

Další důvod, proč pečlivě kontrolovat sérovou koncentraci fosforu při selhání ledvin: rezistence příštítných tělísek na FGF-23

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;77:211–218.

Cílem této experimentální práce je studium vztahu mezi aktivitou příštítných tělísek a FGF-23 (fibroblast growth factor 23). Výsledky ukázaly, že příštítná tělíska jsou při selhání ledvin na tento regulující faktor rezistentní. Nález má velkou klinickou relevanci a zaslouží pozornost a přiblížení.

K experimentu byl použit již model selhání ledvin se souběžnou sekundární hyperparatyreózou u krys. Pro vyvolání této experimentální modelové patologické situace slouží dieta s vysokým obsahem adeninu a současně s vysokým obsahem fosforu; jedná se o standardizovaný způsob. Kromě výběru studovaných parametrů byl důležitým faktorem v experimentu i čas, tj. délka trvání podnětu (resp. doba, po kterou indukované selhání ledvin trvalo: dva týdny vs. šest týdnů). Takto vznikly tři skupiny experimentálních krys: kontrolní (normální funkce ledvin, bez hyperparatyreózy), krátce trvající (dva týdny) a dlouhodobé (šest týdnů) selhání ledvin se sekundární hyperparatyreózou.

U experimentálních zvířat byly stanoveny koncentrace PTH a byla vyšetřena příštítná tělíska. Imunohistochemie byla zaměřena nejen na identifikaci, ale i na kvantifikaci vybraných ukazatelů (viz dále). Byla použita i metoda real-time PCR (polymerázová řetězová reakce) pro detekci mRNA pro PTH, klotho, FGFR1 a dalších faktorů, které pro zjednodušení nejsou v tomto komentáři uvedeny. Pro vysvětlení výběru parametrů stručně: klotho spolu s FGFR1 tvoří receptor pro FGF-23 (heterodimer klotho-FGFR1c), poté nastává sekvence dějů intracelulárně, jejímž výsledkem je inhibice funkce příštítných tělísek. Sestava studovaných faktorů byla navržena tak, aby postihovala nejen vazbu FGF-23 na receptor, ale i míru (kvantitu) finální odpovědi vyvolané působením FGF-23 v příštítných tělískách.

Komplexní linii experimentálních prací lze rozdělit do dvou hlavních studovaných oblastí: exprese FGF-23 a jeho receptoru v příštítných tělískách (na úrovni mRNA i na úrovni již vytvořeného příslušného proteinu) a dále odpověď příštítných tělísek na aplikaci rekombinantního FGF-23 (intraperitoneálně v definované jednorázové dávce).

Z jednotlivých částečných výsledků experimentu je vhodné zmínit, že hyperplazie tělísek (tj. jejich morfologická změna) nastala již po třech dnech (poté se přechodně zastavila, ale v dalším období dále narůstala), koncentrace FGF-23 v krvi se zvyšovaly kontinuálně až na více než stonásobek, intraperitoneální aplikace FGF-23 nijak nezasáhla do aktivity příštítných tělísek zvířat se selháním ledvin, zatímco při instalaci FGF-23 do tkáně příštítných tělísek kontrolních experimentálních krys v navazujícím experimentu *in vitro* a *ex vivo* byla sekrece PTH do media silně snížena (neboli u kontrol je FGF-23 inhibitorem příštítných tělísek).

Časový faktor byl důležitý nejen z hlediska laboratorního nálezu (vyšší koncentrace PTH i FGF-23 při šestitýdenním trvání experimentu), ale i v morfologickém obraze (pokročilejší hyperplazie) a v míře receptorové poruchy (pokles denzity receptorů).

