

Le récepteur carboxyterminal de la parathormone et les ligands C-terminaux circulants de la PTH : Connaissances actuelles et pertinence clinique

PAR TIMOTHY M. MURRAY, M.D., FRCPC

La parathormone (PTH) est le principal régulateur de l'homéostasie du calcium sérique. C'est une hormone peptidique formée de 84 acides aminés, sécrétée en réponse à l'hypocalcémie. Elle rétablit la normocalcémie par une boucle de rétroaction négative engendrée par le récepteur calcium-sensible situé sur les cellules parathyroïdiennes principales. Depuis le début des années 1970, on reconnaît que la molécule de PTH contient sa principale région active dans sa partie aminoterminal (N-terminale) et on pense que la région carboxyterminale (C-terminale) restante de l'hormone est biologiquement inactive. On a constaté que le fragment N-terminal synthétique (1-34) de la PTH est capable de produire tous les effets classiques connus de l'hormone, *in vitro* et *in vivo*. De plus, le récepteur du fragment N-terminal de la PTH a été cloné et identifié comme le récepteur dans les tissus squelettiques et rénaux à l'origine de l'activité de la PTH et de la PTHrP (PTH related peptide). Le récepteur sera dorénavant appelé PTH1R. Cependant, des études ultérieures sur la liaison de ligands dans les reins et les os indiquaient la présence de récepteurs discrets pour la région carboxyterminale. Récemment, on a démontré que les fragments C-terminaux de la PTH peuvent inhiber la résorption osseuse et la différenciation des précurseurs des ostéoclastes *in vitro* et qu'ils possèdent une activité hypocalcémique *in vivo*. Ces observations ainsi que la connaissance bien établie que les fragments C-terminaux de la PTH circulent dans le sang à des concentrations relativement élevées, ont donné naissance au concept que les récepteurs de la partie C-terminale de la PTH, ayant des activités biologiques distinctes, sont naturellement activés par leur ligand et jouent probablement un rôle régulateur dans l'homéostasie du calcium et le métabolisme osseux.

L'évolution de la relation entre la structure et la fonction de la PTH et le récepteur aminoterminal classique de la PTH et la PTHrP

Peu de temps après que l'on ait découvert la séquence d'acides aminés de cette hormone peptidique composée de 84 acides aminés au début des années 1970¹, on a réalisé que l'action biologique classique de l'hormone pouvait être favorisée par ses fragments amino-terminaux, en particulier le fragment 1-34². Ce concept était généralement accepté et pendant les trois décennies suivantes, on a utilisé ce fragment hormonal synthétique comme substitut de l'hormone intacte, étant donné que les réserves de PTH totale étaient limitées. Le fait que cette région aminoterminal soit le principal site actif de l'hormone a été confirmé par le clonage du PTH1R en 1991³. Il a été démontré que ce seul récepteur est à l'origine de l'action biologique connue de la PTH et de la PTHrP dans les os et les reins. La région aminoterminal de la PTH est connue pour être nécessaire et suffisante pour générer une activité complète au niveau des PTH1R, qui sont à l'origine de l'action biologique classique de l'hormone. De plus, cette région est responsable de l'action anabolique de la PTH administrée de façon intermittente. Lorsqu'il est administré de façon intermittente, le fragment humain 1-34 de la PTH est un puissant stimulant de l'ostéof ormation. Il est actuellement approuvé comme traitement de l'ostéoporose⁴.

Sécrétion et métabolisme de la PTH

En 1968, Berson et Yalow ont reconnu que la PTH circule sous de nombreuses formes immunoréactives⁵. En 1971, on a démontré pour la première fois que des fragments de PTH



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie - Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

circulent normalement en quantités relativement importantes dans le sang humain⁶. Ces fragments circulants sont pour la plupart des fragments carboxyterminaux (fragments C-terminaux) qui ne possèdent pas les déterminants de la séquence aminoterminal nécessaires pour activer le récepteur N-terminal de la PTH. Aucun fragment de la PTH ayant les déterminants de la séquence aminoterminal n'a été détecté dans la circulation dans des conditions physiologiques. La seule fraction de PTH circulante qui possède une activité hormonale classique est la PTH intacte totale (1-84).

