

FISIOPATOLOGIA DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO: RUOLO DI FGF23 E KLOTHO

S. Mazzaferro, M. Pasquali, L. Tartaglione, S. Rotondi, G. Pirrò

Dipartimento di Scienze Cliniche, Nefrologia, Policlinico Umberto I, Roma

Pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of FGF23 and Klotho

Secondary hyperparathyroidism is a complex metabolic alteration secondary to chronic kidney disease (CKD). Reduction of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ synthesis is the first derangement, followed by an increase in PTH, and, lastly, calcium and phosphate modifications. Vitamin D is a hormone whose actions take place through a specific receptor, the vitamin D receptor (VDR), which is ubiquitous. Accordingly, heterogeneous biological effects can be added to the classical effects on mineral bone metabolism. In the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism, an important role is also played by alterations of calcium transport, which is under the control of two receptors: VDR and CaSR (calcium-sensing receptor). The expression of these receptors is reduced during CKD. Recent findings have allowed to identify a new hormonal system, the FGF23-Klotho axis, that integrates the old and simple, but now inadequate, PTH-Vit D axis. FGF23 is a circulating factor produced by osteocytes that inhibits renal phosphate reabsorption and 1-alpha-hydroxylase activity. As such, FGF23 is involved in phosphate homeostasis and its serum levels increase along with the progression of CKD. Interestingly, FGF23 has very low affinity for its receptor and requires the activity of Klotho, an anti-aging gene, to become active. These new actors allow us to identify a bone-kidney axis, whose real physiological importance is still under evaluation. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S49): S11-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Calcitriol,
FGF23,
Hyperpara-
thyroidism,
CKD,
Klotho,
PTH

PAROLE CHIAVE:

Calcitriolo,
FGF23,
Iperpara-
tiroidismo,
IRC,
Klotho,
Paratormone

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Sandro Mazzaferro
Dipartimento di Scienze Cliniche,
Nefrologia
Policlinico Umberto I
Viale del Policlinico, 155
00161 Roma
e-mail: sandro.mazzaferro@uniroma1.it

INTRODUZIONE

Dopo molti anni di studi e ricerche, la fisiopatologia dell'iperparatiroidismo secondario (IPS) in corso di insufficienza renale non è ancora perfettamente chiarita.

Per molto tempo si è ritenuto che l'alterazione principale fosse una riduzione dei livelli calcemici, responsabile, nel breve tempo, di un aumento della secrezione e sintesi di paratormone (PTH) e, nel lungo termine, anche dell'iperplasia delle cellule paratiroidi. Causa possibile dell'ipocalcemia è stata poi considerata la iperfosforemia, prodotta dal carico dietetico di fosfati, in presenza di un rene malato. Il secondario incremento del PTH era dunque diretto a ristabilire la normale omeostasi calcio-fosforica, aumentando la fosfaturia ed il riassorbimento del calcio dall'osso, al prezzo di una cronica stimolazione paratiroidi. Successivamente questa ipotesi è stata messa in dubbio dal riscontro

di livelli di fosforo normali o anche bassi, nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale. L'ipocalcemia è stata dunque riferita alla ridotta sintesi di calcitriolo, secondaria a riduzione dell'attività dell' 1α -idrossilasi renale nelle cellule del tubulo prossimale prodotta dall'insufficienza renale, ovvero dall'aumentata concentrazione di fosfati a livello intracellulare.

Nell'insieme è evidente che le alterazioni dei livelli circolanti di calcemia, fosforemia e calcitriolo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), sono elementi fondamentali dell'aumentata secrezione paratiroidi, anche se non è chiaro chi si muove per primo. Un recente studio epidemiologico ha comunque evidenziato che, da un punto di vista biochimico, la riduzione dei livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ rappresenta l'alterazione più precoce nel corso dello sviluppo dell'insufficienza renale cronica (IRC), seguita dall'incremento del PTH e, da ultimo, dalle alterazioni calcio-fosforiche (1).

Le scoperte più recenti riguardano i recettori sia della Vitamina D che del calcio, la cui ridotta espressione in corso di uremia è utile a spiegare alcuni fenomeni quali la resistenza al PTH e l'alterazione del *set-point* del calcio. Assai promettente è anche lo scenario aperto dall'identificazione di un nuovo sistema ormonale, costituito dalla coppia FGF23 (*fibroblast growth factor 23*) e Klotho, che oltre ad essere coinvolto nell'omeostasi del calcio, del fosforo e del calcitriolo (e quindi nella patogenesi dell'IPS), mostra legami con funzioni più complesse quali quelle dei processi di invecchiamento cellulare. Analizzeremo di seguito ciascuno di questi "attori" per evidenziare gli aspetti fisiopatologici di maggiore interesse per il Nefrologo.

