

Fyziologie a patofyziologie metabolismu fosforu – stále dosti otazníků

M. BAYER

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha

Hlavním regulačním systémem, udržujícím plazmatickou i extracelulární koncentraci fosfátu, je absorpce fosforu ve střevě a jeho exkrece do moči. V ledvinách je množství fosfátu reabsorbovaného proximálním tubulem řízeno podle změn plazmatických koncentrací parathormonu (PTH) a kalcitriolu. Jejich působení je zde odlišné. PTH snižuje reabsorpci fosforu prostřednictvím mechanismů, závislých na cyklickém adenosin-monofosfátu (cAMP). Kalcitriol může naopak reabsorpci fosforu zvyšovat a jeho účinek je pravděpodobně rozšířen i na distální tubulus. Klíčovou roli při lokálním působení obou hormonů v ledvinách hraje systém Na-dependentních kotransporterů fosfátu, zejména NPT2a.

V gastrointestinálním traktu závisí absorpce fosforu na jeho obsahu v dietě a na následné koncentraci ve střevním lumen. Účinnost absorpce fosfátu střevní sliznicí podporuje kalcitriol, PTH v této lokalizaci pravděpodobně přímý účinek nemá. Přesuny fosforu z extracelulárního kompartmentu do buněk a zpět jsou přechodné a za fyziologických podmínek z nich žádné významné důsledky neplynou.

Jak PTH, tak kalcitriol jsou však úzce spjaty s homeostázou kalcia. Pozorováním fyziologických a patologických situací u zvířat i v humánní medicíně se již delší dobu předpokládala existence mechanismů, jež specificky regulují metabolismus fosforu bez současných změn kalcémie, tedy existence systému, který je na PTH a kalcitriolu nezávislý. Modelem studia se staly stavy spojené s hypofosfatemii. Může k nim dojít při ztrátách fosfátu ledvinou, jeho sníženou absorpcí ze střeva nebo významnou redistribucí fosforu směrem intracelulárním. Renální hypofosfatemie bývá důsledkem vlastní poruchy tubulárních buněk, změny objemu cirkulujících tekutin, vlivu některých farmak či snížené sekrece hormonů stimulujících reabsorpci fosforu tubuly. Pokles absorpce fosfátu střevní sliznicí následuje po omezení jeho příjmu potravou, po podání farmak, jež ho váží v lumen, při hypovitaminóze D nebo malabsorpci. Protože renální tubuly představují konečnou obrannou linii organismu při hrožící hypofosfatemii, hlavním předmětem výzkumu zůstávají ztráty fosforu do moči a mechanismy jejich řízení.

Již dříve se objevovaly popisy hypofosfatemické křivice či osteomalacie s významnou hyperfosfaturií, resistentní vůči terapii vitamínem D. Některé provázely onemocnění tumorem nebo syndrom epidermálního nevu. Výtažek z excidované tkáně tumoru injikovaný pokusnému zvířeti vedl k excesivní fosfaturii [1].

Postupně převládá názor, že existuje cirkulující substance, způsobující renální hypofosfatemii. Byla nazvána fosfatonin. Látka, považovaná za fosfatonin, musí splňovat určitá kritéria [2]: snižuje renální transport fosforu in vivo i in vitro; snižuje tvorbu kalcitriolu in vivo i in vitro; je tvořena v tumorózní tkáni zodpovědné za syndrom hypofosfatemie; měla by být přítomna ve zvýšené koncentraci v séru nemocných s tumorem indukovanou osteomalácií (a asi i s hypofosfatemickou křivicí vázanou na X-chromozom); její koncentrace by měla po odstranění příslušného nádoru klesat; neměla by ovlivňovat exkrece cAMP do moči.

Zprvu se zájem soustředil na již zmíněný Na-dependentní kotransporter fosfátu, NPT2a. Defekt příslušného genu však nebyl prokázán ani u hypofosfatemické křivice s vazbou na X chromozom ani u hereditární hypofosfatemické rachitidy s hyperkalcérií.

Je zmiňován pouze u nepříbuzných dospělých nemocných s hypofosfatemii provázenou osteoporózou či nefrolitiázou [3]. Lze předpokládat, že příčina bude jinde a aktivita NPT2a je ovlivňována až druhotně.

