

# Стратегии снижения биоактивности FGF23

СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ

Герасимчук Р.П.

Now, we need 6 ....

Ca<sup>++</sup>

PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>

**FGF-23**

**Klotho**

PTH

Vit D



# Открытие FGF23 Герасимчука Р.П.

- Секретируется остеобластами и остеоцитами
- Найден в качестве гуморального фактора, ответственного за развитие аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита
- Оказался ответственным за развитие остеомалации при секретирующих мезенхимальных опухолях
- Выраженное повышение у пациентов с ХБП

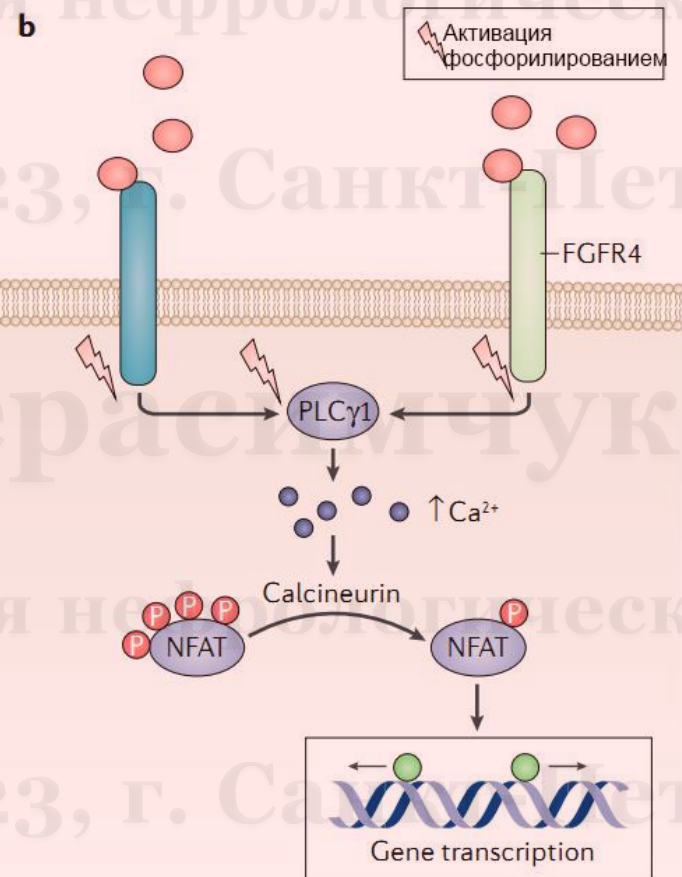
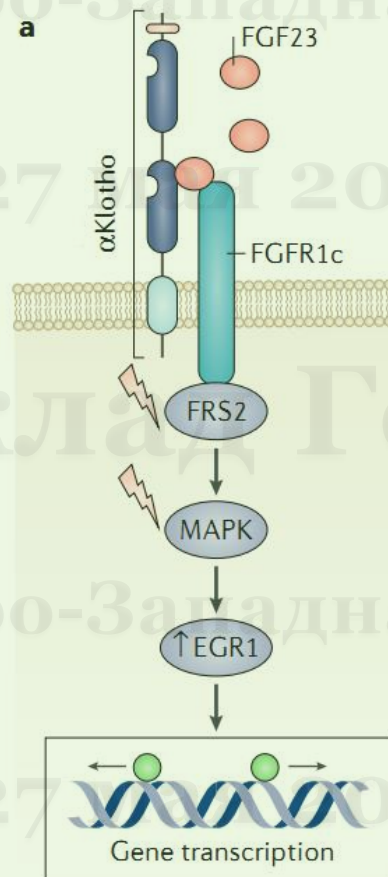
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Рецепторы, передача сигнала и эффекты

Почки, ПЩЖ

**Целевые эффекты**  
(отрицательный баланс фосфатов):

- Снижение реабсорбции фосфатов (NaPi2a и NaPi2c)
- Снижение активности  $\alpha$ -гидроксилазы
- Угнетение секреции ПТГ



Сердечно-сосудистая система, ЖКТ

**Нецелевые эффекты:**

- ГЛЖ
- Диастолическая дисфункция
- Повышенная экспрессия IL-6 и СРБ гепатоцитами
- Замедление миграции нейтрофилов
- Апоптоз эритроидных клеток

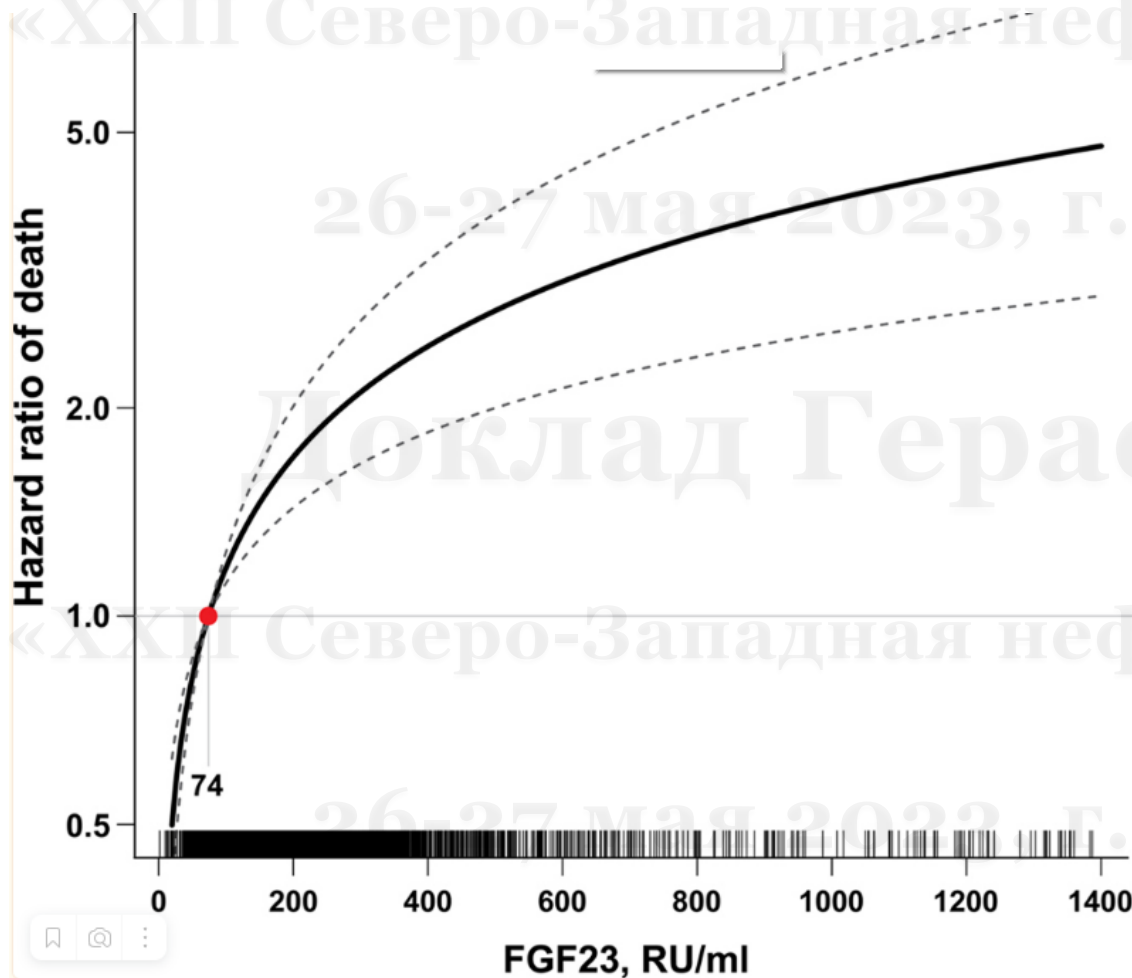
# Значение изучения FGF23

- Изменил/существенно дополнил представление о патогенезе вторичного гиперпаратиреоза
- Фосфатцентрическая теория и основная направленность на раннюю коррекцию обмена фосфора
- На ранних стадиях ВГПТ – компенсаторная реакция организма
- FGF 23 – маркер/фактор риска неблагоприятных (кардиологических) исходов у пациентов с ХБП и в общей популяции

20-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# FGF 23 и риск смерти

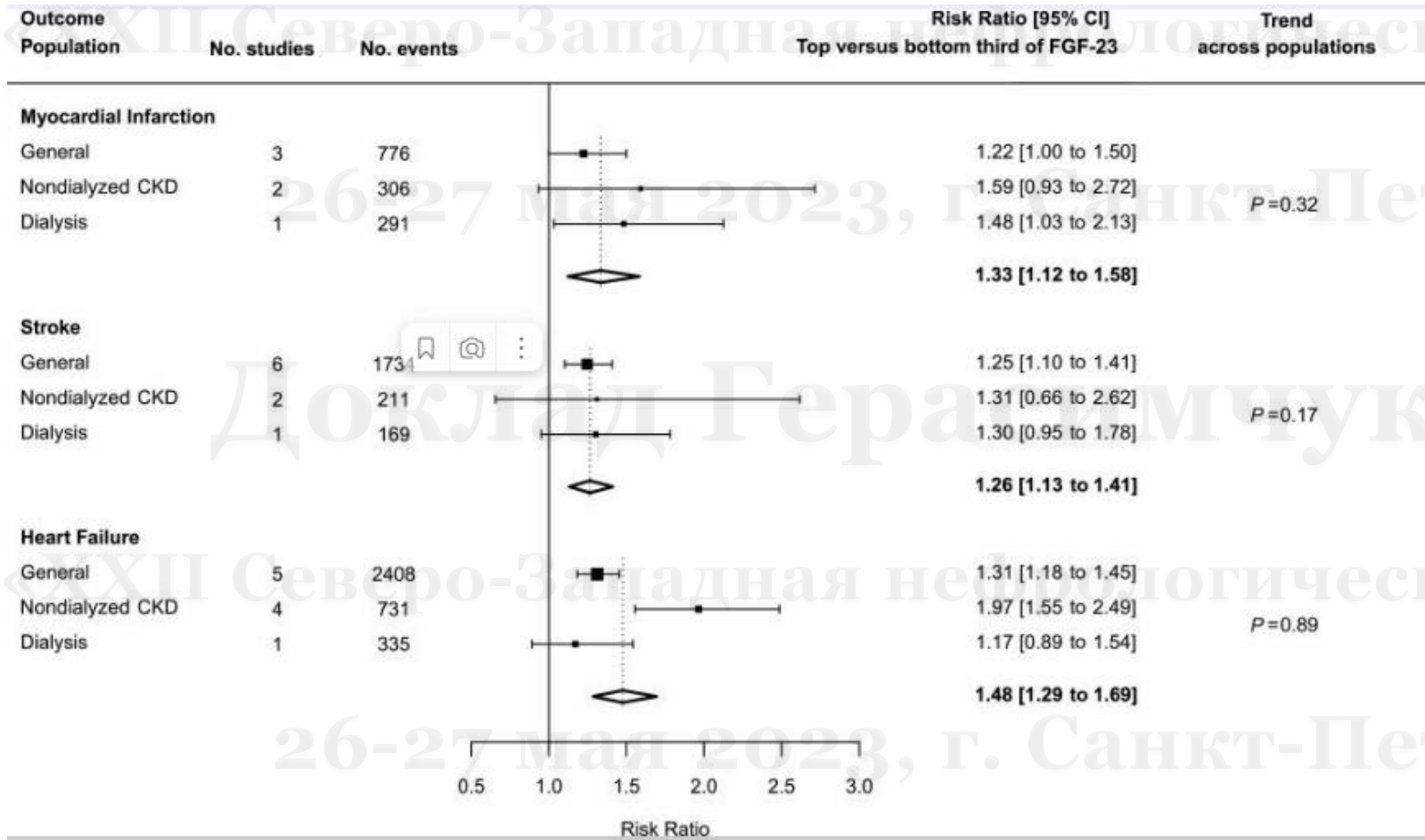
У пациентов с ХБП (CRIC study) 3,879 пациентов



