

NUOVE ACQUISIZIONI SULL'ASSE FGF23-KLOTHO

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Nella regolazione dell'omeostasi della fosforemia, negli ultimi anni sono state indagate nuove e complesse interazioni fra cellule dell'osso e mediatori del metabolismo fosfo-calcico, in particolare riveste sempre maggiore rilevanza clinica e scientifica l'asse FGF23-Klotho.

L'**FGF23** (*fibroblast growth factor 23*) è una glicoproteina, appartenente alla classe delle fosfatoni, prodotta in sede intra-ossea dagli osteociti e dagli osteoblasti, la cui secrezione è stimolata da numerosi fattori esogeni ed endogeni: PTH, carico di fosforo alimentare, vitamina D attiva, *deficit* di Klotho, sistema renina-angiotensina-aldosterone, sideropenia, infiammazione e ipossia (1).

Le **azioni renali** di FGF23 (Klotho-dipendenti) sono ormai note e ben definite: in particolare, FGF23 ha la stessa azione del PTH sul riassorbimento tubulare (blocco del cotrasportatore sodio-fosforo IIa e IIc, con conseguente effetto fosfaturico) e azione opposta al PTH sull'attivazione della vitamina D (inibizione dell'attività di 1-alfa-idrossilasi renale e *up*-regolazione dell'attività di 24-idrossilasi, con ridotta sintesi di 1,25(OH)₂-D₃ e conseguente riduzione dell'assorbimento intestinale di fosforo attraverso il cotrasportatore sodio-fosforo IIb). FGF23 stimola inoltre il riassorbimento di calcio e sodio nel tubulo contorto distale, attraverso la *up*-regolazione rispettivamente del canale del calcio (TRPV5) e del co-trasportatore sodio/cloro (NCC), e inibisce la secrezione di eritropoietina (1).

Alfa-Klotho è considerato un gene anti-invecchiamento (induce resistenza allo *stress* ossidativo nelle cellule vascolari endoteliali, nei macrofagi della parete vasale e nelle cellule di polmone, fegato e cervello) e anti-cancro (inibisce le vie di segnale insulina/IGF-I e Wnt-βcatenina), è espresso a livello di diverse cellule dell'organismo (del tubulo renale, paratiroidi, del plesso coroidale) ed è un promotore/corecettore di membrana per l'interazione fra FGF23 e il suo recettore (1).

Meno note sono le **implicazioni fisiopatologiche di FGF23 nella malattia renale cronica**. Con il progressivo deterioramento della funzione glomerulare, alla ritenzione di fosforo corrisponde un aumento consensuale di FGF23: già per valori di eGFR compresi tra 60 e 90 mL/min iniziano ad aumentare i livelli plasmatici di FGF23 (rialzo molto precoce, con valori aumentati fino a 1000 volte nella malattia renale cronica avanzata), mentre la fosforemia, che rimane entro il *range* di normalità negli stadi iniziali dell'insufficienza renale, inizia ad aumentare in modo significativo solo per valori di eGFR < 30 mL/min. Nell'insufficienza renale cronica si rendono evidenti le **azioni extra-renali di FGF23**, che possono essere Klotho-dipendenti e/o indipendenti (azione recettoriale di FGF23 che non richiede la presenza del co-recettore di membrana) (2).

Gli **effetti Klotho-indipendenti di FGF23** nella malattia renale cronica si esplicano a livello dei seguenti organi:

- **cuore**, con ipertrofia dei miociti del ventricolo sinistro; in particolare, FGF23 e angiotensina II stimolano un *cross-talk* pro-ipertrofico e pro-fibrotico tra miociti e fibroblasti del tessuto muscolare cardiaco;
- **fegato**, con aumento della sintesi di citochine pro-infiammatorie (2).

Gli **effetti Klotho-dipendenti e indipendenti di FGF23** nella malattia renale cronica si esplicano invece a livello dei seguenti organi:

- **sistema nervoso centrale**, con deterioramento cognitivo; in particolare, FGF23 determina un'alterazione della morfologia neuronale e della densità sinaptica a livello cerebrale;
- **sistema immune**, con deterioramento delle difese immunitarie; in particolare, FGF23 determina un'inibizione della 1-alfa-idrossilasi nei monociti/macrofagi e un'inibizione del reclutamento/chemiotassi dei granulociti neutrofili;
- **sistema vascolare**, con disfunzione endoteliale, aterosclerosi e calcificazioni vascolari; in particolare, FGF23 è in grado di modulare in senso negativo il bilancio fra ossido nitrico e radicali liberi dell'ossigeno.

Le suddette azioni extra-renali di FGF23, insieme all'iper-fosforemia, rendono ragione dell'aumentata mortalità del paziente affetto da malattia renale avanzata, legata all'aumentata incidenza di complicanze metaboliche e cardio-vascolari (2).



Da ultimo, è noto che da alfa-Klotho di membrana, per clivaggio endo-proteolitico del dominio extra-cellulare, si forma **alfa-Klotho solubile circolante**, che può essere, a sua volta, considerato un vero e proprio ormone con azione β -glicosidasi, il cui recettore è rappresentato verosimilmente da monosialogangliosidi di membrana e il cui effetto biologico è rappresentato da una complessa e fine regolazione di canali/trasportatori ionici di membrana. In relazione all'omeostasi del fosforo, alfa-Klotho solubile circolante determina, al pari di FGF23, un'inibizione del co-trasportatore sodio-fosforo IIa, ha quindi un **effetto fosfaturico** che è FGF23 e PTH-indipendente. Alfa-Klotho solubile circolante esplica inoltre un **effetto di cardio-protezione**, mediato dalla *down*-regolazione del canale cardiaco del calcio (TRPC6), che a sua volta media la genesi dell'ipertrofia cardiaca. Nella malattia renale cronica, già per valori di eGFR < 90 mL/min, si assiste a un progressivo decremento di alfa-Klotho solubile circolante e il *deficit* di alfa-Klotho rappresenta in questa tipologia di pazienti un fattore di rischio per mortalità cardio-vascolare, indipendente da iperfosforemia ed elevati livelli di FGF23 (3).

Bibliografia

1. Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. Bone [2017, 100: 62-8](#).
2. Takashi Y, Fukumoto S. FGF23 beyond phosphotropic hormone. Trends Endocrinol Metab [2018, 29: 755-67](#).
3. Dalton GD, Xie J, An SW, Huang CL. New insights into the mechanism of action of soluble Klotho. Front Endocrinol (Lausanne) [2017, 8: 323](#).