en los niveles de circulantes de FGF-23 tras varios días de un aporte nutricional rico en Pi<sup>24-26</sup>. Según los propios autores, posibles explicaciones para esta variedad de resultados son las diferencias en el tamaño muestral, en la duración de la sobrecarga de Pi a la que fueron sometidos los individuos, en el momento de la determinación de los niveles de FGF-23 y en las condiciones bajo las cuales se controló la dieta de los pacientes (algunos estudios fueron realizados bajo un estricto control hospitalario y otros no). Una posible conciliación de estos resultados quizá sea el hecho de que la sobrecarga aguda de Pi conduce a una rápida respuesta en la secreción de PTH, la cual incrementa la fosfatemia en unas pocas horas, mientras que la secreción de FGF-23 se produciría con la sobrecarga crónica y mantenida de fósforo<sup>23,27</sup>.

### Factores locales

Se ha objetivado que en desórdenes óseos caracterizados por un defecto en la mineralización, como en el raquitismo y en la osteomalacia<sup>28</sup>, existe un exceso de producción y/o actividad biológica de FGF-23. Sin embargo, no se ha demostrado evidencia de un efecto directo de FGF-23 sobre el hueso<sup>29</sup> (ausencia de expresión de *kloto* en hueso).

El entendimiento de estas situaciones se ha logrado tras el conocimiento de distintas proteínas como Phex (endopeptidasa reguladora del Pi ligada al cromosoma X) y glucoproteínas como la derivada de la matriz proteica de la dentina (DMP1) y de la matriz extracelular (MEPE), expresadas predominantemente en el hueso. Todas ellas han sido implicadas en la regulación de la síntesis y la secreción del FGF-23<sup>28,29</sup>. Determinadas alteraciones de estas proteínas producen un incremento de la actividad biológica de FGF-23, potenciando la fosfatemia y la hipofosfatemia, e inhibiendo la formación ósea<sup>28,29</sup>, mientras que en otras situaciones se puede producir el fenómeno contrario, un descenso de la actividad de FGF-23 con incremento de los niveles de fósforo sérico y calcificación anómala<sup>30</sup>.

## Factor de crecimiento fibroblástico 23 en la enfermedad renal crónica

FGF-23, al ser reconocido como el principal regulador del metabolismo del Pi, ha suscitado un gran interés en el campo de la nefrología y ha sido ampliamente estudiado en el fallo renal.

En la ERC, los niveles de FGF-23 circulante incrementan gradualmente con el descenso del filtrado glomerular<sup>31</sup>, en un intento de incrementar la fosfatemia, la cual disminuye con el fracaso renal. Como consecuencia de este exceso «secundario» de FGF-23, se suprime la síntesis de calcitriol. Además, en la actualidad, se sabe

que en la ERC se produce una resistencia de la PTH<sup>32</sup> al efecto supresor del FGF-23, por disminución de la expresión de *klotho* y FGFR en la glándula paratiroidea hiperplásica urémica<sup>33,34</sup>.

Estos hallazgos han puesto de manifiesto que el FGF-23 es el factor central de la patogénesis del HPT en la ERC<sup>35,36</sup>. La pérdida de la capacidad de eliminar el fósforo por el riñón produce un incremento de los niveles de FGF-23, previo al incremento de los niveles de PTH, causando la cascada de movimientos que ponen en marcha el inicio del HPT.

Dado que los trastornos del metabolismo del fósforo tienen consecuencias clínico-fisiopatológicas más allá del hueso, como es el desarrollo de la enfermedad CV, es de suponer que el FGF23 pueda también desempeñar un papel en el inicio y/o la evolución de esta complicación en los pacientes con y sin ERC. Por este motivo, el descubrimiento del FGF-23 ha supuesto no sólo un mejor entendimiento del trastorno del metabolismo fosfo-cálcico, sino que ha abierto nuevas posibilidades para la prevención y el tratamiento de la enfermedad CV.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Miram M, Robinson BG, Mason RS, Nelson AE. Bone as a source of FGF23: regulation by phosphate? *Bone*. 2004;35:1192–9.
- Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int*. 2004;65:1–14.
- Imel EA, Econs MJ. Fibroblast growth factor 23: roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2565–75.
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6500–5.
- Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol*. 2007;194:1–10.
- Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int*. 2009;75:890–7.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Cholesterol and recurrent events trial investigators: relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112:2627–33.
- Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007;167:879–85.
- Foley R. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1136–9.
- Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1092–105.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390:45–51.
- Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human *klotho* gene and its two transcripts encoding membrane and secreted *klotho* protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;242:626–30.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. *Klotho* converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444:770–4.
- Baum M, Schiavi S, Dwarakanath V, Quigley R. Effect of fibroblast growth factor-23 on phosphate transport in proximal tubules. *Kidney Int*. 2005;68:1148–53.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:429–35.
- Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1305–15.
- Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem*. 2005;280:2543–9.
- Prie D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1717–22.
- Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117:429–35.
- Krajcnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007;195:125–31.
- Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2683–8.
- Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003;64:2272–9.
- Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H, Imamura F, Taniguchi A, Sato T, et al. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int*. 2006;70:2141–7.
- Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. FGF-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;90:1519–24.
- Antoniucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3144–9.
- Burnett SA, Gunawardene SC, Bringham FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1187–96.
- Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4489–92.
- Quarles LD. FGF23 PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:E1–9.
- Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4957–60.
- Benet-Pages 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.
- Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2205–15.
- Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77:211–8.
- Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz E, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*. 2010;1125–35.
- Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, et al. Depressed expression of *Klotho* and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int*. 2010;77:232–8.
- Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;78:975–80.
- Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin d metabolism in chronic kidney disease: updating the “trade-off” hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1710–6.