Výsledky experimentu lze shrnout takto: při pokročilém selhání ledvin nastává rezistence příštítných tělísek na FGF-23. Je spojena s poklesem množství komplexu klotho-receptorového komplexu, na který se FGF-23 váže. Jinými slovy, při urémii se nevytváří v příštítných tělískách dostatek receptoru pro FGF-23. Proto jsou příštítná tělíska na FGF-23 rezistentní a tato rezistence je na receptorové úrovni a přispívá dále k rozvoji sekundární hyperparatyreózy při selhání ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Molekule FGF-23 se v nefrologii věnuje pozornost v posledních pěti letech, poté, co byly objasněny jeho dvě základní regulační role. Obě se odehrávají v ledvinách, jedna se vztahuje k eliminačním dějům (fosfaturie), druhá k endokrinní funkci ledvin (hydroxylace kalcidiolu, 25-hydroxyvitaminu D). Obě snižují fosfatémii. Molekula má přibližně 250 aminokyselin a syntetizuje se hlavně v osteoblastech a v osteofytech (osa kost-ledviny). Podnětem pro tvorbu je nálož fosfátů (nikoli nutně vzestup fosfatémie) a též i zvýšení koncentrací kalcitriolu. FGF-23 je silným fosfatoninem, tj. fosfaturickým faktorem (stejně jako parathormon, cílové místo zásahu je NaPi2 transporter v buňkách proximálního tubulu), avšak současně i významně snižuje hladinu kalcitriolu (inhibuje renální 1- α -hydroxylázu, tj. enzym CYP27B1; na rozdíl od PTH, který 1- α -hydroxylázu stimuluje) (Gutierrez, 2005; Stubbs, 2007).

Postupně se ukázaly i další fyziologické a patofyziologické role FGF-23. Jednou z nich je vztah k příštítným tělískům: při normální funkci ledvin FGF-23 jejich aktivitu inhibuje. Inhibice nastává po vazbě na receptor, resp. na heterodimer klotho-FGFR1c. Při selhání ledvin však tento vztah neplatí – často nacházíme souběžně vysoké koncentrace PTH i vysoké koncentrace FGF-23 (zvýšené na mnohonásobek, až na více než stonásobek). Tento jev je nežádoucí, neboť samotné vysoké koncentrace FGF-23 při CKD jsou nezávislým rizikovým faktorem mortality (Gutierrez, 2008).

V prvních studiích, které měřily koncentrace FGF-23 v séru hemodialyzovaných pacientů a hledaly související laboratorní odchylky, byly naměřeny střední koncentrace přibližně 4 700 RU/ml, s maximem až 115 000 RU/ml, přitom u kontrolních osob byly hodnoty maximálně do 200 RU/ml (Imanishi, 2004). Hodnoty se zvyšují již v predialyzačním období (Peiskerová, 2009).

I když se nahromadily důkazy ukazující, že FGF-23 příštítná tělíska tlumí, není vysoká koncentrace FGF-23 při selhání ledvin ochranou proti hyperparatyreóze, ba právě naopak. Vysoké koncentrace FGF-23 predikují neúčinnost léčby aktivátory vitamínem D u dialyzovaných pacientů (Kazama, 2004) a pozdější refrakterní hyperparatyreózu (Nakanishi, 2005). I tyto nálezy podporují představu, že při selhání ledvin je porušen vztah mezi příštítnými tělísky a osou střevo-kost.

Protože hlavním podnětem pro vysoké hodnoty FGF-23 při selhání ledvin je zátěž fosfáty, přináší uvedená práce reálný podklad pro další nežádoucí roli retence fosfátů. Současné znalosti patogeneze vzniku a progresu sekundární hyperparatyreózy zahrnují již celou plejádu, do které patří zvýšení fosfatémie a přívodu fosforu do organismu, snížení denzity receptorů pro CaR a VDR a receptoru pro FGF-23 s následnou rezistencí na FGF-23 a s poklesem koncentrace kalcitriolu. Shrnutí – máme zde další důvod (tedy alespoň jeho experimentální podobu), proč je potřeba při poruše funkce ledvin trvale a pečlivě kontrolovat přívod fosforu a jeho sérové koncentrace.

Literatura

- Gutierrez O, Izakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215.
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Izakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584–592.
- Imanishi I, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943–1946.
- Kazama JJ, Sato F, Omori K, et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1120–1125.
- Nakanishi S, Kazama JJ, Nukono T, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171–1178.
- Peiskerová M, Kalousová M, Kratochvílová M, et al. Fibroblast growth factor 23 and matrix-metalloproteinases in patients with chronic kidney disease: are they associated with cardiovascular disease? *Kidney Blood Press Res* 2009;32:276–283.
- Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007;20:302–308.