

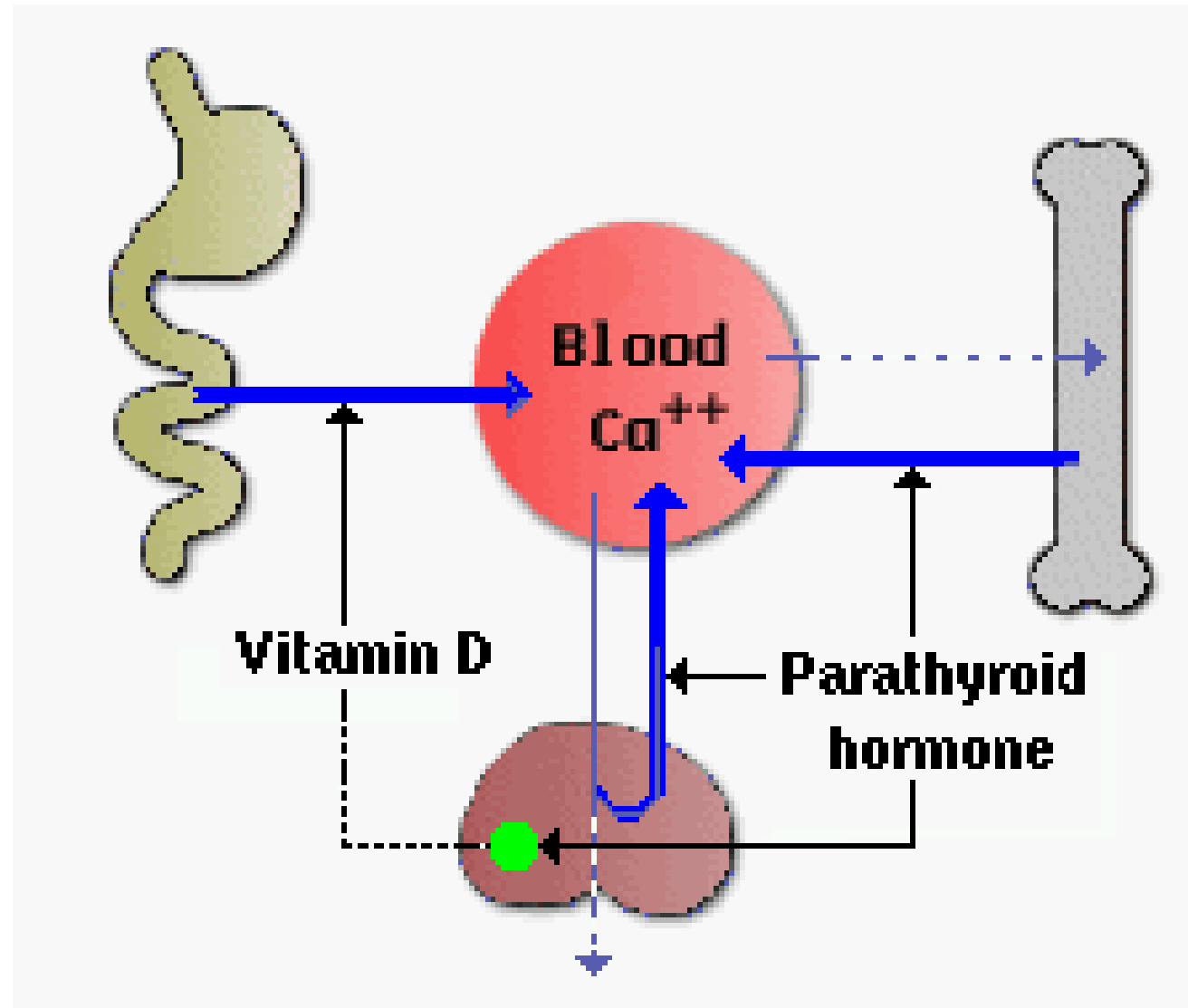
Patofyziologie vnitřní sekrece II – Ca a P, srdce a kost

ZL, E 16. 11. 2023

Hormony regulující Ca a fosfáty v krvi

- Parathormon
 - Kalcitonin
 - Vitamin D
- Je nutné myslet na to, že součin ($\text{Ca}^{++} \times \text{PO}_4^{3-} = K$)....musí zůstat za všech okolností konstantní

Snížená hladina kalcia v krvi-regulace



Účinky PTH na ledvinu

- ❑ Asi 20% filtrovaného kalcia se reabsorbuje v kortikálních tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky
- ❑ 15% se reabsorbuje v distálních tubulech, po vazbě PTH na PTHR, prostřednictvím signální transdukce přes cAMP.
- ❑ V tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky se zvyšuje aktivita Na/K/2Cl kotransportéru, který řídí reabsorbci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorbci kalcia a magnézia.

Účinky PTH na ledvinu

- ❑ PTH má malý vliv na modulaci kalciových toků v proximálním tubulu, kde se reabsorbuje 65% filtrovaného kalcia v rámci celkového objemu transportu solutů, jako je Na⁺ a voda.
- ❑ PTH se váže na svůj receptor, **PTH/PTHrP receptor typu I (PTHR)**, transmembránový G protein-coupled protein, který uskutečňuje signální transdukcii jak cestou adenylát cyklázy (AC), tak cestou fosfolipázy C. Stimulace AC s tvorbou cAMP je zřejmě hlavním mechanismem, kterým PTH způsobuje internalizaci kotransportéru Na⁺/Pi⁻ (anorganický fosfát) typu II, což vede poklesu reabsorbce fosfátů a k fosfaturii.

Účinky PTH na ledvinu

- ❑ PTH umí po vazbě na PTHR stimulovat také 25(OH)D₃-1alfa hydroxylázu, což vede ke zvýšení syntézy 1,25(OH)₂D₃.
- ❑ Redukce kalcia v ECF může sama o sobě stimulovat produkci 1,25(OH)₂D₃, ale není v současnosti jasné, zda je to možné přes CaSR.
- ❑ PTH může také inhibovat reabsorpci Na⁺ a HCO₃⁻ v proximálním tubulu inhibicí
 - ✓ Na⁺/H⁺ výměníku apikálního typu 3,
 - ✓ Na⁺/K⁺-ATPázy na bazolaterální membráně
 - ✓ Na⁺/Pi⁻ kotransportu na apikální straně proximální tubulární buňky.

Účinky PTH na ledvinu

- V distálním tubulu PTH zase ovlivní *transcelulární transport kalcia*. Tento proces zahrnuje několik kroků:
- přesun lumenálního Ca^{2+} do renální tubulární buňky kanálem „transient receptor potential channel“ (TRPV5)
- translokaci Ca^{++} přes tubulární buňku od apikálního k bazolaterálnímu povrchu prostřednictvím proteinů jako kalbindin-D28K
- aktivní vyloučení Ca^{++} z tubulární buňky do krve cestou (NCX1).
- PTH zjevně stimuluje reabsorpci Ca^{2+} v distálním tubulu zvýšením aktivity výměníku $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ (NCX1) mechanismem závislým na cAMP.

„Calcium Sensing“ Receptor (CaSR)

- Je povrchový buněčný receptor, který náleží k rodině „G-protein coupled“ receptorů.
- CaSR je hlavně exprimován na buňkách parathyreoidey, ledvin, kosti, kůže, tukové tkáni, střeva, nervového systému a kardiovaskulárního systému.
- Receptor je schopen vnímat fluktuace v hladinách kalcia v extracelulární matrix kolem buněk, což má velký vliv na iontovou homeostázu.
- Kromě kalciových iontů je tento receptor aktivován také jinými divalentními nebo trivalentními kationty, polypeptidy, polyaminy, antibiotiky, kalcilytiky a kalcimimetiky, které po vazbě na receptor indukují intracelulární signalizační cesty.
- CaSR ovlivňuje patologické procesy, jako je kalcifikace cév, ateroskleróza, hypertenze, obezita a infarkt myokardu.

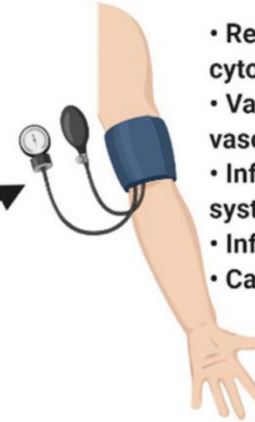
Obesity induced CVDs

- Upregulation of cell proliferation
- Release of inflammatory cytokines
- Autophagy stimulation
- Attenuated macropinocytosis
- Induction of inflammasome pathways in adipocytes



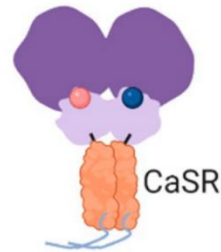
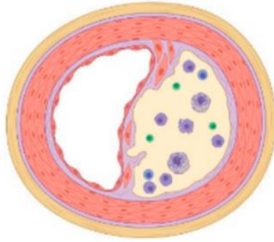
Hypertension

- Release of inflammatory cytokines
- Vasoconstrictions and vasorelaxations
- Influence on renin-angiotensin system
- Influence on blood pressure
- Calcium homeostasis



Atherosclerosis

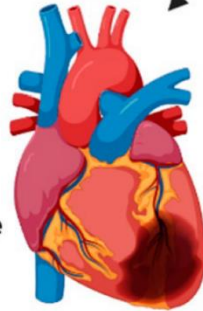
- Upregulation of cell proliferation
- Release of inflammatory cytokines
- Mineralisation of smooth muscle cells
- Release of ER related stress hormones
- Excess collagen formation



CaSR

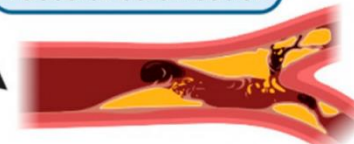
Myocardial ischemia

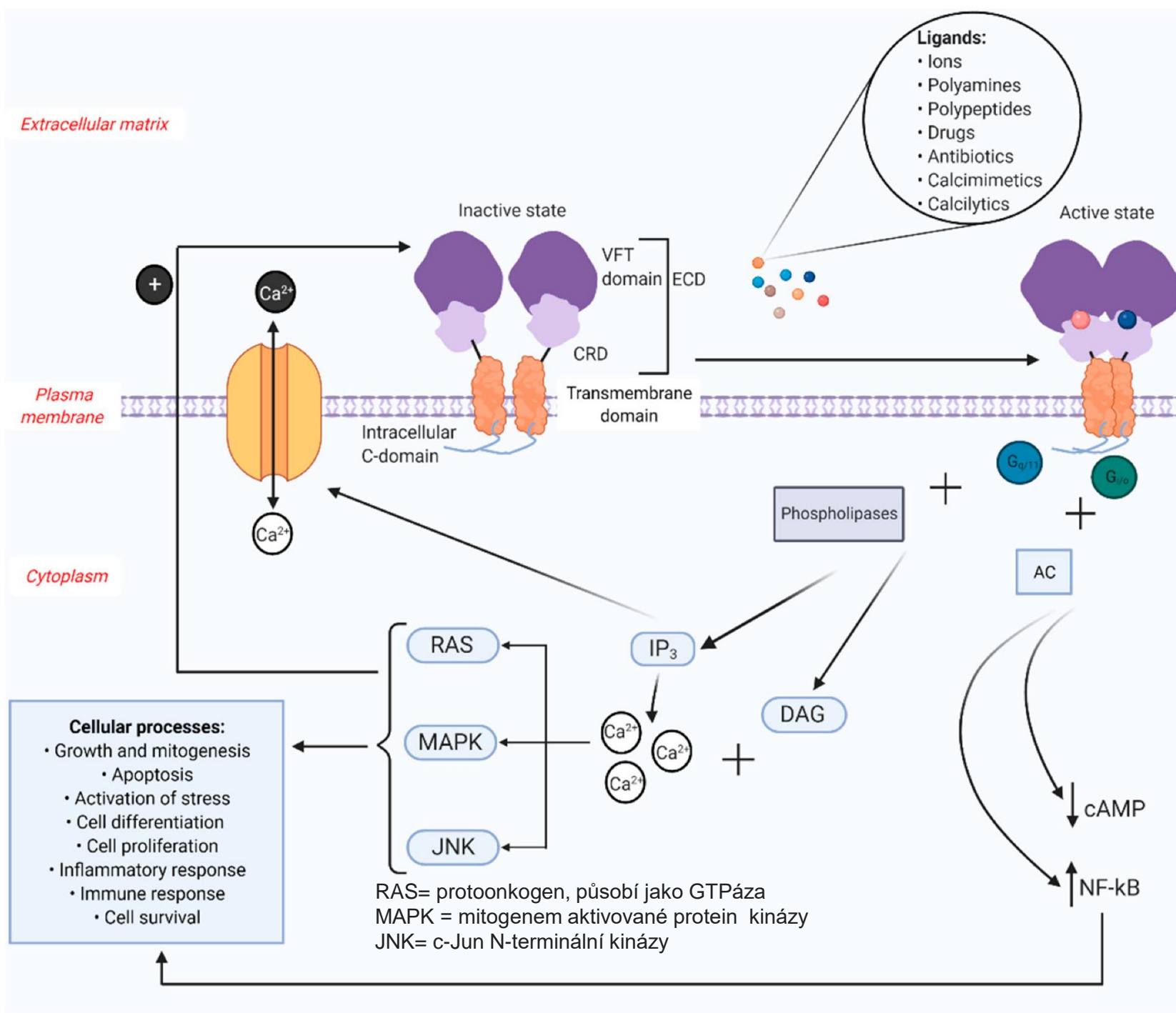
- Induction of apoptosis
- Hypertrophy of cardiomyocytes
- Release of •NO
- Modulation of insulin secretion
- Upregulation of cell proliferation
- Activation of NLRP3 inflammasome



Vascular calcification

- Release of inflammatory cytokines
- Increase in serum calcium
- Excess intracellular calcium
- Mineralisation of smooth muscle cells
- Excess collagen formation





Struktura a funkce CaSR

- The CaSR is composed of three structural domains: the **extracellular domain (ECD)** consisting of a Venus flytrap (**VFT**) domain and a cysteine rich domain (**CRD**); the **transmembrane domain** connected by the CRD to the VFT; and an **intracellular C-domain**.
- The **extracellular ligands** of CaSR include various ions, polyamines, polypeptides, drugs, antibiotics, calcimimetics and calcilytics. These ligands bind to the inactive receptor to initiate conformational changes to the receptor resulting in **receptor activation**.
- The surface receptor, when activated by its ligands, can trigger numerous intracellular signaling pathways, which in turn activate different cellular processes. The activation of CaSR couples $G_{i/o}$ and $G_{q/11}$ families of heterotrimeric G proteins. Along with phospholipases, $G_{q/11}$ prompts **inositol triphosphate (IP_3) and diacylglycerol (DAG) pathways**. IP_3 controls calcium channels on the surface of the cell, thereby regulating the efflux and influx of calcium ions.
- $G_{i/o}$ interacts with adenylate cyclase (AC) to curb the production of cyclic adenosine monophosphate (cAMP). The receptor also upregulates the transcription factor nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), which is again associated with various cellular processes.

Ca⁺⁺ v srdci

- Po elektrické stimulaci kardiomyocytů vstupuje do buňky Ca⁺⁺ cestou voltage-dependentních Ca⁺⁺ kanálů typu L. Ca⁺⁺ stimuluje ryanodinový kanál k uvolnění Ca⁺⁺ z intracelulární zásobárny Ca - sarkoplazmatického retikula (kalciem indukované uvolnění kalcia= C.I.C.R.).
- Po aktivaci kontrakce myofilament je potřeba snížit cytoplazmatické hladiny Ca⁺⁺ , aby mohlo dojít k iniciaci myofilamentové relaxace.