VITAMINA D

Significativi sono i progressi fatti di recente nella comprensione della fisiologia e fisiopatologia della Vitamina D. È noto da tempo che questa vitamina, sintetizzata dalle cellule della cute come 7-deidrocolesterolo, viene dapprima trasformata dai raggi UV in colecalciferolo e poi, trasportata in circolo da una specifica proteina, subisce una prima idrossilazione a livello epatico (25OH-Vitamina D₃) ed una successiva trasformazione nella forma attiva 1.25(OH)₂D₃ (o calcitriolo), a livello renale. L'1 α -idrossilazione renale è responsabile della fine regolazione dei livelli di calcitriolo, la cui concentrazione risulta, per confronto, mille volte inferiore rispetto al precursore, meno attivo, il 25OH-Vitamina D₃, (o calcifediolo). Poiché la Vitamina D è completamente sintetizzata nell'organismo, deve essere considerata a tutti gli effetti un ormone.

Nella regolazione di questo sistema ormonale sono importanti sia i meccanismi di trasporto dell'ormone Vitamina D che l'interazione con il suo recettore specifico.

La *Vitamin D Binding Protein* (DBP) e la megalina sono le due proteine di trasporto rispettivamente a livello sistemico e nel tubulo prossimale renale. La DBP è una glicoproteina presente nel sangue ad una concentrazione in eccesso rispetto all'ormone, infatti, solo il 5% dei siti di potenziale legame accolgono normalmente l'ormone e i suoi metaboliti. Questa proteina può pertanto svolgere anche un ruolo fisiologico di tamponamento dei livelli ematici, con sottrazione dal catabolismo e/o dall'azione (2, 3). La megalina, invece, localizzata a livello del tubulo renale prossimale, riassume il complesso 25OHD-DBP filtrato dal rene e, oltre a regolare in tal modo i livelli circolanti di 25OHD, favorisce l'attivazione di questo metabolita da parte della 1 α -idrossilasi renale, ivi presente (4).

Le azioni dell'1.25(OH)₂D₃ avvengono tramite l'interazione con un recettore specifico, il *Vitamin D Recep-*

tor (VDR), che fa parte della superfamiglia dei recettori ormonali nucleari deputati a modulare l'espressione genica delle cellule *target*. Composto di una singola catena polipeptidica di 427 aminoacidi, il VDR è caratterizzato da almeno tre domini funzionali: il C-terminale per il legame con l'ormone, la parte DNA legante e quella amino-terminale per i processi di trascrizione.

Il VDR è localizzato sugli organi classicamente coinvolti nel metabolismo minerale: paratiroidi, intestino, rene e osso. Gli effetti biologici sono costituiti da: soppressione della secrezione, sintesi e crescita delle cellule paratiroidee; aumento dell'assorbimento intestinale del calcio; stimolazione del riassorbimento del calcio a livello del tubulo distale renale; stimolazione degli osteoblasti e della osteoclastogenesi. L'effetto biologico finale della Vitamina D, attraverso questi effetti, è diretto all'incremento dei livelli calcemici. A questo riguardo il meccanismo d'azione della Vitamina D a livello intestinale, renale ed osseo risulta mediato dalla sintesi di specifiche proteine deputate al trasporto transcellulare del Ca. In particolare l'1.25(OH)₂D₃ stimola la sintesi dei canali di trasporto ad alta selettività per il calcio (il TRPV5 e TRPV6) e le proteine di trasferimento e/o di estrusione dello ione dalle cellule (calbindina, NCX1, PMCA1b) (5). Nell'osso la Vitamina D stimola a livello dell'osteoblasta la produzione di una proteina, il RANK-L (o ligando del RANK) che, legandosi al suo recettore RANK, espresso sulla membrana dei preosteoclasti, induce l'aggregazione e la trasformazione di questi in osteoclasta maturo. In tal modo la Vitamina D attiva il riassorbimento osseo, ma, contemporaneamente attua anche una controregolazione del fenomeno (6).

La localizzazione dei VDR su numerosissimi altri organi quali mammella, colon, fegato, prostata, cute, muscoli, pancreas, organi riproduttivi, sistema immunitario, tessuto nervoso, tessuto emopoietico ed apparato cardiovascolare, ha consentito di evidenziare nuovi ruoli biologici per la Vitamina D che risulta pertanto in grado di intervenire non solo nel mantenimento dell'equilibrio degli ioni divalenti, ma anche nella funzione di numerosi altri tessuti nei quali produce, genericamente, effetti di tipo antiproliferativo e pro-differenziativo.

