Phosphatonine – neuartige Phosphathormone

Carsten A. Wagner, Heini Murer
Institut für Physiologie und Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie

Einleitung

Phosphat ist essentiell für die Stabilität der Skelettknochen, den Energiestoffwechsel aller Zellen, die DNA-Synthese und intrazelluläre Signalkaskaden. Die tägliche Aufnahme mit der Nahrung beträgt rund 1 g, und eine ähnlich grosse Menge Phosphat wird ebenso über den Urin wieder ausgeschieden. Aufnahme und Ausscheidung müssen dabei in einer exakten Balance gehalten werden, da sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss schwerwiegende Folgen für Zell- und Organfunktionen haben. Klinisch ist die reduzierte Phosphatausscheidung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und End-stage renal disease ein grosses Problem, die Folgen sind sekundärer Hyperparathyroidismus, Osteomalazie durch Freisetzen von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen, Präzipitation von Phosphat und Kalzium im Gewebe mit folgenden Verkalkungen und Arteriosklerose. Vor allem die Arteriosklerose erhöht das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei niereninsuffizienten Patienten. Es ist daher nicht erstaunlich, dass eine Vielzahl von Faktoren Einfluss auf den Phosphathaushalt, auf die Aufnahme und Ausscheidung von Phosphat haben.

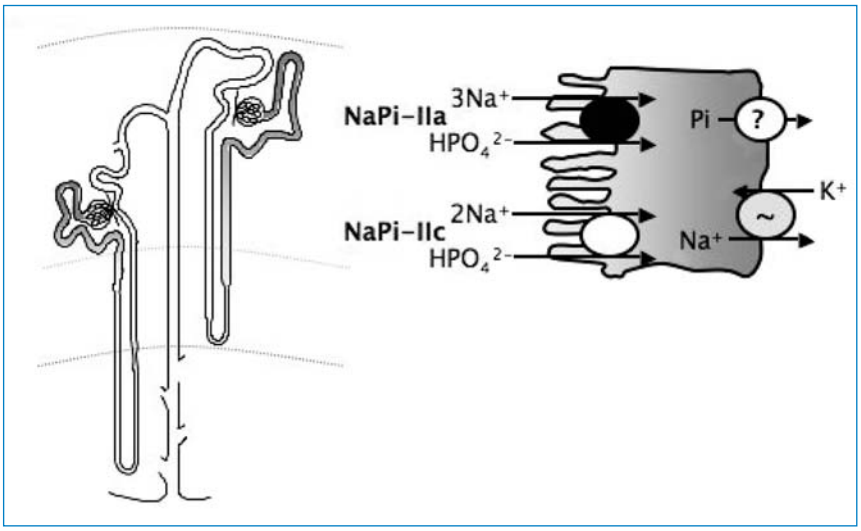

Abbildung 1
Renale Reabsorption von Phosphat:
Phosphat wird in der Niere frei filtriert, und etwa 80% der filtrierten Menge werden entlang des proximalen Tubulus durch aktive Transportprozesse reabsorbiert. Zwei Isoformen von Phosphattransportern sind momentan bekannt, die Natrium-abhängig Phosphat reabsorbieren: NaPi-IIa und NaPi-IIc. Diese Transporter unterscheiden sich im Verhältnis von Natrium: Phosphat Transport und ihrer Regulierung durch verschiedene Faktoren. Seltene Mutationen im Gen für NaPi-IIc (SLC34A3) führen bei betroffenen Patienten zu Hypophosphatämie, Hyperkalziurie, Rachitis und Nierensteinen. Die Transportwege für Phosphat aus der Zelle in das Blut sind bislang unbekannt. Die Aktivität der basolateralen Na-K-ATPase hält das intrazelluläre Natrium niedrig, was die Energie für NaPi-IIa und NaPi-IIc zur Verfügung stellt.

Phosphattransport

Sowohl die Absorption aus der Nahrung als auch die Ausscheidung in der Niere werden entscheidend durch phosphattransportierende Proteine, sogenannte Phosphattransporter (NaPi, Natrium-abhängiger Transporter für anorganisches Phosphat [Pi]), vermittelt und reguliert. Dabei existieren diese Transporter in verschiedenen Isoformen: In der Niere sind hauptsächlich NaPi-IIa und NaPi-IIc aktiv (Abb. 1), während im Dünndarm NaPi-IIb Phosphat absorbiert. Die Expression und Aktivität dieser Transporter wird kurz- und langfristig reguliert, unter anderem durch Parathormon, Vitamin D_3 (Calcitriol), durch Phosphat selbst und – wie in den letzten Jahren entdeckt wurde – durch spezielle Phosphatonine. Phosphatonine sind eine neue Klasse von Hormonen, die primär den Phosphathaushalt regulieren im Gegensatz zu Parathormon oder Calcitriol, die primär für den Kalziumhaushalt sorgen.

