

Fosfatoniny – faktory regulující metabolismus fosforu

Š. KUTÍLEK, S. SKÁLOVÁ

Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice
Dětská klinika FN, Hradec Králové

SOUHRN

Kutílek Š., Skálová S.: **Fosfatoniny – faktory regulující metabolismus fosforu**

Fosfatoniny představují relativně nedávno objevenou skupinu faktorů regulujících metabolismus fosforu. Mezi jejich zástupce patří FGF23, MEPE, FRP4. Významnou úlohu rovněž hraje proteáza PHEX. Chorobné stavy spojené s působením fosfatoninů jsou hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozóm (XLH), autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR) a tumory indukovaná osteomalacie (TIO). Tento přehled poskytuje základní informace o fosfatoninech a jejich působení.

Klíčová slova: fosfor – fosfatonin – hypofosfatémie – FGF23 – PHEX – MEPE – FRP4

SUMMARY

Kutílek Š., Skálová S.: **Phosphatonins – factors regulating phosphate metabolism**

Phosphatonins present a recently discovered group of phosphate-regulating factors. These consist of FGF23, MEPE, FRP4. Pivotal role is also played by PHEX. Disease states associated with phosphatonins are X-linked hypophosphatemic rickets (XLH), autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) and tumour-induced osteomalacia (TIO). This review gives basic information on phosphatonins and their effects.

Key words: phosphate – phosphatonin – hypophosphatemia – FGF 23 – PHEX – MEPE – FRP4

Osteologický bulletin 2006;11(1):28–29

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., CCB, Masarykovo náměstí 2667, 530 02 Pardubice, e-mail: sk@ccbr.cz

Došlo do redakce: 3. 3. 2006

Přijato k tisku: 11. 4. 2006

Úvod

Fosfor představuje jeden z nejvýznamnějších prvků lidského organismu, který jej obsahuje v množství 600–700 g, z toho 80 % se nachází v kostní tkáni. Fosfor je součástí membránových fosfolipidů, účastní se energetického metabolismu a přenosu vzruchů a aktivuje či inaktivuje řadu proteinů procesem fosforylace a defosforylace [1–3]. Metabolismus fosforu je ovlivňován parathormonem (PTH), který zvyšuje jeho renální exkreci a vitamínem D, který zvyšuje jeho intestinální absorpci a renální exkreci. Na renální exkreci fosforu se též podílí kalcitonin. Vzhledem k existenci chorobných stavů charakterizovaných hypofosfatémií a nadměrnou renální exkrecí fosforu (hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozóm – XLH, autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice – ADHR, tumory indukovaná osteomalacie – TIO) bylo v 90. letech 20. stol. uvažováno o existenci cirkulujícího fosfaturického faktoru. Tyto úvahy byly podpořeny výsledky laboratorních studií [1,2] a cirkulující faktor byl nazván fosfatonin [3]. Za fosfatonin byl v letech 2000–2002 považován fibroblastový růstový faktor 23 (FGF 23) [4–7], ale výsledky dalších studií přinesly poznání, že termínem fosfatoniny můžeme nazvat nesourodou skupinu látek zásadně ovlivňujících metabolismus fosforu [8–12]. Patří sem též MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) a FRP-4 (frizzled related protein 4). Látkou, která je svým působením spjata s fosfatoniny je PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) [9–14]. FGF23, PHEX a MEPE nejspíše tvoří osu, která významně ovlivňuje metabolismus fosforu a kostní mineralizaci.

PHEX

PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) patří mezi povrchové membránové proteázy závislé na zinku (cell-surface membrane zinc-dependent proteases). Charakteristickým rysem PHEX je přítomnost

22 malých exonů, krátkého cytoplasmatického N-terminálního úseku, jediné hydrofobní transmembránové domény a rozsáhlé extracelulární C-terminální domény obsahující zinek. Gen pro PHEX se nachází na chromozómu X (Xp11.22) [15,16]. PHEX je zejména exprimován v osteoblastech, osteocytech a odontoblastech a hraje klíčovou úlohu v procesech mineralizace a fosfátové exkrece [10]. Příslušný fyziologický substrát pro PHEX nebyl dosud nalezen, uvažuje se o FGF 23 a MEPE [10,15].