Oltre a questi effetti di tipo genomico, la Vitamina D è in grado di stimolare le cellule bersaglio con azioni rapide per le quali si ipotizza l'esistenza di un recettore transmembrana che agisce rapidamente tramite attivatori citoplasmatici (PKA, PKC, MAPK, Voltage Dep. Ca Channel).

La Vitamina D rappresenta quindi un ormone che agisce attraverso almeno un recettore, su numerose cellule *target*, con effetti biologici eterogenei che vanno oltre quelli classici sul metabolismo minerale.

Poiché come già detto i livelli di questo ormone si riducono precocemente nell'IRC, è possibile ipotizzare che questa carenza provochi effetti secondari sistemici, oltre all'IPS.

CALCIO

I livelli della calcemia, regolati dall'assorbimento intestinale e dal riassorbimento renale ed osseo, sono tipicamente ridotti nell'IRC e responsabili di un importante stimolo alla secrezione di PTH. Il trasporto epiteliale del calcio avviene a livello intestinale sia con meccanismo passivo paracellulare che attivo transcellulare. A livello renale il calcio è riassorbito per l'85% nell'ansa di Henle con un trasporto passivo paracellulare, e per il restante 15% nel tubulo distale con un trasporto attivo transcellulare. Il trasporto a livello osseo è il meno conosciuto.

L'assorbimento attraverso la cellula epiteliale avviene tramite specifici canali del calcio (TRPV5, presenti soprattutto a livello renale; TRPV6, presenti a livello intestinale) che si trovano a livello apicale cellulare. Altre proteine di trasporto intracellulare (Calbindina) dirigono lo ione a livello basocellulare dove pompe di estrusione (NCX1, PMCA 1b) ne consentono l'immissione nel torrente ematico. L'entità dell'assorbimento è determinata principalmente dall'ingresso dello ione nella porzione apicale cellulare e quindi dalla numerosità/stabilità dei canali del calcio TRPV5/6. L'importanza della Vitamina D nel favorire l'assorbimento del calcio viene dunque spiegata dal suo ruolo, già ricordato, nella sintesi dei TRPV5/6 (5). A livello renale, oltre alla Vitamina D, anche il PTH stimola il riassorbimento del calcio modulando l'espressione delle proteine di trasporto transcellulare. In particolare l'azione di stimolo del PTH sull'attività del TRPV5 è influenzata anche dal *Calcium-sensing-receptor* (CaSR) (7). Quindi il trasporto del calcio è sotto il controllo di due recettori, VDR e CaSR, la cui espressione può essere alterata precocemente nell'IRC, divenendo causa dell'alterata regolazione dei livelli calcemici.

FOSFORO

Il fosforo viene assorbito a livello intestinale principalmente in modo passivo, per diffusione, e i meccanismi attivi intervengono solo quando la dieta è ipofosforica. Il trasporto attivo è regolato da un co-trasportatore sodio/fosforo (Na-P tipo 2b), presente negli enterociti a livello baso-laterale.

Analogo cotrasportatore (Na-P tipo 2a) è presente a livello tubulare renale, dove la sua espressione sulla membrana cellulare determina l'entità dell'assorbimen-

to. Sia il paratormone che le fosfatoinine (FGF23 in particolare) sono in grado di modulare l'espressione di questo trasportatore facilitandone l'internalizzazione (con un meccanismo di endocitosi), e la distruzione lisosomiale. L'espressione di Na-P 2a non dipende solo dalla distruzione, ma anche dalla sintesi influenzata a livello genomico; infatti, lo stimolo cronico del PTH e della dieta ipofosforica provocano una riduzione della sintesi di Na-P 2a (8, 9).

Nell'IRC l'assorbimento intestinale del fosforo è normale, mentre risulta ridotta la sua escrezione renale con conseguente iperfosforemia. Quest'ultima ha un potente effetto di stimolo sulle paratiroidi dove ha un'azione regolatrice post-trascrizionale dell'espressione genica del PTH con stabilizzazione dell'mRNA messaggero deputato alla sua sintesi (10).

PTH

Lo stimolo iperparatiroidico cronico è caratterizzato dalla comparsa di alterazioni sia morfologiche che della proliferazione, con patologico aumento dei *markers* di sintesi nucleare fino a livelli di crescita di tipo autonomico/neoplastico. Particolare interesse hanno suscitato gli studi che hanno dimostrato una riduzione dell'espressione sia dei VDR che dei CaSR in queste cellule a crescita patologica (11-13).

