

PARATİROİD HORMON VE PARATİROİD HORMON İLİŞKİLİ PEPTİD

Uğur ÜNLÜTÜRK¹

Paratiroid Hormon

Paratiroid hormonu (PTH), boyunda tiroid bezinin arkasına bitişik olarak yer alan iki çift paratiroid bezi tarafından salgılanan 84 aminoasitlik bir peptittir. Paratiroid bezleri, kemikler, böbrek ve bağırsak ile birlikte PTH aracılı kalsiyum homeostazına katılırlar. PTH intravasküler ve interstisyel sıvılardaki iyonize kalsiyum seviyesini sıkı bir şekilde kontrol eder.

Paratiroid bezlerinin ilk olarak ortaya çıkmaları evrimsel olarak amfibilerin denizden çıkıp, hücre dışı kalsiyum homeostazını sürdürmek için solungaçlara bağımlılıktan kemiğe, bağırsaklara ve böbreğe bağımlılığa geçiş ile birlikte. Sürüngenler, kuşlar ve memelilerde faringeal keselerin endoderminden epitelyal farklılaşma ile paratiroid bezleri gelişir. Balıklarda ayrı olarak paratiroid bezleri olmamasına rağmen, kalsiyum homeostazını etkileyebilen PTH ile ilgili genleri taşırlar (1).

Paratiroid bezi şef hücreleri üç önemli özelliği vardır. Bunlardan birincisi, kan kalsiyumundaki değişikliklere yanıt olarak hızla PTH salgırlar. İkincisi, büyük miktarlarda PTH'ü sentezleyebi-

li, işleyebilir ve depolayabilirler. Üçüncüsü ise paratiroid hücreleri kronik olarak uyarıldığında çoğalabilirler. Bu fonksiyonel özellikler, kalsiyum mevcudiyetindeki değişikliklere sırasıyla kısa, orta ve uzun dönemli adaptasyona izin verir.

PTH, kemik ve böbrekte hücre membranındaki reseptörlerine bağlanır ve kan kalsiyumunu artmasına yol açan sinyal üretilmesini sağlar. PTH ayrıca vitaminin hormonal olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D'nin renal sentezini uyarır. 1,25(OH)₂D kemik ve böbrekten kana kalsiyum akışını uyarmanın yanı sıra beslenme ile alınan kalsiyumun emilimini artırmak için enterositlere etki eder. Kan kalsiyumu ve 1,25[OH]₂D'te yükselme negatif *feedback* etki ile PTH sekresyonunu azaltmak için paratiroid bezler üzerine etki eder (2).

Paratiroid Hormon Biyosentezi ve Sekreyonu

Memelilerde PTH, 115 amino asitlik bir pre-pro-peptid (pre-pro-PTH) olarak sentezlenir, ancak 84 amino asitlik peptid paratiroid bezleri tarafın-

¹ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., ugurunluturk@gmail.com

böbrek üzerine etki eder. PTHrP'nin yetişkinlerde normal kalsiyum homeostazına katkıda bulunmak için yeterince yüksek seviyelerde bulunup bulunmadığı cevaplanmamış bir sorudur. Meme kanserinin kemiğe metastaz yapması durumunda, lokal olarak üretilen PTHrP, kandaki PTHrP düzeylerini yükseltmeden serum kalsiyumunu yükseltebilir (35). Tümörler tarafından PTHrP ekspresyonu, kanser hastalarında görülen kaşeksiye de katkıda bulunur ve tümör modellerinde adipositlerin "kahverengileşmesini" uyarır (36). Birçok yetişkin doku PTHrP sentezler. Deri, saç ve meme gibi dokularda PTHrP muhtemelen hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. PTHrP ayrıca kan damarları, gastrointestinal sistem, uterus ve mesanenin düz kasındaki gerilmeye yanıt olarak sentezlenir ve düz kasları gevşetmek için otokrin bir şekilde hareket eder. PTHrP ayrıca merkezi

sinir sisteminin nöronlarında da yaygın olarak eksprese edilir. Beyindeki işlevi bilinmemektedir, ancak voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla akışı azaltarak nöronları eksitotoksiteden koruyabilir (23, 35, 37).

PTHrP'nin eylemlerinin çoğuna PTH/PTHrP reseptörü aracılık eder. Plasental kalsiyum taşınmasının aktivasyonu gibi diğerleri, muhtemelen kısmen farklı bir reseptör tarafından aracılık edilir. Kemik hücreleri üzerindeki diğer eylemler muhtemelen PTHrP'nin daha uzak kısımlarına yanıt veren başka bir reseptörü içerir. Artan kalsiyum, PTHrP'nin bazı eylemlerinin doğrudan PTHrP nükleer eylemleri içerdiğini göstermektedir. Dolayısıyla hem PTH hem de PTHrP'nin hücreleri uyarmak için birden fazla mekanizma kullanması muhtemeldir (11, 23).