- Выраженная ассоциативная связь риска смерти с уровнем FGF23, которая только укреплялась при проведении коррекции
- Зависимость сопоставима с зависимостью от уровня фосфатов

# FGF23 и риск сердечно-сосудистых событий

В общей популяции: данные мета-анализа



- Значимое увеличение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов в верхней тертили FGF23, в том числе в общей популяции
- В большей мере проявлялась для событий СН

## FGF23 и риск инфекций

- FGF 23 на моделях мышей увеличивал риск развития пневмонии за счет замедления миграции нейтрофилов, за счет противодействия активации  $\beta$ 2-интегрина. С восстановлением иммунной активности при деактивации FGF23

*Jan Rossaint et al. PMID: 26878171*

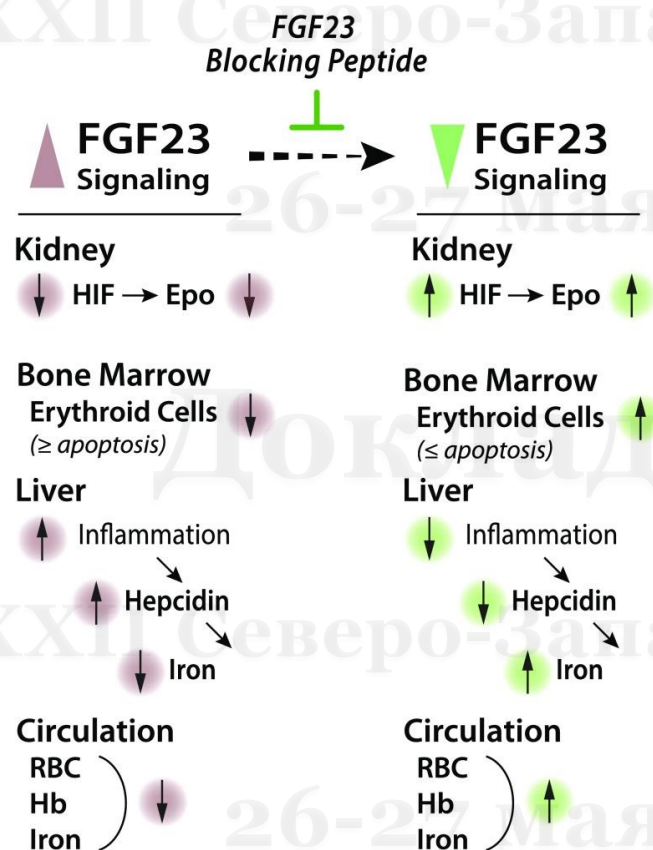
- В исследовании НЕМО FGF23 был связан со смертностью от инфекций (КР 1,57; ДИ 95% 1,13-2,18)

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



# FGF 23 и анемия Герасимчука Р.П.

## Chronic Kidney Disease



- Высокие уровни FGF23 на мышинной модели почечной недостаточности способствуют развитию почечной анемии, а ингибирование передачи сигналов FGF23 стимулирует эритропоэз и устраняет анемию и дефицит железа.
- Ингибирование передачи сигналов FGF23 значительно снижает апоптоз эритроидных клеток и влияет на присоединение гемопоэтических стволовых клеток к эритроидной линии.
- Блокирование передачи сигналов FGF23 ослабляет воспаление, что приводит к повышению уровня сывороточного железа и ферритина.

# Потенциальные направления воздействия на FGF23

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

- Уменьшение образования
- Ускорение выведения
- Инактивация активного FGF23 моноклональными антителами
- Блокирование FGFR

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Доклад Герасимчука Р.П.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

## Уменьшение образования - снижение фосфатной нагрузки

Диета

ФСП

Ингибиторы активного и пассивного транспорта в кишечнике

Доклад Герасимчука Р.П.

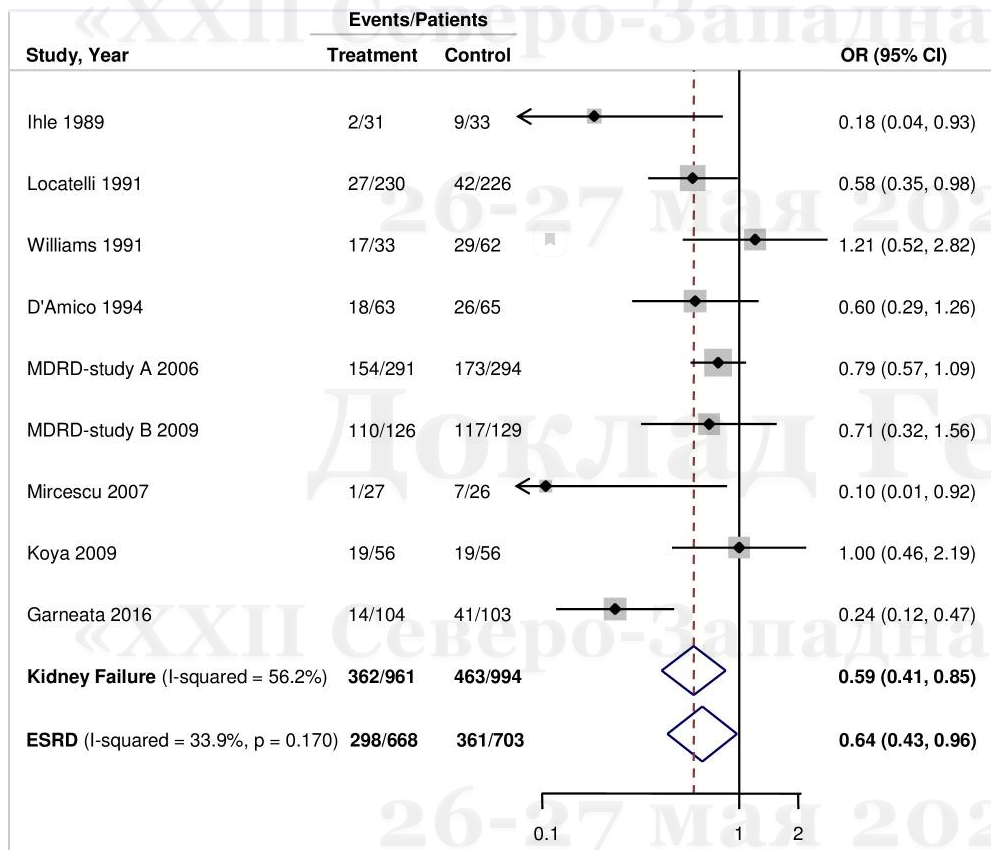
«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