La présence de fragments C-terminaux dans le sang peut être due à leur sécrétion par les parathyroïdes ou au métabolisme hépatique de l'hormone. On a démontré que la principale portion des fragments C-terminaux circulants est sécrétée par les parathyroïdes et régulée par le taux sérique de calcium^{7,8}. Leur concentration augmente dans l'hypercalcémie. Les fragments C-terminaux sont également produits par un clivage enzymatique dans les cellules de Kupffer du foie, mais ceux-ci forment une partie plus petite du pool des fragments C-terminaux circulants. Leur production par le métabolisme hépatique est également régulée de la même façon par les taux sériques de calcium. Dans l'hypocalcémie, le principal produit sécrété par les parathyroïdes est la PTH (1-84), mais dans l'hypercalcémie, les principaux produits sécrétés sont les fragments C-terminaux. Dans l'hypercalcémie, la fraction de la PTH totale dans la circulation peut être aussi élevée que 85 %⁹.

Il existe un certain nombre de fragments C-terminaux de différentes longueurs dans la circulation, mais pour la plupart, leur nature chimique précise n'a pas été déterminée définitivement par une analyse séquentielle directe. Jusqu'à récemment, on pensait que les fragments C-terminaux circulants étaient composés principalement de fragments N-terminaux aux positions 34, 37, 41 et 43, bien que l'on ait détecté de plus petits fragments intermédiaires tronqués aux deux extrémités et certains fragments plus petits beaucoup plus courts. Tous les peptides liés à la PTH sont éliminés de la circulation par les reins. Leur clairance est réduite dans l'insuffisance rénale. Les fragments C-terminaux s'accumulent dans le sang des patients atteints d'insuffisance rénale. La découverte récente par le laboratoire du D^r D'Amour de très longs fragments C-terminaux circulants détectés par le dosage couramment utilisé pour la PTH intacte présente un grand intérêt. Toutefois ces longs fragments ne possèdent pas les déterminants du fragment N-terminal nécessaires pour activer le PTH1R et sont biologiquement inactifs dans le sens classique¹⁰. Le laboratoire du D^r D'Amour avait appelé initialement ces fragments « non-PTH (1-84) ». Ces fragments possèdent un profil d'élution en chromatographie liquide à haute performance (CLHP) similaire à celui de la PTH (7-84), bien que leur structure n'ait pas été rigoureusement déterminée par une analyse séquentielle directe. Ils représentent un taux aussi élevé que 50 % de la PTH immunoréactive circulante chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir ci-dessous).

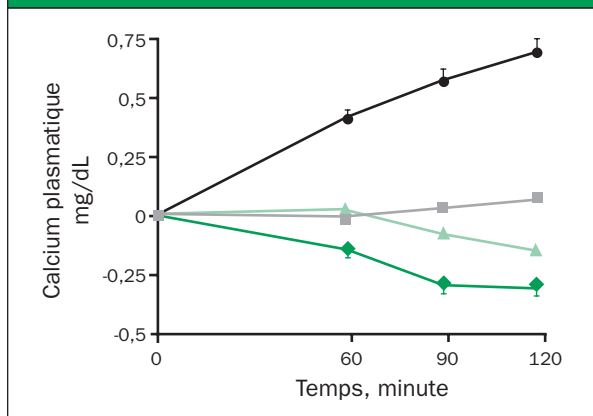
Tableau 1 : Certaines réponses biologiques au segment C-terminal de la PTH

Réponse biologique	Système expérimental
Stimulation de l'activité et de l'expression du gène de la phosphatase alcaline (PhoA)	Cellules d'ostéosarcomes de rats 17/2,8 ^{15,17,20}
Expression du gène de l'ostéocalcine	Cellules d'ostéosarcomes de rats 17/2,8 ¹⁷
Stimulation de l'expression de l'IGFBP-5	Cellules d'ostéosarcomes UMR106 ³⁰
Formation de l'émail des dents et activité de la PhosA	Germe de dent embryonnaire ³¹
Activité de la connexine-43	Ostéocytes nuls comportant le PTH1R ²⁵
Apoptose	Ostéocytes nuls comportant le PTH1R ²⁵
Hypocalcémie	Rats TPTX ^{21,22}
Effet de blocage de la PTH sur le calcium sérique et le renouvellement des cellules osseuses	Rats TPTX atteints d'insuffisance rénale ²⁷
Libération du ⁴⁵ Ca des os	Calotte crânienne de souris in vitro ²³
Inhibition de la formation des ostéoclastes	Précurseurs des ostéoclastes purifiés de moelle osseuse ²³ de souris entière ³²

