

Editorial**Simposio Nexus - El Hueso y el Riñón 2012**
Sociedad Internacional de Nefrología
Bone and the Kidney. ISN Nexus Symposium - 2012

Mariano Forrester

Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2012; 32 (4) Pag. 187-188

Entre el 20 y 23 de septiembre del 2012 se llevó a cabo el ISN Nexus Symposium 2012 en Copenhague Dinamarca. Este simposio, que va del investigador al médico de cabecera del paciente, proporciona un foro único para los científicos y los médicos clínicos interesados en el fascinante mundo de las muchas hormonas y factores que participan en la homeostasis mineral, enfermedad ósea y la calcificación vascular de los pacientes con enfermedad renal crónica. Ofrece la posibilidad de intercambiar puntos de vista de vanguardia sobre la enfermedad y discutir la información clínicamente relevante sobre todos los aspectos del hueso y el riñón. Se han tratado varios puntos, sobre todo su aspecto molecular y de investigación básica evaluando su probable repercusión a nivel clínico.

Se encontraban disertantes de varios puntos del planeta destacándose entre ellos el Dr Makoto Kuro-o, Dra Cathy Shanahan, Dr Tilman Drueke, Dr Justin silver, Dr Myles Wolf, Dr John Cunningham, Dr Mariano Rodriguez, Dr Masafumi Fukagawa y la Argentina Dra Adriana Dusso.

El Dr Makoto Kuro-o, reitero las implicancias fisiológicas de la incorporación de la dupla FGF 23 y Klotho en el metabolismo mineral, destacando también la función endocrina del FGF21 secretada por el hígado, actuando en el tejido adiposo aumentando la lipólisis y el beta-Klotho expresado en la vesícula suprimiendo la secreción biliar. Lo que sobresalió en esta disertación fue la asociación de Klotho, el fósforo y el envejecimiento. La deficiencia de klotho produce retención de fósforo generando calcificación vascular. Los ratones sin klotho desarrollan hiperfosfatemia y

un fenotipo de envejecimiento que incluye trastorno del desarrollo, alteración cognitiva, pérdida de audición, osteopenia, Hipertrofia ventricular izquierda, atrofia gonadal, atrofia muscular y de piel, resultando en menor expectativa de vida.

Estas alteraciones se alivian al disminuir la retención de fósforo (dieta o intervención genética), esto sugiere que el fósforo podría acelerar el envejecimiento.

Hay síndromes de envejecimiento prematuro (hereditarios) que son causados por defectos en el sistema de reparación y acumulación del ADN dañado. Estas células reconocen el ADN dañado como stress genotóxico y activan el p53 o P21 como respuesta al stress para inducir apoptosis y senescencia. Llama la atención que el Knockout de p53 o p21 impide el envejecimiento prematuro (indicando q el genotoxic stress aging syndrome pasa por el camino de p53 p21). Las ratas que presentan stress fosfotóxico (deficiencia de klotho) no son rescatados por el knock out del p53 o p21, este síndrome de envejecimiento es similar al genotoxic stress pero con diferentes mecanismos todavía en investigación.

Mencionó también el papel de las calciproteínas nanoparticulas (CPPs) que juegan un papel precoz y esencial en la calcificación tanto fisiológicas como patológicas. Estas nanopartículas calcificantes, no debe confundirse con vesículas más grandes derivadas de células y membrana, vesículas de matriz o apoptóticas que se originan a partir de células activamente mineralizantes como osteoblastos o condrocitos. Las CPPs parecen ser parte de la homeostasis mineral normal. Si existe sobresaturación mineral, y por lo tanto el equili-

brio entre los minerales y las proteínas inhibidoras de calcificación (ej: Fetuina) está inclinado hacia el componente mineral, la cristalización puede tener lugar. Se ha evaluado en diferentes estudios la relación del CPPs y la inflamación con aumento de IL6, TNF alfa y PCR. Se ha relacionado las CPPs como causa de fibrosis y daño a nivel renal, dado que la elevada excreción de fósforo aumenta las nanopartículas y su reacción inflamatoria a nivel del parénquima renal.

La Dra Cathy Shanahan, quien ha realizado múltiples estudios sobre calcificación vascular se refirió a la asociación entre insuficiencia renal, osteoporosis, calcificación vascular y envejecimiento. Refiere que los vasos de niños en tratamiento con hemodiálisis crónica presentan signos de envejecimiento parecidos a aquellos que se evidencian en enfermedades como el Síndrome de Hutchinson, una rara condición de envejecimiento prematuro causado por un defecto en la integridad de la lamina nuclear. Esto es causado por mutaciones en el LMNA (FACE1), gen que codifica la laminina A, filamentos intermedios que provee la estructura a la lamina nuclear. Normalmente la prelamina A es escindida por la metaloproteasa FACE1 y genera la laminina A madura.

In vitro la acumulación de prelamina A causa acumulación de fibroblastos, defectos morfológicos nucleares y las células presentan senescencia prematura asociado a cambios en la expresión genética y fallas en la reparación del ADN. Se ha estudiado que los factores de transcripción que median la diferenciación osteogénica del músculo liso vascular como el Runx2 y el SREBP1 ambos se encuentran asociados con la lamina nuclear, por lo tanto sería de importancia investigar si la prelamina A podría generar esta activación aberrante de estos factores en el músculo liso vascular.

La Dra Adriana Dusso presentó su trabajo sobre las bases moleculares de la hiperplasia paratiroidea y menciona que se han identificado ciertos me-

canismos asociados a la severidad del crecimiento paratiroideo y la reducción de receptores de vitamina D (VDR). La expresión paratiroidea del TGFA (growth promoter transforming growth factor) activa su receptor el EGFR agravando el crecimiento paratiroideo y la reducción del número de VDR. Se debe identificar las moléculas que causan el inicio de crecimiento paratiroideo generando el círculo vicioso de progresión de la enfermedad paratiroidea y reducción de VDR.

Se enfocaron en TACE (tumor necrosis factor alpha converting enzyme or ADAM 17) por que es esencial en la señalización de EGFR al liberar la isoforma madura del TGFA de su precursor de transmembrana, activando el EGFR. En Ratas con nefrectomía 5/6 se demostró que con una inducción con alta concentración de fosforo se genera la traslocación del TACE, suficiente para iniciar el círculo TGFA/EGFR para la hiperplasia paratiroidea, y reducción de VDR. La Dra Dusso señaló la importancia de las propiedades anti TACE de la vitamina D como agente supresor del gen transcriptor del TACE.

El Dr Masafumi Fukagawa abrió el portal de la terapia génica para el tratamiento del Hiperparatiroidismo secundario presentando diferentes métodos de terapia génica en modelos animales. En un modelo de rata con nefrectomía 5/6 inyectó en las paratiroides un adenovirus con expresión a nivel del gen del receptor de calcio. Se evidencio una sobreexpresión de receptores de calcio en la glándula resultando en la normalización de la curva desviada a la derecha para calcio y PTH. Aunque estos efectos son temporales, en combinación con terapia médica intensiva, la terapia génica podría ser un tratamiento adyuvante para Hiperparatiroidismo severo.

EL ISN-NEXUS 2012 generó algunas luces y en ocasiones más dudas en la cada vez más complicada fisiopatología del metabolismo óseo mineral. Solo nos queda seguir profundizando este fascinante mundo.

Recibido en su forma original: 24 de octubre de 2012

En su forma corregida: 29 de octubre de 2012

Aceptación final: 2 de noviembre de 2012

Simposio Nexus – EL Hueso y el Riñón 2012

Dr. Mariano Forrester

Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires

Argentina

Email: marianoforrester@hotmail.com