


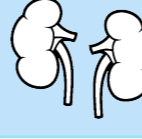




# FGF23: NUEVA DIANA TERAPÉUTICA EN LOS TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS DEL FÓSFORO

Esther Redondo Jiménez  
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

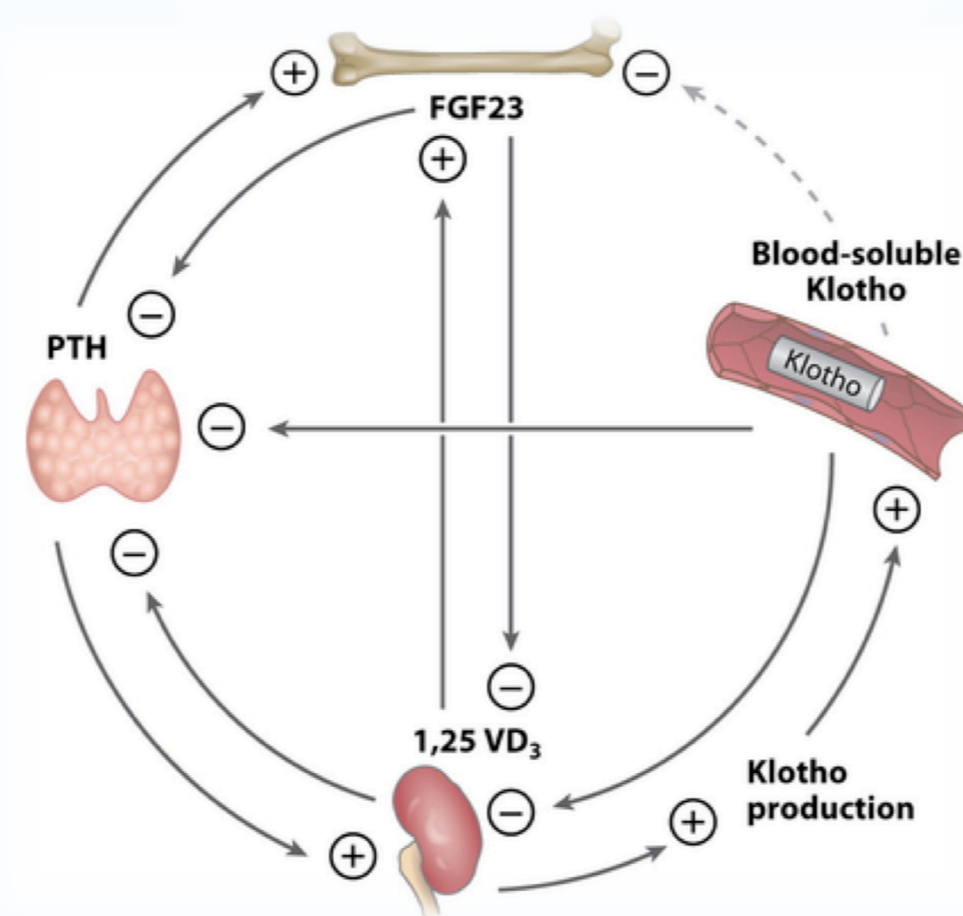
## INTRODUCCIÓN

**FGF23** (*Fibroblast Growth Factor 23*) es una hormona encargada de la regulación del fósforo en el organismo. Se produce en los osteocitos en presencia de altos niveles de vitamina D y fosfato en el plasma (o de forma aberrante en los casos de osteomalacia), y necesita unirse por su extremo C-terminal a su cofactor *Klotho*, sintetizado a nivel renal. Las consecuencias de su acción son:

Intestino 	Riñón 	Hueso 	Plasma 
Disminución del calcio y fosfato por una menor producción de 1,25(OH)2D (calcitriol)	Aumento de la excreción de fosfato, por reducción de la reabsorción renal de Pi	Disminución de la mineralización por hipofosfatemia	Disminución del fosfato

## OBJETIVOS

1. Revisión de las terapias que se aplican en la actualidad en diferentes enfermedades relacionadas con la homeostasis del fósforo.
2. Propuesta de nuevas vías terapéuticas más eficaces.
3. Descripción bioquímica de las alteraciones para su comprensión en el tratamiento.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo se realizó una revisión bibliográfica con bases de datos como Pubmed (NCBI), empleando en la búsqueda palabras clave: 'FGF23', 'rickets', 'phosphate', 'osteomalacy'. Adicionalmente se consultaron: Scielo, ProQuest Ebrary, Medigraphic, JBMR® (Journal of Bone and Mineral Research).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR

Exceso de excreción renal de fosfato → hipofosfatemia. Se descubrió el FGF como responsable directo. Síntomas: **deformidades esqueléticas**, dolor óseo, calambres musculares, baja estatura, **crecimiento deficiente**, deformidades dentales...

