

Význam parathormonu, kalcitoninu a sclerostinu v regulaci kostní remodelace

V. ZIKÁN

III. interní klinika I. LF UK a VFN

SOUHRN

Zikán V.: Význam parathormonu, kalcitoninu a sclerostinu v regulaci kostní remodelace

Kostní remodelace probíhá po celý život, a zajišťuje tak mechanickou odolnost kosti i homeostázu minerálů. Osteocyty hrají zásadní úlohu při remodelaci kosti. Objev sclerostinu, produktu osteocytů, který inhibuje Wnt signalizaci osteoblastů a kostní novotvorbu, objasnil mnohé o komunikaci mezi kostními buňkami. Cílem tohoto přehledného článku je shrnout nové poznatky o sclerostinu a jeho regulaci kalcotropními hormony, parathormonem a kalcitoninem v procesu kostní remodelace.

Klíčová slova: kostní remodelace, kalcitonin, osteocyty, parathormon, sclerostin

SUMMARY

Zikán V.: The role of parathormone, calcitonin and sclerostin in the regulation of bone remodelling

Bone is continuously remodelled to maintain its strength and mineral homeostasis. Osteocytes play an essential role in bone remodelling. The discovery of sclerostin, an osteocyte-derived inhibitor of Wnt signalling and bone formation, has provided new insights into communication networks between bone cells. In this review, we look at what is known about calcitropic hormones, parathyroid hormone and calcitonin, and osteocyte-derived sclerostin in the regulation of bone remodelling.

Keywords: bone remodelling, calcitonin, osteocytes, parathormone, sclerostin

Osteologický bulletin 2010;15(2):48–50

Adresa: MUDr. Vít Zikán, PhD., III. interní klinika I. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2, e-mail: vit.zikan@vfn.cz

Došlo do redakce: 6. 4. 2010

Přijato k tisku: 14. 5. 2010

Úvod

Kostní remodelace zajišťuje adaptaci kosti na měnící se mechanickou zátěž, reparaci mikropoškození kosti a náhradu staré kosti za novou, mechanicky plnohodnotnou kost. V posledním desetiletí byla učiněna řada objevů, které zčásti objasnily velmi komplexní mechanismy neuroendokrinní, endokrinní, neurální a lokální regulace kostní remodelace [1,2,3]. Osteocyty, nejhodnější kostní buňky (tvoří více než 90 % všech kostních buněk), mají centrální význam v regulaci kostní remodelace [2]. Osteocyty komunikují jak mezi sebou navzájem, tak s osteoblasty a s kostními povrchovými buňkami pomocí sítě cytoplazmatických výběžků a mezibuněčných spojení (tzv. gap junctions), které umožňují transport molekul [4]. Osteocyty citlivě reagují na změny mechanické zátěže skeletu i na změny hormonálního prostředí. Osteocyty také zodpovídají za přesnou lokalizaci mikropoškození v kosti a následnou organizaci cíleného odstranění poškozené kosti. Zdravé osteocyty produkují řadu lokálních regulačních faktorů, jako např. transformující růstový faktor β (TGF β), který tlumí osteoklastogenezi a aktivitu zralých osteoklastů. Estrogeny stimulují produkci TGF β a tlumí apoptózu osteocytů. Nedostatek estrogenů nebo nadbytek glukokortikoidů naopak podporuje apoptózu osteocytů [5]. Zvýšený počet apoptotických osteocytů stimuluje osteoklastickou resorpci kosti. In vitro bylo zjištěno, že osteocyty mohou produkovat RANKL (receptor activator