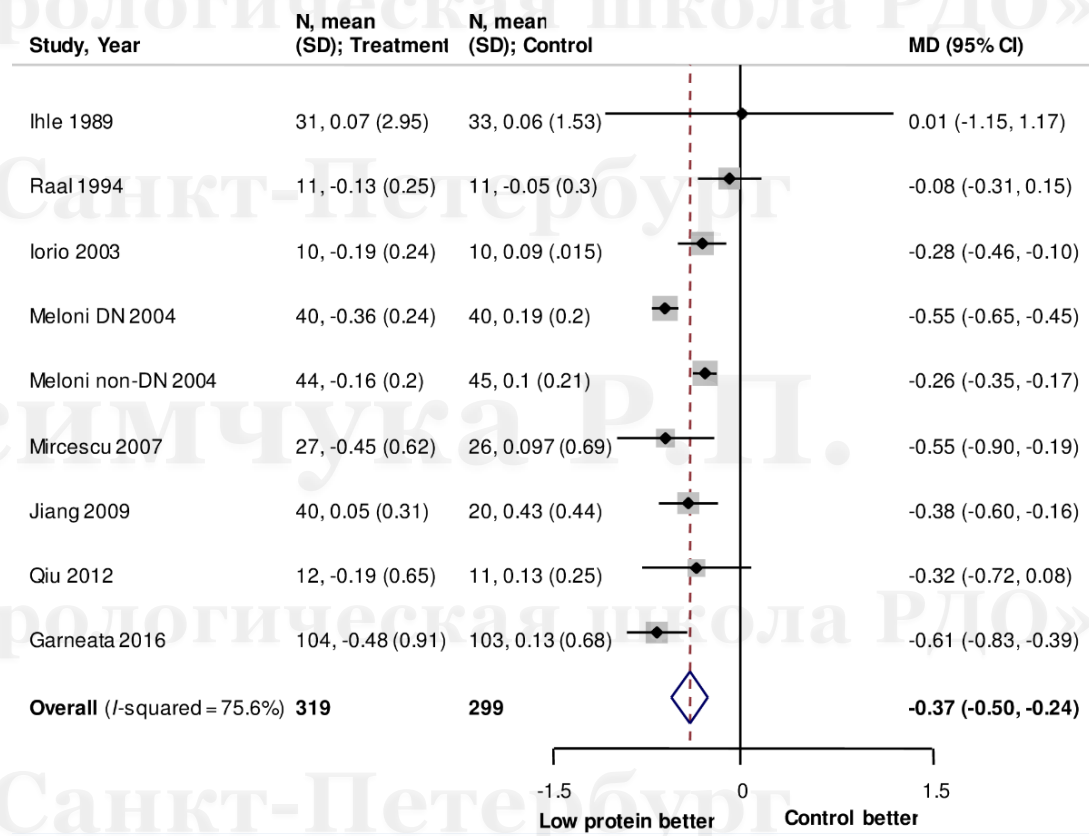
# Малобелковые диеты, метаанализ

19 исследований, 2492 пациента

## События почечной недостаточности



## Влияние на фосфаты



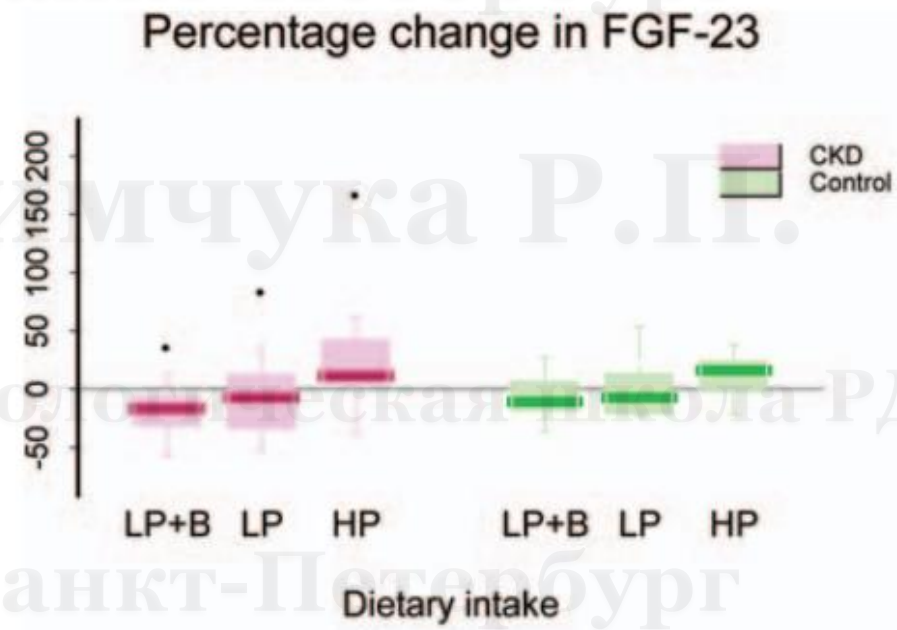
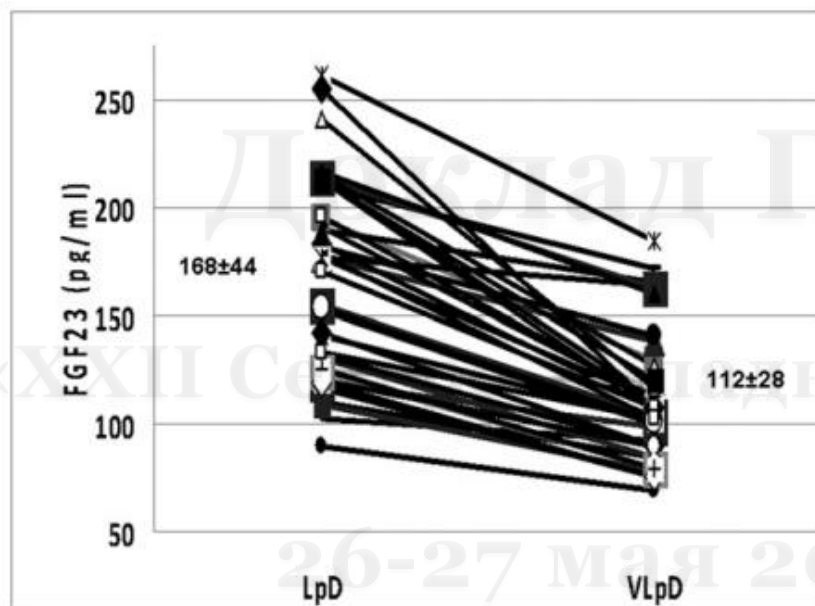
*Замедляют скорость снижения функции почек и риск почечной недостаточности для пациентов с ХБП, но не оказывают явного положительного эффекта на общую смертность*

# Малобелковые диеты и FGF23

Перекрестное исследование 32 пациента ХБП 3Б-4

Малобелковая диета (LpD) 0,6 г/кг/сут  $167.8 \pm 44.1$   
 $p < 0,001$

Очень малобелковая диета (VLpD) 0,3 г/кг/сут  $111.6 \pm 8.5$



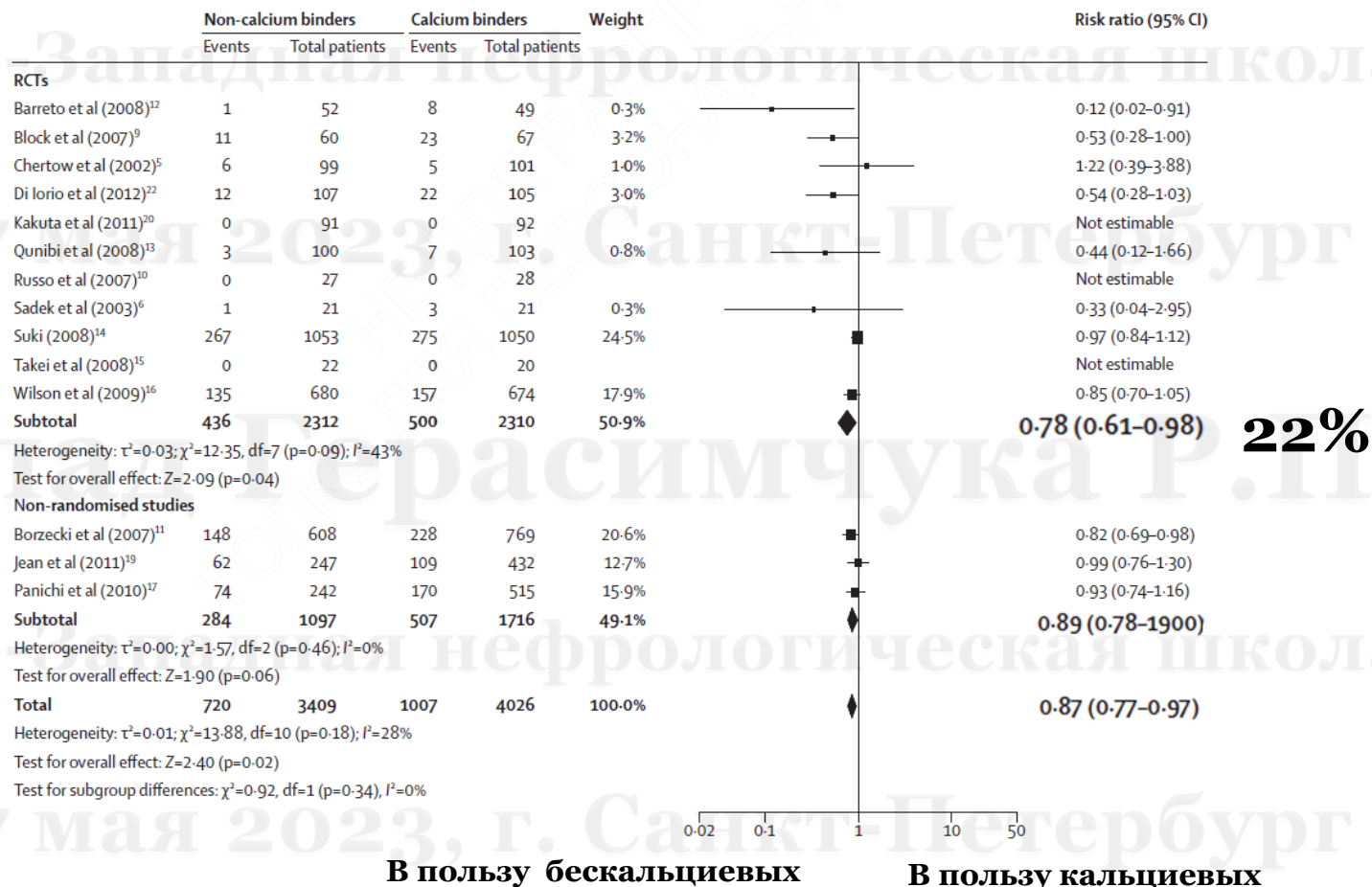
# Влияние приема ФСП на уровень FGF23

Исследование	N	Средняя СКФ	Длительность	Вмешательство	Основные биохимические эффекты
Oliveira et al	40	35	6 недель	Севеламера гидрохлорид и Кальция ацетат	По сравнению с ацетатом кальция лечение севеламером карбонатом привело к: <ul style="list-style-type: none"> <li>• умеренному снижению уровня фосфатов в моче за 24 часа</li> <li>• отсутствию изменений в уровнях фосфатов в сыворотке</li> <li>• <b>40% снижению уровней FGF23</b></li> </ul>
Isakova et al	39	38	12 недель	диета с 900 мг фосфатов + лантана карбонат и свободная диета	По сравнению со свободной диетой прием 900 мг фосфата в день + один раз в день лантана карбоната приводил к: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствию изменений уровня фосфатов в моче за 24 часа</li> <li>• отсутствию изменений уровней фосфатов в сыворотке</li> <li>• <b>снижению уровня FGF23 на 35 %.</b></li> </ul>
Block et al	145	31	36 недель	ФСП и плацебо	По сравнению с плацебо лечение фосфатсвязывающими препаратами приводило к: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 22-процентному снижению уровня фосфатов в моче за 24 часа</li> <li>• снижению уровня фосфатов в сыворотке со среднего значения 4,2–3,9 мг/дл</li> <li>• отсутствию снижения уровня С-концевого FGF23</li> </ul> <p>Уровни интактного <b>FGF23 снижались при приеме севеламера карбоната</b>, но не с ацетата кальция или карбоната лантана</p> <p><b>Уровни интактного FGF23 увеличились при приеме ацетата кальция</b></p>
Block et al	141	24	12 недель	Цитрат железа и плацебо	По сравнению с плацебо лечение цитратом железа приводило к: <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижению уровня фосфатов в моче на 39 %;</li> <li>• снижению уровня фосфатов в сыворотке со среднего значения 4,5–3,9 мг/дл;</li> <li>• <b>снижению уровня FGF23 со среднего значения 159–105 пг/мл.</b></li> </ul>
Ix, Rao et al	261	52	24 недель	Ниацин и плацебо	По сравнению с плацебо лечение ниацином приводило к: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствию данных о 24-часовом уровне фосфатов в моче</li> <li>• снижению уровня фосфатов в сыворотке</li> <li>• <b>снижению уровня FGF23 на 11 %.</b></li> </ul>
Chue et al <sup>89</sup>	109	50	36 недель	Севеламера карбонат и плацебо	По сравнению с плацебо, лечение севеламером карбонатом приводило к: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствию изменений уровня фосфатов в моче за 24 часа</li> <li>• отсутствию изменений уровней фосфатов в сыворотке</li> <li>• отсутствию изменений уровней FGF23</li> </ul> <p><b>Снижение уровней FGF 23 у лиц, соблюдающих режим активной терапии</b></p>
Seifert et al	38	46	48 недель	Лантана крбонат и плацебо	По сравнению с плацебо лечение карбонатом лантана приводило к: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствию изменений уровня фосфатов в суточной моче</li> <li>• отсутствию изменений уровней фосфатов в сыворотке</li> <li>• отсутствию изменений уровней FGF23</li> </ul>

