

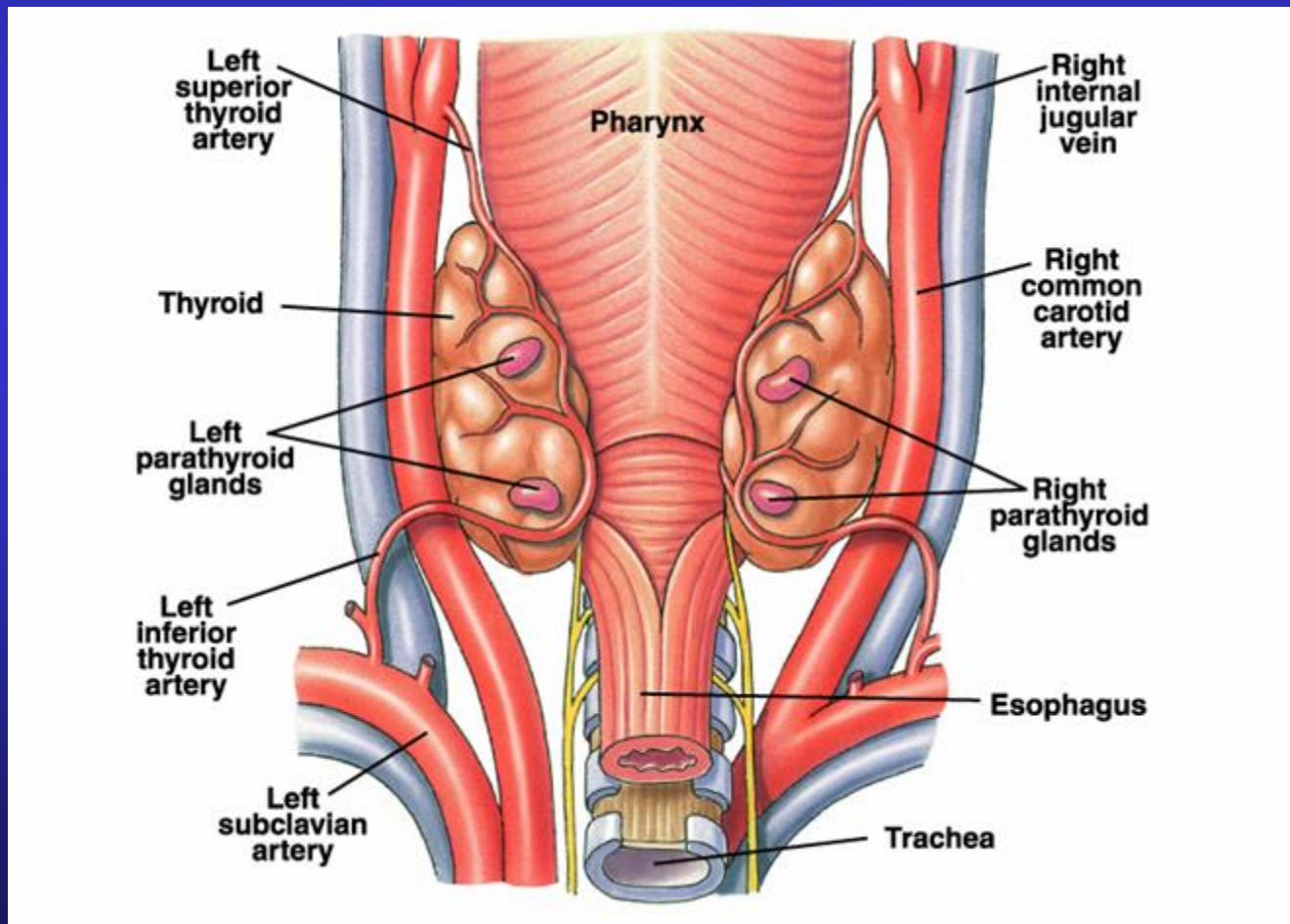
L'ormone Paratiroideo PTH

Ormone proteico (84 aa)