KAYNAKLAR

1. Suarez-Bregua P, Cal L, Canestro C, Rotllant J. PTH Reloaded: New Evolutionary Perspective. *Front Physiol.* 2017;8:776.
2. Naveh-Many T, Silver J, Kronenberg H. Chapter 24-Parathyroid hormone molecular biology. *Principles of Bone Biology (Fourth Edition)* Academic Press; 2020.
3. Wires KM, Potts JT, Jr., Kronenberg HM. Importance of the propeptide sequence of human preproparathyroid hormone for signal sequence function. *Biol Chem.* 1988;263(36):19771-7.
4. Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR. Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type. PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology.* 2002;143(1):171-6.
5. D'Amour P, Rakel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):283-9.
6. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):333-43.
7. Naveh-Many T. Minireview: the play of proteins on the parathyroid hormone messenger ribonucleic acid regulates its expression. *Endocrinology.* 2010;151(4):1398-402.
8. Carpenter TO, Bergwitz C, Insogna KL. Phosphorus homeostasis and related disorders. *Principles of bone biology: Elsevier; 2020.* p. 469-507.
9. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:92-9.
10. Volovelsky O, Cohen G, Kenig A, Wasserman G, Drezzen A, Meyuhav O, et al. Phosphorylation of Ribosomal Protein S6 Mediates Mammalian Target of Rapamycin Complex 1-Induced Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism. *Am Soc Nephrol.* 2016;27(4):1091-101.
11. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsku K, Larsen P. Hormones and disorders of mineral metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology Elsevier, Inc.* 2016:1253-322.
12. Bringhurst FR. Circulating forms of parathyroid hormone: peeling back the onion. *Clin Chem.* 2003;49(12):1973-5.
13. Nissenson RA, Juppner H. Parathyroid hormone. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2013:208-14.
14. Brown EM. Physiology of calcium homeostasis. *The parathyroids.* 2001;2:167-81.
15. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* 2005;85(1):373-422.
16. Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, et al. Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Pi cotransporter. *Am. Physiol Renal Physiol.* 2007;292(1):F395-403.
17. Deftos LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(1):141-58.
18. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *Bone Miner Metab.* 2021;39(1):19-26.
19. Jilka RL, O'Brien CA, Bartell SM, Weinstein RS, Manolagas SC.

- Continuous elevation of PTH increases the number of osteoblasts via both osteoclast-dependent and -independent mechanisms. *Bone Miner Res.* 2010;25(11):2427-37.
20. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40(6):1434-46.
 21. Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *Bone Miner Res.* 2007;22(10):1492-501.
 22. Kogawa M, Wijenayaka AR, Ormsby RT, Thomas GP, Anderson PH, Bonewald LF, et al. Sclerostin regulates release of bone mineral by osteocytes by induction of carbonic anhydrase 2. *Bone Miner Res.* 2013;28(12):2436-48.
 23. Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(3):666-78.
 24. Li C, Chen M, Sang M, Liu X, Wu W, Li B. Comparative genomic analysis and evolution of family-B protein-coupled receptors from six model insect species. *Gene.* 2013;519(1):1-12.
 25. Dobolyi A, Dimitrov E, Palkovits M, Usdin TB. The neuroendocrine functions of the parathyroid hormone receptor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:121.
 26. Gardella TJ, Vilaridaga JP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIII. The parathyroid hormone receptors--family. G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):310-37.
 27. Mahon MJ, Segre GV. Stimulation by parathyroid hormone of. NHERF-1-assembled complex consisting of the parathyroid hormone receptor, phospholipase Cbeta, and actin increases intracellular calcium in opossum kidney cells. *Biol Chem.* 2004;279(22):23550-8.
 28. Vilaridaga JP, Krasel C, Chauvin S, Bambino T, Lohse MJ, Nissenson RA. Internalization determinants of the parathyroid hormone receptor differentially regulate beta-arrestin/receptor association. *Biol Chem.* 2002;277(10):8121-9.
 29. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Randomized Clinical Trial.* *JAMA.* 2016;316(7):722-33.
 30. Pioszak AA, Parker NR, Gardella TJ, Xu HE. Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides. *Biol Chem.* 2009;284(41):28382-91.
 31. Garcia-Martin A, Acitores A, Maycas M, Villanueva-Penacarrillo ML, Esbrit P. Src kinases mediate VEGFR2 transactivation by the osteostatin domain of PTHrP to modulate osteoblastic function. *Cell Biochem.* 2013;114(6):1404-13.
 32. Simmonds CS, Karsenty G, Karaplis AC, Kovacs CS. Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis. *Bone Miner Res.* 2010;25(3):594-605.
 33. Kozhemyakina E, Cohen T, Yao TP, Lassar AB. Parathyroid hormone-related peptide represses chondrocyte hypertrophy through protein phosphatase 2A/histone deacetylase 4/MEF2 pathway. *Mol Cell Biol.* 2009;29(21):5751-62.
 34. Ardeshirpour L, Dann P, Pollak M, Wysolmerski J, VanHouten J. The calcium-sensing receptor regulates PTHrP production and calcium transport in the lactating mammary gland. *Bone.* 2006;38(6):787-93.
 35. Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-Associated Hypercalcemia. *Engl. Med.* 2022;386(15):1443-51.
 36. Kir S, White JP, Kleiner S, Kazak L, Cohen P, Baracos VE, et al. Tumor-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature.* 2014;513(7516):100-4.
 37. Grunbaum A, Kremer R. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and malignancy. *Vitam Horm.* 2022;120:133-77.