Les récepteurs carboxyterminaux de la PTH dans une perspective historique

Les récepteurs de la PTH ont été étudiés initialement dans des études classiques de la liaison de l'hormone radiomarquée aux membranes cellulaires ou aux cellules intactes. Les premières études avaient utilisé des dérivés radioactifs de la PTH (1-34) et la liaison de l'hormone était étroitement corrélée avec les mesures de l'activité biologique évaluée par l'activité de l'adénylate cyclase. Cependant, lorsqu'on a utilisé des dérivés radioactifs de la PTH(1-84) intacte, on a observé un schéma différent. De grandes quantités d'hormone intacte liée ne pouvaient pas être déplacées des sites de liaison par la PTH(1-34)^{11,12}. Des analyses cinétiques de tissu rénal au moyen de la sonde de repérage du fragment C-terminal (53-84) de la PTH ont indiqué deux sites de liaison distincts : un site ayant une spécificité pour le fragment N-terminal et un site C-terminal responsable de la liaison du fragment C-terminal (53-84) de la PTH¹³. En utilisant la même approche, la région C-terminale dans les cellules osseuses était responsable de plus de 70 % de la liaison de la PTH intacte¹⁴. Bien que ces observations aient indiqué la présence de récepteurs du fragment C-terminal de la PTH (CPTH_R), cette découverte a suscité peu d'intérêt jusqu'à ce que l'on puisse

Figure 1 : Comparaison des effets calcémiques des isoformes de la PTH²²



Des rats parathyroïdectomisés nourris avec un régime à base de calcium à 0,02 % montrent une augmentation significative de calcium sérique après le traitement avec la PTH (1-84) humaine. Par opposition, la PTH (7-84) humaine a produit une diminution légère mais significative du calcium sérique. Lorsque les deux peptides ont été administrés ensemble avec un rapport molaire de 1:1, la réponse calcémique induite par la PTH humaine était réduite de 94 % ($p < 0,0001$). Explication des symboles :

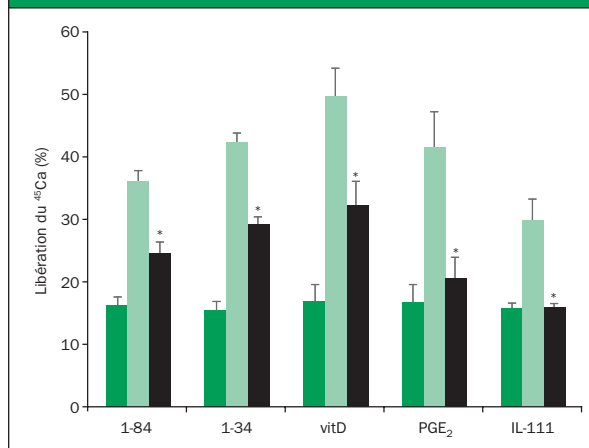
- (●) PTH (1-84) humaine, $n = 9$
- (■) PTH (1-84) humaine + PTH (7-84) humaine, $n = 6$
- (◆) Témoin, $n = 5$
- (▲) PTH (7-84) humaine, $n = 5$

(Réimprimé de Slatopolsky et coll.²¹)

démontrer que les agonistes du fragment C-terminal avaient une activité biologique. En 1989, on a découvert que le fragment 53-84 de la PTH pouvait stimuler l'activité de la phosphatase alcaline (PhoA) dans les cellules osseuses (une action opposée à celle du fragment 1-34 de la PTH^{15,16} et qu'il pouvait également réguler l'expression des gènes de la PhoA et de l'ostéocalcine¹⁷. Ces découvertes par un groupe de Toronto ont suscité des recherches plus approfondies dans ce domaine.