Phosphatonine

Die Existenz eines Phosphathormons, «Phosphatonin», war lange Zeit postuliert worden. Erst genetische Studien an Patienten mit verschiedenen Störungen des Phosphathaushaltes erbrachten den Beweis und die molekulare Aufklärung. Dabei zeigte sich, dass mehr als nur ein Phosphatonin existiert und Phosphatonine wohl eine neuartige, chemisch uneinheitliche Klasse von Hormonen darstellen. Die Untersuchung von zwei unterschiedlichen, angeborenen und erworbenen Formen von Hypophosphatämien führte zur Identifikation eines neuartigen regulativen Netzwerkes. Einerseits wurden Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und autosomal dominanter Hypophosphatämie und Rachitis (ADHR) untersucht. Diese Patienten leiden am sogenannten «Phosphatdiabetes», dem renalen Verlust von grossen Mengen Phosphat mit dem Urin. Mittels genetischer Linkage-Analyse konnten zwei Gene kloniert werden, PHEX (PHosphate regulating gene with homology to Endopeptidases on the X chromosome) und FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23). Patienten mit autosomal dominanter Hypophosphatämie und Rachitis hatten hierbei eine besondere Mutation in FGF-23, die eine spezifische Aminosäuresequenz (RXXR Motiv der Aminosäuren 176–179) zerstörte. Die fast zeitgleiche Analyse von weiteren Patienten, die an einem seltenen

paraneoplastischen Syndrom, der Tumor-induzierten Osteomalazie (TIO), leiden, führte ebenfalls wieder zu FGF-23. Es konnte gezeigt werden, dass mesenchymale Tumoren (z.B. Osteosarkome) FGF-23 in grossen Mengen produzieren und sezernieren, während die Patienten an identischen Symptomen leiden wie beim Phosphatdiabetes. Ausserdem konnten in weiteren Studien auch andere Faktoren identifiziert werden, die ebenfalls im Rahmen von paraneoplastischen Syndromen von Tumoren gebildet werden, darunter FGF-7 (Fibroblast Growth Factor 7), MEPE (Matrix extracellular phospho-glycoprotein) und sFRP-4 (Secreted frizzled-related protein 4). Diesen chemisch völlig unterschiedlichen Faktoren ist gemeinsam, dass alle in der Niere zu einer Herunterregulierung der Phosphattransporter führen und damit die Ausscheidung von Phosphat mit dem Urin fördern. Da diese Substanzen aus Tumoren isoliert worden waren, war ihre physiologische Funktion unklar und qualifizierte sie nicht automatisch als Kandidaten für «Phosphatonin».

FGF-23: ein wichtiger Regulator der Phosphathomöostase

In den letzten fünf Jahren konnte aber nun die sehr wichtige physiologische Rolle von FGF-23 aufgeklärt werden, vor allem mit Hilfe von verschiedenen Mausmodellen, die entweder defizient für FGF-23 gemacht wurden, die FGF-23 überexprimieren, die FGF-23-Mutationen (analog zu Patienten mit Phosphatdiabetes) exprimieren oder die mit verschiedenen Formen von FGF-23 behandelt wurden. Diese Studien zeigen kollektiv, dass FGF-23 ein «Phosphatonin» ist und ein weitreichender Regulator des Phosphathaushaltes. FGF-23 wird im Knochen gebildet und steht unter der Regulation eines noch nicht identifizierten Sensors für Phosphat. Steigt der Phosphatspiegel im Blut, wird vermehrt FGF-23 ausgeschüttet, das in Niere und Darm die Expression von Phosphattransportern reduziert (Abb. 2). Die Folgen sind verringerte Phosphataufnahme aus der Nahrung und vermehrte Ausscheidung von Phosphat mit dem Urin (in der Niere vermitteln Phosphattransporter der Resorption von Phosphat aus dem Urin zurück in das Blut). Ein Absinken des Phosphatspiegels würde eine kompensatorische Steigerung der Vitamin-D_3-Synthese durch das renale 1-alpha-Hydroxylase-Enzym bewirken, wobei Vitamin D_3 dann die intestinale Phosphatresorption und den Einbau von Phosphat in den Knochen stimuliert. FGF-23 hemmt hier ebenfalls die Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase und verhindert so eine Gegenregulation. Andererseits wird auch die FGF-23-Bildung kontrolliert, und zwar über aktives Vitamin D_3 und den Phosphatblutspiegel. Vitamin D_3 stimuliert die FGF-23-Synthese, während ein Abfall des Serumphosphatspiegels die Ausschüttung von FGF-23 reduziert. Damit kann über einen Feedback-Mechanismus ein gefährliches Absinken des Phosphatspiegels aufgrund von FGF-23 verhindert werden. FGF-23 wird im Blut wohl auch durch andere Enzyme, sogenannte Proteasen, abgebaut durch Spaltung an einer spezifischen Aminosäuresequenz, die nun gerade bei Patienten mit autosomal dominanter Hypophosphatämie und Rachitis verändert ist. Diese Mutation macht FGF-23 resistent gegen Abbau und verlängert seine biologische Wirkung, was zu den Symptomen der Krankheit führt. Bei Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie ist das PHEX-Protein betroffen, dass am Abbau von FGF-23 beteiligt ist, und Mutationen führen zu einem verlangsamten Abbau. Dies erklärt, warum Mutation in zwei verschiedenen Genen fast identische Symptome bei den betroffenen Patienten verursacht. Während diese Krankheiten sicher sehr selten sind, haben sie dennoch den Weg aufgezeigt, um die Funktion von FGF-23 aufzudecken.