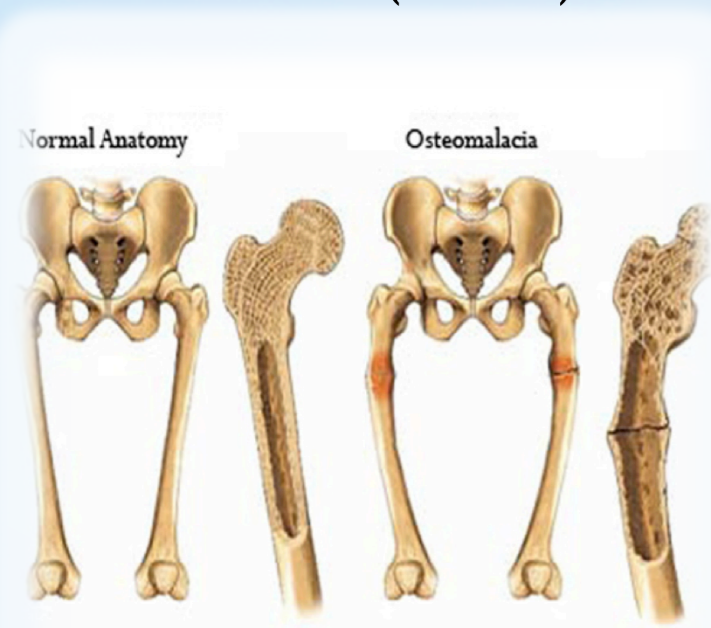
<b>LIGADO AL CROMOSOMA X:</b> mutación esporádica o familiar de la peptidasa <b>PHEX</b> . Aumenta la vida media de FGF23 y su expresión en hueso	<b>AUTOSÓMICO DOMINANTE:</b> sobreexpresión de <b>FGF23</b> por mutaciones en el gen que lo codifica, aumentando su vida media. Se da pérdida renal de fosfato y osteomalacia. Presentación adulta o en la niñez	<b>AUTOSÓMICO RECESIVO:</b> mutaciones en el gen <b>DMP1</b> o <b>ENPP1</b> . Altos niveles de FGF23. Las alteraciones óseas se hacen evidentes en individuos más maduros
Tratamiento: análogos de vitamina D y fosfatos	Tratamiento: fosfatos y calcitriol	Tratamiento: fosfatos y 1,25-hidroxivitamina D
EA*: <b>hipercalcemia</b> , <b>hipercalciuria</b> , <b>nefrocalcinosis</b>	EA: sobreestimulación de PTH: <b>hiperparatiroidismo secundario</b> , y si progresa, <b>nefrocalcinosis</b> e <b>insuficiencia renal</b>	EA: <b>calcificaciones arteriales</b>

\*EA: Efectos Adversos

### ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PROPUESTAS

#### OSTEOMALACIA ONCOGÉNICA:

Se debe a la acción endocrina de **tumores mesenquimatosos**, los cuales secretan **fosfatonina**, inhibiendo la reabsorción tubular de fosfato. Se puede dar tanto en niños como en adultos. Se asocia al incremento de la proteína de matriz extracelular (**MEPE**).



Se da un **reblandecimiento de los huesos** debido a la pérdida de sales calcáreas. Se producen múltiples fracturas, pérdida de estatura y debilidad general.

Tratamiento: múltiples dosis de fosfato, y vitamina D.  
EA: **diarrea**, **nefrocalcinosis**, **nefrolitiasis**.

**NVP-BGJ398:** Inhibidor selectivo del FGF-R

**FGF23Ab** (anticuerpo)

Administración directa de **FGF23**

#### CALCINOSIS TUMORAL:

Enfermedad rara, hereditaria y autosómica recesiva. Se producen depósitos ectópicos de calcio y fosfato en tejidos blandos, por una mutación por inactivación de FGF23, o en el factor que le glucosila, por mutación del gen **GALNT3**. Existen 3 tipos diferentes pero todos coinciden en la hipofosfatemia.

Tratamiento: restricción de fosfato en la dieta, Sevelamer (acompleja el P), ALOH, acetazolamida (inhibe la anhidrasa carbónica) y extirpación quirúrgica  
EA: Alto riesgo de **ulceraciones**, **infecciones** y **deterioro funcional**.



## CONCLUSIONES

Se ha demostrado mayor eficacia en la modulación del factor etiológico de estas enfermedades (FGF23) que en el tratamiento sintomático. Por ello, es importante abrir nuevos horizontes terapéuticos respecto a:

1. Raquitismo hipofosfatémico y su tratamiento con NVP-BGJ398
2. FGF23Ab para raquitismo ligado al cromosoma X
3. Anticuerpos monoclonales que interfieran en la interacción FGF23-FGFR1 en osteomalacia oncogénica
4. Administración directa de FGF23 en el caso de calcinosis tumoral

## BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

- Mendoza V, Reza A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006. ProQuest ebrary. Web. P. 394-395.
- Dorantes A., Martínez C., Aguirre A. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez (5a. ed.). México, D.F.: Editorial El Manual Moderno, 2016.
- Aono, Y, Yamazaki, Y, Yasutake, J, Kawata, T, Hasegawa, H, Urakawa, I, Fujita, T, Wada, M, Yamashita, T, Fukumoto S, and Shimada, T, Therapeutic Effects of Anti-FGF23 Antibodies in Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. J Bone Miner Res. 2013; 24 (11): 1879-1888. doi:10.1359/jbmr.090509.
- Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and Phosphate Wasting Disorders. Bone Res. 2013;1(2):120-132. doi:10.4248/BR201302002.