# Улучшение выживаемости при терапии ФСП преимущественно определяется бескальциевыми ФСП

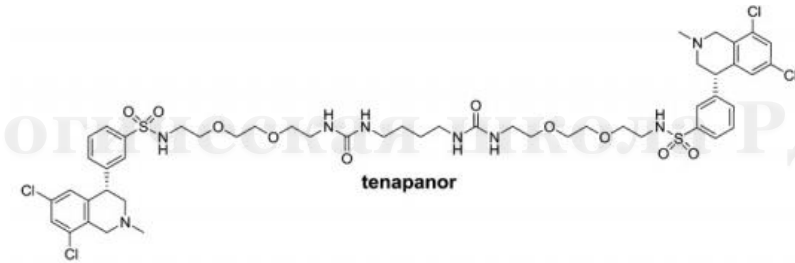
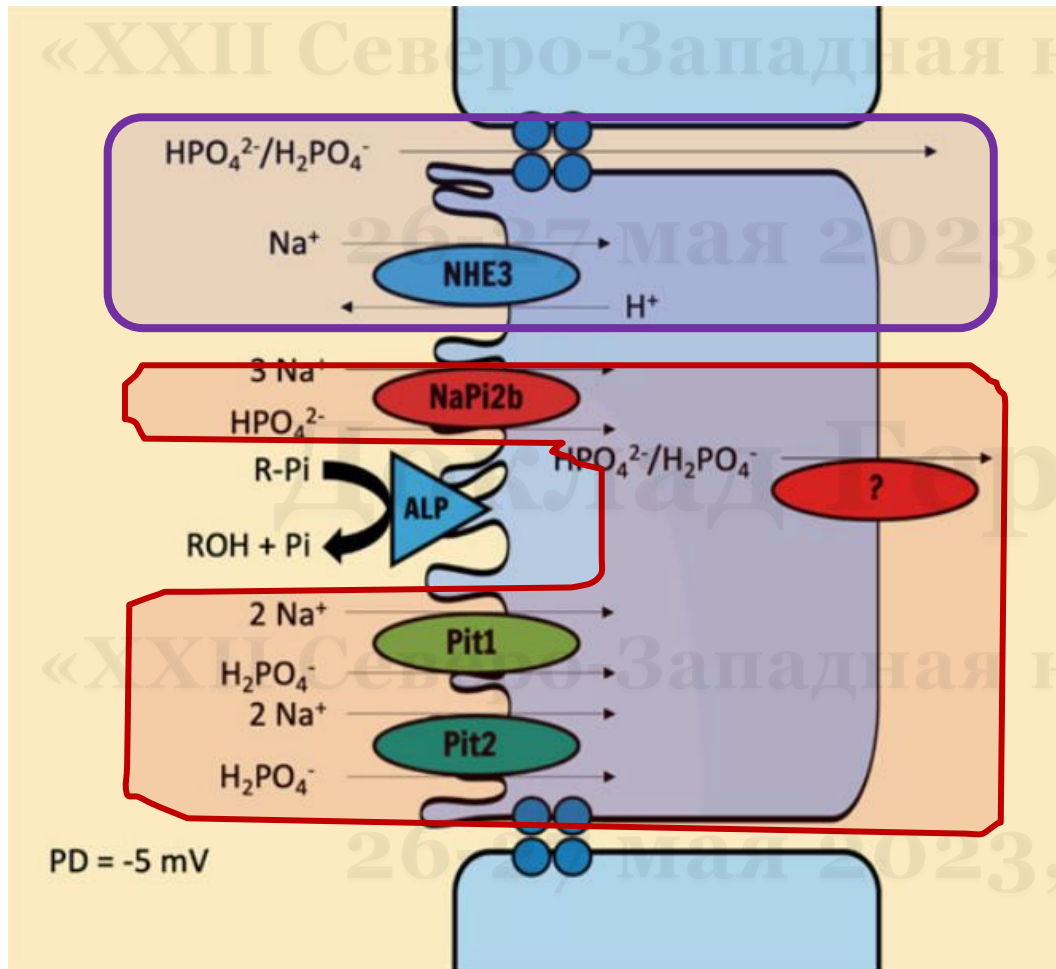
## Общая смертность для каждого типа ФСП

11 РКИ



Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Jamal SA et al. Lancet. 2013 Oct 12;382(9900):1268-77

# Ингибиторы локальных транспортеров фосфора



Локализация транспортеров фосфора

ЖКТ: тонкий кишечник

Транспортеры, осуществляющие реабсорбцию фосфора

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-противопереносчик; изоформа NHE3

Na/Pi-IIb

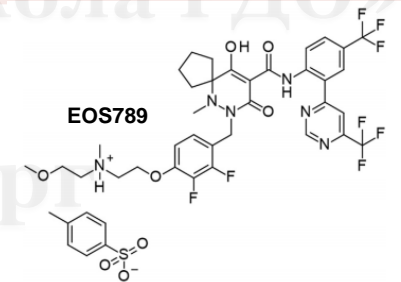
Pit-1, Pit-2

Ингибиторы локальных транспортеров фосфора

**тенапанора гидрохлорид**

**панингибитор EOS789**

**панингибитор EOS789**





# Тенапанор

Фаза 1, Здоровые добровольцы

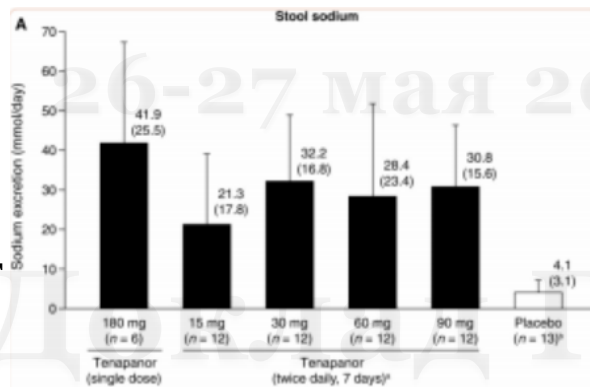
Молекула с минимальной системной доступностью (локального действия)

- Замедляет абсорбцию натрия и жидкости
- Снижает парацеллюлярный транспорт фосфатов

**Na**

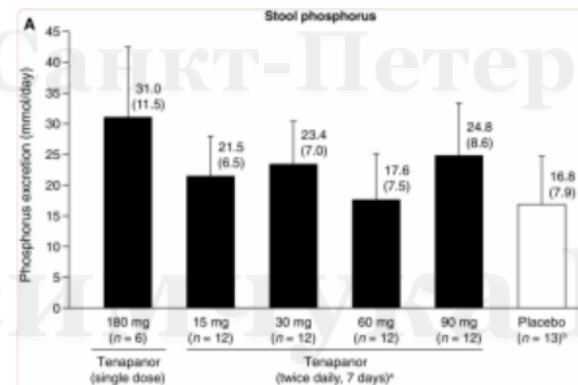
в стуле

21 – 32 ммоль/сут  
экв 1,2-1,9 г NaCl

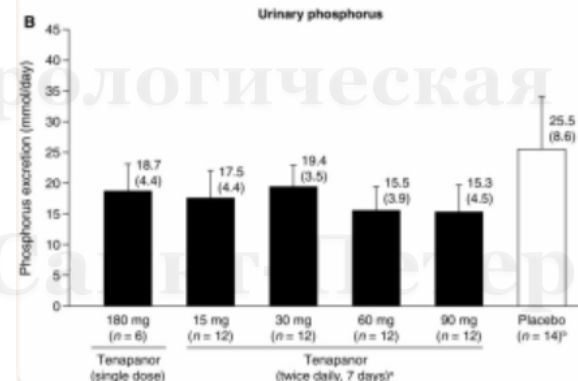
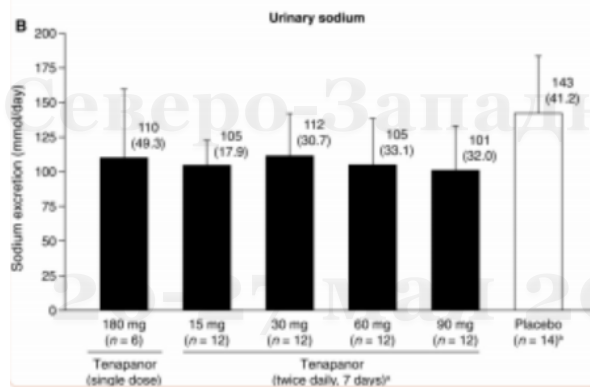


