

Novinky v patofyziologii fosfátů - Část 1

A. Jabor, J. Franeková

Fosfáty se dlouho považovaly pouze za jakýsi přívěšek při hodnocení vápenatého kationtu a údaje o jejich regulaci nebyly jednoznačné. Jasný byl jejich vztah k hyper- a hypoparathyreoidismu a k acidobazické rovnováze, historicky byly dostupné bohaté seznamy stavů, u kterých se vyskytovala hyper- nebo hypofosfatémie. V posledních letech se nashromáždily údaje o přímé roli parathyrinu (parathormonu, PTH) na regulaci homeostázy fosfátů a jako nové regulační molekuly se popsaly fosfatoniny. V článku se pokusíme upozornit na některé novější údaje o fosfátovém metabolismu bez nároku na úplnost.

ZÁKLADNÍ ÚDAJE

V referenčních mezích panovala poměrně jednota, studie NORIP uvádí koncentraci v plazmě pro ženy nad 18 let rozmezí 0,76 – 1,41 (v séru 0,85 – 1,50), pro muže ve věku 18 – 49 let rozmezí v plazmě 0,71 – 1,53 (v séru 0,75 – 1,65) a pro muže 50 let a více rozmezí v plazmě 0,71 – 1,23 (v séru 0,75 – 1,35) mmol/l. U dětí je koncentrace v plazmě vyšší, 1,6 – 2,0 mmol/l, u novorozenců až 2,2 mmol/l.

Celkový tělesný obsah u dospělé osoby je 465 – 620 g (tj. 15000 až 20000 mmol), u mužů více než u žen. Kolem 80 – 90 % je ve skeletu ve formě hydroxyapatitu, méně v ostatních tkáních. Denní příjem je kolem 20 mg/kg a den (luštěniny, mléko a mléčné produkty, ořechy, ryby, drůbež, maso, vajíčka, semena, celozrnné obiloviny), celkem asi 1500 mg (necelých 50 mmol). Denní eliminace ledvinami je kolem 13 mg/kg a den (tedy kolem 29 mmol), denní eliminace stolicí 7 mg/kg a den (kolem 14 mmol).

Fosfáty představují hlavní intracelulární anion. Jsou součástí skeletu, kreatinfosfátu, nukleových kyselin, membránových fosfolipidů, ATP, 2,3-bisfosfoglycerátu v erytrocytech a v dalších klíčových látkách podílejících se na energetickém metabolismu. Dále jsou fosfáty součástí pufrových systémů, v moči jsou hlavním pufrovým aniontem.

REGULACE HOMEOSTÁZY FOSFÁTŮ

Rízení eliminace zajišťuje

- koncentrace fosfátů v plazmě,
- parathyrin (parathormon, PTH),
- 1,25-dihydroxyvitamin D3,

- fosfatoniny (FGF-23, sFRP-4, MEPE, FGF-7, stanniocalcin) a
- acidobazický stav.

Změna koncentrace fosfátů mění expresi Na^+ /fosfátového kotransportéru proximálního tubulu, takže při nízkofosfátové dietě nebo hypofosfatémii se výrazným způsobem sníží frakční exkrece fosfátů. PTH mění aktivitu transportérů ovlivněním signální transdukce zprostředkované adenylátcyklázou, ale současně zvyšuje syntézu kalcitriolu a zvyšuje tak absorpci fosfátů ve střevě a v ledvinách. Metabolická acidóza snižuje aktivitu transportních mechanismů a zvyšuje se tak eliminace fosfátů. Podkladem je jednak snížení aktivity Na^+ /fosfátového kotransportéru a jednak změna HPO_4^{2-} na H_2PO_4^- , pro který má kotransportér nižší afinitu. Dalšími faktory, které do regulace fosfátů zasahují, jsou růstový hormon (somatropin), IGF-I a pravděpodobně další.

RENÁLNÍ ELIMINACE FOSFÁTŮ

Fosfáty jsou téměř volně (kolem 98 %) filtrovány glomeruly, z profiltrovaného množství se zpětně vstřebává 80 – 95 %, z toho většina v proximálním tubulu prostřednictvím Na^+ /fosfátového kotransportéru a dalších transportérů proximálního tubulu, které jsou v apikální membráně. V distálním tubulu se rezorbuje 10 – 25 % z profiltrovaného množství, mechanismus není spojen s rezorpcí sodného kationtu. Při selhávání funkce ledvin se zvýšení plazmatického fosfátu projeví pod hodnotou glomerulární filtrace 0,50 ml/s, pod hodnotou filtrace 0,33 ml/s se již hyperfosfatémie objevuje pravidelně. Důvodem je porucha eliminace fosfátů ledvinami a zvýšené uvolnění ze skeletu při doprovodné metabolické acidóze.