Per il paratormone le nuove acquisizioni riguardano l'attività dei frammenti. In particolare è stato suggerito che il frammento PTH 7-84 possa avere un effetto inibitorio dell'azione ipercalcemizzante della molecola intatta (PTH 1-84) (13). Il PTH 7-84 potrebbe agire alterando il recettore per il PTH 1-84, ovvero tramite un suo recettore specifico non ancora individuato. Se così fosse, le cellule paratiroidi sarebbero produttrici di due ormoni con effetti opposti: il PTH 1-84 che, tramite un recettore N-terminale ha azione ipercalcemizzante ed il PTH 7-84 che, attraverso un ipotetico recettore C-terminale o con altro meccanismo avrebbe un'azione ipocalcemizzante.

NUOVI ATTORI: L'ASSE FGF23/KLOTHO NELL'IPS

Nell'insieme questi complessi meccanismi di interazione tra Vitamina D, PTH, calcemia e fosforemia non sempre consentono di spiegare tutti i possibili aspetti della patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario.

Ad esempio nell'omeostasi dei fosfati, già da alcuni anni si ipotizza l'esistenza di altri fattori di regolazione indipendenti da PTH e Vitamina D.

Nel 1994 Cai et al. (15), hanno descritto un paziente con ipofosforemia e osteomalacia curato dopo la rimozione chirurgica di un emangiopericitoma. Gli

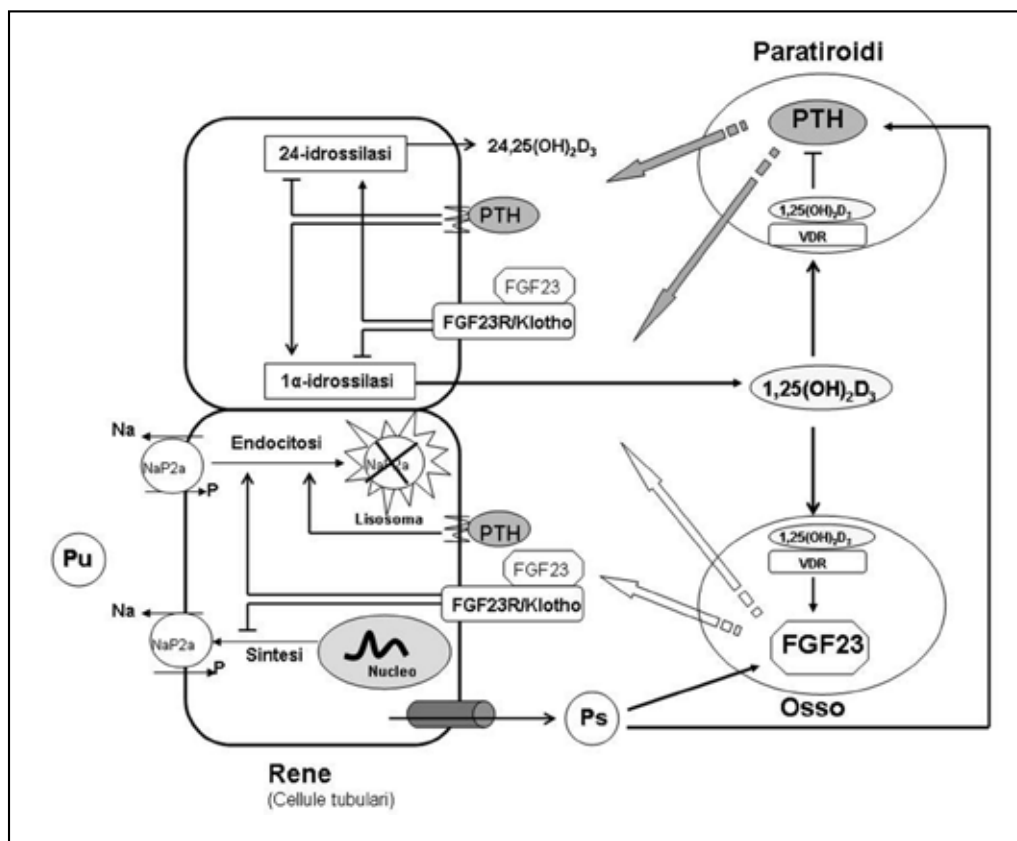


Fig. 1 - Sistema di regolazione dell'assorbimento renale dei Pi e della sintesi di calcitriolo mediato dal PTH e dall'FGF23. PTH ed FGF23 hanno un analogo effetto fosfaturico ma un'azione opposta sulla sintesi di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La fosforemia e l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a loro volta hanno un effetto stimolatorio sulla sintesi di FGF23 ma un'azione opposta sulla sintesi di PTH.