of nuclear factor kappa B) a M-CSF (macrophage colony stimulating factor), které stimulují osteoklastogenezi [6]. Tento mechanismus aktivace osteoklastů a osteoklastogeneze by se mohl uplatňovat v případě reparace mikropoškození kosti [7]. Osteocyty se podílí také na regulaci kostní mineralizace a produkují mj. fibroblastový růstový faktor 23, který se významně podílí na regulaci fosfátové homeostázy [8]. Osteocyty jsou dále nejvýznamnějším zdrojem sclerostinu. Sclerostin je produkt Sost genu a v kosti významně potlačuje kostní novotvorbu, vazbou na Wnt koreceptory LRP5 a LRP6 (low density lipoprotein receptor related protein 5 a 6) a útlumem Wnt signalizace v osteoblastech [9,10]. Sclerostin pravděpodobně ovlivňuje i samotné osteocyty, jelikož ztráta funkce Sost genu brání jejich apoptóze. Mechanismy regulující produkci sclerostinu zatím nebyly zcela objasněny. V následujícím přehledu jsou shrnuty nové poznatky o regulačních vztazích mezi sclerostinem a kalcotropními peptidovými hormony parathormonem (PTH) a kalcitoninem.

PTH a sclerostin

PTH významně zasahuje do lokální regulace kostní remodelace [2] a potlačuje mj. také produkci sclerostinu osteocyty [11]. Předpokládá se, že snížení sekrece sclerostinu je signálem pro ukončení remodelačního cyklu v jednotlivých kostních remodelačních jednotkách [2]. Potlačení sekrece

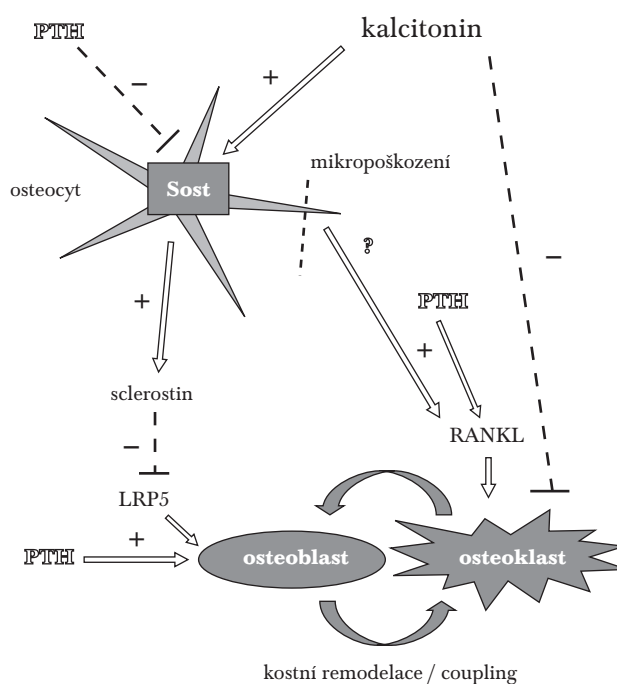
sclerostinu také přispívá k osteoanabolickému účinku PTH [10]. V letošním únorovém čísle časopisu JBMR, Kramarová a její spolupracovníci dokumentovali [3], že osteoanabolické působení PTH je oslabeno jak u transgenních myší s nadprodukcí sclerostinu, tak u myší s delecí *Sost* genu. Transgenní myši s nadprodukcí sclerostinu měly primárně menší objem kostní hmoty a sníženou aktivitu osteoblastů. Intermittentní podávání PTH (v dávkách dostatečných pro zvýšení objemu trabekulární kosti u zdravých myší) navodilo u těchto transgenních myší stimulaci osteoblastogeneze (a také zvětšení plochy resorbované osteoklasty), ale nedošlo ke zvýšení objemu trabekulární kosti. Zatím nebylo objasněno, proč nadprodukce sclerostinu zabránila nárůstu objemu trámčité kosti. U myší s delecí *Sost* genu byl podle očekávání zjištěn více než dvojnásobný objem trámčité kostní hmoty ve srovnání se zdravými zvířaty. Léčba PTH u mladých myší s delecí *Sost* genu vedla k nárůstu tloušťky trabekul a k vyšší rychlosti apozice kostního minerálu, ale nebyl zjištěn ani nárůst tloušťky kortikální kosti, ani nárůst resorpční plochy osteoklastů. Předpokládá se, že rozdílný účinek PTH na kortikální a trámčitou kost závisí na rozdílném mikroprostředí, a tedy rozdílné lokální regulaci obou typů kosti. Objasnění role sclerostinu a pravděpodobně i dalších lokálních faktorů v rozdílném působení PTH na trámčitou a kortikální kost vyžaduje další studie [12]. Nízká aktivita osteoklastů u myší s delecí *Sost* genu i při aktivované kostní novotvorbě, podporuje význam sclerostinu, resp. jeho inhibice při léčbě PTH, také pro osteoklastickou kostní resorpci. Mechanismy regulace kostní resorpce osteocyty vyžadují další objasnění [3,7]. Kromě PTH se na down-regulaci produkce sclerostinu a stimulaci kostní novotvorby mohou podílet i další lokální regulační faktory, např. PTHrP (peptid odvozený od PTH) nebo mechanická zátěž [13]. Je ale zřejmé, že osteoanabolické účinky PTH na kost jsou komplexní a nezávisí pouze na sclerostinu [14].

Kalcitonin a sclerostin

I když dosavadní práce zdůrazňují význam antiresorpčního působení CT, zejména v případě akutní kalciové zátěže [15], nebo v těch situacích, kdy jsou zvýšené nároky na kalcium, jako je růst, těhotenství a laktace [16], recentní genetické a experimentální studie svědčí o významu CT i v regulaci kostní novotvorby. Prvním překvapením byl nález zvýšené kostní novotvorby a vysoké kostní denzity u myší, u kterých byl odstraněn gen pro CT/ α CGRP (calcitonin gene-related peptide alpha) (*Calca*^{-/-}) [17]. Jelikož selektivní odstranění genu pro α CGRP (*CGRP*^{-/-}) vedlo k potlačení kostní novotvorby [18], je pravděpodobné, že za zvýšenou kostní novotvorbou u *Calca*^{-/-} myší je zodpovědná delece alely pro CT. Význam CT jako inhibitoru kostní novotvorby podpořilo dále zjištění, že také delece jedné alely kalcitoninového receptoru (*CTR*^{+/-}) má za následek fenotyp se zvýšenou kostní denzitou a zvýšenou kostní novotvorbou [19]. Podrobnější histomorfometrické analýzy kosti zjistily, že deficit CT nevede ke zvýšení počtu osteoblastů, ale zvyšuje se jejich aktivita. Jelikož *CTR* se nachází zejména na osteoklastech, byl inhibiční účinek CT na kostní novotvorbu do nedávna obtížně vysvětlitelný [20]. Novější techniky ale umožnily průkaz *CTR* také na osteocytech a s překvapením bylo zjištěno, že podání CT (lokálně i systémově) stimuluje

v osteocytech produkci sclerostinu [21]. Účinek CT na osteocyty je tedy opačný ve srovnání s PTH, který produkci sclerostinu v osteocytech naopak inhibuje (obr. 1). Gooi a spol. zjistili, že společná léčba PTH a CT, kdy byly oba hormony podávány současně, vedla u myší k významnému oslabení osteoanabolického účinku PTH na trabekulární kost [21]. Podobné výsledky získali také Kramarová a spolupracovníci u transgenních myší s nadprodukcí sclerostinu, které byly léčeny PTH [3]. Léčba PTH stimulovala u těchto myší diferenciaci osteoblastů, ale při nadprodukcí sclerostinu nevedla ke zvýšení objemu trabekulární kosti (podobně jako při stimulaci sclerostinu CT). I když molekulární mechanismus, kterým CT stimuluje v osteocytech tvorbu sclerostinu zatím nebyl objasněn, je zřejmé, že působení CT na osteocyty je velmi rychlé, jelikož inhibiční účinek CT na kostní novotvorbu byl vázán pouze na současné podávání CT s PTH. Pokud byl CT aplikován 5 hodin po nebo 1 hod před aplikací PTH nebyl již osteoanabolický účinek PTH oslaben [21]. Gooi a spol. pozorovali zvýšenou expresi sclerostinu v osteocytech již za 1,5 hod po podání CT [21]. Byť nelze vyloučit možnost, že účinek CT na osteoblasty je zprostředkovaný také osteoklasty, inhibiční faktor produkovaný osteoklasty zatím nebyl objeven. Potlačení kostní novotvorby CT bylo zjištěno u mladých myší, ale zdali se tento mechanismus uplatňuje také u starších myší, zatím nebylo zkoumáno [21]. S věkem se u myší s deficitem CT významněji zvyšuje kostní resorpce, což je v souladu s fyziologickými antiresorpčními účinky CT [22]. Je zřejmé, že

Obr. 1
Regulace produkce sclerostinu osteocyty kalcitotropními peptidovými hormony



Vysvětlivky: PTH – parathormon; Sost – gen kódující sclerostin; LRP5 – low density lipoprotein receptor-related protein 5; receptor pro sclerostin; RANKL – receptor activator of nuclear factor KB; $\Rightarrow$ stimulační účinek; $\dashv$ – inhibiční účinek

objasnění fyziologického významu CT pro kostní remodelaci vyžaduje pochopení mechanismů působení CT ve vztazích k dalším hormonům, neuropeptidům (CGRP) a lokálně působícím faktorům (např. sclerostinu). Byť relativně nízká dávka lososího CT inhibovala v experimentu u myší produkci sclerostinu, není zřejmé, zdali se v potlačení sekrece sclerostinu může uplatnit také endogenní CT a jeho sekretagoga např. kalcium. Rovněž zatím nebyl zkoumán vliv dalších peptidů odvozených od CT genu, např. CGRPα na osteocyty a produkci sclerostinu.

Závěr

Regulační mechanismy, které regulují sekreci sclerostinu, jsou intenzivně zkoumány. Prokazuje se, že nejen PTH, ale také CT může významně modulovat sekreci sclerostinu. Současná aplikace PTH a CT přitom významně oslabila osteoanabolické účinky PTH, pravděpodobně v důsledku stimulace sekrece sclerostinu CT. CT tedy může mít význam nejen v regulaci kostní resorpce, ale mohl by se uplatňovat i jako inhibitor kostní novotvorby, alespoň u mladých rostoucích myší. Zdali se v regulaci sekrece sclerostinu uplatňuje také endogenní CT a jeho sekretagoga (např. vápník) a zdali je tento mechanismus působení CT významný i u lidí, to vyžaduje další studie. Rozdíl v expresi sclerostinu osteocyty by mohly přispívat k výrazné heterogenitě odpovědi skeletu na léčbu PTH. Recentní genetické studie také prokazují asociace mezi polymorfismem Sost genu a zvýšeným rizikem zlomenin nebo nízkou kostní densitou [23]. Nové poznatky o regulaci exprese sclerostinu kalcitotropními hormony a poznání dalších regulačních faktorů jistě přispějí i k novým léčebným postupům. Slibné výsledky již přinesly první studie s využitím monoklonální protilátky proti sclerostinu [24].

Poděkování

Práce byla podpořena grantem NS 10564-3 IGA MZ ČR.