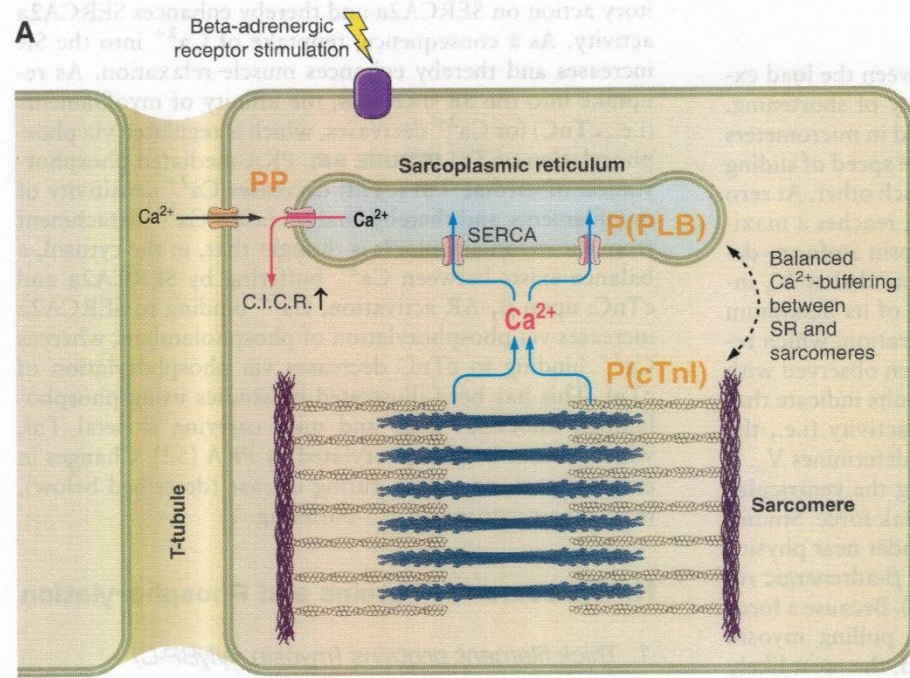
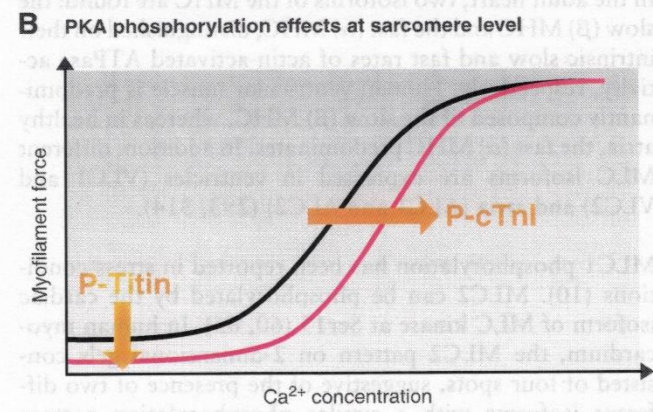


FIGURE 6. A: Stimulation of β_1 -AR activates protein kinase A-mediated phosphorylation of L-type Ca^{2+} channels and ryanodine receptors, which increases Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release (C.I.C.R.) phosphorylation of phospholamban (PLB) and cardiac troponin I (cTnI) increases Ca^{2+} uptake via SR- Ca^{2+} pump (SERCA) and Ca^{2+} release from the sarcomeres, respectively. B: The augmented release of Ca^{2+} from the thin filaments is mediated via the PKA-mediated reduction in myofilament Ca^{2+} sensitivity via phosphorylation of cTnI. In addition, PKA-mediated phosphorylation of titin reduces passive stiffness of sarcomeres.



4 mechanismy, které se podílejí na uvolnění Ca^{++} z myofilament během relaxace

- 1. 70% se vrací do SR (SERCA2a)
- 2. 28% opouští buňky přes sodíko-vápníkový výměník (NCX)
- 3. 1% přes Ca^{++} ATP-ázu v sarkolemě
- 4. malé množství Ca^{++} vychytáno mitochondriemi.

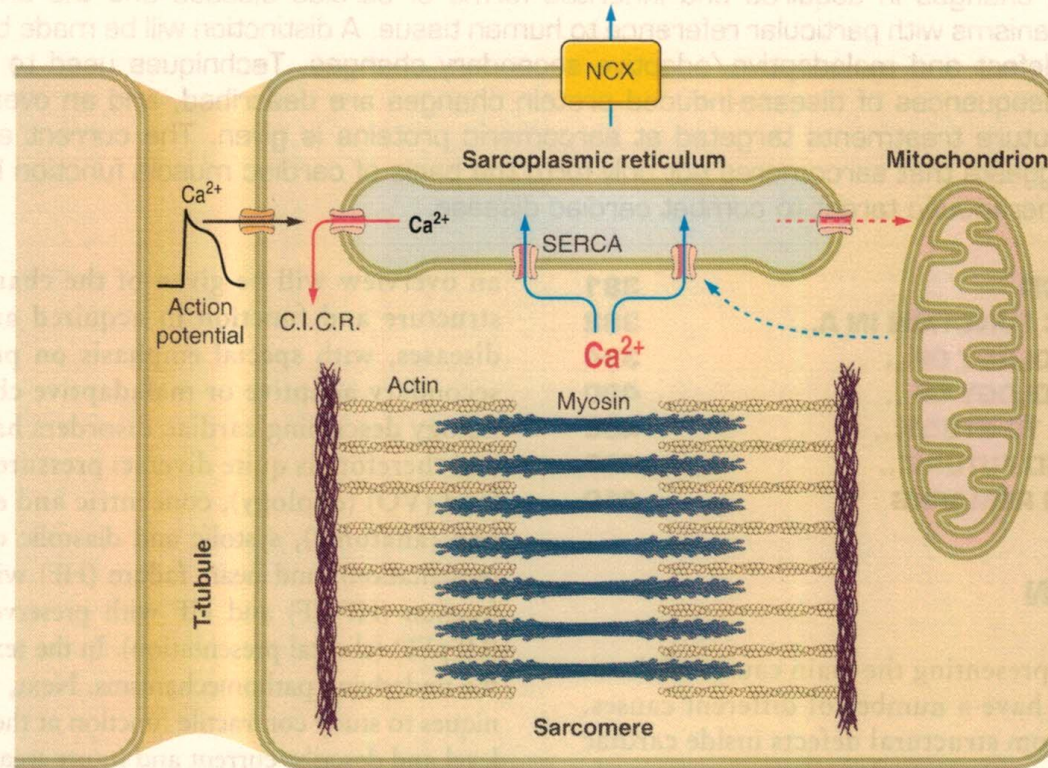
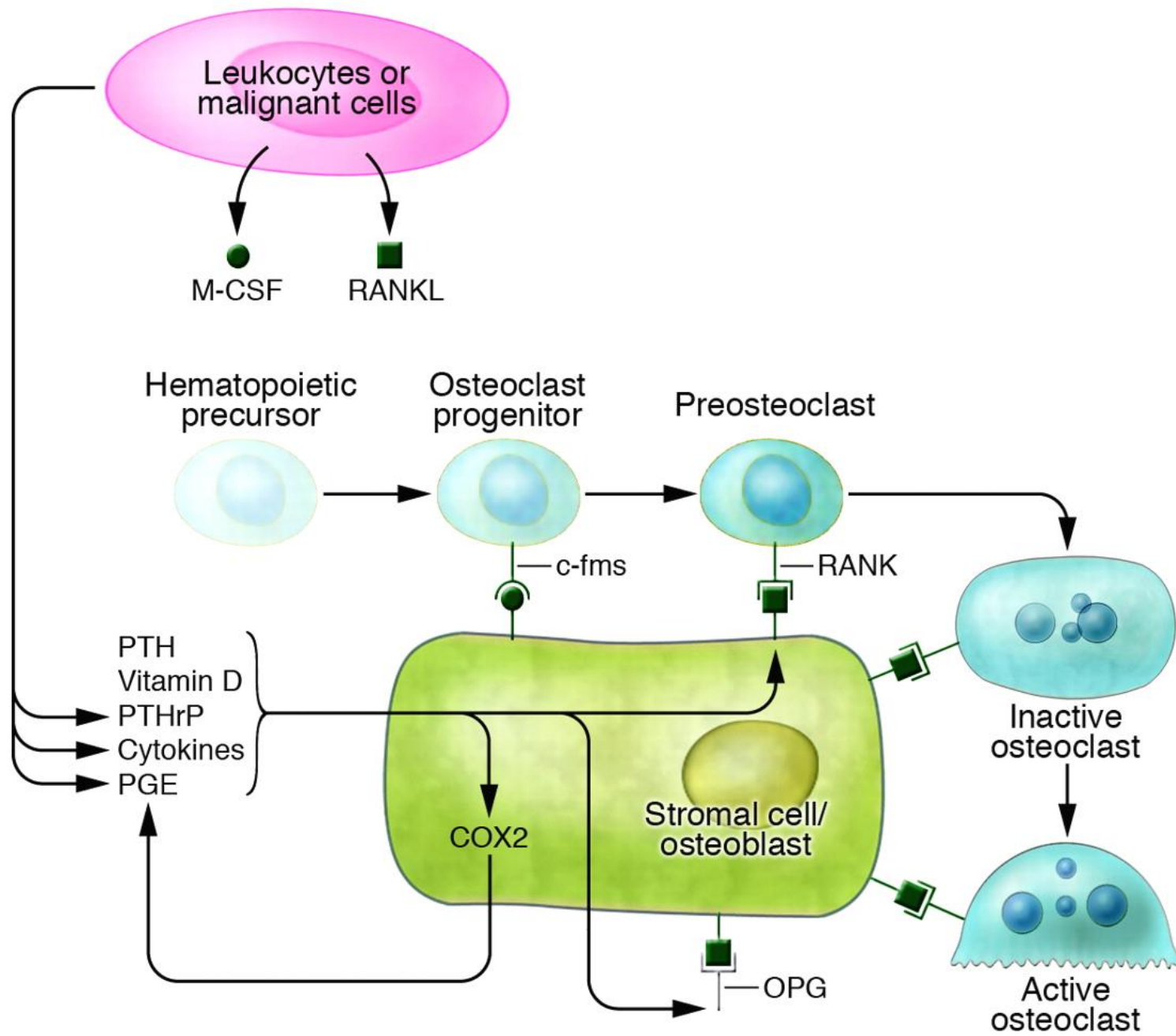


FIGURE 1. Schematic diagram of a cardiac muscle cell and the events during excitation–contraction (EC) coupling. Human cardiac muscle cells (cardiomyocytes) in the wall of the ventricles have a rod shape of $\sim 20 \mu\text{m}$ in diameter and $100 \mu\text{m}$ in length. They are surrounded by a surface membrane with tubular invaginations (T-tubules) arranged in a network structure. The T-tubular network ensures that an action potential traveling along the surface membrane is propagated into the interior of the cardiomyocyte. During the plateau phase of the action potential (duration $\sim 100 \text{ms}$), calcium ions (Ca^{2+}) enter into the cell via the L-type Ca^{2+} channels. This causes a rapid rise in Ca^{2+} concentration in the narrow cleft between the T-tubular membrane and the sarcoplasmic reticulum (SR). This local rise in Ca^{2+} concentration triggers the release of Ca^{2+} stored inside the SR via the ryanodine receptor, a mechanism called Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release (C.I.C.R.; solid red line). Ca^{2+} activates regulatory proteins on the thin (actin) filament, which allows binding of myosin heads extending from the thick (myosin) filament to the active sites on the thin filament, resulting in force generation and filament sliding (sarcomere shortening) associated with ATP hydrolysis. Recent evidence suggests that a small fraction of the Ca^{2+} released in the cytosol is taken up by the mitochondria (dotted red line), which is involved in the resynthesis of ATP. During the relaxation phase, the cytosolic Ca^{2+} concentration declines because Ca^{2+} is actively transported back into the SR via the SR- Ca^{2+} pump (SERCA) and out of the cell via the sodium-calcium exchanger (NCX), located in the surface membrane (blue lines). Sarcomeres, mitochondria, and SR occupy $\sim 60\%$, 35% , and 5% of the cell volume, respectively.

Kostní remodelace jako reakce kosti na mechanické zatížení

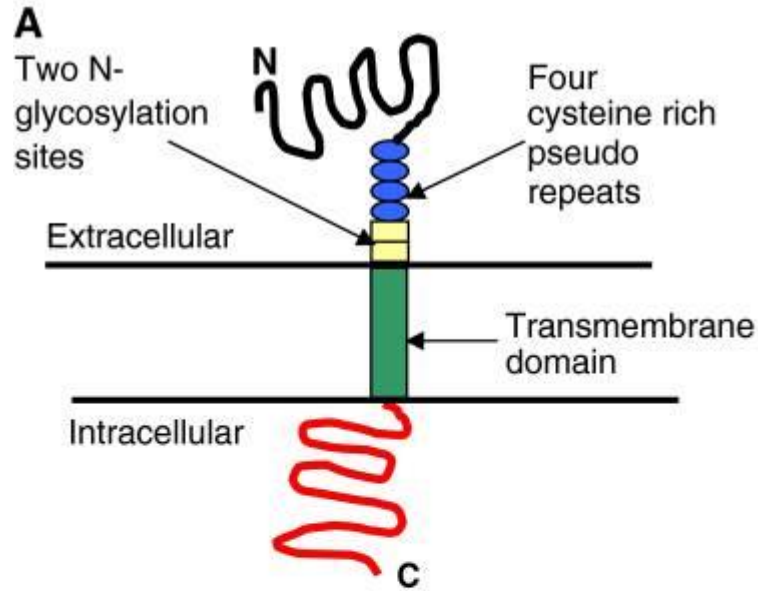
- **Aktivace osteoklastů**
- **Resorbční fáze**- v důsledku aktivace osteoklastů- krátká
- **Reverzní fáze**- kostní povrch je pokryt mononukleáry, ale novotvorba kosti dosud nezačala- krátká
- **Formační fáze**- produkce osteoblastů ve vlnách v kostní matrix- dlouhá. Tyto buňky se postupně seřadí, proniknou do kosti jako osteocyty a podlehnou apoptóze.



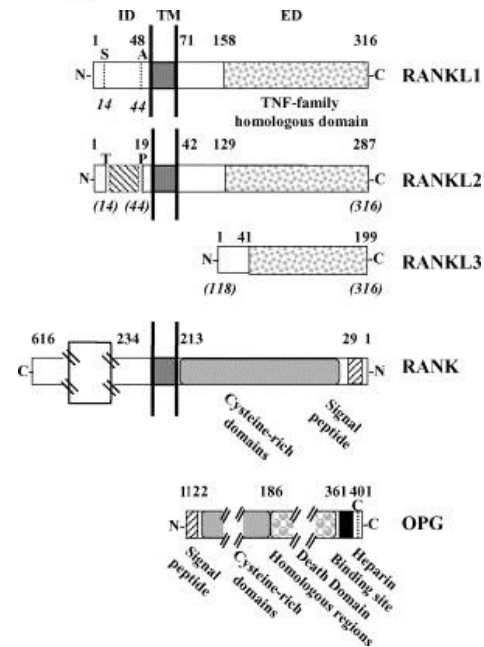
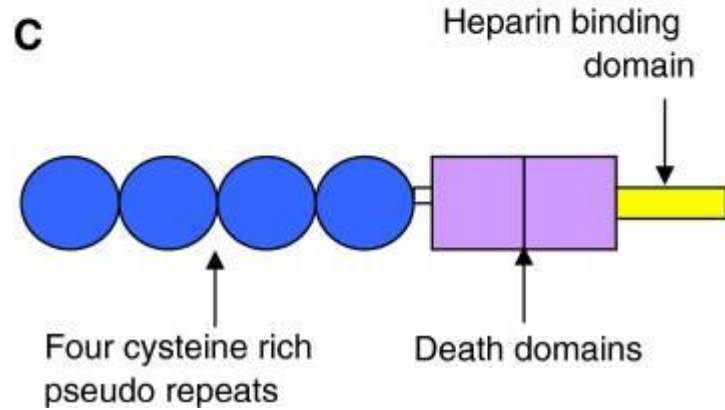
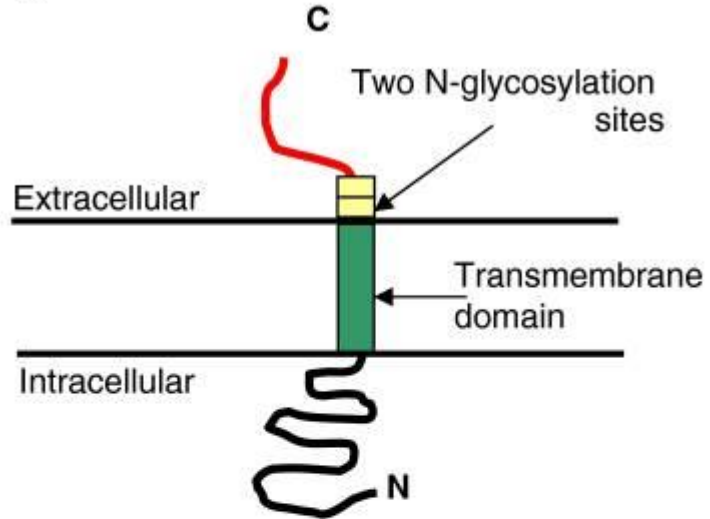
Receptor aktivátor NF- κ B (RANK), jeho ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG)

- Vyřešena interakce mezi osteoklastickými a osteoblastickými liniemi. Účastní se jí tři členové rodiny TNF a receptorů pro TNF. Osteoblasty produkují RANKL, ligand pro receptor aktivátor pro NF- κ B (RANK) na hemopoetických buňkách. Tento receptor aktivuje jejich diferenciaci a udržuje jejich funkci.
- Osteoblasty produkují a sekretují osteoprotegerin (OPG), receptor, který blokuje interakci RANKL/RANK.