PTH: paratormone; FGF23: fibroblast growth factor 23; FGF23R: FGF23 receptor; VDR: Vitamin D receptor; Ps: fosforemia; Pu: fosfatemia; NaP2a cotrasportatori sodio-fosforo; \rightarrow Stimolazione; \dashv Inibizione.

estratti di queste cellule tumorali impiegati in un modello *in vitro* di cellule di tubulo prossimale renale, sono risultate capaci di ridurre il riassorbimento dei fosfati suggerendo l'esistenza di una nuova sostanza (oltre a PTH, calcitriolo, GH, insulina, IGF1) implicata nel trasporto renale dei fosfati, nominata provvisoriamente "fosfatina" (16). In seguito altre sostanze (come FRP4, MEPE, FGF) sono state incluse in questa famiglia (17) ed un loro aumento è stato ipotizzato, ad esempio, nell'uremia in risposta all'iperfosfatemia (18) e nel trapianto renale come uno dei fattori responsabili dell'ipofosfatemia (19).

Tra le fosfatine, in particolare l'FGF23 prodotto dagli osteoblasti, è un fattore circolante che agisce come un ormone deputato a mantenere l'omeostasi del fosforo mediante un'azione fosfaturica sul tubulo renale ed un'inibizione della 1α -idrossilasi renale che riduce i livelli di calcitriolo (Fig. 1).

Recentemente l'FGF23 ha ricevuto notevole attenzione non tanto per il suo ruolo nell'omeostasi del fosfato, quanto per il suo peculiare legame con un gene anti invecchiamento, il cui nome Klotho, è stato mutuato da quello della divinità Greca che srotola il filo della vita (20). Gli animali mutanti per questo gene sono caratterizzati da cambiamenti tipici dei processi di invecchiamento nell'uomo: osteoporosi, calcificazioni

vascolari, enfisema, breve aspettativa di vita (20). È interessante notare che i topi Klotho k.o. sono normali alla nascita e diventano più piccoli e più anziani subito dopo, suggerendo che i meccanismi di invecchiamento si attivano dopo la nascita (21). Occorre notare che il gene Klotho è espresso in un limitato numero di tessuti (principalmente nei reni), mentre la sua mutazione causa le tipiche degenerazioni dell'invecchiamento in quasi tutti gli organi e tessuti (20, 22). Quindi, visto che la proteina trascritta dal gene Klotho può essere sia transmembrana che circolante, si possono ipotizzare azioni di tipo auto- para- o endo-crine. Negli uomini la quota circolante del prodotto del gene Klotho è quella prevalente (23, 24). Klotho è implicato nella regolazione di numerose funzioni cellulari come: sintesi endoteliale di ossido nitrico (25), attività del nodo seno-atriale (26) e regolazione di numerose vie di traduzione dei segnali intracellulari (27, 28). Gli animali privi di Klotho hanno delle peculiari alterazioni metaboliche degli ioni divalenti: aumentati livelli sierici di calcio, fosforo e calcitriolo con PTH più basso del normale. Questi cambiamenti potrebbero rappresentare almeno uno dei legami con il processo di invecchiamento (20, 21). In uno studio recente la proteina trascritta da Klotho agendo come una glucuronidasi, prolunga l'attività dei canali di trasporto specifici per il

calcio (29). Questo effetto è limitato al calcio e non è quindi sufficiente a spiegare tutti gli altri cambiamenti biochimici degli ioni divalenti sopra ricordati, per spiegare i quali occorre invece tener conto dei complessi legami funzionali recentemente scoperti tra Klotho e FGF23 che ora cercheremo di spiegare. Nel 2004 Shimada et al. (30), nel corso di ricerche indipendenti da Klotho e dall'invecchiamento, hanno generato un modello di topo FGF23^{-/-}, che ha stranamente mostrato numerose caratteristiche fenotipiche in comune con gli animali Klotho^{-/-}: grave ritardo di crescita, patologie ossee, calcificazioni vascolari e ridotta aspettativa di vita associate con aumentati livelli sierici di calcio, fosforo, calcitriolo e diminuiti livelli di PTH.

In questo modello animale l'importanza dell'anormalità degli ioni divalenti nella manifestazione fenotipica è stata dimostrata dai miglioramenti prodotti con la somministrazione di una dieta priva di fosfati o Vitamina D (31). Nel frattempo altri studi hanno mostrato che il dominio extracellulare di Klotho può legare direttamente vari FGF-*Receptors* (32, 33) compresi quelli specifici per l'FGF23 (chiamati FGF-R1, 2, 3, 4) e ovviamente questo è stato considerato importante per spiegare le analogie tra i due modelli animali mutati. Infatti, vari studi hanno evidenziato che l'FGF23 ha un'affinità piuttosto bassa per i propri recettori, peraltro largamente rappresentati (34), e che la presenza della forma circolante di Klotho è fondamentale per facilitare il legame dell'FGF23 con i suoi recettori (32, 33). In questo modo l'attivazione del recettore dell'FGF23 richiede non solo il ligando (l'FGF23 circolante), ma anche uno specifico promotore (Klotho) la cui affinità detta la selettività dell'FGF23 sui suoi *target*.