**P**

0,8 - 8,0 ммоль/сут  
экв 25- 250 мг

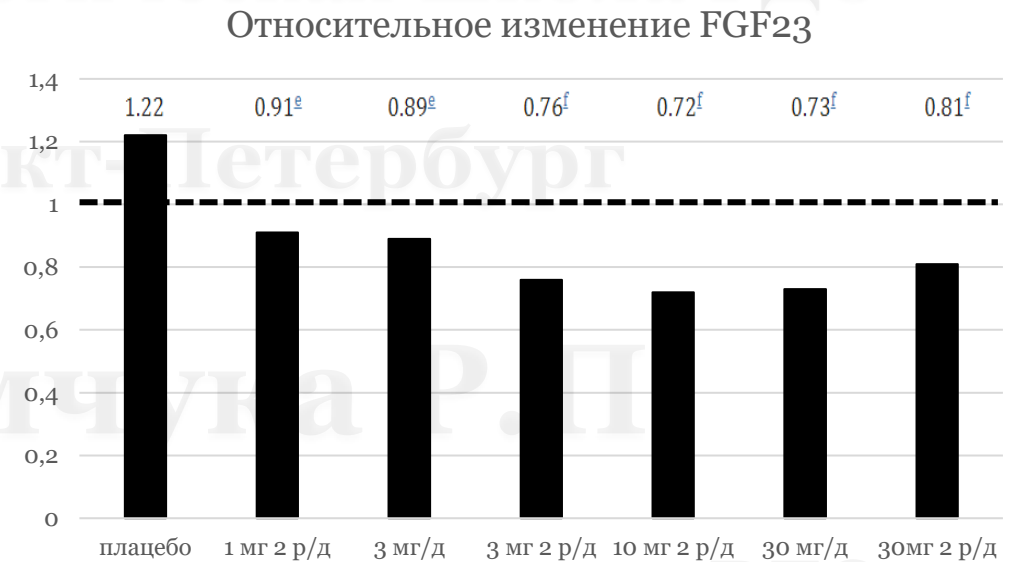
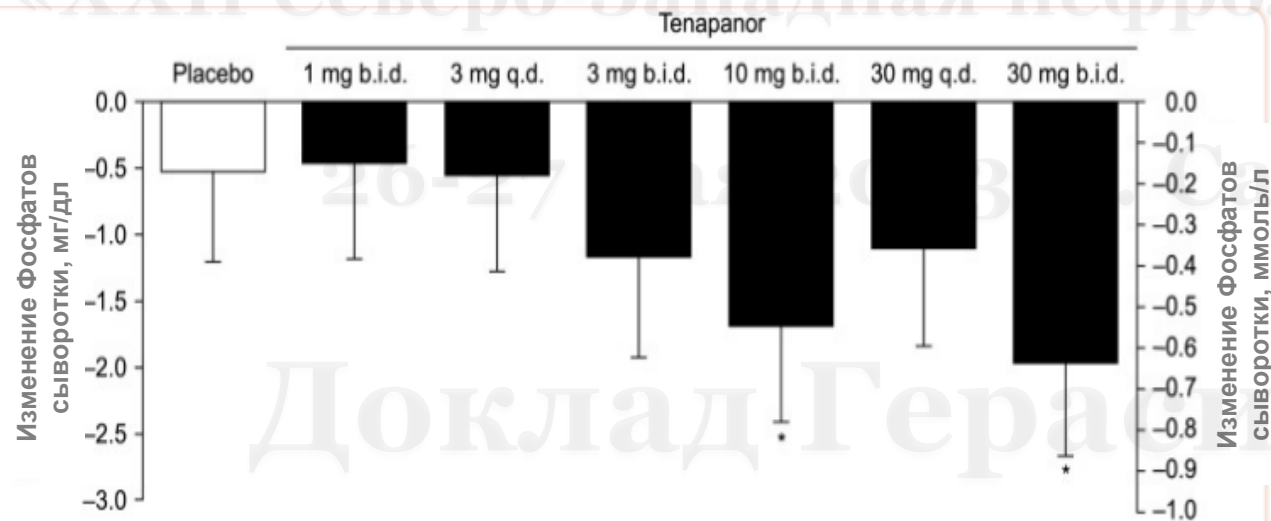


в моче



# Тенапанор у пациентов на ГД

162 пациента 4 недели приема после отмывки на фоне контролируемой диеты

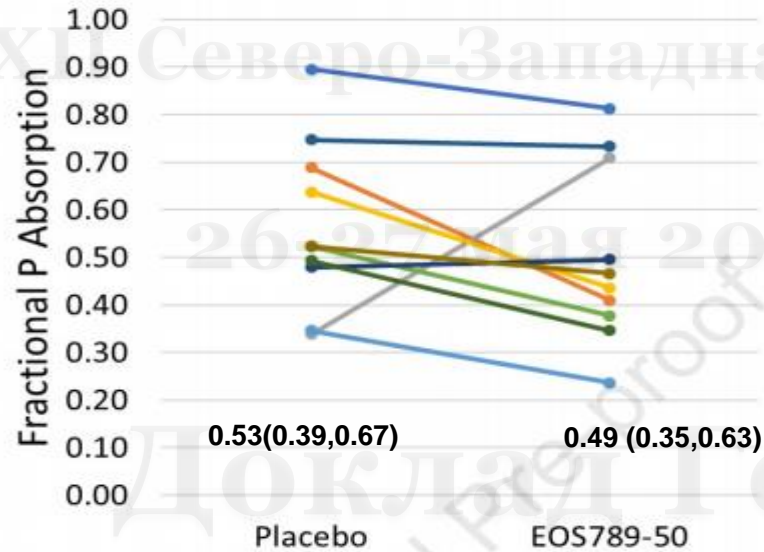


- Дозозависимое снижение фосфатов до 0,6 (0,4 в сравнении с плацебо) ммоль/л
- Дозозависимое снижение FGF23 при исходных значимых колебаниях

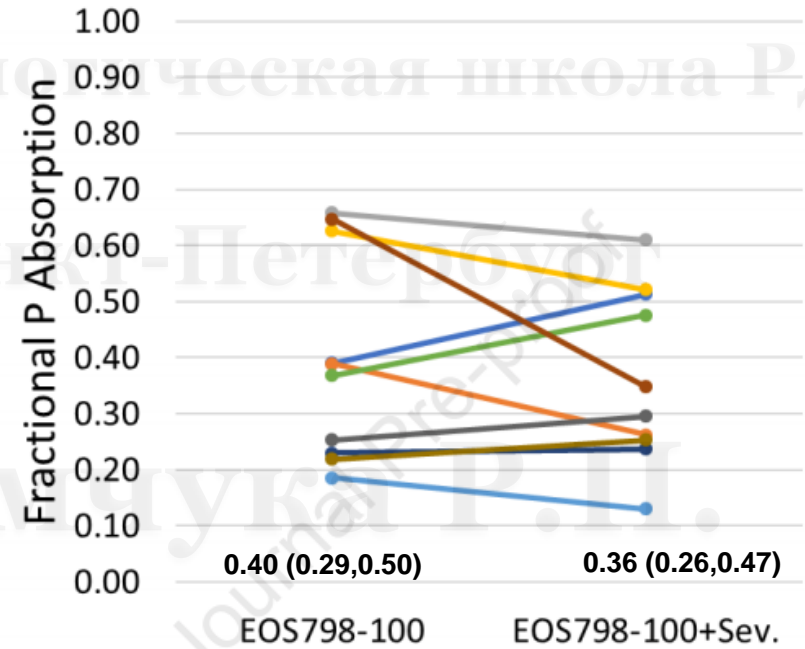
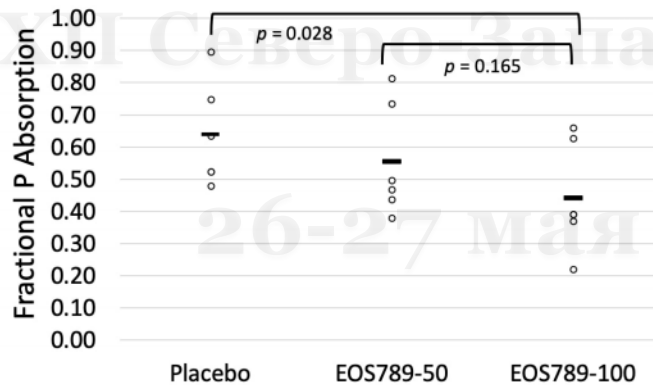
# EOS789 ингибитор трансцеллюлярного транспорта (NaPi2b, Pit-1, Pit-2)

Панингибитор EOS789 снижает абсорбцию фосфатов в кишечнике в дозозависимом варианте

... может использоваться в комбинации с севеламером с суммированием эффекта



Dose Response Analysis

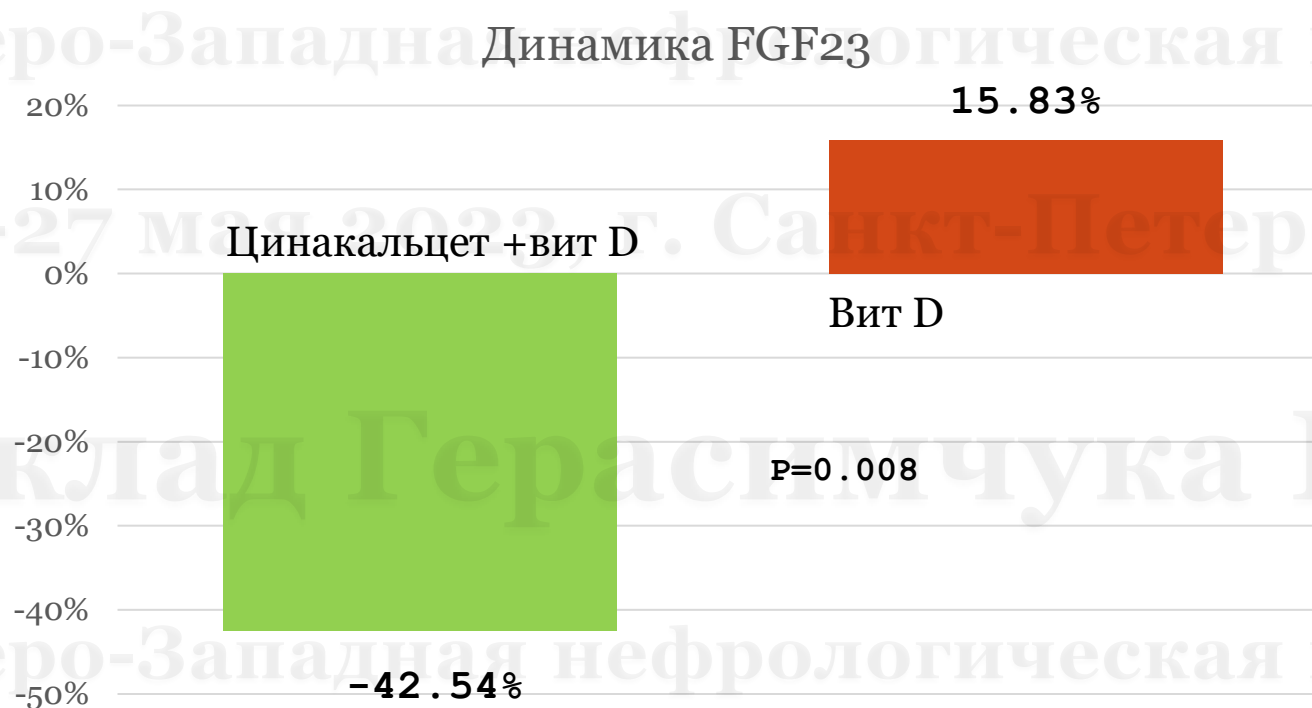


+ Дозозависимое снижение ПТТ, FGF23

# Кальцимитетики и FGF23

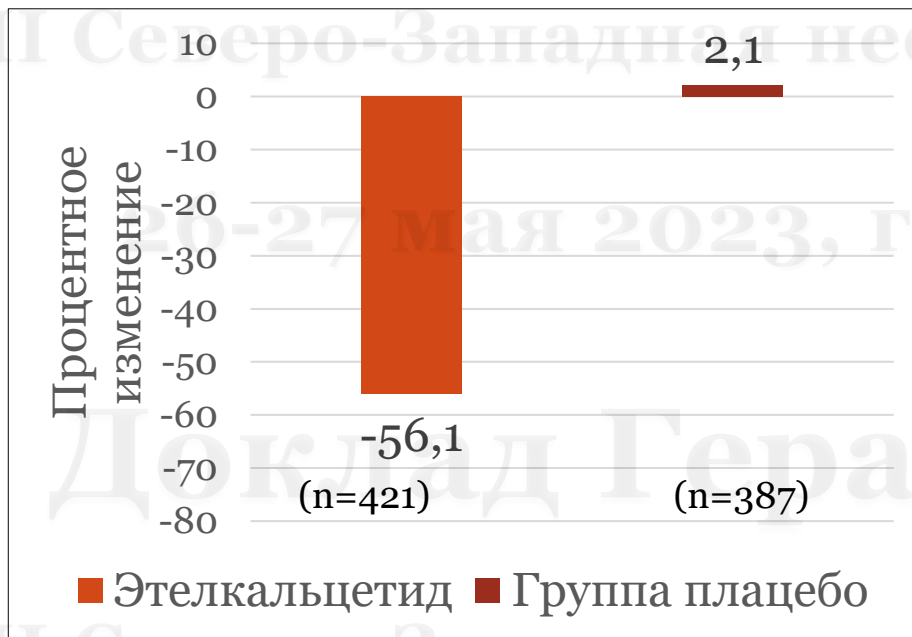
Цинакальцет

RCT, 66 пациентов, 4 мес.