Literatura

- Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007;13:791–801.
- Henriksen K, Neutsky-Wulff AV, Bonewald LF, Karsdal MA. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone* 2009;44:1026–1033.
- Kramer I, Loots GG, Studer A, Keller H, Kneissel M. Parathyroid Hormone (PTH) Induced Bone Gain is Blunted in SOST Overexpressing and Deficient Mice. *J Bone Miner Res* 2010;25:178–189.
- Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int* 2010 [v tisku].
- Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *J Bone Miner Res* 2007;22:1492–1501.
- Zhao S, Zhang YK, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res* 2002;17:2068–2079.
- Kogianni G, Mann V, Noble BS. Apoptotic bodies convey activity capable of initiating osteoclastogenesis and localized bone destruction. *J Bone Miner Res* 2008;23:915–927.
- Fukumoto S. The role of bone in phosphate metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2009;310:63–70.
- van Bezooijen RL, ten Dijke P, Papapoulos SE, Lönkewijde CW. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:319–327.
- Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005;280:19883–19887.
- Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005;37:148–158.
- Jilka RL, O'Brien CA, Ali AA, Roberson PK, Weinstein RS, Manolagas SC. Intermittent PTH stimulates periosteal bone formation by actions on post-mitotic preosteoblasts. *Bone* 2009;44:275–286.
- Suva LJ. Sclerostin and the unloading of bone. *J Bone Miner Res* 2009;24:1649–1650.
- Iwaniec UT, Wronski TJ, Liu J, Rivera MF, Arzaga RR, Hansen G, Brommage R. PTH stimulates bone formation in mice deficient in Lrp5. *J Bone Miner Res* 2007;22:394–402.
- Blahoš J. Kalcitonin a fosfokalciový metabolismus, jeho fyziologický a klinický význam. Thomayerova sbírka, Avicenum, 1974; Praha.
- Woodrow JP, Sharpe CJ, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel RF, Kovacs CS. Calcitonin plays a critical role in regulating skeletal mineral metabolism during lactation. *Endocrinology* 2006;147:4010–4021.
- Hoff AO, Catala Lehnen P, Thomas PM, Priemel M, Rueger JM, Nasonkin I, Bradley A, Hughes MR, Ordonez N, Cote GJ, Amling M, Gagel RF. Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. *J Clin Invest* 2002;110:1849–1857.
- Schinke T, Liese S, Priemel M, Haberland M, Schilling AF, Catala-Lehnen P, Blicharski D, Rueger JM, Gagel RF, Emeson RB, Amling M. Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide. *J Bone Miner Res* 2004;19:2049–2056.
- Dacquin R, Davey RA, Laplace C, Levasseur R, Morris HA, Goldring SR, Gebremedhin S, Galsbolter DL, Zajac JD, Karsenty G. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol* 2004;164:509–514.
- Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, Amling M, Schinke T. The role of calcitonin and alpha-calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:210–217.
- Gooi JH, Pompolo S, Karsdal MA, Kulkarni NH, Kalajzic I, McAhren SH, Han B, Onyia JE, Ho PW, Gillespie MT, Walsh NC, Chia LY, Quinn JM, Martin TJ, Sims NA. Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. *Bone* 2010; [v tisku].
- Huebner AK, Schinke T, Priemel M, Schilling S, Schilling AF, Emeson RB, Rueger JM, Amling M. Calcitonin deficiency in mice progressively results in high bone turnover. *J Bone Miner Res* 2006;21:1924–1934.
- Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, Styrkarsdóttir U, Estrada K, Halldórsson BV, Hsu YH, Zillikens MC, Wilson SG, Mullin BH, Amin N, Aulchenko YS, Cupples LA, Deloukas P, Demissie S, Hofman A, Kong A, Karasik D, van Meurs JB, Oostra BA, Pols HA, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Soranzo N, Williams FM, Zhou Y, Ralston SH, Thorleifsson G, van Duijn CM, Kiel DP, Stefansson K, Uitterlinden AG, Ioannidis JP, Spector TD; Genetic Factors for Osteoporosis Consortium. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med* 2009;151:528–537.
- Chan A, van Bezooijen RL, Lönkewijde CW. A new paradigm in the treatment of osteoporosis: Wnt pathway proteins and their antagonists. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:293–298.