Prodotto dalle paratiroidi

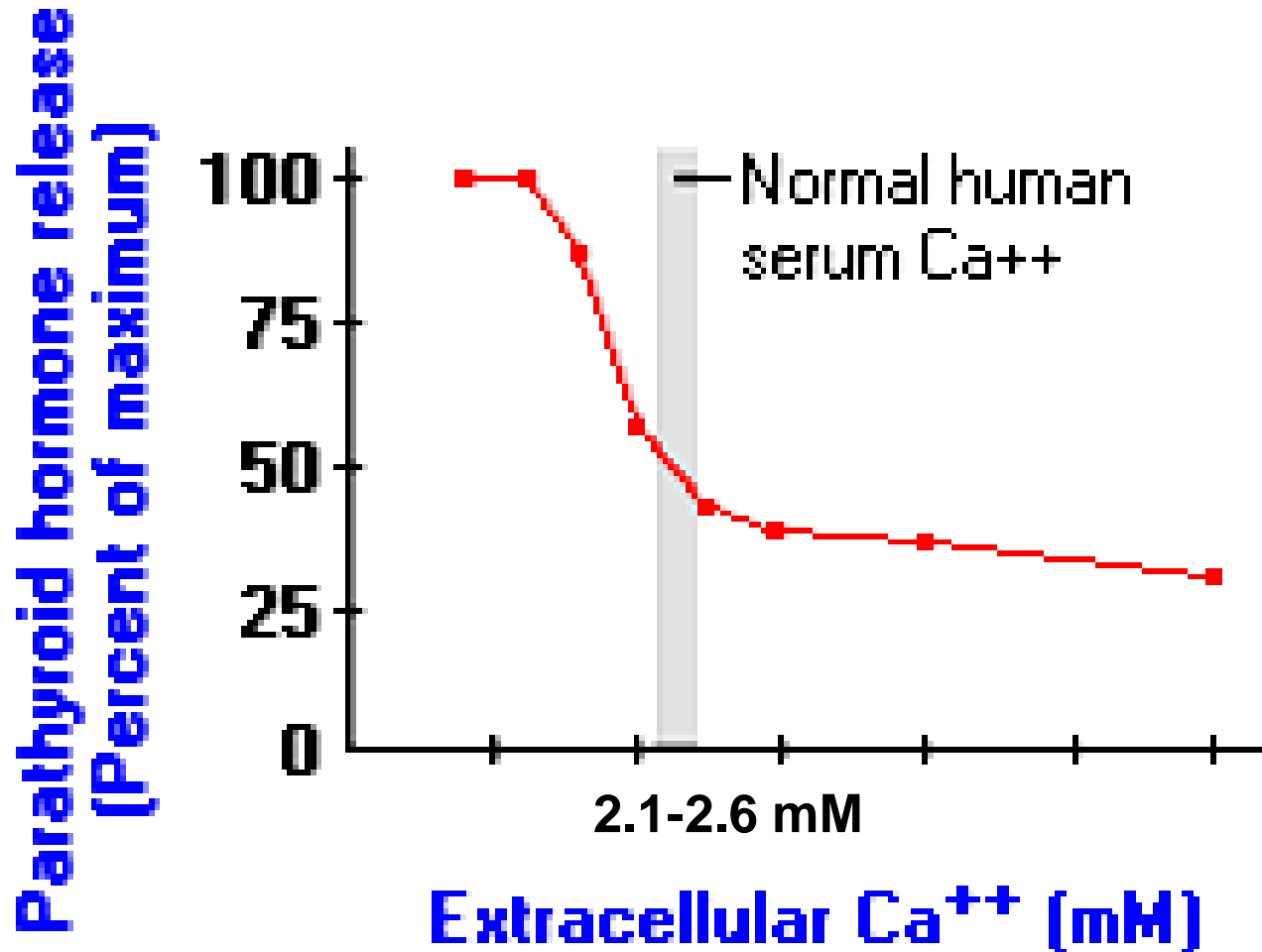
Circola in forma libera nel plasma

Approssimativamente 30 pg/ml o 3×10^{-12} M



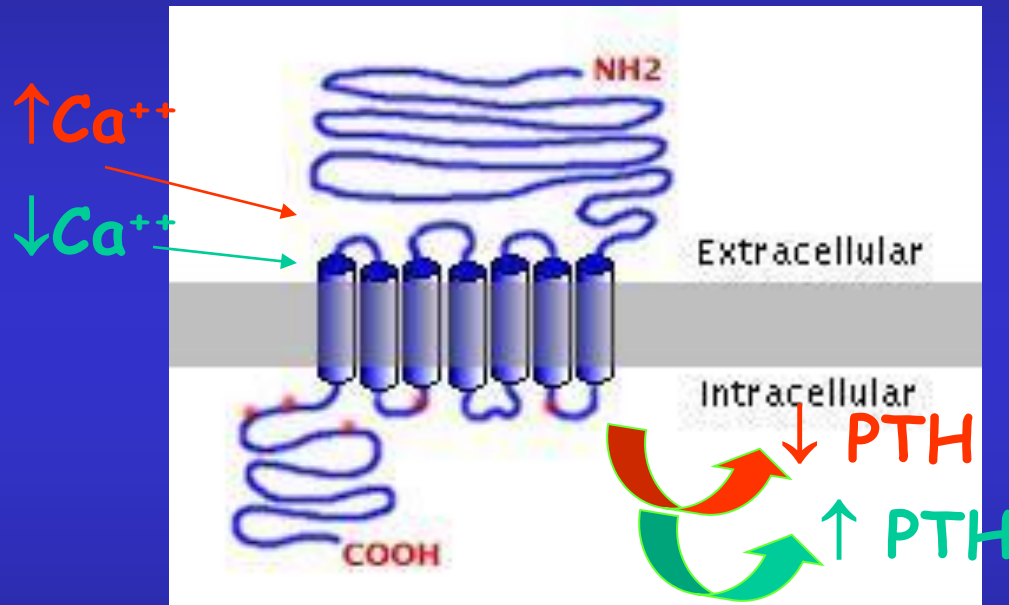
Il Recettore del CALCIO extracellulare

Il sensore (recettore) del Ca^{2+} delle paratiroidi



CaR (3q13.3-21)

E' un recettore accoppiato a proteine G. La sua stimolazione da parte del Ca^{++} porta ad attivazione PLC ed inibizione adenilato ciclasi, con riduzione della secrezione di PTH.



Si trova espresso in molti tipi cellulari, incluse le paratiroidi, la tiroide (cellule C) ed il rene

Sono state descritte anche **mutazioni attivanti**, che determinano **ipocalcemia ipercalciurica (AD)**

