**TL 8**

**EL INCREMENTO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23 EN INJURIA RENAL AGUDA ES SECUNDARIO A AUMENTO DE LA EXPRESIÓN EN MÉDULA ÓSEA, MODULADO POR ERITROPOYETINA: ESTUDIO TRASLACIONAL**

Luis Toro Cabrera2, Víctor Barrientos Labra1, Rodrigo Alzamora Miranda1, Carlos Romero Patiño2, Luis Michea Acevedo2
1Facultad de Medicina Universidad de Chile, 2Hospital Clínico Universidad de Chile

**Introducción:** El Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF23) es una hormona peptídica que promueve la excreción renal de fosfato. Actualmente se considera que el hueso es el principal tejido responsable de la síntesis de FGF23, específicamente los osteocitos/osteoblastos. Sin embargo, recientemente se ha descrito que la médula ósea también sintetiza FGF23. Hasta la fecha, los mecanismos que regulan los niveles plasmáticos de FGF23 no se conocen bien. Estudios recientes muestran que en Injuria Renal Aguda (AKI) existe un aumento rápido de FGF23 plasmático, que no se explica por caída de la depuración renal.

**Hipótesis:** Proponemos que el aumento de FGF23 en AKI es debido a los efectos de mediadores renales endocrinos modulados por el daño renal.

**Metodología:** Estudio traslacional con estudios en murinos y seres humanos. En roedores (ratas y ratones) se realizaron modelos experimentales de AKI (sepsis por ligadura-punción de colon, isquemia-reperfusión y shock hemorrágico) donde se evaluaron los efectos de la pérdida de función renal sobre FGF23 plasmático y su abundancia tisular. Además, se determinaron los efectos de la hormona renal Eritropoyetina (EPO), sobre la expresión y niveles plasmáticos de FGF23. Finalmente, se evaluó en una cohorte de pacientes críticos con sepsis, la asociación de FGF23 y EPO plasmáticos.

**Resultados:**

1) En extractos tisulares de murinos, se observó que el principal tejido productor de FGF23 es la médula ósea, superando al hueso (tejido clásicamente descrito como el modulador de FGF23 plasmático), específicamente por precursores eritropoyéticos.

2) En explantes de MO e in vivo, se demostró que EPO recombinante incrementa significativamente FGF23 plasmático y la expresión tisular de FGF23, principalmente en médula ósea. Este efecto es mediado por la activación del receptor homodimérico de EPO (EPOR).

3) En animales con AKI, existe un incremento rápido de FGF23 y EPO plasmáticos. El alza de FGF23 es prevenida significativamente por el bloqueo farmacológico del receptor homodimérico de EPO.

4) Finalmente, en pacientes críticos con sepsis, se observó que aquellos que desarrollaron AKI en las primeras 24 horas de hospitalización (e ingresaron con creatinina plasmática normal) presentaban FGF23 elevado al ingreso (que precedía el alza de creatinina) respecto a aquellos que no hicieron AKI. Además, esta alza correlacionaba con un incremento de EPO, proporcional al daño renal.

**Conclusiones:** Nuestros datos muestran un nuevo mecanismo de modulación de FGF23, mediado por hormonas renales, donde EPO aumentaría la síntesis/secreción de FGF23, por acción sobre precursores eritropoyéticos. Estos datos sugieren la existencia de una comunicación endocrina que involucra la médula ósea y el riñón, cuyo rol fisiológico y fisiopatológico queda por ser precisado.

**Financiamiento:** Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia P09-016-F

CONICYT/FONDECYT/Regular/Nº1130550, 1171869