Tenendo in conto che Klotho è espresso soprattutto nel rene, mentre l'FGF23 deriva soprattutto dall'attività delle cellule ossee, si delinea un asse funzionale osso-rene la cui reale importanza fisiologica e patologica deve essere ancora apprezzata.

Basandosi sulle conoscenze disponibili questo asse sembra esercitare una prevalente regolazione del bilancio del calcio con Klotho (attraverso il sopramenzionato legame con i trasportatori del calcio) e più specifici e diretti effetti sull'omeostasi dei fosfati con l'FGF23.

Sia Klotho che FGF23, mediante i meccanismi recettoriali descritti, agiscono sulla sintesi della Vitamina D e sulla secrezione di PTH, delineando un nuovo sistema regolatorio che va a completare il "vecchio" e "semplice" ma ormai insufficiente asse PTH/Vit D.

Come già detto i livelli sierici di FGF23 risultano aumentati in corso di IRC (35). Questo potrebbe dipendere dallo stimolo prodotto dalle transitorie iperfosforemie (per es. postprandiale) presenti nell'insufficienza renale precoce, quando la risposta del PTH comincia a diventare insufficiente. Pertanto sia il PTH che l'FGF23

possono essere considerati una delle possibili risposte adattative in corso di IPS, con la sostanziale differenza che l'aumento dell'FGF23, a differenza del PTH, accentua il deficit di calcitriolo (35).

L'aumento dell'FGF23 nell'IRC potrebbe riflettere le oscillazioni del fosfato sierico, meglio dei valori a digiuno, indicando l'esposizione media dell'organismo allo ione, ed assumendo lo stesso significato clinico dell'emoglobina glicata nel diabete. Questo dato è particolarmente importante se si considera che qualsiasi incremento del livello di fosfato, anche entro il normale *range*, è associato con la mortalità cardiovascolare sia nei pazienti con insufficienza renale (36) sia nella popolazione generale. In proposito un recente studio ha valutato i livelli sierici di FGF23 in una *coorte* di pazienti che iniziavano la dialisi ed ha evidenziato che i suoi quartili sono progressivamente e indipendentemente associati con la mortalità (37). Come prima menzionato l'aumento dell'FGF23 può determinare carenza di calcitriolo che, tenendo in conto l'importanza fisiologica dell'attivazione dei VDR, può rappresentare un altro legame tra FGF23 e mortalità. Di analogo significato può essere considerato anche il legame funzionale con il gene dell'invecchiamento Klotho.

Negli ultimi anni sono state individuate alcune patologie ossee ereditarie con funzione renale normale, caratterizzate da ipofosforemia, deficit di Vitamina D attiva ed osteomalacia, nelle quali sono presenti mutazioni genetiche che comportano un'eccessiva attività di FGF23 (17). Oltre a dimostrare un preciso ruolo fisiopatologico di FGF23 nell'uomo, queste osservazioni lasciano anche ipotizzare un ruolo diretto per questo ormone nello sviluppo dell'osteodistrofia renale.

L'FGF23, molto alto nei pazienti dializzati, è risultato correlato con i livelli sierici di fosfato ma non con quelli di PTH, né con altri *markers* di rimodellamento osseo e nemmeno con la densità minerale ossea in una popolazione di dializzati adulti (38), mentre in un'analoga popolazione pediatrica, sono state segnalate le correlazioni positive con la fosforemia e negativa con la fosfatasi alcalina, confermando l'assenza di correlazione con il PTH (39). L'FGF23 non può ancora essere visto come un nuovo *marker* biochimico di malattia ossea, ma ulteriori studi con l'istologia ossea nei pazienti nefrologici sono assolutamente necessari.