Trasduzione del Recettore del CALCIO extracellulare

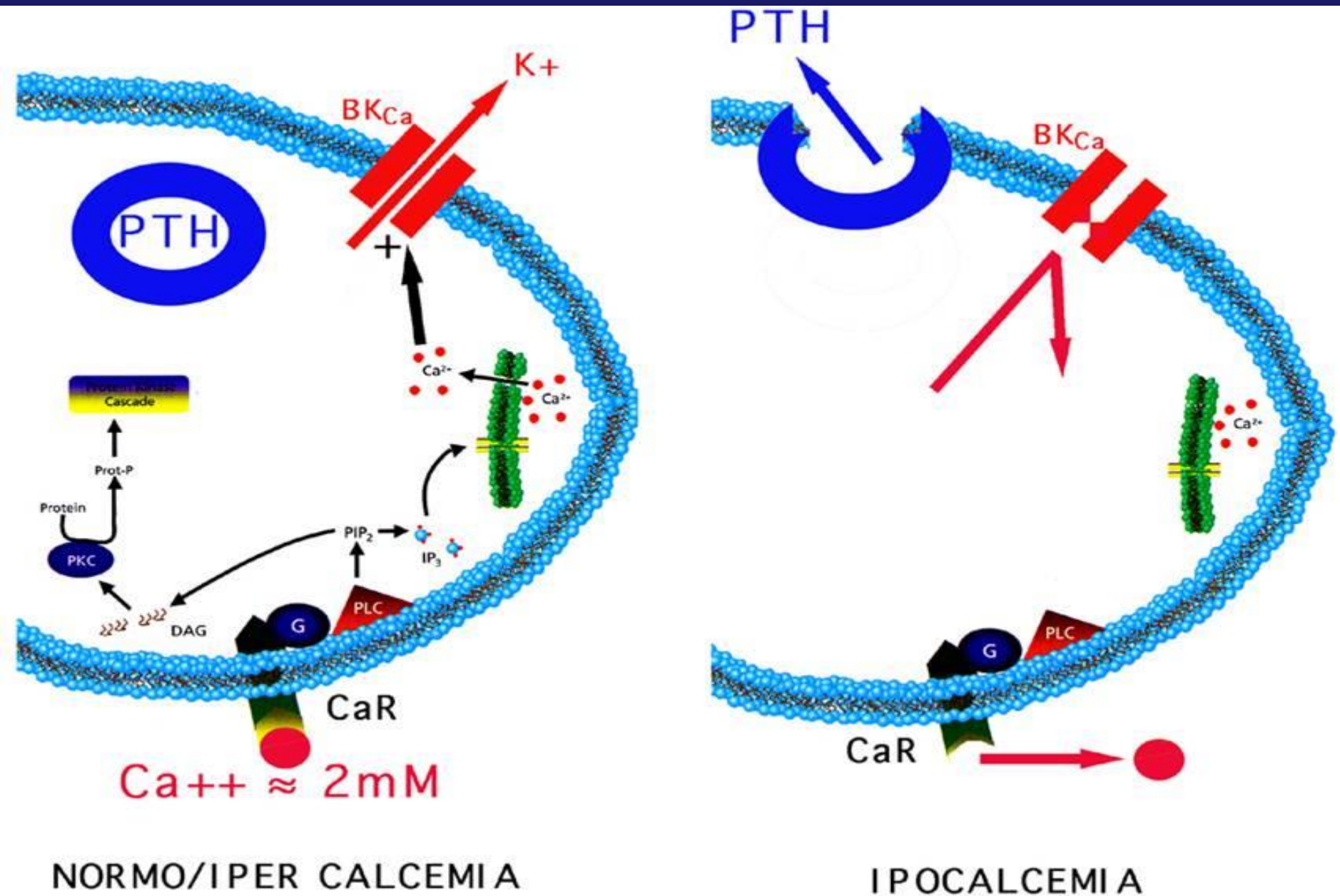
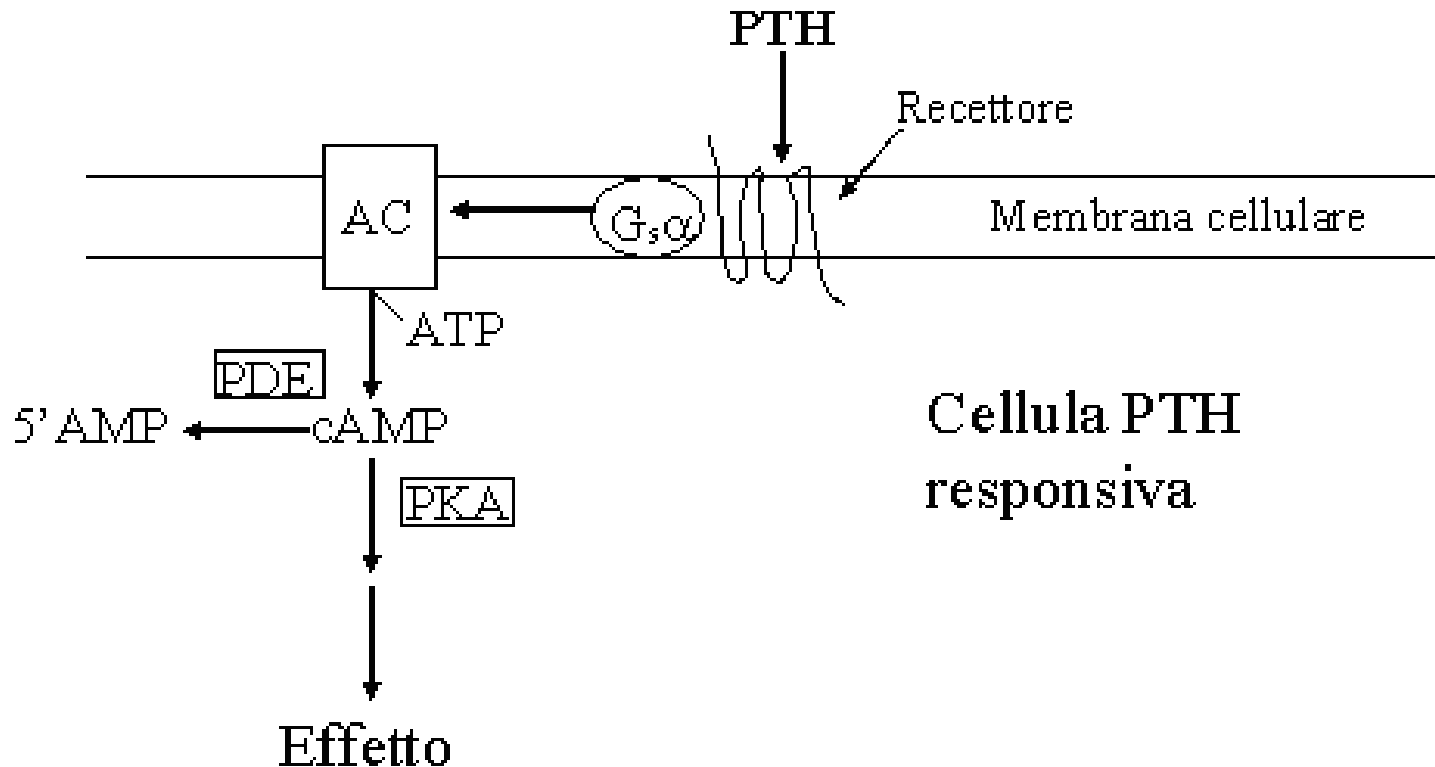


