

VU Research Portal

The Role of FGF23 on Cardiac and Vascular Function in Experimental Chronic Kidney Disease

Verkaik, M.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Verkaik, M. (2019). *The Role of FGF23 on Cardiac and Vascular Function in Experimental Chronic Kidney Disease*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Patiënten met chronische nierschade hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten en progressie naar nierfalen, een vorm van zeer ernstig verminderde nierfunctie waarbij nierfunctievervangende behandeling, zoals dialyse of een niertransplantatie, noodzakelijk is. Van deze patiënten met nierfalen en behandeld worden met dialyse overlijdt nog eens ongeveer 50% door een cardiovasculaire oorzaak. Enkele cardiovasculaire ziekten die vaak voorkomen bij patiënten met chronische nierschade zijn vasculaire calcificatie, coronaire hartziekten, myocard infarct, linker ventrikel hypertrofie, boezemfibrilleren, hartfalen en plotselinge hartdood. Naast de bekende risicofactoren die bij nierpatiënten vaak voorkomen en die de kans op hart- en vaatziekten vergroten, zoals hypertensie, blijft chronische nierschade zelf ook een belangrijke risicofactor. Dit suggereert dat andere nier-specifieke factoren bijdragen aan het risico op cardiovasculaire ziekten.

FGF23

Nieren spelen een belangrijke rol bij het uitscheiden van afvalstoffen via de urine en regelen de balans van enkele belangrijke stoffen in het lichaam, zoals fosfaat, calcium en vitamine D. Bij verslechtering van de nierfunctie neemt de fosfaat concentratie in het bloed toe. Als gevolg hiervan wordt het hormoon fibroblast growth factor 23 (FGF23) door bot uitgescheiden in de bloedcirculatie, waarna FGF23 bindt aan zijn receptor in de nieren en ervoor zorgt dat er meer fosfaat in de urine terecht komt. Bij patiënten met chronische nierschade is de stijging van FGF23 al vroeg te zien in het ziektebeeld en neemt vaak verder toe naarmate het ziektebeeld verergert. Naast het in stand houden van normale fosfaat concentraties in het bloed, is FGF23 ook geassocieerd met cardiovasculaire ziekten in patiënten met chronische nierschade en met een verhoogde mortaliteit in dialyse patiënten. Studies laten zien dat een toename van FGF23 concentraties gepaard gaat met een verslechtering van hartfunctie en zou een verklaring kunnen zijn voor de hoge prevalentie van hartfalen in patiënten met nierfalen. FGF23 lijkt ook direct de linker hartspier te vergroten (linker ventrikel hypertrofie), een ongunstig effect dat op zijn beurt weer kan resulteren in hartfalen. De moleculaire veranderingen die ten grondslag liggen aan het verhoogde risico op hartfalen en hartdood bij patiënten met chronische nierschade en hoge FGF23 concentraties, zijn echter nog niet voldoende bekend.

In dialyse en chronische nierschade patiënten is FGF23 ook geassocieerd met vaatcalcificatie. Daarnaast is vaatfunctie, met name endotheelfunctie, verslechterd wanneer hoge FGF23 concentraties aanwezig zijn, in zowel patiënten als ook in experimentele diermodellen, alhoewel niet alle studies hier een eenduidig beeld over geven. Of, en hoe FGF23 direct de vaatfunctie verslechtert en of dit kan worden voorkomen door FGF23 te blokkeren is nog onbekend.

Elektrolyten huishouding

Calcium en fosfaat zijn beide in disbalans in patiënten met chronische nierschade, wat kan resulteren in de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. In hoofdstuk 3 hebben we in twee verschillende muismodellen gekeken hoe nierschade de FGF23-klotho-vitamine D signalering, en het calcium en fosfaat transport beïnvloedt. Beide muismodellen met nierschade lieten een verstoring zien van de FGF23-klotho-vitamine D signalering, alhoewel dit niet geheel overeen kwam met de klinische situatie. Zowel calcium als ook vitamine D waren verhoogd, wat in patiënten met nierschade meestal is verlaagd. Ook was er verschil tussen beide muismodellen; fosfaat concentraties in bloed waren verhoogd in één muismodel, maar niet in het andere. FGF23 was wel verhoogd in beide muismodellen, wat ook in de klinische situatie vaak voorkomt. Deze resultaten laten zien dat verschillende muismodellen met nierschade ook verschillende resultaten laten zien wat betreft FGF23-klotho-vitamine D levels en elektrolyten parameters, en kunnen verschillen van wat men in de kliniek vindt. Het is dus belangrijk om hier rekening mee te houden alvorens een hypothese te testen.

Vasculaire effecten van FGF23

Vershillende studies hebben laten zien dat FGF23 is geassocieerd met vaatstijfheid en verminderde vaatfunctie in zowel experimentele modellen van nierschade als ook in patiënten. In hoofdstuk 4 hebben we een verminderde endotheelfunctie gevonden in muizen met nierschade en verhoogde FGF23 concentraties, terwijl de functie van gladde spiercellen in vaten niet was veranderd. Onze resultaten en andere studies laten zien dat deze verminderde endotheelfunctie vooral wordt veroorzaakt door langdurige blootstelling van FGF23 aan vaten, vergelijkbaar met patiënten die chronische nierschade hebben. Een verklaring voor de verslechterde vaatfunctie zou kunnen zijn dat FGF23 de aanmaak van stikstofoxide (NO) vermindert in endotheelcellen, met als gevolg dat vaten minder goed kunnen verwijden. De NO synthase remmer asymmetrical dimethyl arginine, kortweg ADMA, was in onze studie gecorreleerd met de mate van verminderde endotheelfunctie in muizen met verhoogde FGF23 concentraties en zou dus kunnen verklaren hoe FGF23 NO verlaagt. Hoe FGF23 op zijn beurt de levels van ADMA verhoogt is nog onbekend, maar heeft mogelijk te maken met zuurstofradicalen. Een andere hypothese is dat FGF23 ontstekingsfactoren verhoogt en daarmee zorgt voor een verminderde endotheelfunctie. Het blokkeren van FGF23 in muizen met nierschade voorkwam een verslechterde vaatfunctie, maar de antilichamen die hiervoor zijn gebruikt, kunnen helaas niet in patiënten worden toegepast. Dit zou resulteren in te hoge fosfaat concentraties in het bloed. Een alternatief is het gebruik van een medicijn dat wordt gebruikt voor een ander ziektebeeld, namelijk secundaire hyperparathyreoïdie in dialyse patiënten, en als bijkomend

'voordeel' heeft dat het ook FGF23 concentraties verlaagt. In hoofdstuk 5 hebben we dit medicijn (R568) gebruikt in muizen met nierschade om een verslechterde vaatfunctie te voorkomen door de toename van FGF23 te remmen. FGF23 concentraties in deze muizen waren inderdaad verlaagd door R568, alhoewel de afname maar klein was. Ook verbeterde de vaatfunctie niet na toediening van R568 en er zal voor patiënten met nierschade verder gezocht moeten worden naar betere alternatieven.