RANK



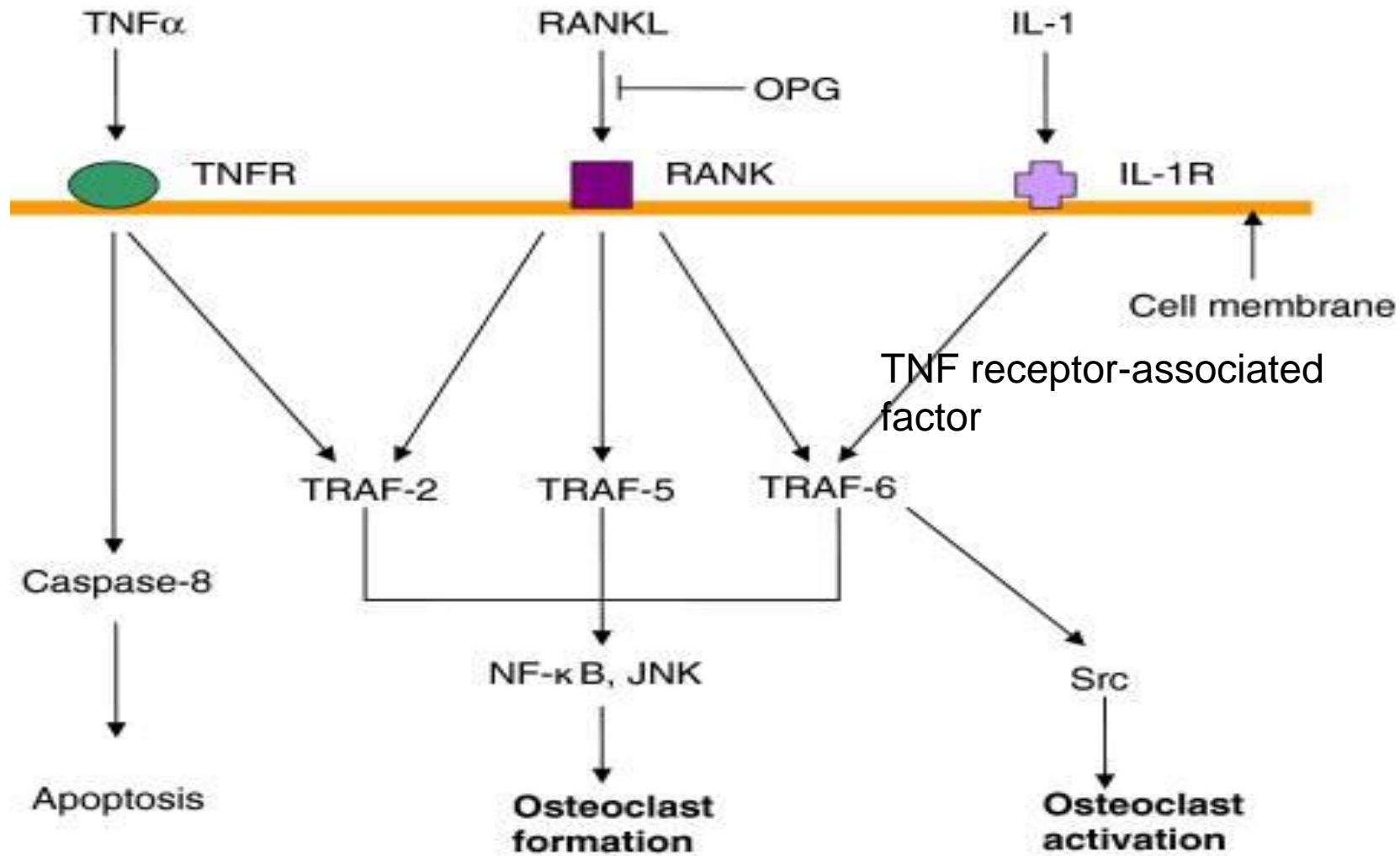
RANKL



Molekulární charakteristiky triády OPG/RANK/RANKL

- RANKL náleží k rodině TNF. Tři izoformy (RANKL1, RANKL2 a RANKL3-solubilní).
- Membránově vázaný RANK a solubilní OPG patří do rodiny receptorů pro TNF. OPG je „lákající“ receptor pro zábranu vazby RANKL na RANK.

RANK-RANKL signální cesta, inhibice vazby RANK-RANKL osteoprotegerinem (OPG)



Receptor aktivátor NF- B (RANK), jeho ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG)

- Stimulátory resorbce kosti zvyšují expresi RANKL v osteoblastech a některé také snižují expresi OPG. Kostní buňky exprimují membránově vázanou formu RANKL, a proto musí osteoblasty vstupovat do fyzikální interakce s osteoklastickými prekurzory, aby došlo k aktivaci RANK.
- Solubilní RANKL mohou produkovat aktivované T-lymfocyty.
- Hladiny OPG rostou s věkem
- Polymorfismy v genu pro OPG byly asociovány s osteoporotickými frakturami a rozdíly v kostní denzitě.

RANKL a osteoprotegrin (OPG) jako konečné efektorové cytokiny u maligních nemocí skeletu (k předchozímu obrázku).

- 1) Interakce RANKL s RANK podporuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů
- 2) Aktivované osteoklasty způsobují humorální hyperkalcémii u malignit, osteolytických metastáz, patologických fraktur a u bolestí spojených s malignitou
- 3) OPG funguje jako receptor, který neutralizuje RANKL, čímž zabraňuje jeho vazbě s RANK.

–

RANKL a osteoprotegrin (OPG) jako konečné efektorové cytokiny u maligních nemocí skeletu (k předchozímu obrázku).

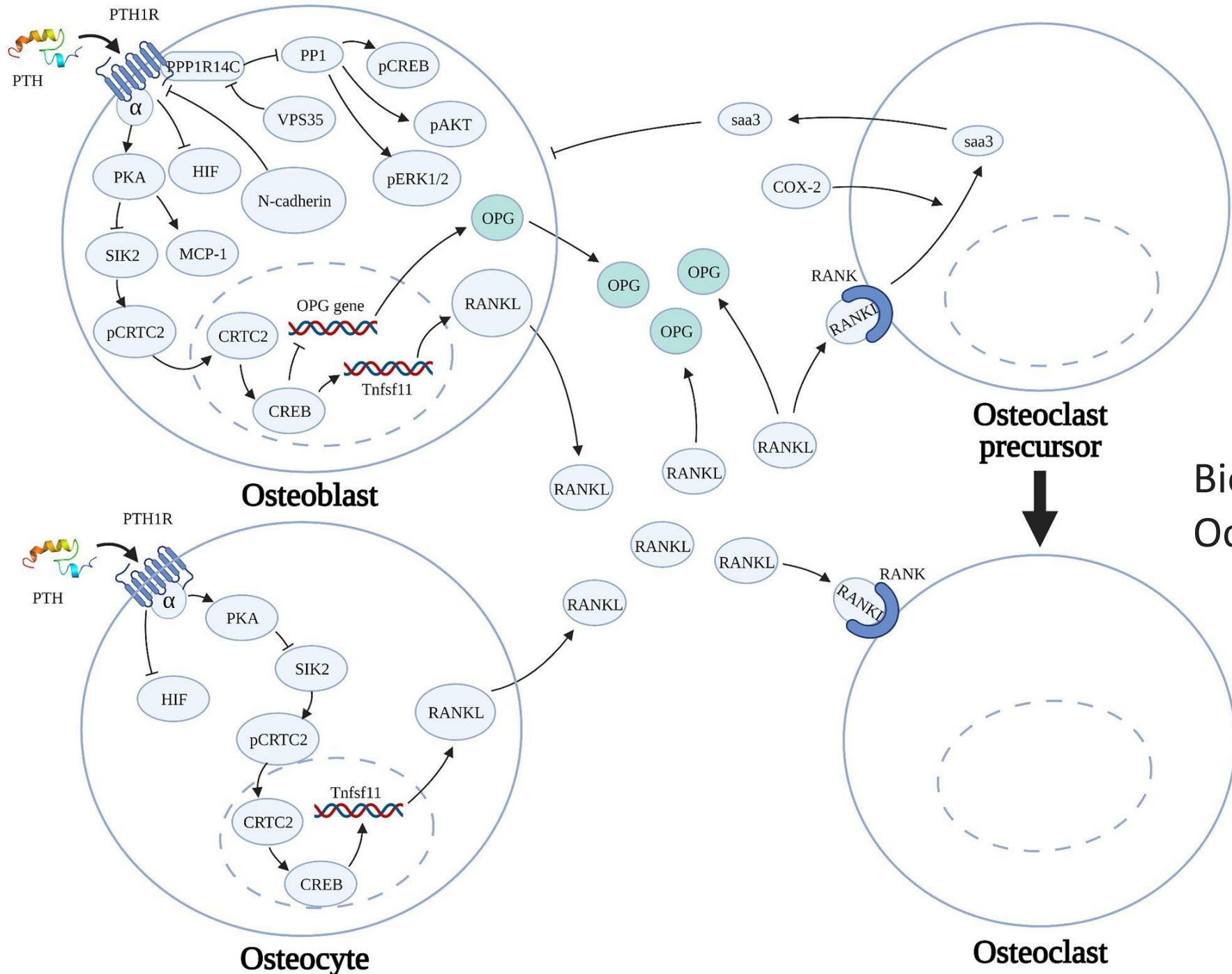
- 4) Mnohé růstové faktory, cytokiny a hormony konvergují na úrovni RANKL a OPG a regulují diferenciaci a aktivaci osteoklastů. IL-1 a TNF podporují produkci RANKL a OPG, zatímco PTH, PTHrP a glukokortikoidy podporují produkci RANKL, ale snižují produkci OPG
- 5) V malém rozsahu jsou IL-1 a TNF schopny modulovat diferenciaci a aktivitu osteoklastů nezávisle na RANKL a RANK.

Poměr RANKL k osteoprotegrinu (OPG) u pacientů s maligním kostním onemocněním

- Normální stromální buňky zajišťují stabilní poměr RANKL/OPG, který je nutný pro adekvátní kostní remodelaci.
- Stromální buňky odvozené z obrovských tumorózních buněk zvýšeně exprimují RANKL, což má za následek zvýšení poměru RANKL/OPG s následným excesivním vývojem velkých polynukleárních osteoklastů.
- Myelom a některé formy karcinomu prsu produkují PTHrP, který indukuje RANKL a inhibuje OPG, což favorizuje osteolýzu a hyperkalcémii během maligního onemocnění.
- Opačný vývoj u rakoviny prostaty, který favorizuje spíše možnost rozvoje osteoblastického potenciálu.

OPG/RANK/RANKL jako společný efektor v kosti, imunitním systému a v cévním systému

- OPG, RANK a RANKL jsou selektivně produkovány četnými buněčnými typy v různých tkáních: lymfocyty, osteoblasty a endoteliálními buňkami.
- RANKL funguje jako faktor přežití pro dendritické buňky a jako osteoklastogenetický faktor po vazbě na RANK.
- OPG inhibuje osteolýzu a blokuje interakci RANKL/RANK.
- OPG/RANKL/RANK triáda se považuje za **osteimmunomodulační komplex**.



Biochem Pharmacol. 2021
Oct;192:114669.

K předchozímu obrázku:

- Schematic model how PTH causes bone catabolism. PTH-bound form of PTH1R activates protein kinase A (PKA) via the G α s. PKA phosphorylates salt-induced kinase 2 (SIK2) and inhibits its ability to phosphorylate CRTC2. Dephosphorylated cAMP-regulated transcriptional coactivator 2 (CRTC2) enters the nucleus and further activates cAMP-response element binding protein (CREB). CREB promotes the expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) gene and inhibits the expression of [osteoprotegerin](#) (OPG) gene. RANKL can promote osteoclast precursors to differentiate into osteoclasts and enhance the activity of osteoclasts via activating receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK). OPG is the decoy receptor for RANKL. PTH inhibits [Hypoxia inducible factor](#) (HIF) signaling in osteoblasts and osteocytes. In osteoblasts, PTH promotes the secretion of [Monocyte chemotactic protein 1](#) (MCP-1) which can promote the differentiation of osteoclast precursors. PTH induces vacuolar protein sorting 35 (VPS35) to compete with PTH1R for [protein phosphatase 1](#) regulatory subunit 14C (PPP1R14C), so that PTH1R and PPP1R14C cannot inhibit the activity of [PP1 phosphatase](#). PP1 phosphatase dephosphorylate endosomal signaling proteins, including extracellular regulated [protein kinases](#) (ERK) 1/2, [protein kinase B](#) (AKT), and CREB. N-cadherin inhibits the osteogenic effects of PTH. RANKL induces secretion of Saa3 by preosteoclast cells in a cyclooxygenase-2 (COX-2)-dependent manner and inhibits osteoblast differentiation. PTH promotes bone resorption via these signaling pathways.