Fig.1 : Meccanismo di azione del PTH

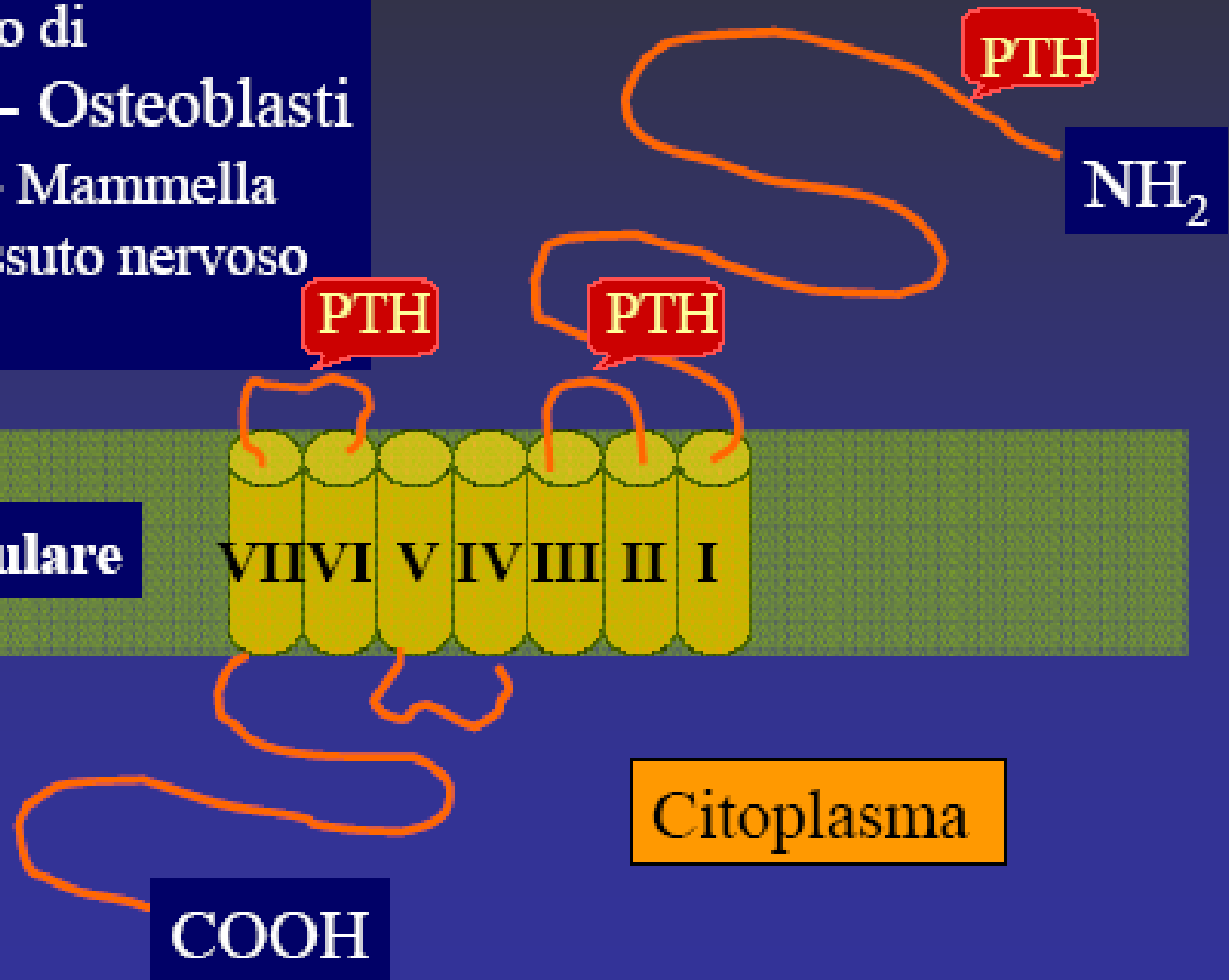


Il paratormone attiva recettori accoppiati a proteine G trimere stimolando la produzione di cAMP e facilitando la mobilizzazione di Ca dalle ossa, l'escrezione urinaria di fosfati e l'attivazione della vitamina D

Il recettore tipo 1 del PTH

Espresso a livello di
Cellule renali - Osteoblasti
Cute - Placenta - Mammella
Cartilagine - Tessuto nervoso
Muscolo liscio

Membrana cellulare



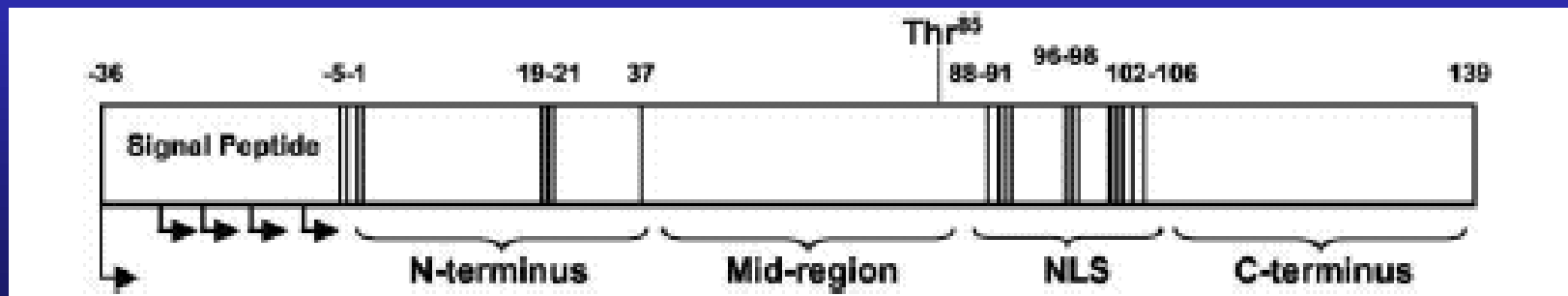
PTHrP Parathyroid hormone related peptide