Deux percées importantes ont été faites ultérieurement dans les laboratoires Bringham à Boston. La première était la mise au point de radioligands améliorés spécifiques des récepteurs C-terminaux, par ex. la PTH(19-84), qui détectaient les récepteurs C-terminaux plus efficacement et permettaient une analyse plus approfondie de leurs propriétés. Les fragments C-terminaux plus longs que le fragment 53-84 de la PTH ont une plus grande affinité pour les récepteurs C-terminaux¹⁸. Ces auteurs ont pu également coupler ces radioligands C-terminaux plus longs à une protéine réceptrice hypothétique ayant un poids moléculaire (PM) de 80 kDa¹⁸. La deuxième percée importante était l'étude de la liaison de ces radioligands C-terminaux aux cellules de souris chez qui le PTH1R était absent¹⁹. L'étude des CPTHrP dans des cellules où le PTH1R était absent démontrait que la liaison au récepteur et certaines activités biologiques des fragments C-terminaux pouvaient être observées indépendamment du récepteur

Figure 2 : Inhibition de la libération du calcium par la PTH (7-84) humaine²³



Des calottes crâniennes préradiomarquées avec du ⁴⁵Ca ont été mises en culture en présence de doses de divers stimulateurs de la résorption osseuse suffisants pour stimuler la libération importante de calcium (barres vert clair) comparativement à des témoins (barres vert foncé). L'addition de 100-200 nM de PTH (7-84) humaine (barres noires) a inhibé la libération de calcium stimulée avec chacun des agents de résorption indiqués, la PTH (1-84) humaine, la PTH (1-34) humaine, le 1,25(OH)₂D₃, la PGE₂, et l'IL-11 (voir le texte).

(Réimprimé de Divieti et coll.²³)

N-terminal PTH/PTHrP. Des lignées de cellules osseuses exprimant un nombre élevé de CPTHrP ont été produites. Ces cellules avaient plusieurs propriétés des ostéocytes, comprenant une morphologie dendritique et l'expression de la connexine-43. En fait, les ostéocytes sont les cellules osseuses qui ont le taux de CPTHrP le plus élevé.

Activités biologiques des fragments C-terminaux dans les os

La constatation initiale de Murray et coll.^{15,16} que la PTH 53-84 stimulait l'activité de la phosphatase alcaline a été confirmée ultérieurement par Nakamoto et coll.²⁰. Depuis lors, un répertoire beaucoup plus large d'activités des fragments C-terminaux de la PTH a été décrit dans différents types de cellules osseuses, *in vivo* ainsi que *in vitro*. Ces activités sont résumées dans le tableau 1. On notera en particulier les activités démontrées récemment, à savoir la réduction du calcium sérique *in vivo*, comme deux laboratoires différents^{21,22} l'ont démontré chez des rats TPTX (figure 1), et l'inhibition de la résorption osseuse *in vitro*, comme le démontre la mesure de la libération de ⁴⁵Ca de la calotte crânienne de souris²³. L'inhibition de la résorption osseuse est apparemment une action générale, car il a été démontré que la PTH(7-84) inhibe la résorption osseuse stimulée par la PTH(1-84), la PTH(1-34), le 1,25(OH)₂D₃, la PGE₂ et l'IL-11 (figure 2)²³. Cette action implique l'inhibition de la différenciation des précurseurs des ostéoclastes hématopoïétiques dans la moelle osseuse de souris et n'était pas reproduite par des antagonistes du PTH1R³².

Ces investigateurs ont également démontré que l'on pouvait observer cet effet anti-ostéoclastogénique exercé par la PTH humaine (7-84) en utilisant des précurseurs d'ostéoclastes hématopoïétiques purifiés qui avaient une affinité spécifique pour le radioligand CPTH (19-84), mais non pour le radioligand PTH(1-34). Il semble probable que les os étaient à l'origine de la réduction du calcium sérique par les fragments C-terminaux. On a observé cette action dans un délai de 2 heures et l'action contre la résorption osseuse était liée spécifiquement au CPTH. En revanche, un rapport très récent indique que les peptides tronqués au niveau du segment N-terminal, la PTH(1-34) et la PTH(7-84), peuvent favoriser l'internalisation du PTH1R et donc induire une régulation négative du PTH1R²⁴. Les fragments C-terminaux peuvent donc exercer une partie de leur action hypocalcémique et contre la résorption osseuse par la régulation négative du PTH1R.