RENÁLNÍ TRANSPORTÉRY

Transport fosfátů přes biologickou membránu zajišťuje skupina transportérů se specializovanou lokalizací a funkcí. Apikální transportéry z rodiny SLC34, které jsou pro transport v ledvinách a ve střevě rozhodující, jsou více objasněny, bazolaterální jsou spíše předmětem výzkumu.

ŘÍZENÍ TRANSPORTU FOSFÁTŮ V LEDVINÁCH

Řízení transportu fosfátů v proximálních tubulárních buňkách probíhá dvojím způsobem – změnou transkripce a ovlivněním umístění transportéru v apikální membráně. Mechanismus je podobný cyklu aquaporinu-2 jen částečně, protože NPT2a je po translokaci do cytosolu zpracován v lysosomu a do membrány se nevrací – do membrány je umístěn de-novo syntetizovaný transportér, který

Skupina kotransportérů Na-fosfát	Označení	Vlastnosti
Typ 1 (SLC17, cytosol nebo buněčné mikrosomální membrány ledvin, střeva, jater)	NPT1	Mohou transportovat i jiné anionty, význam v humánní patologii, fyziologická role není zcela jasná
	NPT3	
	NPT4	
Typ 2 (SLC34, klíčové regulátory homeostázy fosforu)	NPT2a (NaPi-IIa) (SLC34A1)	Apikální membrána kartáčového lemu buněk proximálních tubulů a bazolaterální membrána osteoklastů. Řízení NPT2a zajišťuje PTH s FGF-23 (a pravděpodobně další faktory); v nepřítomnosti NHERF1/2 nevyvolá PTH fosfaturii; PTH snižuje počet NPT2a v membráně.
	NPT2b (NaPi-IIb) (SLC34A2)	Apikální membrána enterocytů tenkého střeva, plic, testes, mléčné žlázy. Ve střevě regulován kalcitriolem, IGF-I, inzulinem, mineralokortikoidy a TGF-beta
	NPT2c (NaPi-IIc) (SLC34A3)	Apikální membrána kartáčového lemu buněk proximálních tubulů a bazolaterální membrána osteoklastů. Je regulován PTH a FGF-23.
Typ 3 (SLC20, různé tkáně)	Pit1	Původně virové receptory, schopné transportovat fosfor do buněk s vysokou afinitou
	Pit2	

se dočasně skladuje v cytosolu v Golgiho aparátu. Řízení NPT2a zajišťuje PTH, který se (po profilování v glomerulech) váže na apikální receptory proximálních buněk (tedy na „močové“ straně tubulární buňky) a rovněž se váže na receptory na „krevní“ bazolaterální membráně. Tím se aktivuje dvojitá signální dráha fosfolipázy C/proteinkinázy C (PLC/PKC, apikálně) a bazolaterálně cAMP/proteinkinázy A (PKA) a zřejmě také proteinkinázy C (PKC). Výsledkem této aktivace je zvýšená fosfaturie pod vlivem PTH, jejímž podkladem je internalizace NPT2a, jeho transport do endosomů a následná degradace v lysosomech. PTH tedy způsobí internalizaci a degradaci hlavního transportéru fosfátů – NPT2a. Podobným způsobem dochází k internalizaci apikálního NPT2a při vysokém přívodu fosfátů.

FOSFATONINY

Fosfatoniny (phosphatonins) představují skupinu hormonů s fosfaturickým účinkem, které snižují renální reabsorpci fosfátů, neovlivňují signální transdukcí prostřednictvím cAMP (jako je tomu u PTH), inhibují 1alfa-hydroxylázu se snížením 1,25 dihydroxyvitaminu D, jsou produkovány některými tumory s osteomalacií a vyskytují se ve zvýšené koncentraci u onemocnění se zvýšeným vylučováním fosfátů (primárně nebo sekundárně).