FGF23

FGF23 (fibroblast growth factor 23) byl izolován z buněk hemangiopericytomu, který vyvolal hypofosfatemickou osteomalacii [4]. FGF23 je největším fibroblastovým růstovým faktorem, který obsahuje 3 kódující exony [4,5]. FGF23 je tvořen v kostních buňkách (v osteoblastech a osteocytech), v játrech, lymfatických uzlinách, thymu a myokardu [15–18]. Gen pro FGF23 se nachází na 12. chromozómu (12p13) (16). FGF23 snižuje tvorbu mRNA pro Na fosfátové kotransportéry (Npt2) v ledvinných tubulech a tím inhibuje tubulární reabsorpci fosfátů [10–18]. FGF23 též nepřímo ovlivňuje renální tubulární transport fosfátů svým působením na metabolismus vitamínu D, neboť suprimuje tvorbu 1-alfa-hydroxylázy a stimuluje expresi 24-hydroxylázy, čímž dochází k poklesu tvorby kalcitriolu a jeho zvýšenému katabolismu [10,18].

MEPE

MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) byl naklonován z buněk tumoru od pacienta s TIO [10]. MEPE patří do skupiny proteinů, která významně ovlivňuje kostní metabolismus a která byla pojmenována akronymem SIBLINGS (short integrin binding ligand interacting glycoproteins). Skupina SIBLINGS zahrnuje MEPE, osteopontin, dentin-matrix-protein-1, kostní sialoprotein, dentin-sialophosphoprotein a enamelin [10]. Geny pro uvedenou skupinu se nacházejí na 4. chromozómu (4q21). MEPE je

produkován osteoblasty, osteocyty a odontoblasty [8,10,18]. MEPE inhibuje renální tubulární reabsorpci fosforu a mineralizaci kostní tkáně [10–18].

FRP4

FRP4 (frizzled related protein 4) byl rovněž izolován z nádorových buněk pacientů s TIO. FRP4 patří do skupiny secreted frizzled protein family a obsahuje vazebnou doménu a hydrofilní C-terminální úsek [18,19]. FRP proteiny jsou vazebné bílkoviny. FRP4 sestává z 346 aminokyselin a má molekulovou hmotnost 40 kDa. FRP4 je ubikvitin, ale je zejména přítomen v kostních buňkách. FRP4 snižuje tubulární reabsorpci fosfátů, tím že inhibuje aktivitu Npt [18]. Gen pro FRP4 se nachází na 7. chromozómu (7p14.1) a obsahuje 6 kódujících exonů [18].

Vzájemné interakce PHEX, FGF23 a MEPE

Za fyziologických podmínek PHEX štěpí MEPE [10,12,18], ale zároveň jej chrání před štěpením extracelulárními proteázami a kathepsinem B [10]. Není-li MEPE štěpeno a chráněno PHEXem, dochází účinkem kathepsinu B k oddělení peptidu ASARM (acidic-serine-aspartate-rich-MEPE-associated motif), který je inhibitorem mineralizace kostní tkáně a též inhibuje Npt2 kotransportér fosfátů [10]. ASARM tedy snižuje kostní mineralizaci a zvyšuje renální exkreci fosforu. PHEX rovněž přímo štěpí FGF23 a zároveň nepřímo ovlivňuje štěpení a inaktivaci FGF23 prostřednictvím enzymu konvertázy [10,18].

Strava s omezením fosfátů vede k snížené tvorbě FGF23, naopak zvýšení příjmu fosforu v potravě má za následek vzestup FGF23 a pokles tvorby kalcitriolu [19]. FGF23 je tedy součástí fyziologických pochodů, které regulují metabolismus fosforu.

Hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozóm (X-linked hypophosphatemia – XLH, dříve nazývaná též vitamin D-rezistentní rachitis – VDRR).