ALTRE MOLECOLE

Un'altra proteina di potenziale interesse patogenetico nell'IPS è la *Bone Morphogenetic Protein-7* (BMP-7), appartenente alla superfamiglia dei *growth factors*, che prodotta nel rene, ha un ruolo nei processi di rimodellamento osseo. I suoi livelli sierici sono ridotti nell'insuf-

ficienza renale ed è stato ipotizzato che questo possa comportare una riduzione della differenziazione osteoblastica e del rimodellamento osseo. Seguirebbe un aumento del PTH che, con un meccanismo adattativo, tenderebbe a normalizzare il rimodellamento osseo; tuttavia l'incremento del PTH comporta anche aumento del riassorbimento osseo e trasformazione dei preosteoblasti in fibroblasti con conseguente fibrosi midollare. In una situazione del genere, con livelli ridotti di BMP-7, la terapia *standard* con $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, sopprimendo lo stimolo paratiroideo, determinerebbe la comparsa di un *adynamic bone disease*, mentre la terapia sperimentale con BMP-7 comporterebbe la guarigione (40-42).

Per completezza si può accennare che altre proteine vengono studiate per il loro potenziale coinvolgimento nell'omeostasi delle cellule ossee e quindi del metabolismo minerale. Citiamo ad esempio le interleuchine (IL-1, IL-6, IL-11), i fattori di crescita (GM-CSF, M-CSF), il sistema OPG/RANK/RANKL, le proteine di connessione e comunicazione delle cellule ossee (Caderina e Connexina), per ciascuna è possibile ipotizzare un ruolo patogenetico nell'IPS.

CONCLUSIONI

In conclusione è evidente che il metabolismo calcio-fosforico è regolato finemente da un sistema ormonale assai complesso che cominciamo solo ora a comprendere. L'IPS è una complessa alterazione metabolica secondaria all'insufficienza renale nella cui patogenesi è certamente importante l'alterazione della sintesi di Vitamina D, capace di determinare effetti negativi sia sugli ioni divalenti che su altri organi. Nella genesi dell'IPS sono anche importanti le alterazioni del trasporto cellulare del calcio e del fosforo, l'ipertrofia-iperplasia patologica delle paratiroidi, l'aumentata produzione di PTH con presenza di frammenti attivi, la ridotta espressione di recettori specifici (VDR e CaSR) sulle cellule, gli effetti sistemici della iperfosforemia ed infine l'alterazione dei livelli circolanti di nuove proteine di segnale tra osso e rene (e viceversa). Tra queste sembrano assumere un ruolo rilevante FGF23 e Klotho poiché, oltre ad essere coinvolte nella regolazione calcio-fosforica, hanno implicazioni più complesse con la mortalità e le malattie cardiovascolari. Dobbiamo infine ricordare gli altri fattori di regolazione locale,

quali IL-1, IL-6, IL-11, GM-CSF, M-CSF, OPG/RANK/RANKL, TNF α , TGF β , Caderina/Connexina, in quanto potenzialmente coinvolti nei nuovi aspetti patogenetici dell'iperparatiroidismo secondario, per ognuno dei quali è possibile ipotizzare potenziali interventi terapeutici.