# Влияние этелкальцетид на уровень ФРФ-23

Плацебо-контролируемые исследования



Прямое сравнительное исследование



	Этелкальцетид	Группа плацебо
Медиана процентного изменения (Q1, Q3)	-56,1 (-84,7, -7,1)	2,1 (-40,1, 64,8)

	Этелкальцетид	Цинакальцет
Медиана процентного изменения (Q1, Q3)	-68,4 (-87,3, -26,3)	-41,4 (-75,7, 24,8)

# Доклад Герасимчука Р.П.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

## Ускорение выведения

Ускорение расщепления/ блокада гликозилирования

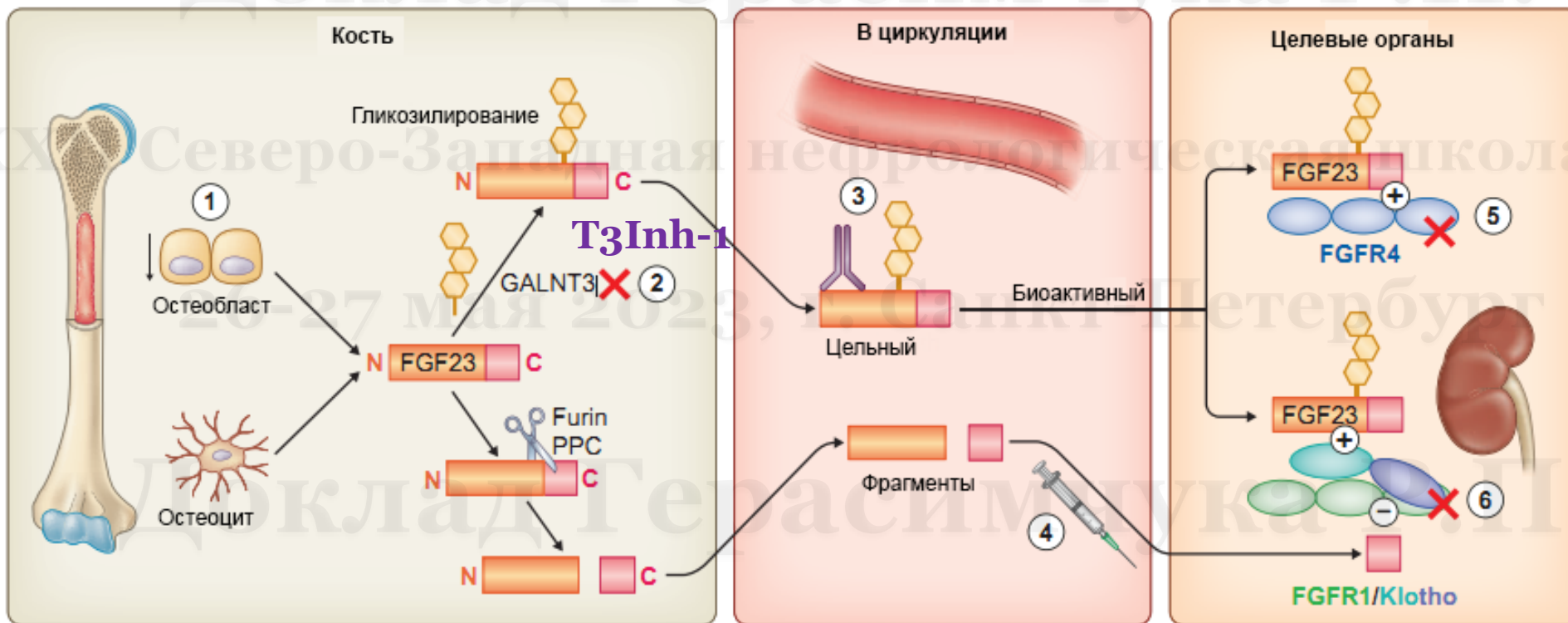
Значение модальности диализа

Значение остаточной функции почек

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

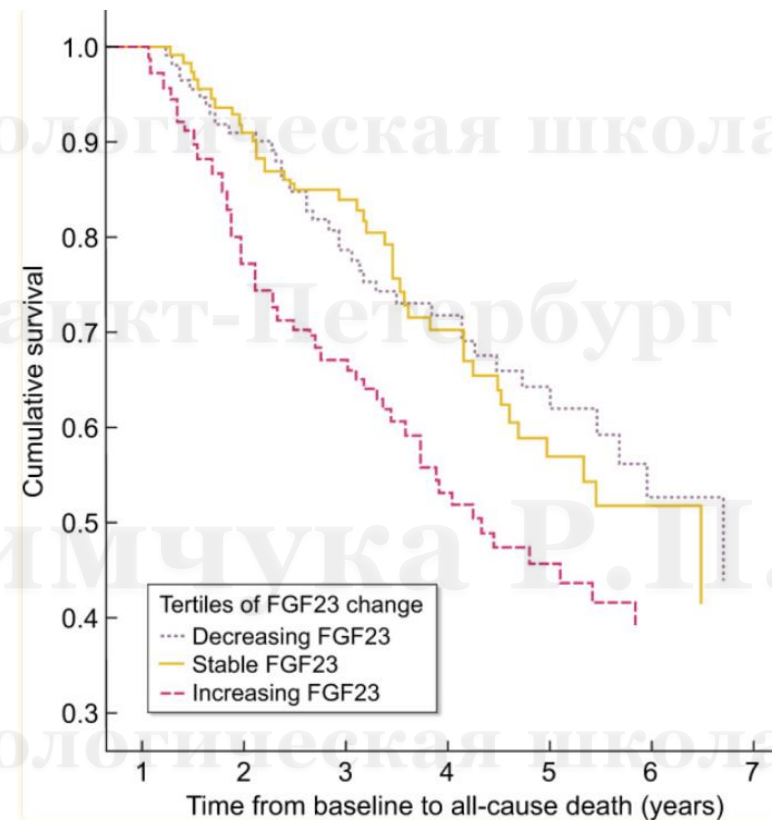
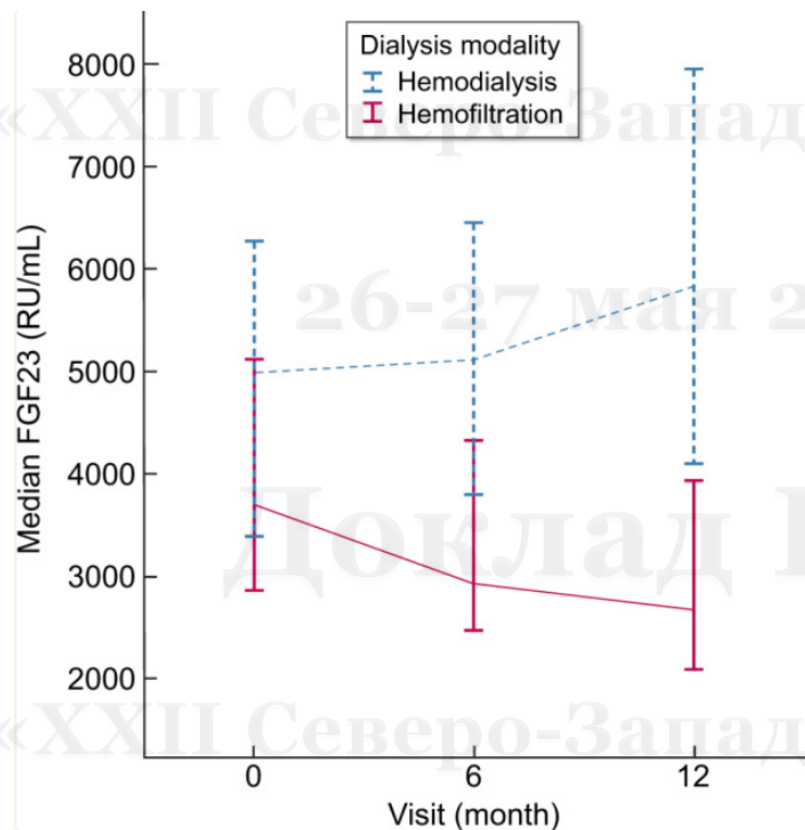
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Ингибитор ppGalNAc-T3 для снижения уровня FGF23



- В культуре клеток он противостоял повышенной инвазивности раковых клеток, вызванной активацией ppGalNAc-T3, что позволяет предположить, что ингибитор может препятствовать образованию метастазов.
- В клетках и у мышей он блокировал ppGalNAc-T3-опосредованную гликанмаскировку FGF23, тем самым увеличивая его расщепление, что является возможным методом лечения при ХБП.