XLH je dominantně dědičné onemocnění, které je charakterizováno rachitickými změnami, hypofosfatémií, hyperfosfaturií, malým vzrůstem a deformitami, zvláště dolních končetin. U pacientů s XLH se jedná o inaktivační mutace PHEX. Dochází k poklesu štěpení FGF23, což vede k jeho zvýšené koncentraci a hyperfosfaturii a k poklesu tvorby kalcitriolu. Zároveň je MEPE nechráněno před štěpením proteázami a kathepsinem B a tvoří se peptid ASARM. Důsledkem těchto pochodů je defektní mineralizace kostní tkáně [10,13–16,18,20,21].

Autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR)

ADHR má obdobné klinické projevy jako XLH. Jedná se o mutace FGF23, které zvyšují stabilitu tohoto růstového faktoru a zabraňují tak jeho degradaci a inaktivaci [10,14,18,22]. To vede k zvýšené fosfaturii a poklesu tvorby kalcitriolu s následnou defektní mineralizací kostí.

Tumory indukovaná osteomalacie (TIO)

TIO je získanou poruchou kostního metabolismu, charakterizovanou zvýšenou renální exkrecí fosfátů, hypofosfatémií a osteomalácií. Příčinou je zvýšená tvorba FGF23, MEPE či FRP4 tumorózní tkáně. Po odstranění tumoru dochází k poklesu hladiny fosfatoninů a k úpravě poruchy kostního metabolismu [10,17,18,21].

Fibrózní dysplázie/McCune Albrightův syndrom (FD/MAS)

U pacientů s FD/MAS byla zjištěna vyšší hladina FGF23. Zvýšená tvorba FGF23 se tedy nejspíše podílí na renální ztrátě fosfátů u pacientů s FD/MAS [23].

Závěr

Fosfatoniny představují velmi zajímavou skupinu látek ovlivňujících metabolismus fosforu. Jejich objev vedl k dokonalejšímu poznání patofyziologických pochodů u skupiny onemocnění skeletu charakterizovaných zvýšenou ztrátou fosfátů.

Literatura

1. Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG, et al. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1628–34.
2. Jonsson KB, Mannstadt M, Miyauchi A, et al. Extracts from tumors causing oncogenic osteomalacia inhibit phosphate uptake in opossum kidney cells. *J Endocrinol* 2001;169: 612–20.
3. Kumar R. Phosphatonin – a new phosphaturic hormone? Lessons from tumour-induced osteomalacia and X-linked hypophosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:11–13.
4. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500–5.
5. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–48.
6. Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–61.
7. Tenenhouse HS, Sabagh Z. Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Pflugers Arch – Eur J Physiol* 2002; 444:317–26.
8. Blumsohn A. What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:397–401.
9. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao Z, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278:37419–26.
10. Rowe PS. The wrickened pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:264–81.
11. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003;18:1227–34.
12. Rowe PS, Garrett IR, Schwarz PM, et al. Surface plasmon resonance (SPR) confirms that MEPE binds to PHEX via the MEPE-ASARM motif: a model for impaired mineralization in X-linked rickets (HYP) *Bone* 2005;36:33–46.
13. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, et al. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1:361–79.
14. Cho HY, Lee BH, Kang JH, et al. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res* 2005;58:329–33.
15. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:1–9.
16. Velayoudom-Cephise FL, Vantghem MC, Wemeau JL. Hereditary hypophosphataemia in adults. *Presse Med* 2005;34:1720–6.
17. Dunstan CR, Zhou H, Seibel MJ. Fibroblast growth factor 23: A phosphatonin regulating phosphate homeostasis? *Endocrinology* 2004;145:3084–6.
18. White KR, Larsson TM, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: Frp-4, MEPE, and FGF23. *Endocr Rev* 2006;7:Epub ahead of print.
19. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1519–24.
20. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. „Phosphatonins“ and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:1170–82.
21. Yu X, White KE. FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:221–32.
22. White KE, Carn G, Lorenz-Depierreux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001;60: 2079–86.
23. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:642–6.