Gen	Mutace	Nemoc
RANK	18 bp duplication	Familial expansile osteolysis
	27 bp duplication	Early onset Paget's disease
	15 bp duplication	Expansile skeletal hyperphosphatasia
RANKL	Deletion of amino acids 145-177	Autosomal recessive osteopetrosis
	A single nucleotide change (596T-A) in exon 8 of both alleles	Autosomal recessive osteopetrosis
	Deletion of two nucleotides (828_829delCG)	Autosomal recessive osteopetrosis
OPG	Deletion making OPG inactive	Juvenile Paget's disease
	20 bp deletion resulting in premature termination of OPG translation	Juvenile Paget's disease

Kostní remodelace – konečná bilance

- Vyrovnaná bilance osteoklastické a osteoblastické aktivity kosti
- Adekvátní remodelace v čase v závislosti na mechanické nutnosti remodelovat kost

Poruchy kostní remodelace

- Metabolické kostní onemocnění:
- **Osteoporóza** (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou) – nesouvisí s hypokalcémií
- **Osteodystrofie** (zrychlená kostní remodelace)-souvisí s hypokalcémií
- **Křivice/osteomalácie** (zpomalená kostní remodelace) – souvisí s hypokalcémií

Osteoporóza



Normal

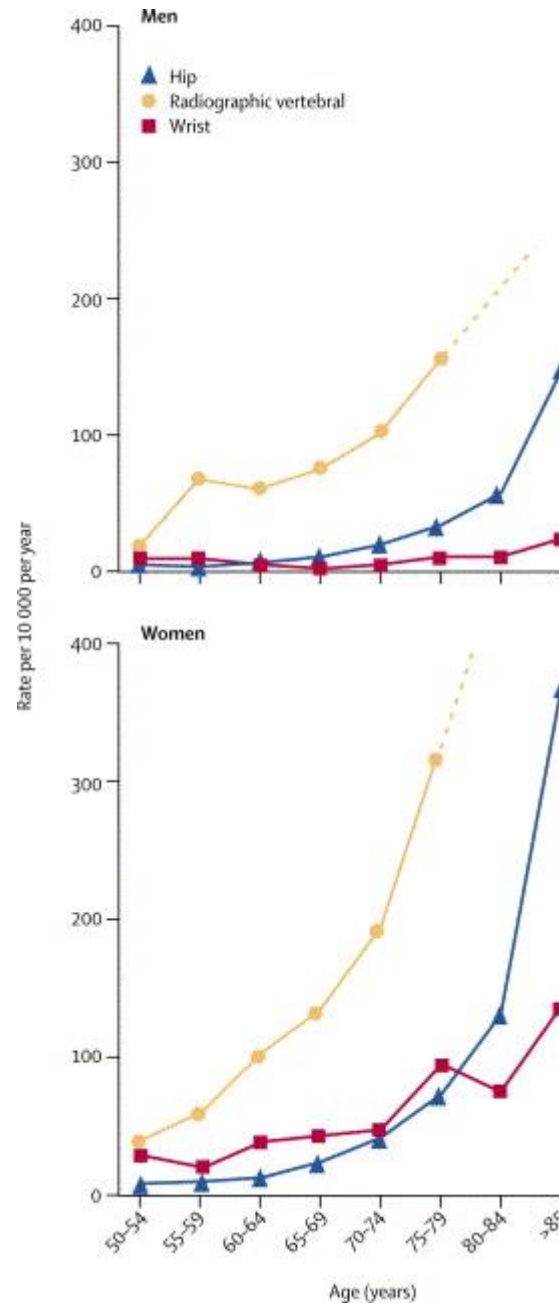


Osteoporotic bone

Etiopatogeneza: chronicky zvýšený podíl mezi osteoklastickou a osteoblastickou aktivitou v kosti

Incidence radiologických fraktur páteře, kyčle a distálního předloktí v závislosti na věku a pohlaví.

Data derived from European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database.

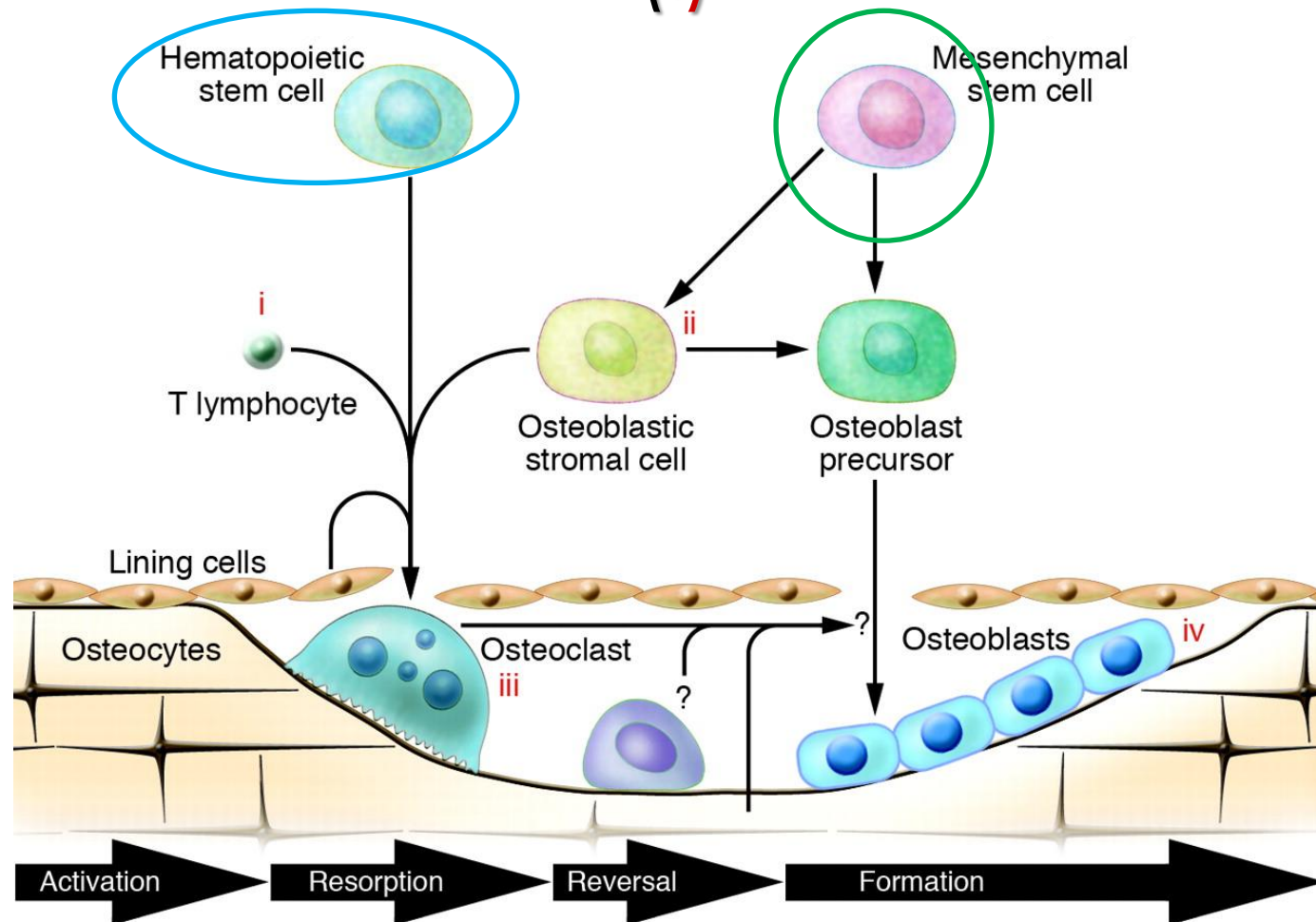


Příčiny osteoporózy

- Nedostatek estrogenů
- Nadbytek glukokortikoidů
- Nedostatek vitamínu K2 (?)
- Nedostatek pohybu (imobilizace)

Remodelace kostí. Místa pro akci estrogenů

(i)



Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325

Osteoporóza indukovaná kortikoidy

- Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
- Inhibují osteoblastogenezi
- Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.

Osteoporóza

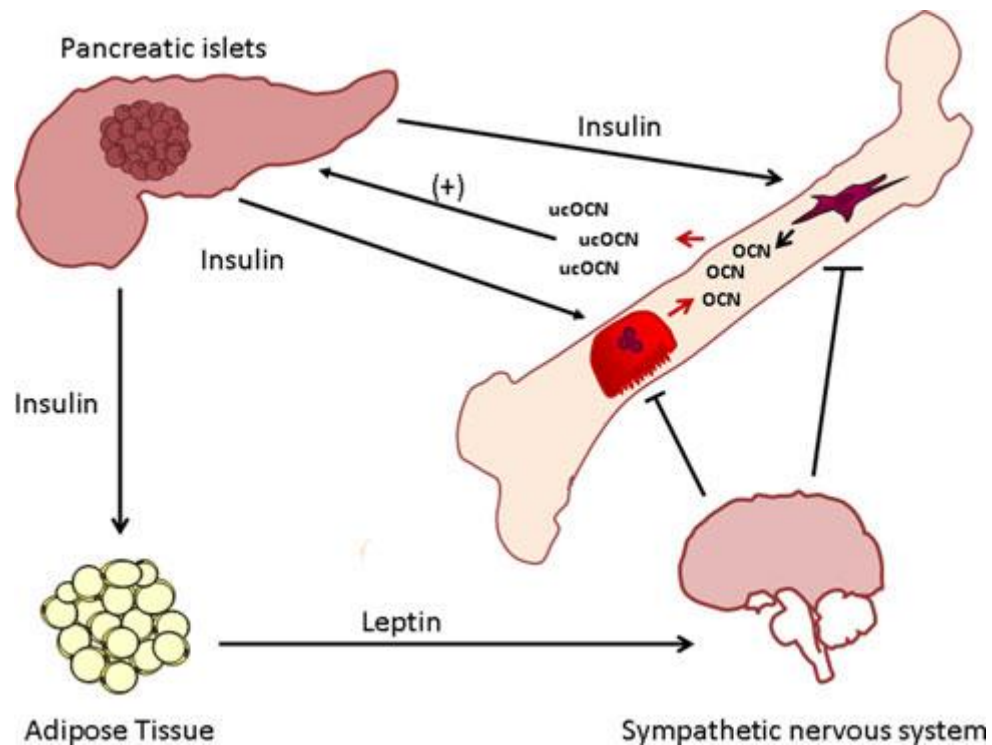
- Estrogeny jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
- Estrogeny regulují kostní obrat u žen i u mužů
- Hladiny estrogenů udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů pro estrogeny (prsní žláza a děloha). Tato vyšší senzitivita kostry na estrogeny zřejmě souvisí s věkem.
- Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.
- Během menopauzy dochází k v důsledku poklesu estrogenů k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
- Deficit estrogenů narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
- Léčení estrogeny zvyšuje kostní masu i u 80letých žen.

Vitamin K a kosti

- Vitamin K₂ je podstatným kofaktorem pro γ -karboxylázu, enzym, který katalyzuje konverzi specifických reziduí kyseliny glutamové kyseliny na rezidua Gla.
- Vitamin K₂ je potřebný pro γ -karboxylaci proteinů kostní matrix obsahujících Gla, jako je **MGP (= matrix Gla protein) a osteokalcin**.
- Nekompletní γ -karboxylace osteokalcinu a MGP vede k při nedostatku vitamínu K osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. Vitamin K₂ stimuluje syntézu osteoblastických markerů a depozici kosti.
- Vitamin K₂ snižuje resorpci kosti inhibicí tvorby osteoklastů a jejich resorbční aktivity.
- Léčeni vitamínem K₂ indukují apoptózu osteoklastů, ale inhibují apoptózu osteoblastů, což vede ke zvýšené tvorbě kosti.
- Vitamin K₂ podporuje expresi osteokalcinu (zvyšuje jeho mRNA), což je možno dále modulovat podáváním 1 α ,25-(OH)₂ vitamin D₃.

Vitamin K - nedostatek

- Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.
- Poruchy srážlivosti krve – nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).
- Řídnutí kostí – osteoporóza – špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.
- Za normálních okolností u nás nedochází k nedostatku, je v potravě hojně zastoupen. Pozor na warfarin!



Glukokortikoidy
obecně působí
jako antagonisté
inzulínu ...

Předpokládaná reciproká endokrinní regulace funkcí kosti a tukové tkáně: Karboxylovaný osteoKalcin (OCN) je produkován osteoblasty a je následně vázán na hydroxyapatitový minerál vyzrálé kosti. Během resorbce kosti řízené osteoklasty se uvolňuje do cirkulace nekarboxylovaný osteokalcin (ucOCN), odkud významně podporuje produkci inzulínu pankreatem. Inzulín zvyšuje expresi OCN osteoblasty a zároveň podporuje jeho dekarboxylaci působenou osteoklasty. Inzulín má také pozitivní vliv na sekreci leptinu adipocyty, což vede k inhibici kostní produkce i resorbce hypotalamickým vlivem leptinu. Produkce ucOCN je tak snížena a dochází k modulaci orexigenních efektů ucOCN na produkci inzulínu pankreatem.

SXR a mechanismus působení

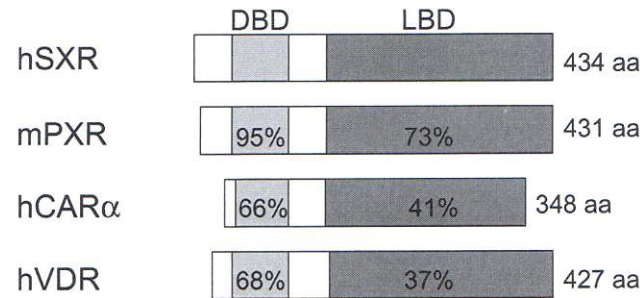


Fig. 1. Schematic comparisons among the nuclear receptor steroid and xenobiotic receptor (SXR) and its related receptors. All the receptors belong to nuclear receptor subfamily 1, group I (NR1I), and form heterodimers with their common partner retinoid X receptor (RXR). The similarity between SXR and other receptors is expressed as percent amino acid identity [1]. *DBD*, DNA-binding domain; *LBD*, ligand-binding domain; *hSXR*, human SXR; *mPXR*, mouse pregnane X receptor; *hCAR α* , human constitutive androstane receptor- α ; *hVDR*, human vitamin D receptor

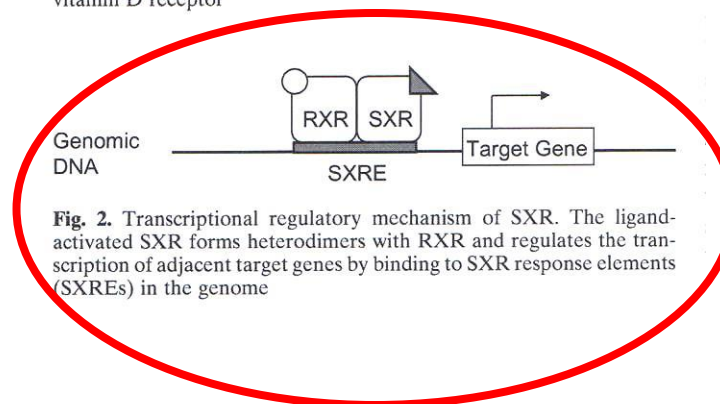
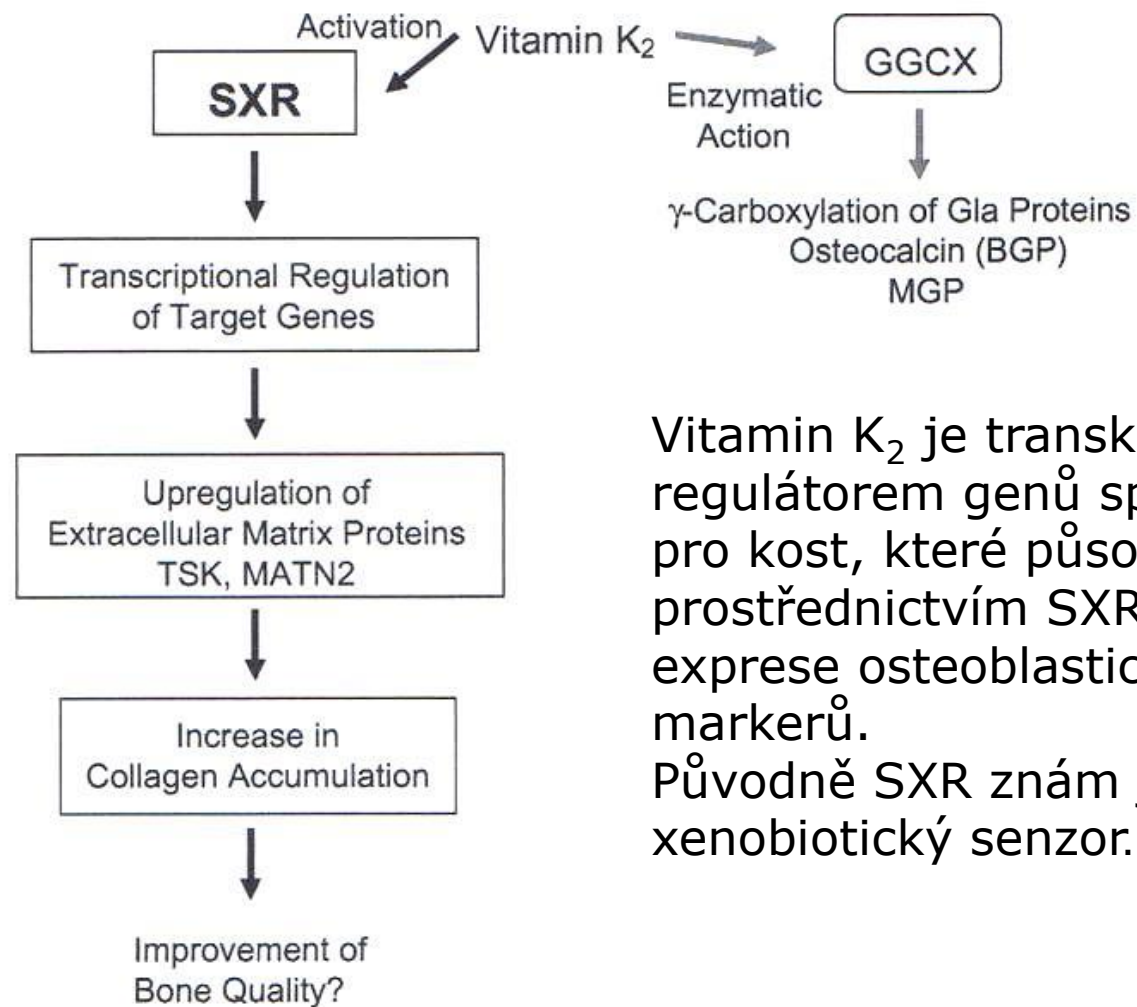


Fig. 2. Transcriptional regulatory mechanism of SXR. The ligand-activated SXR forms heterodimers with RXR and regulates the transcription of adjacent target genes by binding to SXR response elements (SXREs) in the genome



Vitamin K₂ je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost, které působí prostřednictvím SXR zvýšení exprese osteoblastických markerů. Původně SXR znám jako xenobiotický senzor...