# FGF23 и модалность диализа

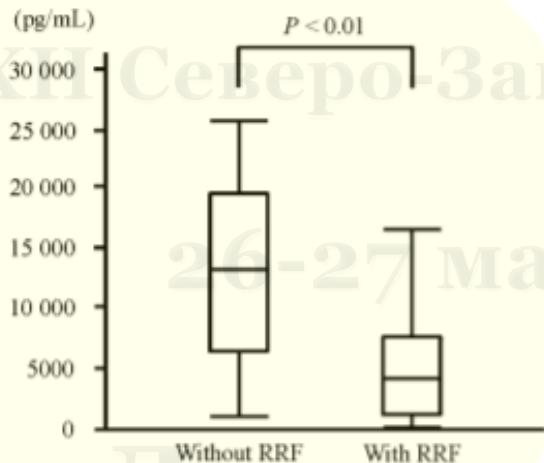


26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

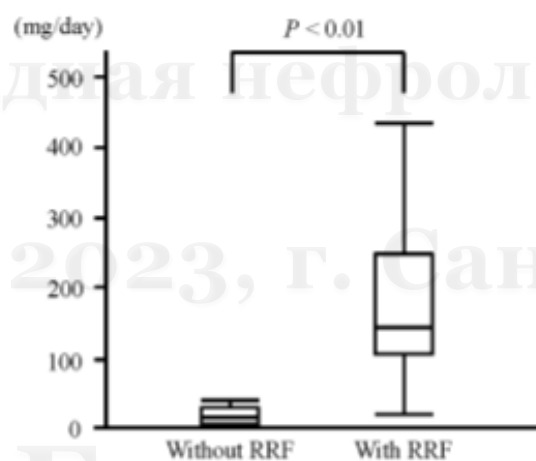


# Влияние остаточной функции почек на удаление фосфатов и уровень FGF23

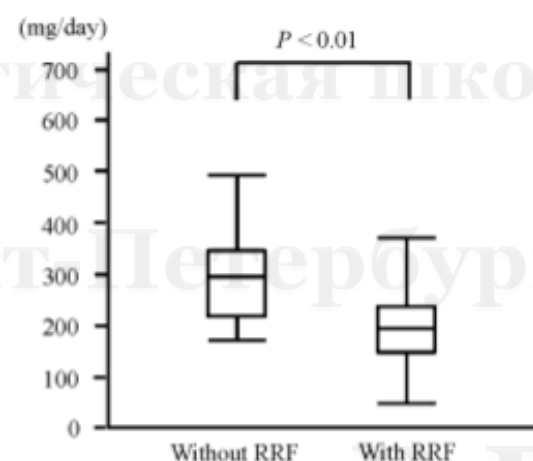
(a) Serum FGF23



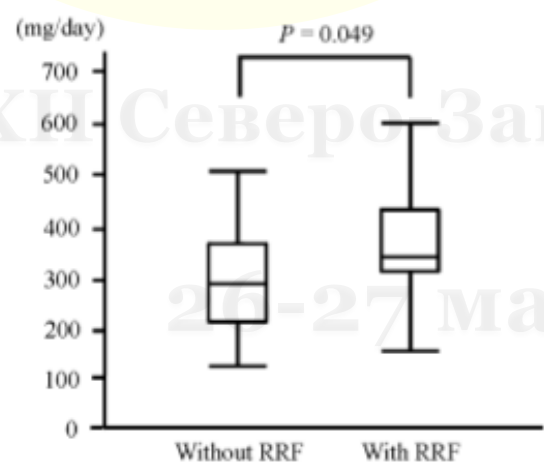
(b) Renal Pi excretion



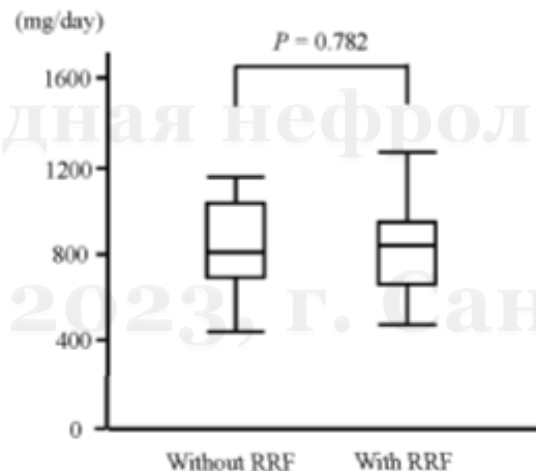
(c) Peritoneal Pi excretion



(d) Total Pi excretion



(e) Estimated daily Pi intake



Yamada S. et al. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2014

# Антитела, нейтрализующие FGF23

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

- эффект «аннигиляции», а не контроля
- при ХБП такой подход может быть вреден, особенно на ранних стадиях

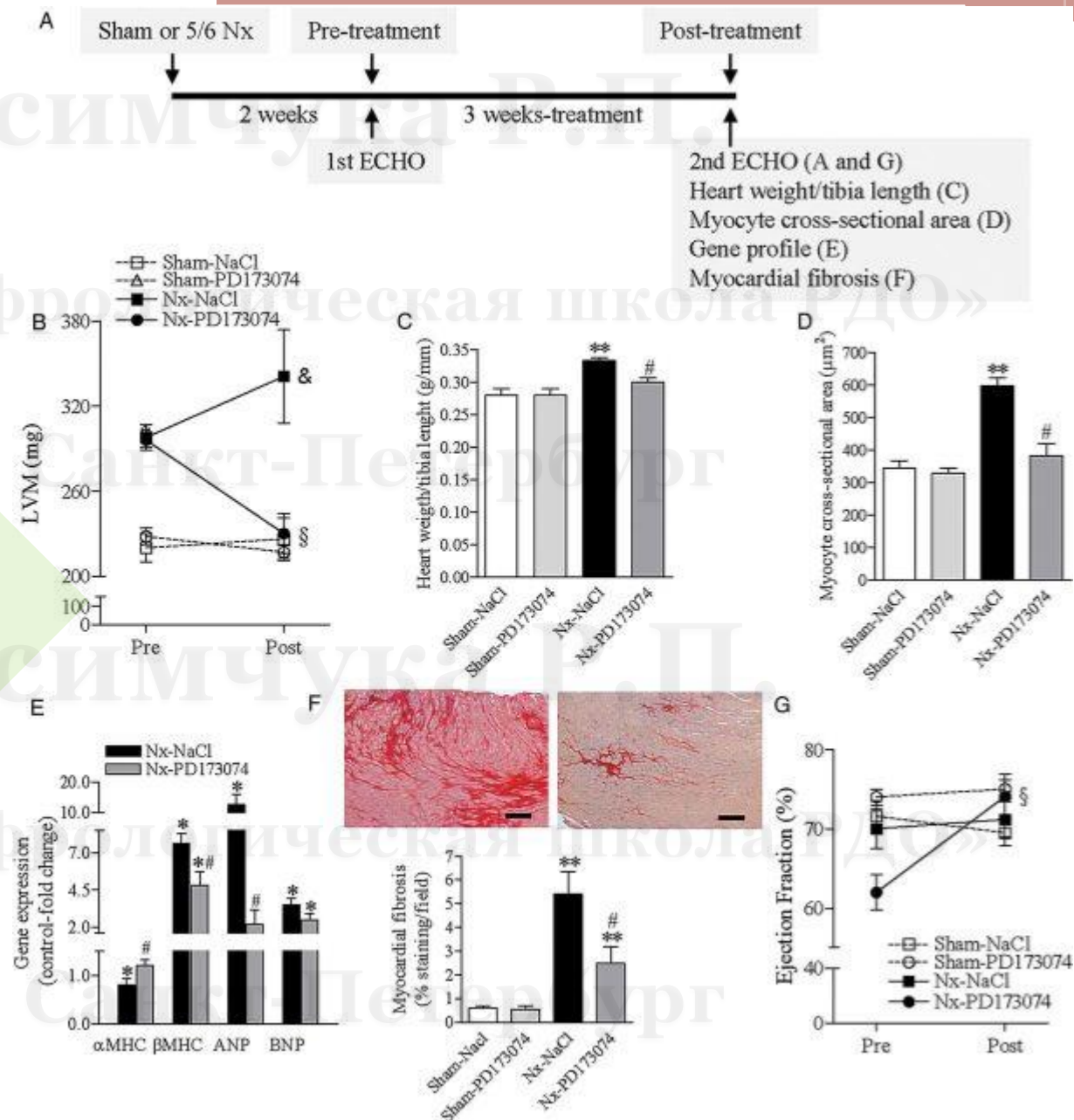
НО

- **Буросумаб** эффективен у пациентов с наследственной гипофосфатемией (повышал реабсорбцию фосфатов, нормализовал уровень фосфора, повышал уровень кальцитриола)

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург *Insogna KL et al. . J Bone Miner Res 2018; 33: 1383–1393*

