

Calcitonin

► Definition.

Durch Aktivierung eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors **hemmt** Calcitonin die **Osteoklastentätigkeit**.

Fehlen oder Überdosierung von Calcitonin haben keine schwerwiegenden Folgen.

► Klinik.

Calciferole

► Synonym.

► Definition.

Am wichtigsten sind **Cholecalciferol** und **Ergocalciferol**. Ihre **aktiven Formen** tragen **OH-Gruppen an C-1 und C-25**.

Biosynthese

Cholecalciferol (Abb. D-3.44 a) kann im Körper aus **7-Dehydrocholesterin** synthetisiert werden (Abb. D-3.44 b), wenn die Haut ausreichend **UV-Licht**-exponiert wird.

Ergocalciferol (Abb. D-3.44 a) leitet sich von dem pflanzlichen Steroid Ergosterol ab.

► Merke.

25-Hydroxycholecalciferol wird an das **Vitamin-D-Bindeprotein** gebunden **zur Niere transportiert** und dort durch **rezeptorvermittelte Endozytose** aufgenommen. Dann wird es durch eine **1 α -Hydroxylase** an Position 1 hydroxyliert.

Calcitonin

► Definition.

Calcitonin, ein Peptidhormon aus 34 Aminosäuren, wird in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse gebildet und ist der Gegenspieler des Parathormons, senkt also die Plasmacalciumkonzentration. Die Calcitonin-Ausschüttung wird durch die Aktivierung des Ca-Sensorproteins (s. o.) gefördert.

Wirkungen: Sie werden durch G_s- oder G_q-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt.

- Calcitonin **hemmt** die **Osteoklastenaktivität** innerhalb weniger Minuten.
- Hohe Calcitonindosen stimulieren die Ca²⁺-Ausscheidung in der Niere, physiologische Konzentrationen hingegen hemmen sie.

Die physiologische Bedeutung des Calcitonins beim Menschen ist vermutlich nicht allzu hoch, da sowohl bei Fehlen des Hormons nach Entfernen der Schilddrüse als auch bei Verabreichung hoher Dosen keine allzu schwerwiegenden Folgen für den Ca²⁺-Haushalt auftreten. Einige Befunde sprechen dafür, dass hohe extrazelluläre Ca²⁺-Spiegel direkt, über Aktivierung des Ca-Sensorproteins, die Calciumausscheidung über die Niere fördern können.

► Klinik.

Therapeutisch wird Calcitonin zur Behandlung von Hyperkalzämien eingesetzt.

Calciferole

► Synonym. Vitamin D.

► Definition.

Calciferole sind für die Versorgung des Körpers mit Ca²⁺ zuständige Steroide. Sie steigern die Plasmacalciumkonzentration durch verstärkte Rückresorption von Ca²⁺ in der Niere, Ca²⁺-Resorption aus dem Darm und fördern den Einbau von Ca²⁺ in den Knochen.

Die beiden **wichtigsten Vertreter** sind **Cholecalciferol** (Vitamin D₃) und **Ergocalciferol** (Vitamin D₂). Die biologisch aktive Form dieser Moleküle sind **1,25-Dihydroxycholecalciferol** (Calcitriol) und **1,25-Dihydroxyergocalciferol**.

Biosynthese

Cholecalciferol (Abb. D-3.44 a) kann im Körper aus **7-Dehydrocholesterin**, dem letzten Zwischenprodukt der Cholesterinbiosynthese, synthetisiert werden (Abb. D-3.44 b): Während es in den Gefäßen der Haut zirkuliert, spaltet **UV-Licht** das Steroidgerüst zwischen C-9 und C-10. Durch spontane Isomerisierung entsteht Cholecalciferol.

Ergocalciferol (Abb. D-3.44 a) hingegen leitet sich von dem pflanzlichen Steroid Ergosterol ab, das in unserem Organismus nicht vorkommt.

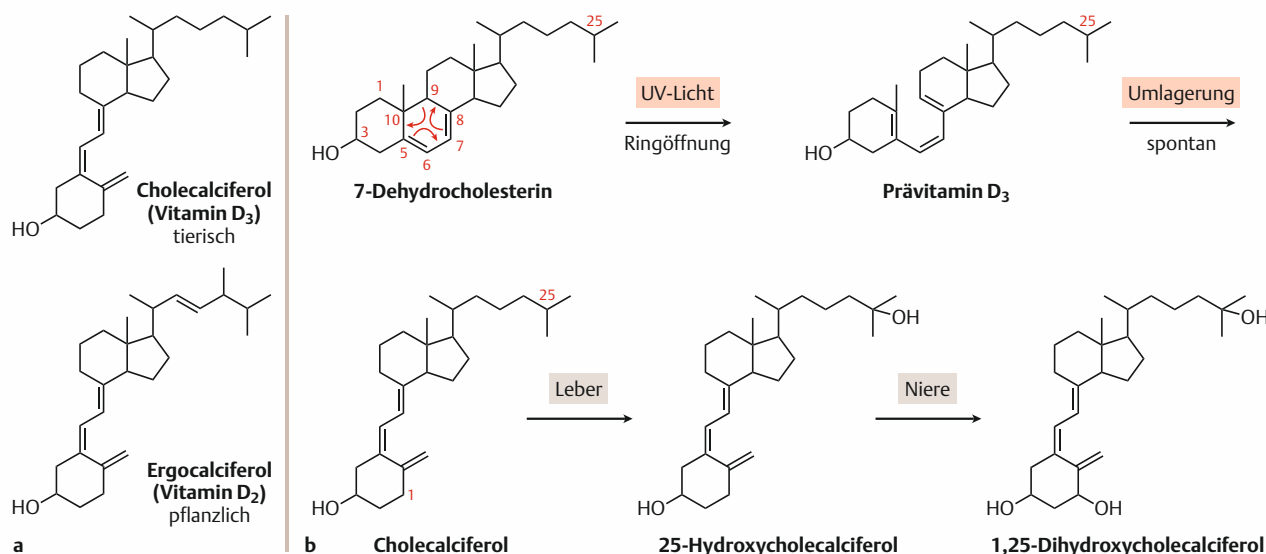
► Merke.

Beide Calciferole unterliegen dem gleichen **Aktivierungsprozess**: In der **Leber** erfolgt eine **Hydroxylierung an C-25**, in der **Niere** schließt sich eine **Hydroxylierung an C-1** an (Abb. D-3.44 b).

Es gibt wenig Evidenz, dass sich 1,25-Dihydroxycholecalciferol und 1,25-Dihydroxyergocalciferol in ihrer Wirkung unterscheiden. Da aber die meisten Daten für 1,25-Dihydroxycholecalciferol vorliegen, ist im Folgenden nur dieses genannt.

Der **Transport** des 25-Hydroxycholecalciferols von der **Leber zur Niere** wird durch Bindung an das **Vitamin-D-Bindeprotein** (DBP) erleichtert. Der Protein-25-Hydroxycholecalciferol-Komplex bindet an einen Rezeptor aus der LDL-Rezeptorfamilie, der in der **Niere** in besonders hoher Konzentration vorkommt, und wird durch **Endozytose** aufgenommen. Intrazellulär wird das 25-Hydroxycholecalciferol wieder freigesetzt und durch eine **1 α -Hydroxylase** an Position 1 hydroxyliert. Die Verlagerung des letzten Aktivierungsschritts zur Niere ist sinnvoll, da die Niere auch ein Target der Calciferolwirkung darstellt.

D-3.44 Calciferole



a Struktur von Cholecalciferol und Ergocalciferol.

b Biosynthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol.

Regulation der Biosynthese

Stimulierend wirken:

- **Parathormon** (indem es die Transkription der 1α -Hydroxylase steigert)
- **Calcium- oder Phosphatmangel**

Hemmend wirken:

- **1,25-Dihydroxycholecalciferol** (indem es die Transkription der 1α -Hydroxylase und damit seine eigene Synthese in einer negativen Rückkopplung hemmt)
- **FGF23** (das ebenfalls die Transkription der 1α -Hydroxylase hemmt)

Molekulare und zelluläre Wirkungen

Der Rezeptor für 1,25-Dihydroxycholecalciferol (VDR) ist ein ligandenabhängiger Transkriptionsfaktor (s. S. 553).

Die Transkription Calciferol-abhängiger Gene wird meist aktiviert. Da Transkription und Translation einige Zeit benötigen, treten die genregulierten Effekte mit **Verzögerung** auf.

Daneben treten **schnelle Wirkungen** wie Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und Stimulation von Transportprozessen im Dünndarm auf, sodass weitere Signaltransduktionsprozesse existieren müssen, die aber noch nicht gut charakterisiert sind.

► **Merke.** Die wichtigste Wirkung von Calcitriol ist die Erhöhung der Plasmacalciumkonzentration. Die Hauptziele der Calcitriolwirkungen sind Niere, Darm und Knochen.

Niere: Calcitriol steigert die **Reabsorption von Ca^{2+}** (dicker Teil der Henle-Schleife, distaler Tubulus) und von **Phosphat** (proximaler Tubulus). Seine Wirkung ist an die **Anwesenheit von Parathormon** gebunden: Zwar stimuliert Calcitriol die **Biosynthese** von Proteinen, die für den Calciumtransport wichtig sind, um aber die Reabsorption signifikant zu steigern, muss die **Aktivität** der Transportproteine durch PTH erhöht werden.

Darm: Calcitriol steigert die **Resorption von Ca^{2+} und Phosphat**. Es induziert Ca^{2+} -Kanäle und Ca^{2+} -ATPasen sowie Calbindin (ein intrazelluläres Ca^{2+} -Transportprotein, das auch in der Niere vorkommt). Für die Steigerung der Phosphatresorption ist u. a. die verstärkte Expression des Na^+ -Phosphat-Cotransporters verantwortlich.

Regulation der Biosynthese

Stimulierend wirken Parathormon, Phosphat- und Ca^{2+} -Mangel.

Hemmend wirken 1,25-Dihydroxycholecalciferol und FGF23 durch Inhibition der 1α -Hydroxylase.

Molekulare und zelluläre Wirkungen

Der Rezeptor für 1,25-Dihydroxycholecalciferol (VDR) ist ein ligandenabhängiger Transkriptionsfaktor → genregulierte, **langsame** Effekte.

Zusätzlich treten **schnelle Effekte** auf (z. B. Zunahme der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration).

► **Merke.**

In der Niere steigert Calcitriol die **Reabsorption von Ca^{2+} und Phosphat**. Diese Wirkung ist an die **Anwesenheit von Parathormon** gebunden.

Im Darm steigert Calcitriol die **Resorption von Ca^{2+} und Phosphat**.

Calcitriol fördert die **Knochenbildung** vor allem durch **Erhöhung des Ca^{2+} -Angebots** (indirekte Wirkung).

Direkte Calcitriolwirkungen am Knochen sind die

- Expression von Proteinen des **Knochenaufbaus und -umbaus** in Osteoblasten,
- Stimulation der Osteoklasten-Differenzierung. Diese ist nur in Gegenwart von Osteoblasten möglich.

Direkte und indirekte Effekte zusammen bewirken **Knochenwachstum** (Kind, Jugend) oder **Homöostase** (beim Erwachsenen) bei gleichzeitigem Umbau zur Anpassung an maximale Belastbarkeit.

► Klinik.

► Exkurs.

FGF 23

► Definition.

FGF23 wird bei hohen Phosphatspiegeln in Osteoblasten und Osteozyten gebildet. Weitere Stimuli sind Ca^{2+} und **1,25-(OH) $_2$ -Vitamin D**.

FGF23 steigert die **Phosphatausscheidung der Niere**. Es hemmt die Bildung von 1,25-(OH) $_2$ -Vitamin D und von Parathormon.



Knochen: Calcitriol fördert die **Synthese der Knochenmatrix** und die **Knochenmineralisation**. Die Förderung der Knochenmineralisation ist vor allem eine *indirekte* Wirkung, die vorwiegend auf die Erhöhung des Ca^{2+} -Angebots zurückzuführen ist. Calcitriol besitzt aber auch *direkte* Wirkungen am Knochen, denn sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten besitzen Rezeptoren für das Hormon.

- In Osteoblasten stimuliert es die Synthese von Proteinen, die
 - für den **Knochenaufbau** wichtig sind (z. B. Ca^{2+} -bindende Proteine),
 - für **Umbauprozesse** verantwortlich sind (z. B. Matrix-Metallo-Proteinasen).
- Calcitriol stimuliert die **Differenzierung von Osteoklasten** aus Vorläuferzellen. Dies ist nur in **Gegenwart von Osteoblasten** möglich. Denn diese exprimieren auf ihrer Oberfläche ein Protein (RANKL genannt), das den zugehörigen Rezeptor (RANK) auf den Osteoklasten-Vorläuferzellen aktiviert, ein für die Differenzierung absolut erforderlicher Prozess. Hierdurch kann Knochenabbau nur in Gegenwart von Knochen aufbauenden Zellen erfolgen, was für die Homöostase wichtig ist.

Direkte und indirekte Effekte zusammen bewirken **Knochenwachstum** (Kind, Jugend) oder **Homöostase** (beim Erwachsenen) bei gleichzeitigem Umbau zur Anpassung an maximale Belastbarkeit.

► Klinik.

Vitamin D (Cholecalciferol)-Mangel ist die Ursache der **Rachitis** („Knochenerweichung“). Der Körper kann nicht genug Calcium aufnehmen, die Mineralisierung ist gestört (s. a. S. 278).

Zufuhr von **zu hohen Dosen**, die praktisch nur durch Einnahme von Vitamin-D-Präparaten erreicht werden kann, führt zur **Hyperkalzämie** und **Hyperkalzurie**. Es können Kalkablagerungen in den Gefäßen und Nieren mit Nierenversagen resultieren. Außerdem wird durch übermäßige Aktivierung der Osteoklasten die Knochenbildung gestört.

► Exkurs.

Weitere Funktionen von Vitamin D

Neben seiner Rolle im Calciumhaushalt sind inzwischen noch weitere Funktionen von Vitamin D bekannt. Die Rezeptoren kommen in zahlreichen Organen vor, darunter in aktivierten Makrophagen und Lymphozyten. Vitamin D beeinflusst Immunreaktionen, z. B. scheint Vitamin-D-Mangel das Auftreten von Tuberkulose zu fördern. Es beeinflusst auch die Zellproliferation und -differenzierung und hat daher Interesse geweckt hinsichtlich der Tumörprävention und -therapie. Allerdings sind für diese Funktionen höhere Dosen ($> 30 \text{ ng/ml}$) als für die Regulation des Ca-Haushalts ($> 10 \text{ ng/ml}$) erforderlich.

FGF 23

► Definition.

FGF23 ist ein Mitglied der FGF-Familie von Wachstumsfaktoren (s. S. 646). Es wird aber im Gegensatz zu den meisten FGF-Varianten endokrin aus dem Knochen sezerniert. Seine Hauptaufgabe ist die **Steigerung der Phosphatausscheidung**.

FGF23 wirkt vor allem an der Niere: Die **Phosphatausscheidung wird gesteigert** (Hemmung der Bildung des Na^+ - P_i -Cotransporters), und die Hydroxylierung von 25-(OH)-Vitamin D zu **1,25-(OH) $_2$ -Vitamin D** wird **gehemmt**. An der Nebenschilddrüse wird die Parathormonausschüttung gehemmt.

FGF23 wird hauptsächlich in **Osteoblasten** und **Osteozyten** synthetisiert. Synthese und Freisetzung werden durch hohe Konzentrationen an **Phosphat** gefördert. Weitere Stimuli sind erhöhte **Ca^{2+} -Spiegel** und **1,25-(OH) $_2$ -Vitamin D**. FGF23 bindet an mehrere FGF-Rezeptoren (Rezeptortyrosinkinasen), es benötigt als essenziellen Cofaktor das Transmembranprotein Klotho.