Une autre action squelettique des fragments C-terminaux récemment démontrée par le groupe de Boston est la promotion de l'apoptose des ostéocytes²⁵.

Pertinence physiologique des récepteurs et des fragments de la PTH

Les données qui démontrent l'existence de récepteurs spécifiques de la région C-terminale de la PTH sur divers types de cellules osseuses sont désormais convaincantes. Étant donné qu'il existe également de nombreuses données démontrant qu'il existe dans la circulation des ligands naturels pour ces récepteurs et que leur concentration est régulée par la concentration de calcium sérique, il semble probable qu'il puisse exister une double boucle de rétroaction pour la régulation du calcium sérique, le PTH1R étant dominant dans l'hypocalcémie et les récepteurs C-terminaux de la PTH étant dominants dans l'hypercalcémie. Ce serait aussi par cette double boucle que les parathyroïdes contrôlerait les réserves osseuses de calcium. Non seulement la glande parathyroïde protège le calcium sérique et osseux lorsqu'il existe une déplétion de calcium, mais elle peut également protéger contre l'hypercalcémie et préserver le calcium osseux lorsque du calcium alimentaire est fourni à l'organisme ou dans des circonstances pathologiques. Cependant, les connaissances actuelles sur ce système sont limitées et des recherches futures plus approfondies seront nécessaires pour élucider les mécanismes impliqués et le rôle précis du système de récepteur C-terminal dans différents types de cellules.

Pertinence clinique des récepteurs et des fragments C-terminaux de la PTH

La détection de grandes quantités de fragments non-PTH (1-84) dans le sang signifie que des dosages fréquemment utilisés pour détecter la PTH intacte

permettent également de détecter différentes quantités de PTH biologiquement inactive. Des dosages qui détectent uniquement la PTH (1-84) totale ont été mis au point²⁵ et leur utilité clinique est évaluée.

Bien que les dosages de la « PTH intacte » continuent d'être très utiles dans la plupart des cas, en particulier dans le diagnostic différentiel de l'hypercalcémie et de l'hypocalcémie, leur utilité dans l'insuffisance rénale a été remise en question, étant donné que dans cette maladie, une grande partie de cette hormone immunoréactive ne favorise pas la résorption osseuse ou l'hypercalcémie. De plus, le concept que de grandes quantités de fragments C-terminaux circulants ayant une activité au niveau des CPTH auraient probablement des effets contre la résorption osseuse et hypocalcémiques a d'importantes implications pour la pathophysiologie de l'insuffisance rénale. On reconnaît depuis un certain temps qu'il existe une résistance à la PTH dans l'insuffisance rénale et cela a été récemment attribué à la rétention des fragments C-terminaux de la PTH²¹. En fait, on a également démontré que la PTH (7-84) antagonise les effets de la PTH(1-84) sur le renouvellement des cellules osseuses chez des rats néphrectomisés²⁷. Les effets contre la résorption osseuse des longs fragments C-terminaux peuvent également être impliqués dans l'ostéodystrophie associée à un faible renouvellement des cellules osseuses observée chez les patients en dialyse⁴. Moniere-Fugere et coll. ont donc démontré que le rapport entre la PTH (1-84) circulante et les fragments C-terminaux longs de la PTH était un meilleur prédicteur du renouvellement des cellules osseuses (évalué histologiquement) chez les patients en dialyse rénale que les taux sériques de PTH (1-84), de phosphatase alcaline spécifique des os, de PTH intacte ou d'ostéocalcine²⁸. Cela indique que l'utilisation de nouveaux dosages de la PTH totale peut réduire la nécessité d'une biopsie osseuse dans l'évaluation de l'ostéopathie rénale et le diagnostic de l'ostéopathie rénale adynamique. En revanche, Coen et coll. n'ont pas constaté de relation entre le rapport de la PTH (1-84) à (7-84) et le renouvellement des cellules osseuses chez ces patients²⁹.