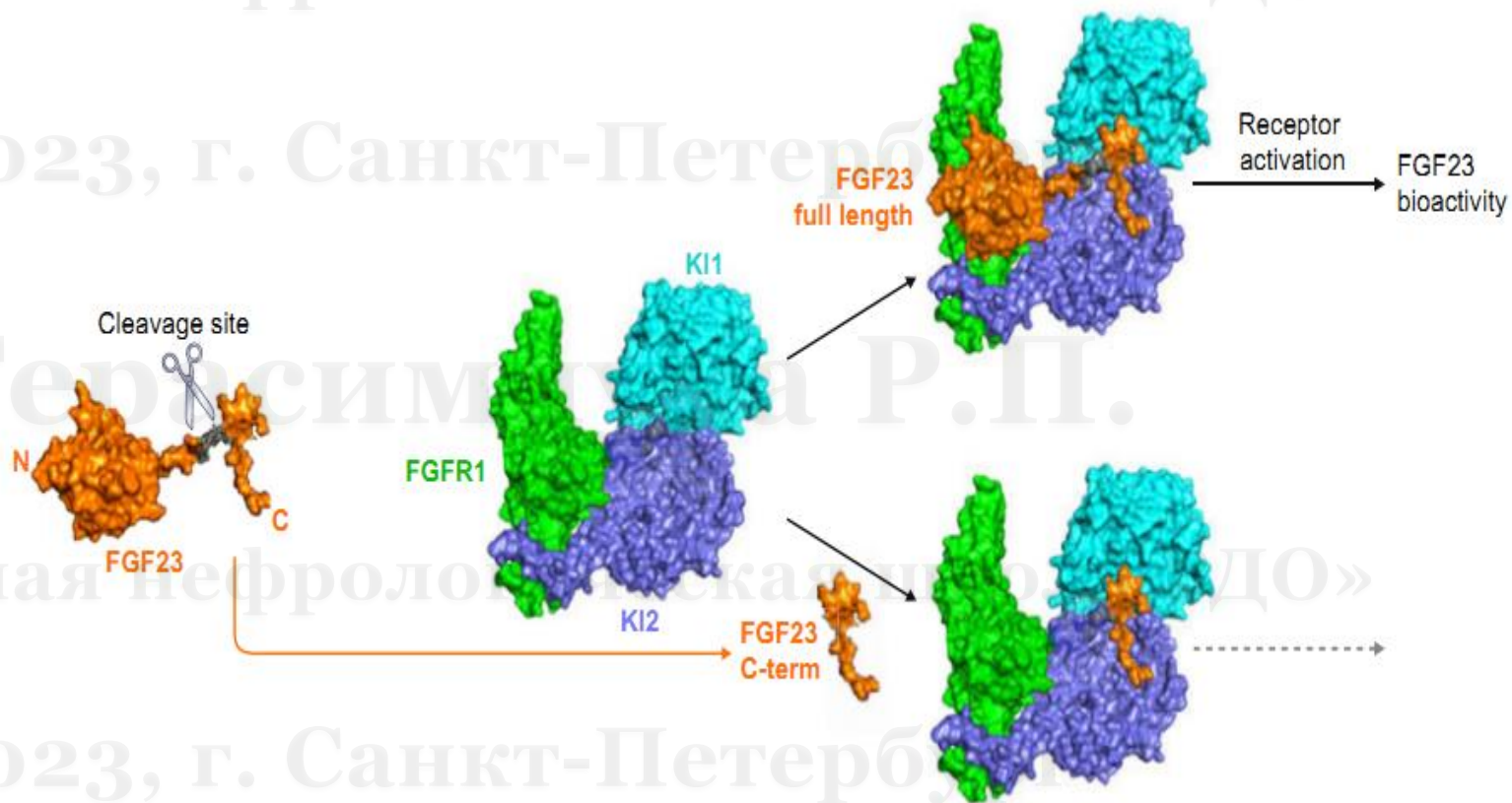
# Панингибитор FGFR

- нацелен на сайты связывания АТФ доменов тирозинкиназы всех подтипов FGFR
- Не применялся у пациентов с ХБП
- На моделях ХБП у грызунов эти ингибиторы ослабляли и даже обращали индуцированную FGF23 ГЛЖ
- Недостаточно исследований по изучению внесистемных эффектов (в частности вследствие воздействия на FGFR2 и FGFR3)



# Специфический FGFR1-Klotho блокирующий пептид

- может быть эффективен при лечении пациентов с первичным повышением FGF23
- может быть вреден для пациентов с ХБП из-за влияния на фосфатурические эффекты FGF23
- патологические внепочечные эффекты, опосредованные FGFR4 сохраняются.

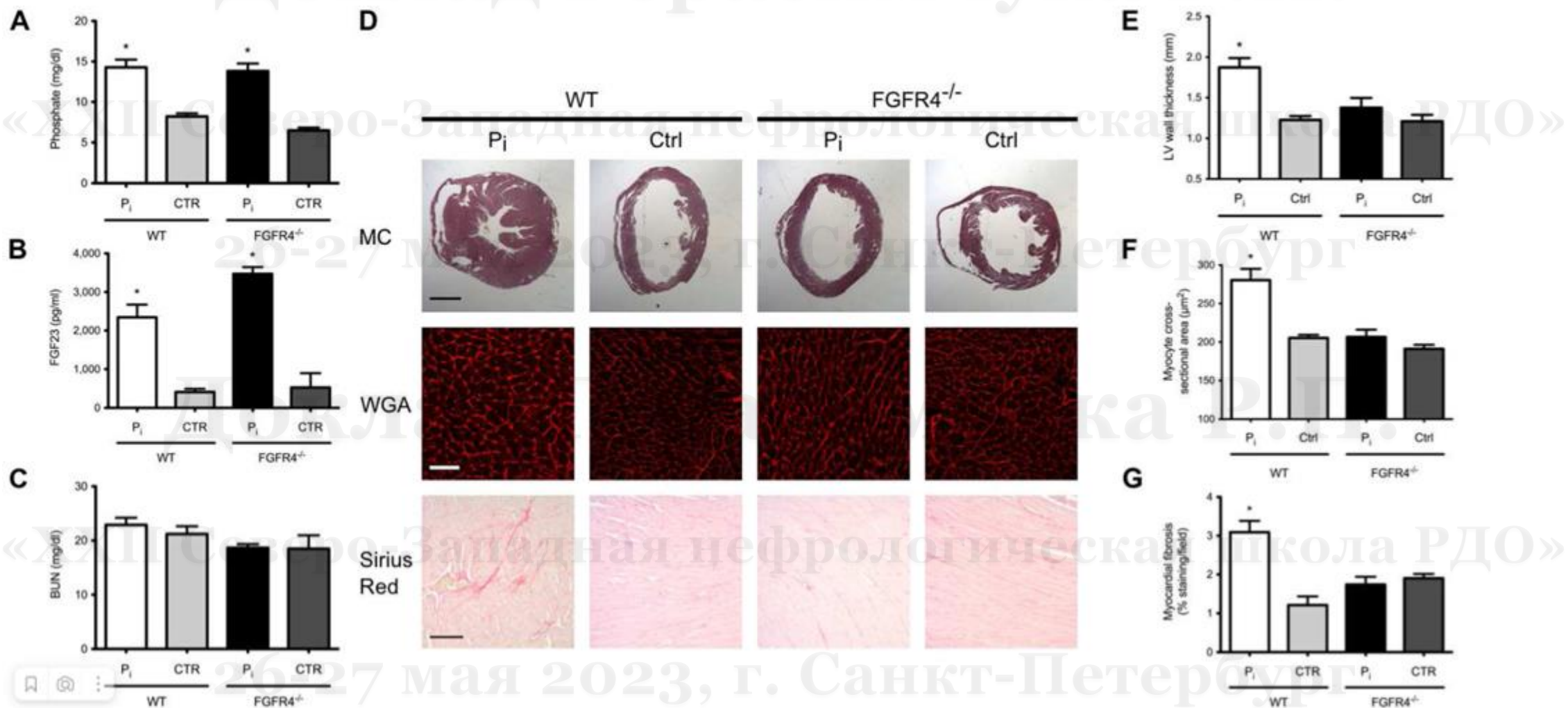


# Блокаторы FGFR4

- Блокируют внесистемные эффекты (ГЛЖ, индуцированную гепатоцитами продукцию цитокинов)
- Сохраняют системные эффекты, связанные с регуляцией обмена фосфатов
- Эффективный подход для пациентов в том числе с ранними стадиями ХБП
- Не подходит для заболеваний с первичным повышением продукции FGF23

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Блокаторы FGFR4



## Препараты активной формы витамина D и FGF23

- Снижают экспрессию рецепторов FGFR4
- Могут замедлять FGFR4 опосредованное развитие ГЛЖ
- Повышают продукцию FGF23
- Для оптимального воздействия на нецелевые эффекты FGF23 целесообразна комбинация с препаратами, блокирующими FGFR

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Ингибиторы АПФ, БРА

Потенциальный механизм действия:

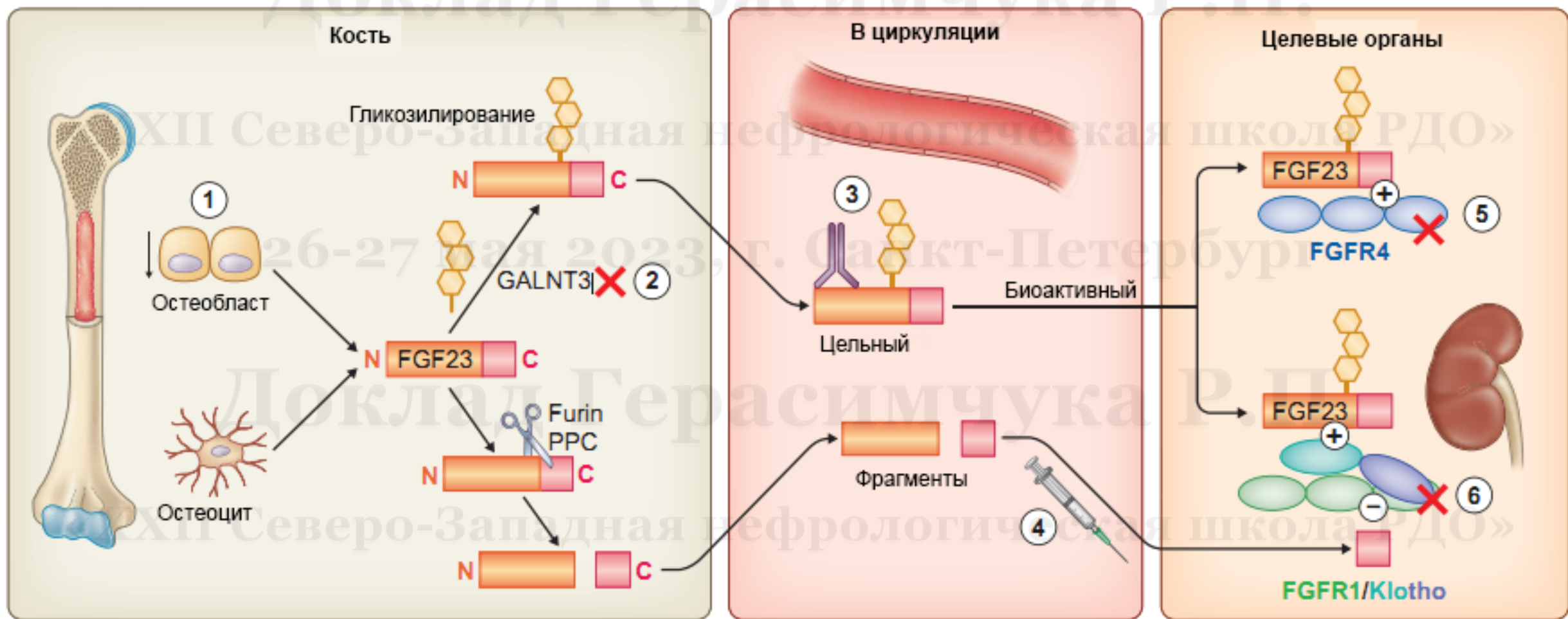
- Повышение продукции Клото, в том числе растворимого
- Клото опосредованное замедление передачи сигнала FGFR4
- Снижение выраженности нецелевых эффектов FGF23
- Подтверждено на моделях животных, но не выявлено значимых эффектов в клинических исследованиях

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



# Выводы Доклад Герасимчука Р.П.

- В доступе имеются несколько различных подходов к снижению активности FGF23
- Вмешательства со снижением FGF23 с имеющимися данными анализа отдаленных результатов указывают на их улучшение (диета, бескальциевые ФСП, кальцимитетики)
- В отличие от анигилляции FGF23 моноклональными антителами использование блокаторов FGFR позволяет осуществлять контролируемое снижение эффектов FGF23
- Использование FGFR1-Klotho блокирующего пептида и панингибитора FGFR перспективно в плане лечения состояний с первичной гиперпродукцией FGF23 (гипофосфатемический рахит)
- Использование ингибитора FGFR4 перспективно для снижения нецелевых эффектов FGF23 при ХБП
- Необходимы исследования клинической эффективности и безопасности применения новых подходов снижения активности FGF23, в том числе сочетаний препаратов



26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург