**TL 7**

**LOS GLUCOCORTICOIDES DISMINUYEN EL CRECIMIENTO LONGITUDINAL ÓSEO POR ESTIMULACIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN FGF23/KLOTHO/FGFR3: ESTUDIO TRASLACIONAL**
Ángela Delucchi Bicocchi1, Luis Toro Cabrera2, Rodrigo Alzamora Miranda7, Rodrigo Andaur7, Víctor Barrientos Labra7, Mario Galindo Diaz7, Facundo Las Heras Aliciardi2, Martin Montecino Leonard3, Viola Pinto Soto4, Paulina Salas Del Campo4, Maria Loreto Reyes General5, Maria Verónica Mericq Guila6, Luis Michea Acevedo7

1Hospital Luis Calvo Mackenna, 2Hospital Clínico Universidad de Chile, 3Universidad Andrés Bello, 4Hospital Exequiel González Cortes, 5Pontificia Universidad Católica de Chile, 6Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile, 7Facultad de Medicina Universidad de Chile

**INTRODUCCIÓN:** El trasplante renal (TxR) es una terapia que mejora significativamente el retraso de crecimiento en niños con Enfermedad Renal Crónica Terminal. Sin embargo, la inmunosupresión crónica con glucocorticoides (GC) en pacientes pediátricos reduce el efecto beneficioso del TxR, reduciendo el crecimiento y densidad mineral ósea. Los mecanismos responsables de los efectos óseos mediados por GC aún no han sido aclarados. El Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF23) es una hormona proteica, que causa disminución de la mineralización y crecimiento longitudinal óseo. Además, datos experimentales sugieren que FGF23 es inducido por GC.

**HIPÓTESIS:** Proponemos que el retraso del crecimiento óseo inducido por GC es mediado por el incremento de FGF23, que tiene efectos directos en el cartílago de crecimiento óseo.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se realizó una estrategia básico-clínica. 1) Análisis post hoc de un estudio clínico randomizado multicéntrico realizado en niños prepúberes con TxRrandomizados para retiro precoz (1 semana post trasplante) o tratamiento crónico con glucocorticoides. 2) Estudios experimentales con ratas prepúberes y cultivos in vitro de explantes óseos, tratados con GC más antagonistas farmacológicos, para determinar mecanismos moduladores.

**RESULTADOS:** 1) Se reclutaron 32 niños, randomizados para retiro precoz (n=17) o tratamiento crónico con GC (n=15). Observamos que, 1 año posterior al TxR, los niños con retiro precoz presentaron mayor crecimiento y menores niveles plasmáticos de FGF23 comparados con los niños con tratamiento crónico con GC (10,1±4,1 pg/mL vs 32,2±10,3 pg/mL, p<0,0001). 2) En ratas prepúberes tratadas con GC, encontramos un alza de FGF23 plasmático y FGF23 óseo, más disminución del crecimiento óseo y grosor del cartílago de crecimiento. En explantes óseos fetales de ratas, observamos que el bloqueo farmacológico de los receptores de FGF23, incluyendo un pan-FGFR antagonista (PD173074) y un péptido específico que inhibe la unión de FGF23 con el complejo FGFR-Klotho previenen el efecto deletéreo de GC en el crecimiento óseo. Más aún, el uso de un antagonista específico del receptor FGFR3, previene el efecto deletéreo inducido por GC. Finalmente, la administración in vivo de PD173074 en el cartílago de crecimiento de tibia a ratas prepúberes tratadas con GC, previene el efecto deletéreo en el cartílago de crecimiento.

**CONCLUSIÓN:** El tratamiento con glucocorticoides aumenta la expresión de FGF23, el cual reduce el crecimiento longitudinal óseo mediante la activación de la vía FGF23-Klotho-FGFR3. Estos datos sugieren que el bloqueo selectivo de esta vía sería un potencial blanco terapéutico para el manejo del retraso de crecimiento mediado por GC.

**Financiamiento:** FONDECYT Regular 1080166, 1151423, 1095234, 11130120, 1130706, 1090028, 1130550, 1171869; FONDECYT de Iniciacion 11171141