La pertinence du CPTH pour le traitement de l'ostéoporose demeure inconnue. L'utilisation clinique actuelle de la PTH comme traitement stimulant l'ostéof ormation est fondée sur une étude par Neer et coll. qui utilisait la PTH (1-34) humaine. Cet agent entraîne non seulement une augmentation de la densité osseuse et la prévention des fractures, mais améliore également la microarchitecture des os. Cependant, la PTH (1-84) intacte fait actuellement l'objet d'une évaluation clinique pour le traitement de l'ostéoporose et la publication récente d'une étude de phase II indique son efficacité pour accroître la densité osseuse et le volume osseux³³. On peut

émettre l'hypothèse qu'une molécule qui prévient la résorption osseuse (en plus de stimuler la formation osseuse) peut avoir des avantages en ce qui concerne l'amélioration de la masse osseuse finale résultant du traitement et peut également réduire les effets secondaires des médicaments associés à la résorption osseuse (p. ex. l'hypercalcémie). Également, l'effet d'apoptose du CPTHr peut, en limitant la durée de vie des cellules de la lignée des ostéoblastes, contre-carrer la tendance au développement d'ostéosarcomes observée dans certaines études chez des rats sur le traitement avec la PTH (1-34). La question de savoir si ces différences hypothétiques dans l'administration pharmacologique de ces molécules existent réellement peut être explorée dans les études cliniques en cours.

Conclusion

Les connaissances actuelles examinées ci-dessus ne laissent aucun doute sur l'existence de récepteurs distincts pour la région C-terminale de la PTH. Cependant, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour définir précisément la nature des formes circulantes de la PTH et les implications des CPTHr. Les recherches seront facilitées par le clonage du récepteur, une tentative qui a été faite sans succès dans le passé. L'utilisation d'ostéocytes ayant une forte densité de récepteurs C-terminaux peut offrir un avantage pour réaliser cet objectif. La détermination de la structure des récepteurs peut offrir des indications sur le ou les mécanismes de signalisation utilisés par ces récepteurs qui, actuellement, demeurent inconnus. De plus, d'autres études approfondies sont nécessaires pour définir la structure chimique précise des fragments C-terminaux de la PTH circulant dans le sang dans diverses circonstances. Il faut ensuite appliquer ces aspects fondamentaux aux situations cliniques pour déterminer l'importance des PTHr et de leurs ligands dans les états morbides.

Bien que l'on commence à comprendre un nouvel aspect de la régulation du calcium et des os, il existe toujours de nombreuses lacunes dans nos connaissances. Les nouvelles connaissances auront probablement une importance clinique, en particulier en ce qui concerne l'ostéopathie rénale, mais elles auront également une importance pharmacologique.

Le D^r Timothy Murray est professeur de médecine, Université de Toronto, Centre for Diabetes and Osteoporosis, Hôpital St Michael, Toronto, Ontario.

References

- Niall HD, Keutmann H, Sauer R, et al. The amino acid sequence of bovine parathyroid hormone I. *Hoppe Seyler Z Physiol Chem* 1970; 351:1586-8.
- Potts JT Jr, Murray TM, Peacock M, et al. Parathyroid hormone: sequence, synthesis, immunoassay studies. *Am J Med* 1971;50: 639-649.
- Juppner H, Abou-Samra AB, Freeman M, et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science* 1991;254:1024-1026.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344: 1434-1441.
- Berson SA, Yalow RS. Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:1037-1047.
- Habener JF, Powell D, Murray TM, et al. Parathyroid hormone: secretion and metabolism in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68: 2986-91.
- Hanley DA, Ayer LM. Calcium-dependent release of carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone by hyperplastic human parathyroid tissue in vitro. *J Clin Endocr Metab* 1986; 63:1075-9.
- D'Amour P, Palardy J, Bahsali G, Malette LE, DeLean A, Lepage R. The modulation of circulating parathyroid hormone immunoheterogeneity in man by ionized calcium concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):525-532.
- D'Amour P, Labelle F, Lecavalier L, et al. Influence of serum Ca concentration on circulating molecular forms of PTH in three species. *Am J Physiol* 1986;251:E680-687.
- Brossard JH, Cloutier M, Roy L, et al. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 3923-3929.
- Rizzoli RE, Murray TM, Marx SJ, Aurbach GD. Binding of radioiodinated bovine parathyroid hormone-(1-84) to canine renal cortical membranes. *Endocrinology* 1983;112:1303-1312.
- Demay M, Mitchell J, Goltzman D. 1985 Comparison of renal and osseous binding of parathyroid hormone and hormonal fragments. *Am J Physiol* 1985;249:E437-446.
- McKee MD, Murray TM. Binding of intact parathyroid hormone to chicken renal plasma membranes: evidence for a second binding site with carboxylterminal specificity. *Endocrinology* 1985;117:1930-9.
- Rao LG, Murray TM. Binding of intact parathyroid hormone to rat osteosarcoma cells: major contribution of binding sites for the carboxyl-terminal region of the hormone. *Endocrinology* 1985;117: 1632-38.
- Murray TM, Rao LG, Muzaffar SA, Ly H. Human parathyroid hormone carboxylterminal peptide (53-84) stimulates alkaline phosphatase activity in dexamethasone-treated rat osteosarcoma cells in vitro. *Endocrinology* 1989;124:1097-1099.
- Murray TM, Rao LG, Muzaffar SA. Dexamethasone-treated ROS 17/2.8 rat osteosarcoma cells are responsive to human carboxylterminal parathyroid hormone peptide hPTH (53-84): stimulation of alkaline phosphatase. *Calcif Tissue Int* 1991; 49(2):120-123.
- Kung-Sutherland M, Rao LG, Wylie JN, et al. Carboxyl-terminal parathyroid hormone peptide (53-84) elevates alkaline phosphatase and osteocalcin mRNA levels in SaOS-2 cells. *J Bone Miner Res* 1994;9:453-458.
- Inomata N, Akiyama M, Kubota N, Juppner H. Characterization of a novel parathyroid hormone (PTH) receptor with specificity for the carboxyl-terminal region of PTH-(1-84). *Endocrinology* 1995; 136:4732-4740.
- Divieti P, Lanske B, Kronenberg HM, Bringham FR. Conditionally immortalized murine osteoblasts lacking the type I PTH/PTHrP receptor. *J Bone Miner Res* 1998;13:1835-45.
- Nakamoto C, Baba H, Fukase M, et al. Individual and combined effects of intact PTH, amino-terminal, and a series of truncated carboxyl-terminal PTH fragments on alkaline phosphatase activity in dexamethasone-treated rat osteoblastic osteosarcoma cells, ROS 17/2.8. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128:367-372.
- Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000;58:753-761.
- Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, et al. Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor. *Endocrinology* 2001;142:1386-1392.

23. Divieti P, John MR, Jüppner H, Bringham FR. Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption *in vitro* via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002;143:171-176.
24. Sneddon WB, Syme CA, Bisello A, et al. Activation-independent parathyroid hormone receptor internalization is regulated by NHERF1 (EBP50). *J Biol Chem* 2003;278:43787-43796.
25. Divieti P, Inomata N, Chapin K, et al. Receptors for the carboxyl-terminal region of PTH(1-84) are highly expressed in osteocytic cells. *Endocrinology* 2001;142:916-925.
26. John MR, Goodman WG, Gao P, et al. A novel immunoradiometric assay detects full length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 4287-90.
27. Faugere MC, Langub MC, Malluche HH. PTH-(7-84) antagonizes the effects of PTH-(1-84) on bone turnover in rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16:S546.
28. Monier-Faugere M-C, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/ large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001;60: 1460-68.
29. Coen G, Bonucci E, Ballanti P, et al. PTH 1-84 and PTH "7-84" in the non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:348-54.
30. Nasu M, Sugimoto T, Kaji H, Kano J, Chihara K. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments stimulate type-1 procollagen and insulin-like growth factor-binding protein-5 mRNA expression in osteoblastic UMR-106 cells. *Endocr J* 1998;45:229-234.
31. Tsuboi T, Togari A. Comparison of the effects of carboxyl-terminal parathyroid hormone peptide[53-84] and aminoterminal peptide[1-34] on mouse tooth germ *in vitro*. *Arch Oral Biol* 1998;43:335-339.
32. Divieti P, Lotz O, Geller A, Jüppner H, Bringham FR. Inhibition of osteoclast formation by human PTH(7-84) involves direct actions on hemopoietic cells. *J Bone Miner Res* 2002;17:S167.
33. Hodsmann AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5212-5220.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

La PTH (7-34) régule négativement le récepteur de type 1 de la PTH par une voie sensible à l'ubiquitine.

MAGYAR CE, SNEDDON WB, BISELLO A, FRIEDMAN PA, PITTSBURGH, PA, É.-U.

L'insuffisance rénale et l'hyperparathyroïdie secondaire sont accompagnées d'une résistance à la PTH et d'une régulation négative du récepteur de type 1 de la PTH (PTH1R). On a suggéré que des taux circulants accrus de PTH (7-84) inhibent compétitivement l'action de la PTH (1-84) et sont responsables de la résistance de l'insuffisance rénale terminale à la PTH. Cependant, on a décrit une régulation négative du PTH1R dans le même contexte pathologique. Cela ne concorderait pas avec un effet inhibiteur compétitif de la PTH (7-84) sur l'endocytose et la dégradation du récepteur. Nous avons constaté récemment l'internalisation du PTH1R par les ligands activateurs, la PTH (1-34) et (1-84) et les ligands non activateurs, la PTH (7-34) et (7-84) dans les cellules des tubes contournés distaux (TCD) de souris et dans les cellules d'ostéosarcomes de rats. Nous avons émis l'hypothèse que l'internalisation du PTH1R après son activation est accompagnée de son recyclage, alors que son internalisation indépendamment de l'activation entraîne sa dégradation et de sa régulation négative. Pour déterminer le devenir du PTH1R après son internalisation par des ligands non activateurs, nous avons analysé le recyclage du récepteur dans des cellules de TCD après une exposition de 30 minutes à la PTH (1-34) et à la PTH (7-34). Nous avons évalué le recyclage du récepteur par la récupération de la [125I]PTH (1-34) liée à celui-ci. Pendant une période de 2 heures, le PTH1R s'est recyclé plus rapidement après son exposition à la PTH (1-34) (récupération > 50 % après 30 min) qu'avec la PTH (7-34) (récupération > 50 % après 1 h). L'exposition chronique

(30 min – 22 h) à la PTH (7-34) a réduit significativement l'abondance du récepteur, tel que déterminé par le buvardage semi-quantitatif. Pour vérifier l'hypothèse que la dégradation des protéasomes entraîne la régulation négative du PTH1R, nous avons examiné l'ubiquitination du PTH1R. La PTH (7-34), mais non la PTH (1-34), était accompagnée d'une polyubiquitination marquée du PTH1R en présence d'inhibiteurs des protéasomes, le MG-132 et la lactacystine. Ces données indiquent qu'en réponse à la PTH (7-34), le PTH1R est internalisé, marqué par l'ubiquitine, et dirigé vers les protéasomes en vue de sa dégradation. Ces observations appuient l'opinion que dans des contextes physiologiques où la PTH (1-84) est présente, la plupart du récepteur est rapidement recyclé. Par opposition, dans des contextes pathologiques où la PTH (7-84) est élevée, le PTH1R est internalisé sans activation et est ciblé en vue de sa dégradation par un processus dépendant de l'ubiquitine entraînant la régulation négative du récepteur. En conclusion, la PTH (7-84) internalise le récepteur sans activation conjointe entraînant un taux moins élevé de PTH1R liés à la membrane disponibles par la stimulation de la PTH (1-84). Nous avons proposé que cet effet contribue à la résistance à l'hormone et à la régulation négative du PTH1R dans l'insuffisance rénale.

J Bone Miner Res 2004 : Sous presse

Présenté à la réunion annuelle de l'American Society for Bone & Mineral Research, Minneapolis, MN, septembre 2003

Réunions scientifiques à venir

16 au 19 juin 2004

86^e réunion annuelle de l'Endocrine Society

Nouvelle Orléans, Louisiane

Renseignements : Tél. : 301-941-0200

Fax : 301-941-0259

Courriel : endostaff@endo-society.org

1 au 5 octobre 2004

26^e réunion annuelle de l'American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR)

Seattle, Washington

Renseignements : Tél. : 202-367-1161

02-367-2161

Courriel : ASBMR@dc.sba.com

Site web : www.asbmr.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

© 2004 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SMEndocrinologie – Conférences scientifiques est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.