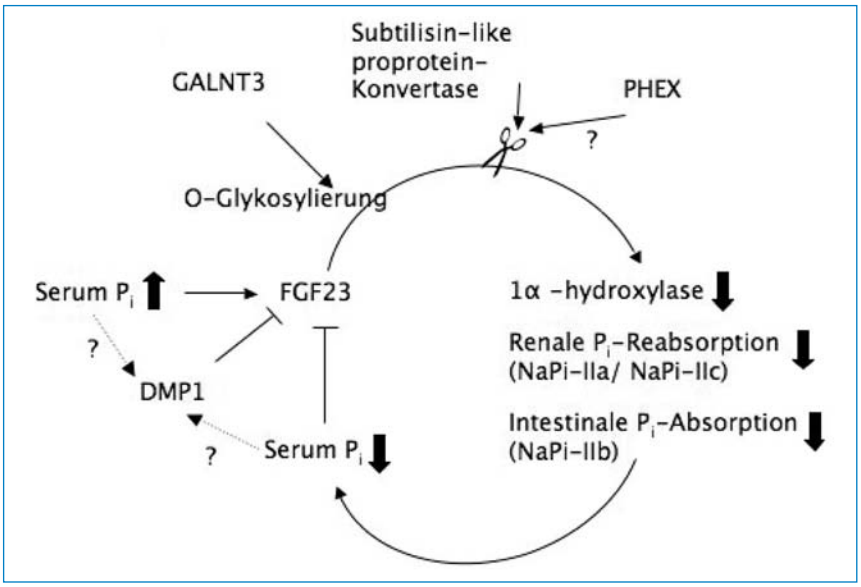

Abbildung 2
Regulation und Funktion von FGF-23:
FGF-23 wird aus dem Knochen ausgeschüttet, wenn Phosphat im Serum ansteigt. Die Aktivierung von FGF-23 erfolgt über eine O-Glykosylierung durch GALNT3 (UDP-N-Azetyl-α-D-Galaktosamine, polypeptide N-Azetyl-Galaktosaminyltransferase). FGF-23 verringert Serum-Phosphatlevel durch Reduzierung der renalen (NaPi-IIa und NaPi-IIc) und intestinalen (NaPi-IIb) Phosphattransporter. FGF-23 reduziert auch die Aktivität der renalen 1α-Hydroxylase und hemmt damit die Aktivierung von $1,25(OH)_2$-Vitamin-D_3 (Calcitriol). Erhöhte Vitamin-D_3-Spiegel stimulieren ebenfalls FGF-23-Synthese und stellen damit einen negativen Feedback-Mechanismus dar. FGF-23 wird inaktiviert durch Spaltung durch eine Protease (subtilisin-like proprotein convertases). Die Rolle von PHEX ist noch unklar, es scheint aber für den Abbau von FGF-23 essentiell.