Effecten van FGF23 op het hart

Om beter te begrijpen waarom patiënten met nierschade een verhoogd risico hebben op hartfalen en hartdood, hebben we in hoofdstuk 6 gekeken naar de calcium stromen in hartspiercellen, ook wel cardiomyocyten genoemd. Doordat er calcium de cardiomyocyten instroomt ontstaat er een samentrekking van het hart en dit zorgt er voor dat het hart bloed het lichaam in pompt. Daarna wordt het calcium weer uit de cardiomyocyten gepompt en komt het hart in rust, zodat het hart zich weer kan vullen met bloed. In muizen met nierschade en verhoogde FGF23 concentraties, en in gezonde muizen met alleen verhoogde FGF23 concentraties, vonden we een verstoorde calcium huishouding in cardiomyocyten, vergeleken met controle muizen. Zowel tijdens de contractie van het hart, als tijdens de ontspanning was de snelheid van de calcium stromen in en uit de cardiomyocyten verminderd. De expressie van de belangrijkste calcium kanalen bleek niet veranderd in deze muizen, dus het is nog onduidelijk hoe FGF23 de calcium stromen in cardiomyocyten beïnvloedt. Een hypothese is dat zuurstofradicalen (ROS) vrijkomen bij verhoogde FGF23 concentraties en daarmee de functie van de calcium kanalen verminderen.

Alhoewel muizen met verhoogde FGF23 concentraties verstoorde calcium stromen lieten zien in cardiomyocyten, was er geen verminderde hartfunctie geobserveerd. Ook waren er geen indicaties dat er linker ventrikel hypertrofie aanwezig was in deze muizen. Dit is in tegenspraak met andere studies, die wel een associatie hebben gevonden tussen verhoogde FGF23 concentraties en linker ventrikel hypertrofie. Het is dus de vraag of verstoorde calcium stromen voorafgaan aan linker ventrikel hypertrofie, of dat dit processen zijn die onafhankelijk van elkaar optreden bij toegenomen FGF23 concentraties na chronische nierschade.

Toekomstperspectieven

De resultaten in deze thesis, samen met vele andere studies, laten zien dat FGF23 nauw betrokken is in cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met chronische nierschade. Onze resultaten laten zien dat chronische blootstelling van FGF23 aan vaten zorgt voor endotheeldysfunctie, maar het exacte mechanisme blijft nog onbekend. Het is waarschijnlijk dat zuurstofradicalen hier een rol in spelen, maar verder onderzoek zal moeten uitwijzen

hoe FGF23 de productie hiervan verhoogt. Daarnaast zullen studies moeten aantonen in hoeverre inflammatie een rol speelt bij een verminderde vaatfunctie in patiënten met nierschade en verhoogde FGF23 concentraties.

Interventies om FGF23 concentraties te verlagen in patiënten met chronische nierschade zullen ook ontwikkeld moeten worden om zo het cardiovasculaire risico in deze patiënten te verlagen. Opties hiervoor zijn het verlagen van de fosfaat inname via voeding, fosfaatbinders of calcimimetica. Vooral calcimimetica lijken veelbelovend, maar het is nog onduidelijk of deze medicijnen met name vaatcalcificatie verlagen of ook direct vaatfunctie verbeteren via FGF23. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen wat het mechanisme hiervan is in patiënten met verschillende FGF23 concentraties. Ook antilichamen tegen FGF23 zijn al eerder gebruikt in patiënten om FGF23 concentraties te verlagen, bijvoorbeeld bij patiënten met X-gebonden hypofosfatemie, en bieden een interessante behandelingsoptie voor patiënten met hoge FGF23 concentraties. Onderzoek zal moeten uitwijzen of dit ook gebruikt kan worden in patiënten met chronische nierschade en hoe vervolgens fosfaat levels in het bloed onder controle kunnen worden gehouden.

Conclusies

Het onderzoek beschreven in deze thesis heeft ons meer inzicht gegeven over de rol van FGF23 op vaat- en hartfunctie in patiënten met chronische nierschade. We hebben laten zien dat FGF23 endotheelfunctie vermindert en dat dit kan worden voorkomen door FGF23 concentraties te verlagen. Ook hebben we laten zien dat FGF23 de calcium stromen verandert in cardiomyocyten, zonder aanwijzingen te vinden voor linker ventrikel hypertrofie. Kortom, FGF23 induceert pathofysiologische mechanismen in zowel vaat- en hartfunctie en ondersteunt het concept dat FGF23 als een therapeutisch aangrijpingspunt is om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met chronische nierschade te voorkomen.