Fig. 3. SXR- and vitamin K₂-dependent regulatory mechanisms of bone metabolism in osteoblastic cells. SXR promotes collagen accumulation in osteoblastic cells by regulating the transcription of its target genes including those encode extracellular matrix proteins. Vitamin K₂ plays a role in the posttranslational modification of Gla proteins by functioning as a coenzyme of γ-glutamyl carboxylase (GGCX) and also acts as a potent SXR ligand in bone metabolism

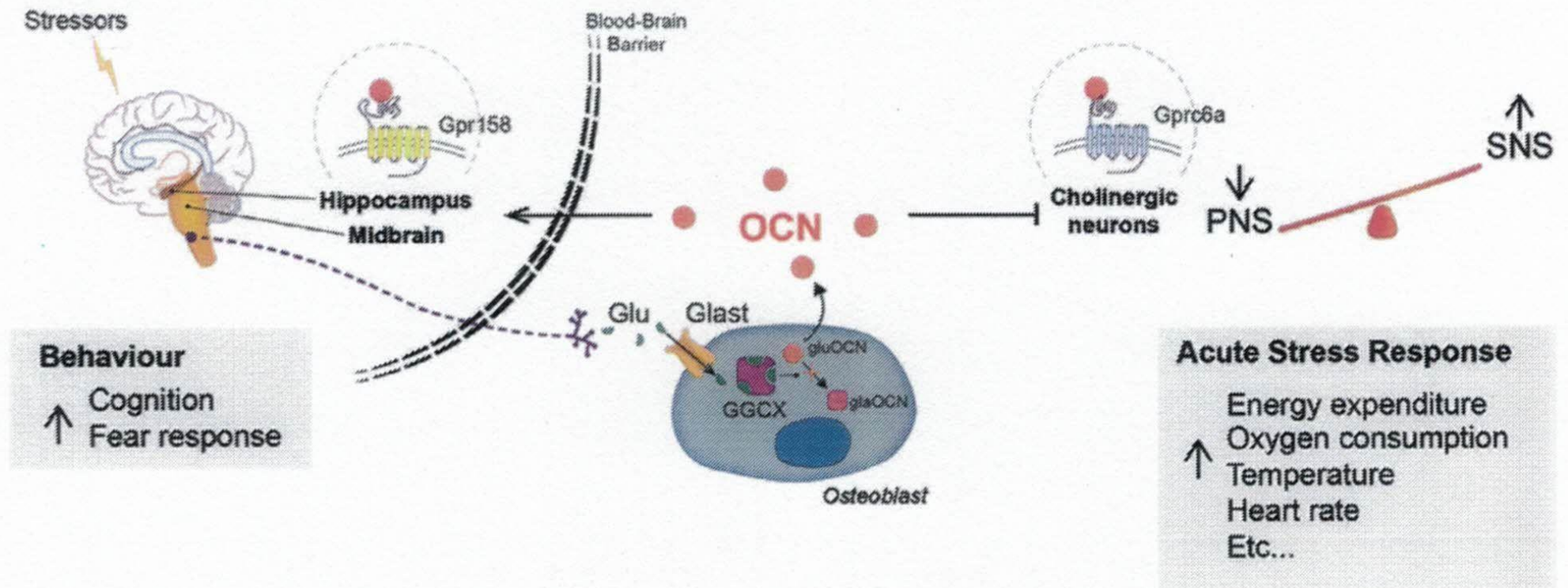


Fig. 3.

An endocrine system that promotes survival in response to danger. Schematic depicting the release of osteocalcin (OCN) during acute stress and its effect on parasympathetic neuron activity. Glu indicates glutamate, gluOCN indicated bioactive osteocalcin, glaOCN indicates inactive osteocalcin, PNS indicates parasympathetic nervous system and SNS indicates sympathetic nervous system.

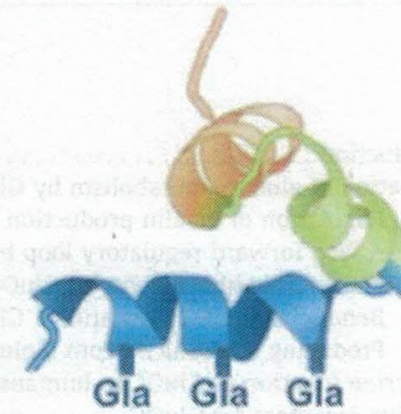
GGCX=γ-glutamyl karboxyláza

Uncarboxylated osteocalcin (GluOC)

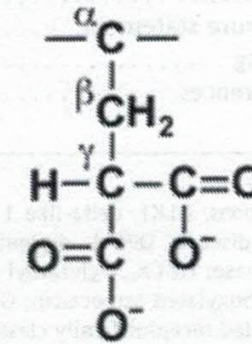
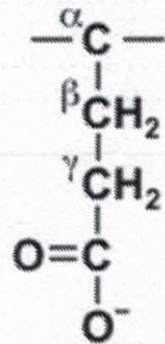


γ -glutamyl carboxylase

γ -carboxylated osteocalcin (GlaOC)



Acidic environment
(approximately pH 4.5)



Circulation

Bone matrix

Fig. 1. Post-translational modification of osteocalcin. Post-translational carboxylation at three glutamic acid residues (E13, 17, and 21) occurs by γ -glutamyl carboxylase (GGCX) in the endoplasmic reticulum. Because conversion of uncarboxylated osteocalcin (GluOC) to γ -carboxylated osteocalcin (GlaOC) increases the affinity of osteocalcin for the mineral components of the bone matrix, the vast majority of osteocalcin becomes trapped in bone after secretion. Conversely, the low pH of the bone resorption niche allows decarboxylation of GlaOC in the bone matrix. The resulting GluOC enters the general circulation.

Osteokalcin a steroidy

- Glukokortikoidy snižují expresi osteokalcinu v kosti
- Osteokalcin sám zvyšuje biosyntézu steroidů (glukokortikoidů i mineralokortikoidů) v kůře nadledvin

Nature Reviews Endocrinology 18, 135 (2022)

M U N I
M E D

Osteodystrofie

- *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
- Příznaky: chronická hyperkalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.

Osteodystrofie

- *Sekundární hyperparathyreoidismus* – obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium- **renální osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.
- Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.

Stavy spojené s hypoparathyreoidismem

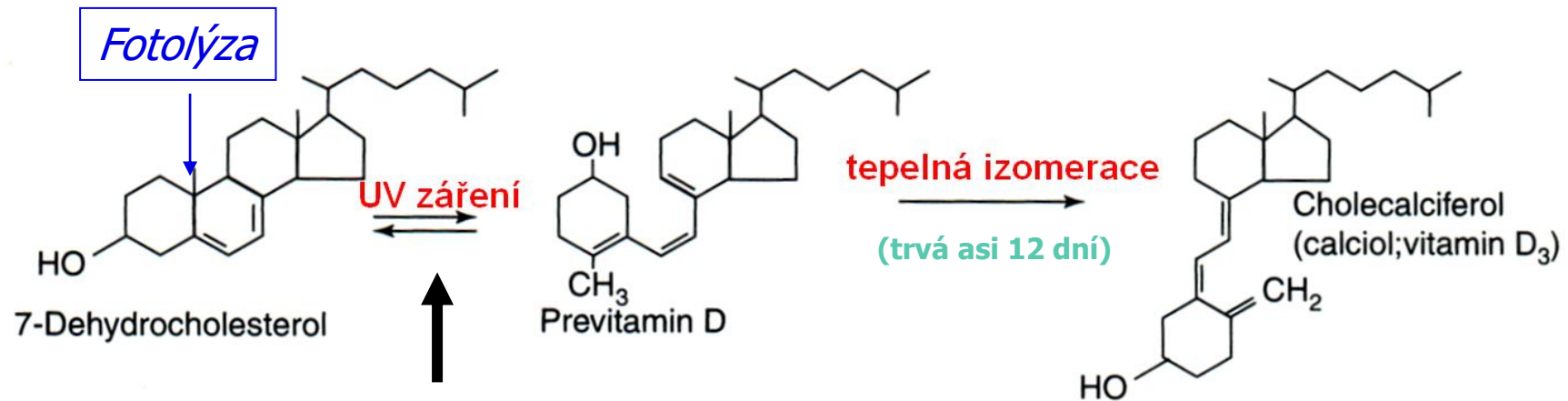
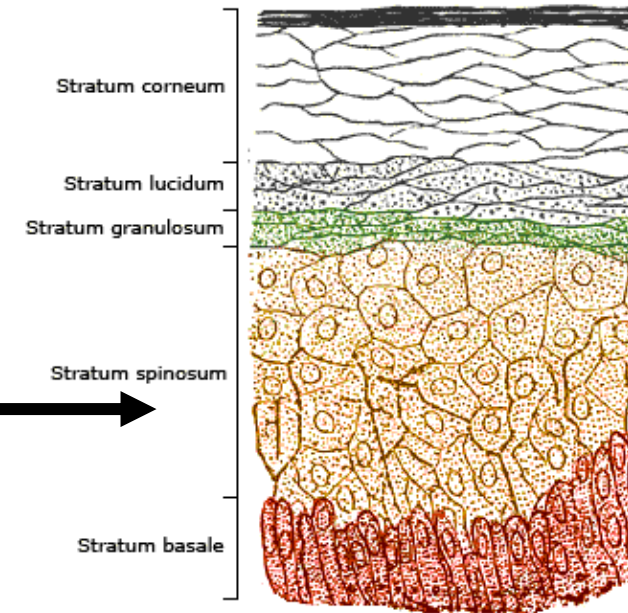
- *Hypoparathyreoidismus* – vede k poklesu hladin kalcia a vzestupu fosfátů v krvi.
- Příčiny: chirurgické odstranění příštítných tělísek, resp. thyreoidey.
- Příznaky: tetanické křeče v důsledku poklesu hladiny ionizovaného kalcia v krvi

Deficit vitamínu D

- U dětí **křivice**-deformace dlouhých kostí v důsledků zvýšené měkkosti kostí.
- U dospělých **osteomalácie. Kostí jsou křehké!!!**
- *Genetické defekty ve VDR (syndromy hereditární resistance na vitamin D).*
- *Vážná onemocnění jater a ledvin.*
- *Nedostatečná expozice slunečnímu záření*
- Kostí jsou křehké – patologické fraktury