Klotho: Was Altern und Phosphat gemeinsam haben

FGF-23 als ein neuartiges Hormon benötigt einen spezifischen Rezeptor, um seine Wirkung(en) an den Zielzellen und -organen zu vermitteln. In der Klasse der Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptoren-Familie existieren eine Anzahl von Rezeptoren, wobei in vitro keiner dieser Rezeptoren durch

FGF-23 aktiviert werden konnte. Interessanterweise, zeigte eine Knock-out-Maus für Klotho eine starke Hyperphosphatämie und massiv erhöhte FGF-23-Spiegel. Klotho-Knock-out-Mäuse hatten besonderes Interesse erregt, weil sie sehr früh und schnell altern und dabei viele typische degenerative Symptome von Alterungsprozessen aufweisen. Das Klotho-Gen bzw. -Protein wurde daher nach der griechischen Schicksalsgöttin *Klotho*, die der Mythologie nach den Lebensfaden spinnt, benannt. Klotho wird vor allem in der Niere gebildet und scheint ein essentieller Cofaktor für FGF-23 am FGF-Rezeptor-1 zu sein. Über die Regulation von Klotho im Zusammenhang mit dem Phosphatstoffwechsel ist ansonsten bislang nur sehr wenig bekannt. Dass Klotho aber nicht nur in der Maus, sondern auch beim Menschen eine bedeutende Rolle für den Phosphathaushalt spielt, zeigt ein kürzlicher Bericht. Patienten mit Mutationen im Klotho-Gen, die zur teilweisen Reduzierung der Aktivität führen, haben eine starke Hyperphosphatämie, produzieren ektope Kalzifizierungen und leiden an schwerer Arteriosklerose. Ob Klotho ein «Altersgen» ist und inwiefern dies mit Veränderungen in der Regulierung des Phosphathaushaltes oder gar «Alterserkrankungen» wie Arteriosklerose zusammenhängt, muss noch weiter untersucht werden.

Ein oder mehrere Phosphatonine?

Während für FGF-23 eine physiologische Funktion gut etabliert ist, ist dies für andere phosphaturische Faktoren wie sFRP4, MEPE, oder FGF-7 noch unklar. Bislang sind nur wenige Daten bekannt, die zeigen, dass diese Faktoren eine physiologische Rolle spielen könnten. Andererseits ist es sehr wahrscheinlich, dass noch weitere phosphatregulierende Fakoren existieren. In-vivo-Experimente an Ratten deuten auf einen weiteren Faktor hin, der in der Schleimhaut des Dünndarms gebildet wird. Die Aufnahme von Phosphat mit der Nahrung setzt diesen noch nicht identifizierten Faktor frei, der über die Blutbahn in der Niere die Ausscheidung von Phosphat fördert. Ähnliche Formen der direkten Interaktion zwischen Darm und Niere sind auch für andere Nahrungsbestandteile wie Natrium oder Kalium beschrieben bzw. postuliert worden. Diese Kommunikation würde es der Niere erlauben, mit nur geringer zeitlicher Verzögerung adäquat auf eine bevorstehende Beladung des Organismus mit Phosphat zu reagieren, ohne dass andere Hormonsysteme oder langfristige Regulationsmechanismen involviert werden.

Phosphatonine ist der Sammelbegriff für eine neuartige und uneinheitliche Gruppe von Hormonen und Faktoren, die den Phosphathaushalt beeinflussen und regulieren. Neben den klassischen Hormonen wie Parathormon oder Vitamin D_3 stellen Phosphatonine aber spezifisch den Phosphathaushalt regulierende Faktoren dar. Sie scheinen auf verschiedenen Ebenen einzugreifen (Niere, Darm) und der direkten Adaptation und Kommunikation zwischen verschiedenen Organen zu dienen. FGF-23 ist hierbei ein Hormon des Knochens, das den Phosphathaushalt primär an die Bedürfnisse des Skelettsystemes zu adaptieren scheint. Andere Faktoren scheinen dagegen der Kommunikation zwischen Darm und Niere zu dienen und Phosphataufnahme und -ausscheidung zu balancieren. In diesem Sinne erscheinen Phosphatonine als Hormone, die die Funktion verschiedener Organe in Hinblick auf den Phosphathaushalt koordinieren. Neben ihrer wichtigen physiologischen Rolle sind Phosphatonine damit auch attraktive neue Ziele für die Pharmakotherapie verschiedener Störungen des Phosphathaushaltes wie beispielsweise bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Eine weitere spannende Frage bleibt die Identifizierung von «Phosphatsensoren», die die Ausschüttung von Phosphatoninen regulieren und in den verschiedenen Organen, die am Phosphathaushalt beteiligt sind, lokal Phosphatkonzentration messen könnten.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Carsten A. Wagner
Institut für Physiologie und
Zürcher Zentrum für Integrative
Humanphysiologie
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich
wagnerca@access.uzh.ch
hmurer@access.uzh.ch

Literatur

– Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. Annu Rev Physiol. 2007;69:341–59.
– Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. Annu Rev Physiol. 2003;65:531–42.