RIASSUNTO

L'IPS è una complessa alterazione metabolica secondaria all'IRC, nella cui patogenesi la riduzione dei livelli di $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ rappresenta l'alterazione più precoce, seguita dall'incremento del PTH ed in ultimo, dalle modificazioni calcio-fosforiche. La Vitamina D è, a tutti gli effetti, un ormone le cui azioni si realizzano tramite l'interazione con un recettore specifico, il Vitamin D Receptor (VDR), che avendo una distribuzione ubiquitaria consente di determinare effetti biologici eterogenei, oltre a quelli classici sul metabolismo minerale. Nella fisiopatologia dell'IPS, un ruolo importante è svolto anche dalle alterazioni del trasporto del calcio che avviene sotto il controllo di due recettori, VDR e CaSR (Calcium-sensing-receptor), la cui espressione si altera precocemente nell'IRC con conseguente riduzione dei livelli calcemici. Le scoperte più recenti sono quelle relative all'identificazione di un nuovo sistema ormonale, l'asse FGF 23/KLOTHO che va ad integrare il "vecchio" e "semplice", ma ormai insufficiente, asse PTH/Vit D. L'FGF23 è un fattore circolante prodotto dagli osteoblasti, che svolge un'azione fosfatrica sul tubulo renale ed un effetto inibente sull'1-alfa idrossilasi renale con conseguente riduzione dei livelli di calcitriolo. L'FGF23 è coinvolto nella regolazione della omeostasi del fosforo, ed i suoi livelli sierici aumentano in corso di IRC in risposta all'iperfosfatemia. Klotho è un gene anti-invecchiamento, espresso soprattutto a livello dei tubuli renali, ed agisce come promotore facilitando l'interazione dell'FGF23 con i suoi recettori. Nello scenario dell'IPS, la scoperta di questi due nuovi attori ha portato, quindi, a delineare un asse funzionale osso-rene, la cui reale importanza fisiologica deve essere ancora completamente compresa. In questo articolo vengono esaminati i principali fattori patogenetici dell'iperparatiroidismo secondario con i relativi potenziali terapeutici.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71 (1): 31-8. Epub 2006 Nov 8.
2. Haddad JG Jr, Walgate J. 25-Hydroxyvitamin D transport in human plasma. Isolation and partial characterization of calcidiol-binding protein. *J Biol Chem* 1976; 251 (16): 4803-9.
3. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 1989; 10 (3): 294-307. Review.
4. Christensen EI, Birn H, Verroust P, Moestrup SK. Megalin-mediated endocytosis in renal proximal tubule. *Ren Fail* 1998; 20 (2): 191-9. Review.
5. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85 (1): 373-422. Review.
6. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (Suppl. 1): S1. Review.
7. van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Friedlaender MM, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int* 2005; 68 (4): 1708-21.
8. Bacic D, Wagner CA, Hernando N, Kaissling B, Biber J, Murer H. Novel aspects in regulated expression of the renal type IIa Na/Pi-cotransporter. *Kidney Int Suppl* 2004; (91): S5-12. Review.
9. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int* 2006; 70 (9): 1548-59. Epub 2006 Sep 6.
10. Kilav R, Bell O, Le SY, Silver J, Naveh-Many T. The parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region AU-rich element is an unstructured functional element. *J Biol Chem* 2004; 279 (3): 2109-16. Epub 2003 Oct 29.
11. Brown AJ, Dusso A, Lopez-Hilker S, Lewis-Finch J, Grooms P, Slatopolsky E. 1,25-(OH)2D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 1989; 35 (1): 19-23.
12. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55 (4): 1284-92.
13. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58 (2): 753-61.
14. Quarles LD. Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *J Clin Invest* 2003; 112 (5): 642-6.
15. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330 (23): 1645-9.
16. Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia--unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994; 330 (23): 1679-81.
17. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285 (1): E1-9.
18. Kumar R. Phosphatonin--a new phosphatoretic hormone? (lessons from tumour-induced osteomalacia and X-linked hypophosphataemia). *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (1): 11-3.
19. Green J, Debby H, Lederer E, Levi M, Zajicek HK, Bick T. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 1182-96.
20. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390 (6655): 45-51.
21. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y. *Klotho*, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17 (12): 2393-403. Epub 2003 Oct 3.
22. Kamemori M, Ohyama Y, Kurabayashi M, Takahashi K, Nagai R, Furuya N. Expression of *Klotho* protein in the inner ear. *Hear Res* 2002; 171 (1-2): 103-10.
23. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human *klotho* gene and its two transcripts encoding membrane and secreted *klotho* protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 242 (3): 626-30.
24. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of *Klotho* protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct* 2004; 29 (4): 91-9.
25. Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, et al. *Klotho* protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248 (2): 324-9.
26. Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y, et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of *klotho* gene expression. *Circulation* 2004; 109 (14): 1776-82. Epub 2004 Mar 22.
27. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science* 2005; 309 (5742): 1829-33. Epub 2005 Aug 25.
28. Wang Y, Sun Z. Current understanding of *klotho*. *Ageing Res Rev* 2009; 8 (1): 43-51. Epub 2008 Oct 31.
29. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase *klotho* hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310 (5747): 490-3.
30. 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 (4): 561-8.
31. Stubbs JR, Liu S, Tang W, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2116-24. Epub 2007 Jun 6.
32. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *klotho*. *J Biol Chem* 2006; 281 (10): 6120-3. Epub 2006 Jan 25.
33. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. *Klotho* converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444 (7120): 770-4. Epub Oct 29.
34. Mohammadi M, Olsen SK, Ibrahim OA. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 107-37.
35. Gutierrez O, Isakova 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 (7): 2205-15. Epub 2005 May 25.
36. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (2): 520-8. Epub 2004 Dec 22.
37. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359 (6): 584-92.
38. Urena Torres P, Friedlander G, de Vernejoul MC, Silve C, Prié D. Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 102-7. Epub 2007 Oct 17.
39. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Wang H, et al. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 511-7. Epub 2008 Dec 2.
40. Mazzaferro S. Is there any role predictable for bone morphogenetic protein-7 in nephrology? *G Ital Nefrol* 2006; 23 (2): 129-37.
41. Lund RJ, Davies MR, Brown AJ, Hruska KA. Successful treatment of an adynamic bone disorder with bone morphogenetic protein-7 in a renal ablation model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 359-69.
42. Mathew S, Davies M, Lund R, Saab G, Hruska KA. Function and effect of bone morphogenetic protein-7 in kidney bone and the bone-vascular links in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl. 2): 43-50.