Na přelomu tisíciletí vzbudil pozornost nově popsany růstový faktor fibroblastů (fibroblast growth factor, FGF), který podle pořadí proteinů zařazených do FGF rodiny dostal číslo 23 [4]. mRNA pro FGF23 byla nalezena v mozku a thymu dospělých pokusných zvířat, zejména ve ventrolaterálním thalamickém jádře, pro jehož správnou funkci je FGF23 zřejmě nutný. Přibližně v téže době prokázali jiní autoři zásadní roli mutace genu FGF23 při autozomálně dominantní hypofosfatemické křivicí u lidí [5] a třetí výzkumný tým identifikoval FGF23 jako humorální faktor secernovaný tumory provázenými hypofosfatemii a osteomalácií [6]. Průkaz povahy a účinku FGF23 přineslo podávání kompletního rekombinantního proteinu pokusným zvířatům, vedoucí k hypofosfatemii během několika hodin a pozorování pokračující tvorby FGF23 po implantaci takto aktivních ovariálních buněk čínských křečků kontrolním zvířatům s následnou manifestací hypofosfatemie a osteomalacie [7]. Vztah FGF23 k hypofosfatemické křivicí s vazbou na X chromozom dokreslilo jeho nedostatečné štěpení při inaktivující mutaci PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) [8]. Nesmírně zajímavé výsledky přinesla nedávná studie na zvířatech s navozeným deficitem FGF23 [9]. Byla pozorována hyperfosfatemie a významný vzestup koncentrace kalcitriolu, což je důkazem, že FGF23 je pro normální metabolismus fosfátů nezbytný. I tato zvířata však překvapivě trpěla osteomalácií, jejíž přesný mechanismus vzniku zatím není znám.

V poslední době se objevily některé další látky, jež lze zařadit mezi fosfatoniny, jako je MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) nebo FRP4 (frizzled-related protein-4) [10,11].

V tomto čísle časopisu čtenář nalezne přehledný článek Kutílk a Skálové, jenž stručně a přitom výstižně shrnuje současné znalosti o látkách, které se dnes mezi fosfatoniny řadí. Jejich výčet zřejmě nebude konečný. Druhý příspěvek k problematice metabolismu fosforu pochází z pera olomouckých autorů a je věnován ryze praktickému aspektu – popisu případu získané, etiologicky ne zcela objasněné hypofosfatemické osteomalacie, která může velmi negativně ovlivnit úroveň života postiženého jedince.

K bližšímu pochopení regulace metabolismu fosforu bude třeba ještě zodpovědět řadu otázek, například:

- Za reabsorpci fosfátu v proximálním tubulu zodpovídá v převážné míře NPT2a. Je přímo ovlivňován FGF23?
- Je FGF23 jednoznačně přirozeným substrátem pro PHEX?
- Je FGF23 vůbec konečným fosfatoninem? Může stimulovat sekreci dalšího působku, ovlivňujícího metabolismus fosforu, např. stanniokalcinu [12]?
- Sdílí FGF23 receptor s ostatními FGF nebo má svůj specifický?
- Jsou-li popisované patologické stavy (hypofosfatemická křivice s vazbou na X chromozom, autozomálně dominantní hypofosfatemická rachitis, tumory indukovaná osteomalacie) způsobeny poruchou téhož regulačního děje, proč nejsou shodné?
- Uplatňují se fosfatoniny v homeostáze fosforu obecně či je jejich úloha pouze lokální a/nebo tkáňově specifická?

- Jsou fosfatony přímo zodpovědné za pokles koncentrace kalcitriolu pozorovaného u pokročilých stadií chronického renálního selhání nebo je jejich aktivita v takové situaci pokusem o korekci hyperfosfatemie [13]?

Přemýšlejme o nich. Jejich vyřešení vloží další střípek do mozaiky poznání.

Literatura

1. Aschiner LC, Solomon LM, Zeis PM, et al. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J Pediatr* 1977;91:56–60.
2. Kumar R. Tumor-induced Osteomalacia nad The Regulation of Phosphate Homeostasis. *Bone* 2000;27:333–38.
3. Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought after phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–61.
4. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:494–98.
5. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutation in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–48.
6. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterisation of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500–05.
7. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002;143:3179–82.
8. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130–36.
9. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004;113:561–68.
10. Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G, et al. MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minihyp. *Bone* 2004;34:303–19.
11. 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.
12. Wagner GF, Vozzolo BL, Jaworski E, et al. Human stanniocalcin inhibits renal phosphate excretion in the rat. *J Bone Miner Res* 1997;12:165–71.
13. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1–14.

Adresa:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN

Ke Karlovu 2

128 08 Praha 2