Vitamin D- syntéza

UV záření 270 – 300 nm

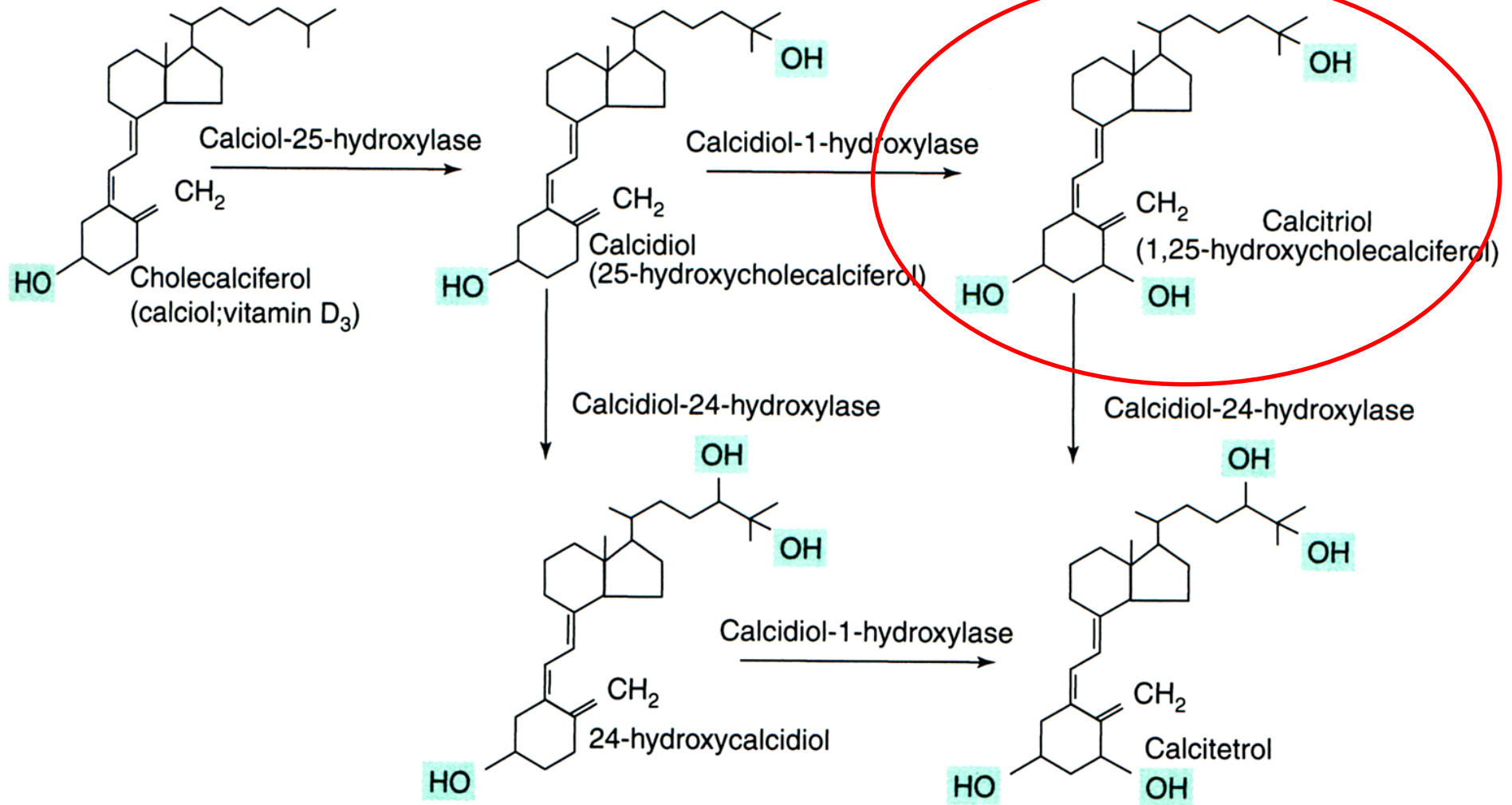


Neenzymatická reakce v kůži

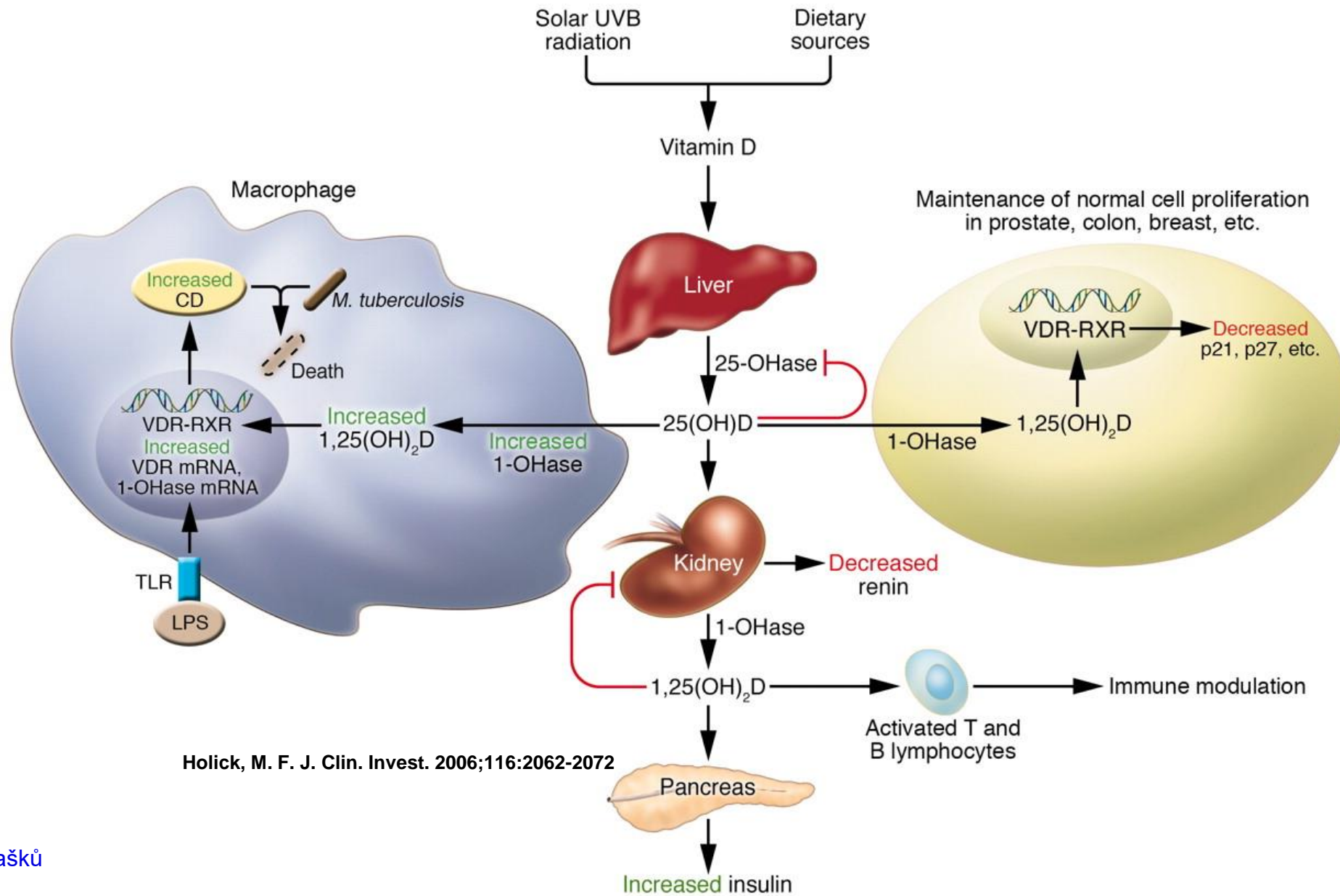
Transport do jater

Játra

Ledviny

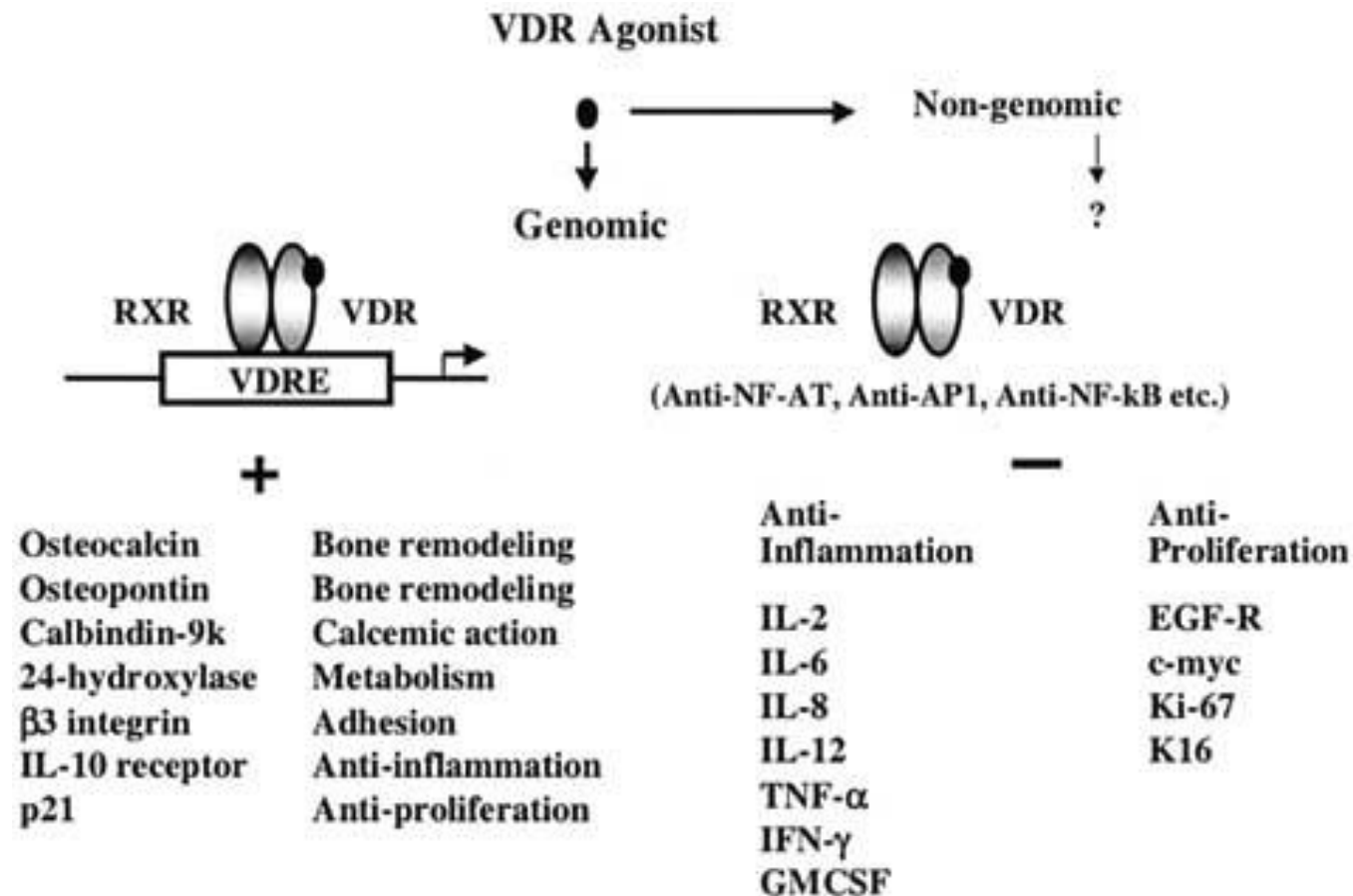


Inaktivní forma

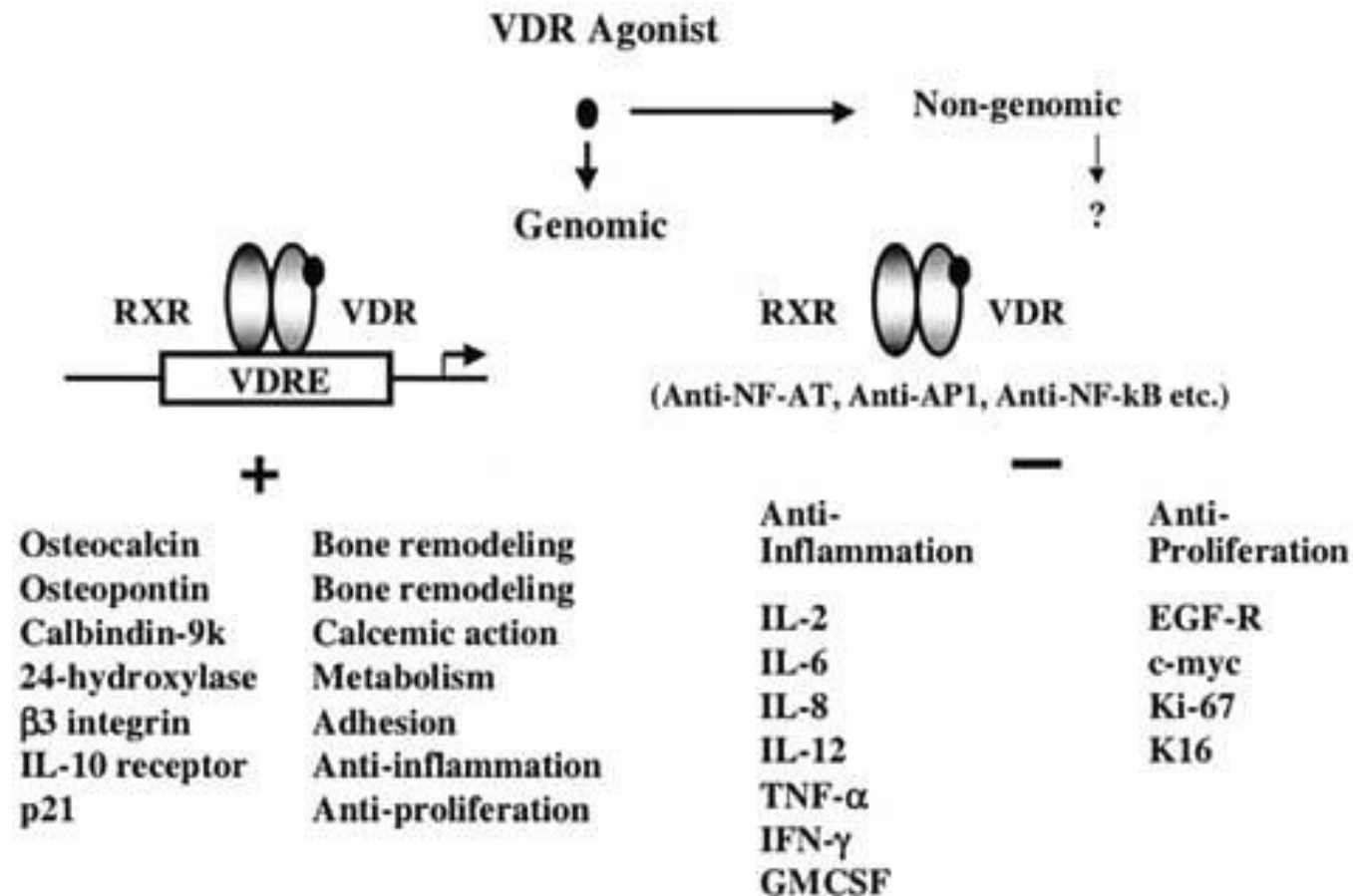


Holick, M. F. J. Clin. Invest. 2006;116:2062-2072

Regulation exprese genů prostřednictvím VDR

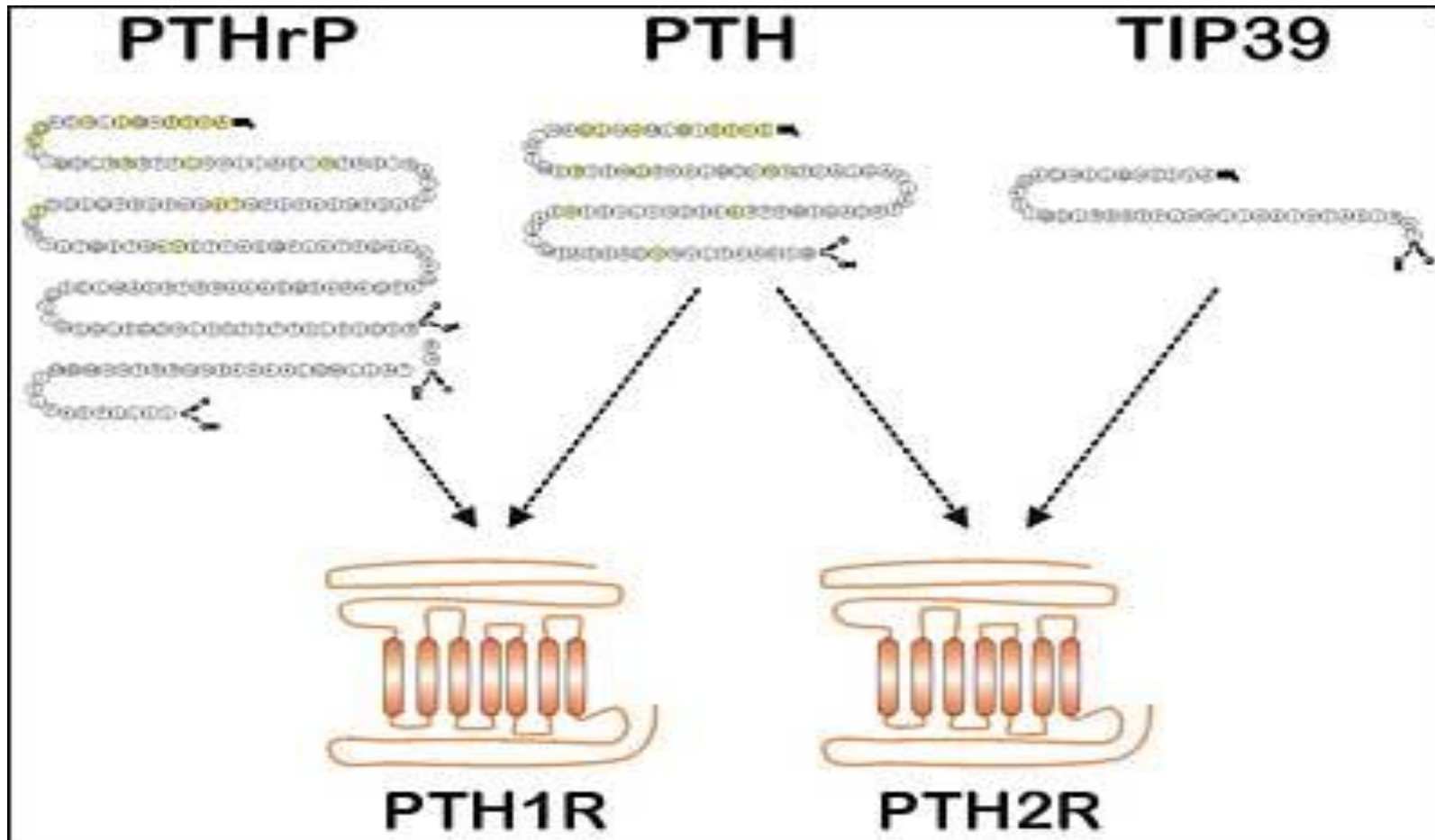


Regulation exprese genů prostřednictvím VDR



„Parathyroid Hormone Relation Peptide“ (PTHrP) jako paraneoplastický faktor

- PTHrP byl objeven jako mediátor syndromu "**humoral hypercalcemia of malignancy**" (HHM).
- Při tomto syndromu dochází u různých typů rakovin, obvykle v nepřítomnosti kostních metastáz, k produkci látek podobných PTH, které mohou způsobit biochemické abnormality jako
 - **Hyperkalcémie**
 - **Hypofosfatémie**
 - **Zvýšená exkrece cAMP močí**
- Tyto účinky se podobají účinku PTH, ale objevují se v nepřítomnosti detekovatelných cirkulujících hladin PTH.