Původní představa byla, že se jedná o jeden hormon. O jeho povaze se spekulovalo přibližně od počátku devadesátých let u onemocnění se zvýšeným vylučo-

váním fosfátů (hypofosfatemická rachitis X-vázaná, tumory indukovaná osteomalacie, epidermální nevus) a u renálního selhání (zde je fosfaturie výrazem homeostatického procesu, jehož cílem je snížit fosforémii a zabránit tak rozvoji sekundární hyperparathyreózy). V současné době se za fosfatoniny považuje především

- fibroblastový růstový faktor 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23),
- secernovaný frizzled-related protein-4 (sFRP-4),
- matrixový extracelulární fosfoglykoprotein (matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE),
- fibroblastový růstový faktor 7 (fibroblast growth factor 7, FGF-7),
- stanniocalcin.

FGF-23 je nejvíce prostudovanou látkou s fosfaturickým účinkem. Cirkulující forma má 251 aminokyselin. Hlavním místem syntézy jsou osteoblasty, ale syntetizuje se rovněž v ledvinách, játrech, tenkém střevu, mozku, štítné žláze, příštítné žláze srdci, testes, thymu, prostatě (některé tkáně se mohou týkat jen animálního modelu). Je degradován na 2 peptidy bez biologické aktivity. Snižuje expresi hlavních transportérů fosfátů – NPT2a, NPT2b a NPT2c, inhibuje syntézu kalcitriolu, syntéza FGF-23 je na druhé straně kalcitriolem stimulována. Při dietě s vysokým obsahem fosfátů je jeho koncentrace zvýšena, ale nikoli akutně. Hlavní místo produkce je skelet, hlavní místo účinku je proximální tubulus ledvin.

sFRP-4 je nejvíce exprimován u onkogenní osteomalacie. Renální eliminaci fosfátů ovlivňuje stejně jako FGF-23, tj. inhibicí sodík-fosfátového kotransportéru proximálního tubulu. Zvyšuje tak fosfaturii, snižuje fosfátémii, vliv na hydroxylázu se považuje za sporný. Má vliv na signální transdukcii a transkripci zprostředkovanou glykoproteinem Wnt a beta-cateninem.

MEPE je jedním z hlavních fosfaturických faktorů u nádorů s osteomalacií a renální hyperfosfaturií. Je tvořen ve skeletu. Inhibice proximálního kotransportéru Na-fosfát je málo pravděpodobná, hlavním účinkem je spíše ovlivnění funkce osteoblastů s možnou inhibicí mineralizace skeletu. Je rovněž zvýšen u X-vázané rachitis s osteomalacií, takže se předpokládá, že je MEPE degradován stejným proteolytickým enzymem, který je postižen u této X-vázané choroby (endopeptidáza PHEX).

FGF-7 se rovněž zvyšuje u tumorů s osteomalacií a hypofosfátémií. Jeho cirkulující koncentrace jsou extrémně nízké, vliv na hydroxylázu není zatím jasný a jeho příslušnost k rodině fosfatoninů je tedy nejistá.

Stanniocalcin je pravděpodobně parakrinním faktorem, který ovlivňuje střevní a renální reabsorpci fosfátů. Současně zasahuje do homeostázy kalcia.

V humánní fyziologii by mohly mít význam varianty STC1 a STC2.

VZÁJEMNÉ VZTAHY PTH, KALCITRIOLU A FOSFATONINŮ (PŘEDEVŠÍM FGF-23)

Možná hypotéza definující souhru obou regulačních faktorů vychází z následujících mechanismů (Schiavi, 2006):

- zvýšený přísun fosfátů v dietě a následná hyperfosfátémie vyvolá sekreci PTH
- PTH sníží aktivitu Na-fosfátového kotransportéru NPT2a v proximálním tubulu a indukuje syntézu 1,25-dihydroxyvitaminu D (up-regulace 1alfa-hydroxylázy)
- vitamin D indukuje zvýšení rezorpce kalcia a fosfátů ve střevě a aktivuje osteoklastickou rezorpci kosti, současně se zvýší reabsorpce kalcia v ledvinách,
- vitamin D indukuje tvorbu FGF-23 ve skeletu, PTH je tlumen sklonem k hyperkalcémii
- FGF-23 zvýší vylučování fosfátů (v nepřítomnosti PTH) a zabrání další syntéze vitaminu D

Dokončení v příštím čísle.