Genetické rodiny PTH a PTHrP: PTHrP, PTH and TIP39 jsou zřejmě členy jedné genetické rodiny. Jejich receptory PTH1R a PTH2R jsou 7 transmembránovými G protein-coupled receptory.

Účinky PTHrP

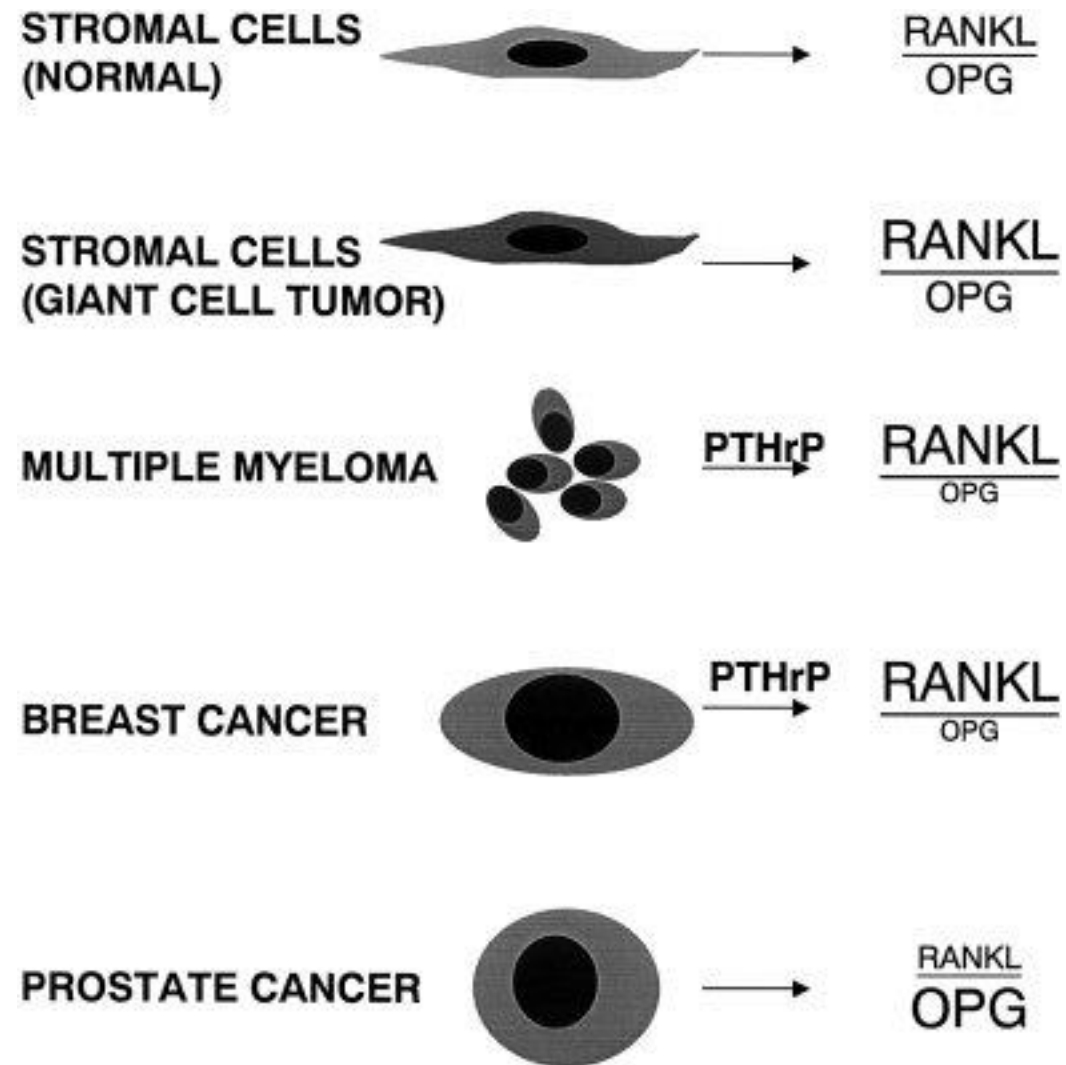
- PTHrP působí na
 - Iontovou homeostázu
 - Relaxaci hladkých svalů
 - Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
 - Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období

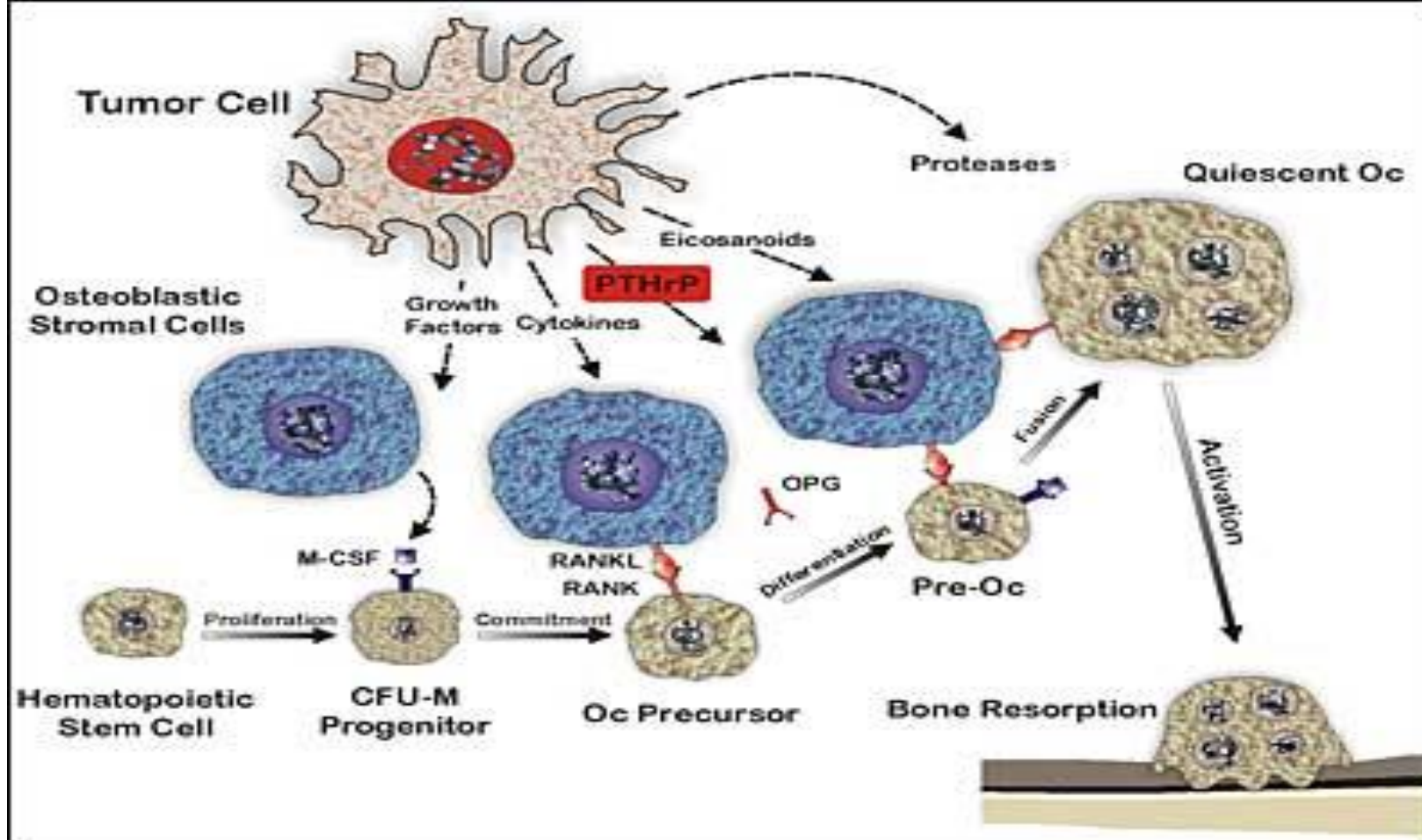
Většina fyziologických efektů se děje způsobem parakrinním/autokrinním.

V dospělosti je homeostáza Ca a P pod vlivem PTH, zatímco hladiny PTHrP jsou u zdravých dospělých velmi nízké až nedetekovatelné. To se mění při vzniku neoplasmát konstitutivně produkujících PTHrP, kdy PTHrP napodobuje účinky PTH na kost a ledviny a rozvíjející se hyperkalcémie inhibuje endogenní sekreci PTH.

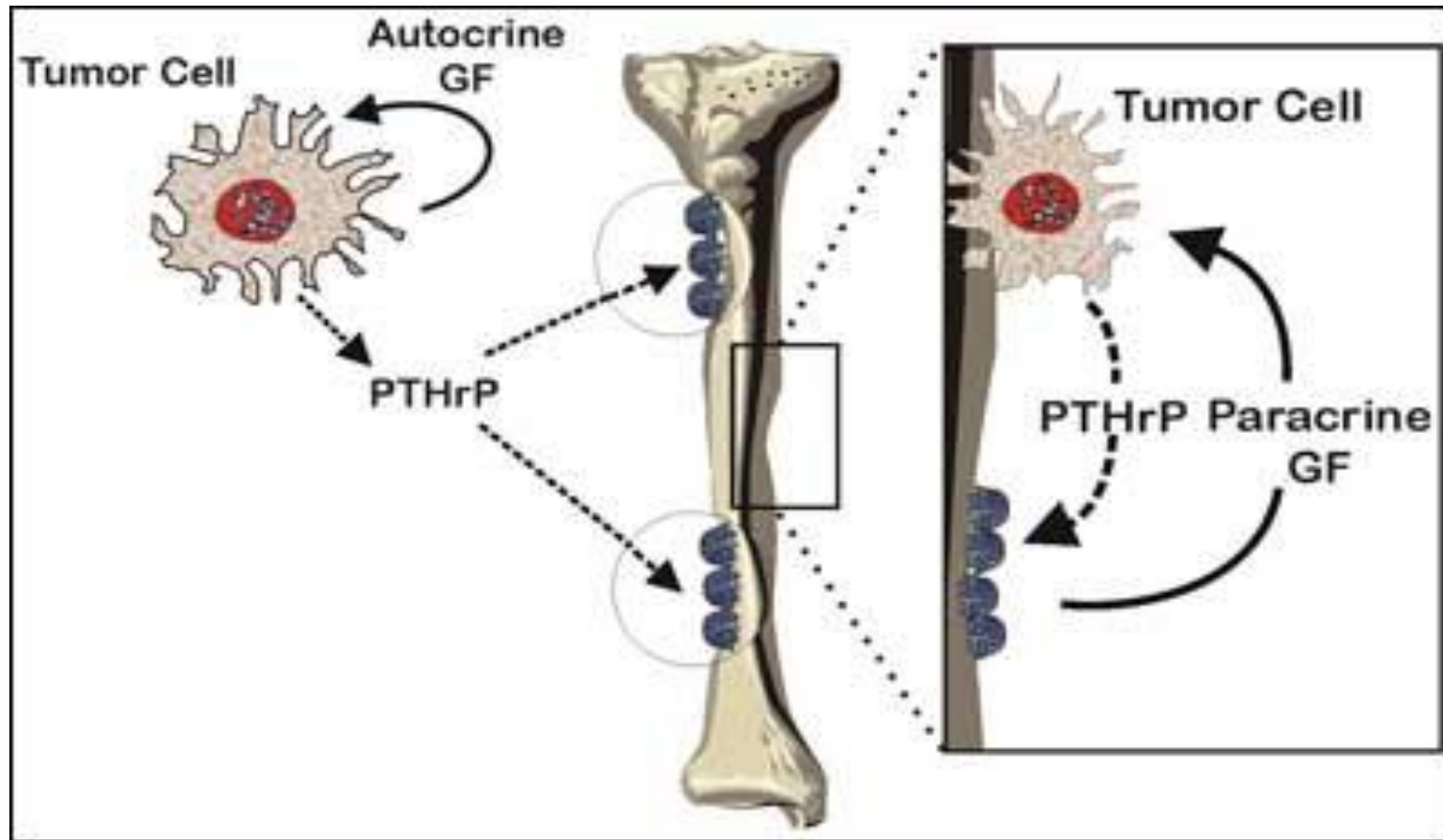
Účinky PTHrP na

- ❑ **Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu v mnohých fetálních i dospělých tkáních.** Největší účinky má na kost. Největší změny na chrupavčitých růstových ploténkách, kde v nepřítomnosti PTHrP dochází k redukci proliferace chondrocytů s akcentací diferenciaci a apoptózy chondrocytů
- ❑ **Normální vývoj chrupavčité růstové ploténky.** Ve fetálním období PTH hraje dominantně anabolickou roli ve vývoji trabekulární kosti. PTHrP reguluje vývoj růstové ploténky.
- ❑ Postnatálně PTHrP jako parakrinní/autokrinní regulátor přebírá **anabolickou roli pro homeostázu kosti**, kdežto PTH především udržuje hladinu Ca^{++} v ECT prostřednictvím mechanismu kostní remodelace.





Produkce látek resorbujících kost nádorem. Nádorové buňky uvolňují proteázy, které mohou podporovat progresi tumoru přes nemineralizovanou matrix. Tyto buňky mohou uvolňovat také PTHrP, cytokiny, eikosanoidy a růstové faktory (EGF), které mohou stimulovat osteoblastické stromální buňky k tvorbě cytokinů jako M-CSF a RANKL. RANKL se může vázat na svůj receptor RANK na osteoklastických buňkách a zvyšovat produkci a aktivaci mnohojaderných osteoklastů, které jsou schopny resorbovat mineralizovanou kost.



Produkce PTHrP regulovaná růstovým faktorem (GF) v tumorózních stavech. Tumorózní buňky jsou schopny být na vzdálenost (mimo kost) stimulovány autokrinními růstovými faktory ke zvýšené produkci PTHrP. Ten se dostává cirkulací do kosti a podporuje resorbci kosti. Metastatické tumorové buňky v kosti jsou schopny sekretovat PTHrP, podporující resorbci kosti a sekreci parakrinních růstových faktorů, které dále udržují produkci PTHrP.

PTH, vitamin D a složení těla

- PTH suprimuje aktivitu lipoproteinové lipázy v adipocytech
- PTH podporuje fosforylaci GLUT4 → pokles lipolýzy a ↑ akumulace tuků
- Pokles 25(OH)D3 v důsledku akumulace tuků může vést k poruše homeostázy kalcia a zvýšené produkci PTH
- PTH koreluje s aldosteronem (vyšší tlak u obézních). Mechanismus neznám.
- Vyšší hladiny PTH u obézních
- Vyšší PTH prokázán u diabetiků 1. i 2. typu

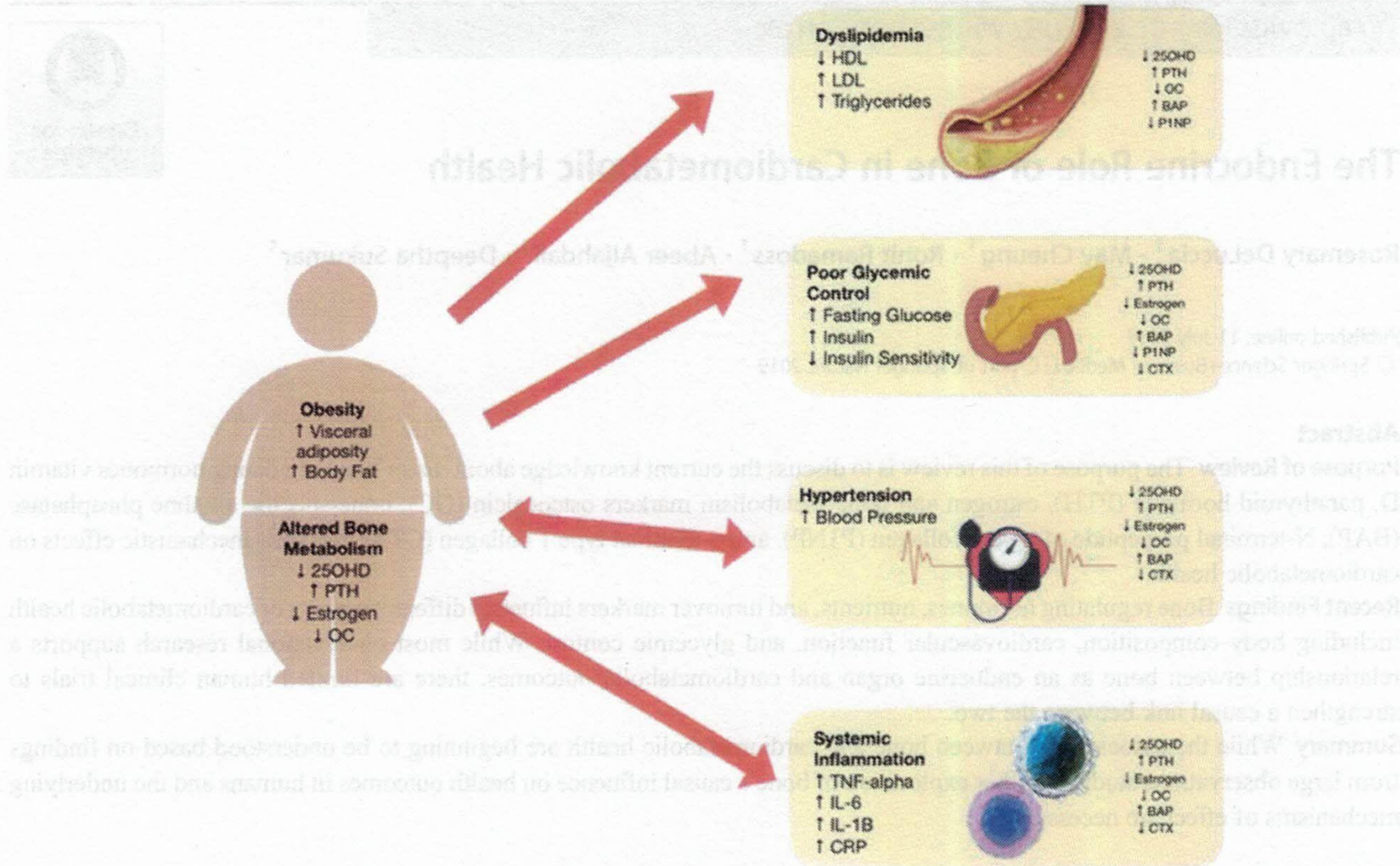


Fig. 1 Dysregulation of bone metabolism markers and effect on cardiometabolic health. 25OHD 25 hydroxy vitamin D, PTH parathyroid hormone, OC osteocalcin, BAP bone-specific alkaline phosphatase, P1NP N-terminal propeptide of type I collagen, CTX

carboxy-terminal cross-linked telopeptides of type 1 collagen, *HDL* high-density lipoprotein, *LDL* low-density lipoprotein, *TNF-alpha* tumor necrosis factor alpha, *IL-6* interleukin-6, *IL-1B* interleukin 1 beta, *CRP* C-reactive protein

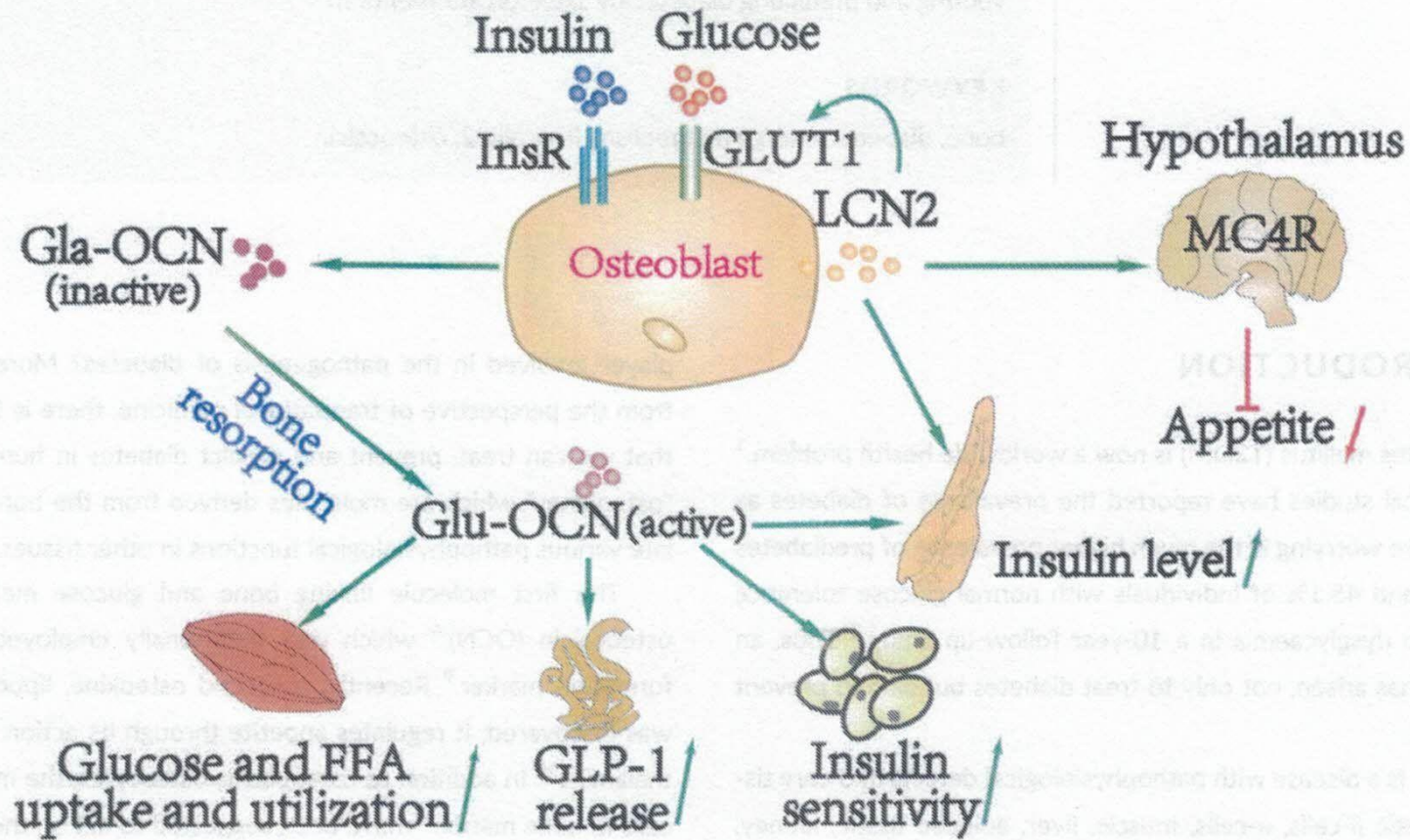


FIGURE 1 Schematic of osteoblasts in glucose regulation. Osteoblasts express the insulin receptor (InsR) which is activated upon insulin stimulation. In addition, the glucose transporter GLUT1 is also expressed in osteoblasts, which takes up glucose independent of insulin. Both InsR and GLUT1 favour synthesis of uncarboxylated osteocalcin (Glu-OC), the metabolically active form of OCN. Glu-OC is then metabolically activated during bone resorption and functions by stimulating insulin secretion from β -cells, facilitating insulin sensitivity in adipocytes, promoting release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in intestinal epithelial cells and favouring glucose and fatty acid uptake and utilization by muscle. Osteoblasts also express and secrete lipocalin 2 (LCN2), which binds to the melanocortin 4 receptor (MC4R) in the hypothalamus and exerts anorexigenic functions. Additionally, LCN2 can directly stimulate insulin secretion in primary pancreatic islets. Furthermore, LCN2 can promote the expression of *Glut1* in osteoblasts

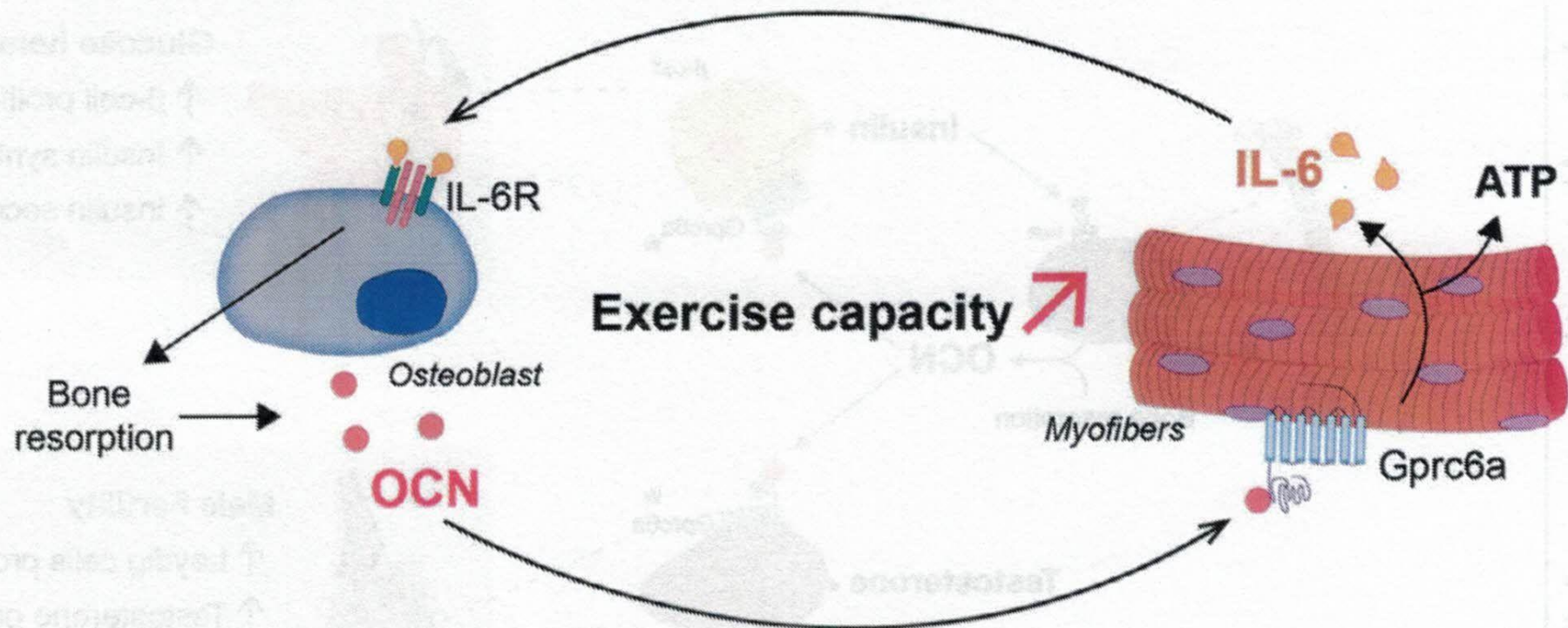


Fig. 2.

An endocrine loop between bone and muscle that increases exercise capacity. Schematic depicting the effect of osteocalcin (OCN) on myofibers and the effect of muscle-derived IL-6 (orange teardrops) on OCN (red circles) release from bone. During exercise, IL-6 acts on osteoblasts to increase the expression of RankL, the primary regulator of osteoclast differentiation and thus bone resorption. IL-6R (IL-6 receptor) and OCN receptor (Gprc6a) are schematically depicted. ATP indicates adenosine triphosphate.

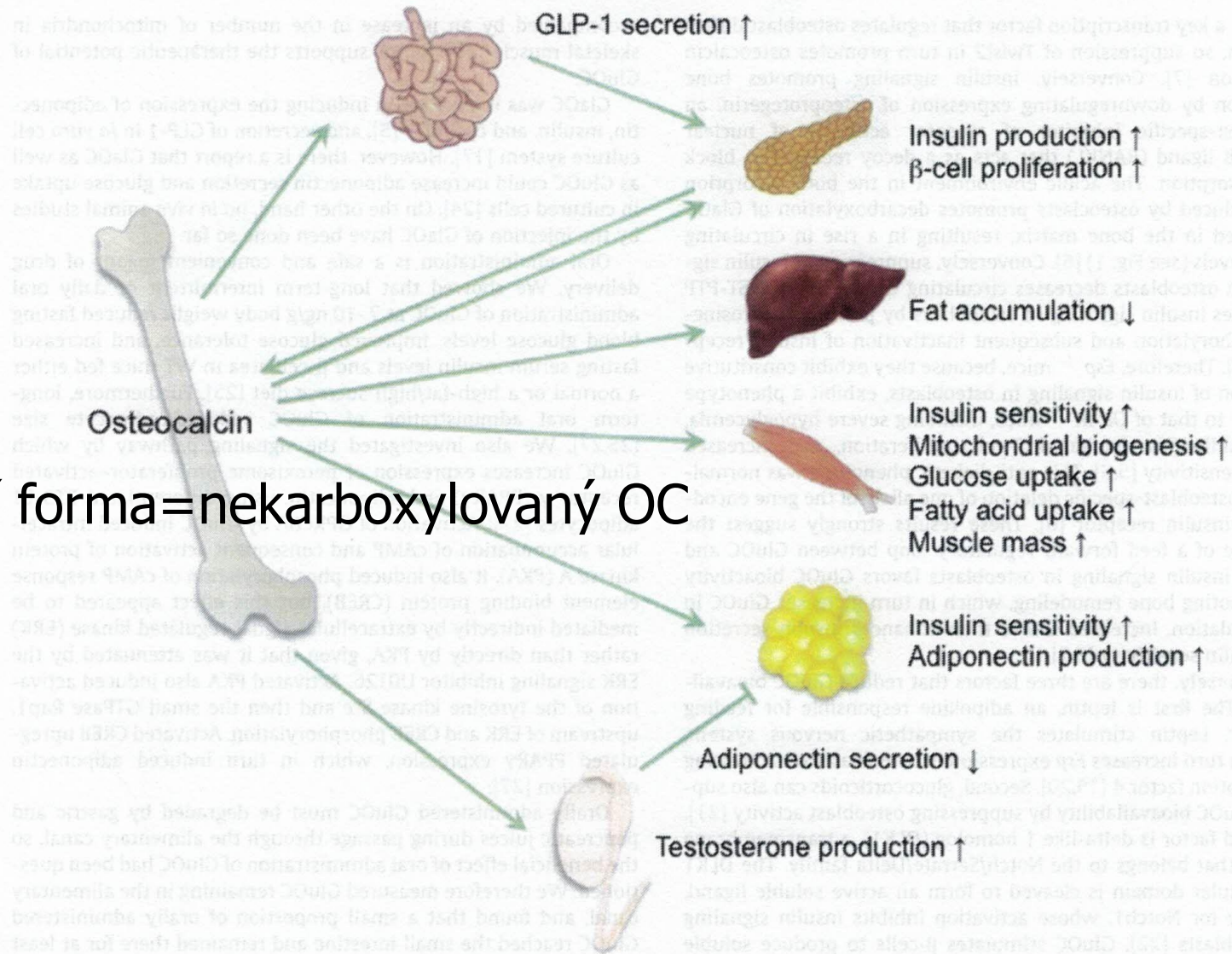


Fig. 2. Regulation of glucose homeostasis by bone. GluOC affects β -cell function directly, by binding its receptor, GPRC6A; or indirectly, by stimulating glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion from the small intestine. GluOC improves insulin sensitivity by decreasing fat accumulation in steatotic liver and increasing adiponectin expression in white adipose tissue. Conversely, testosterone production stimulated by GluOC suppresses adiponectin secretion. GluOC also improves energy expenditure in skeletal muscle by regulating mitochondrial biogenesis, glucose and fatty acid uptake, and expression of genes implicated in energy consumption.

Metabolicky aktivní forma=nekarboxylovaný OC

Díky za pozornost



MUNI
MED

Děkuji vám za pozornost