E' una proteina inizialmente identificata come prodotto di secrezione di alcune neoplasie

E' sintetizzata e secreta però anche da cellule non neoplastiche

La porzione NH₂-terminale è simile a quella del PTH e determina simili effetti biologici, mentre il resto della molecola possiede altre funzioni (es. **regolazione proliferazione cellulare/apoptosi**)

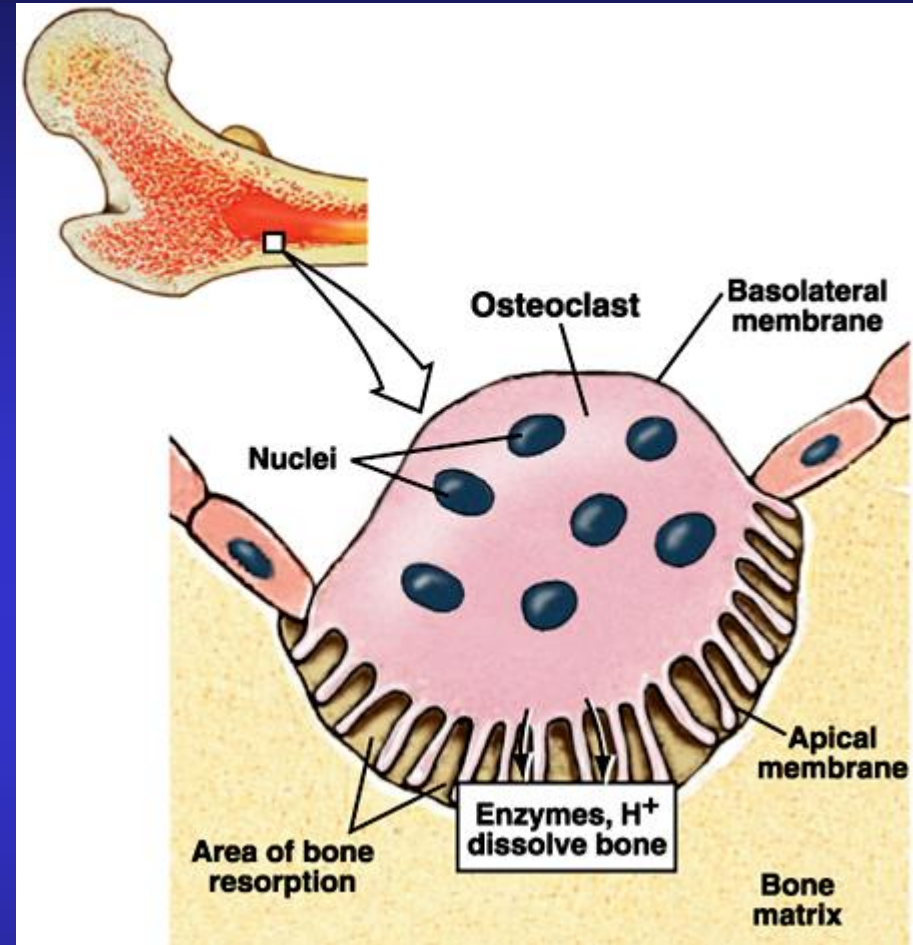
Stimola l'attività degli osteoclasti incrementando la calcemia come manifestazione metabolica della neoplasia



Dinamica ossea

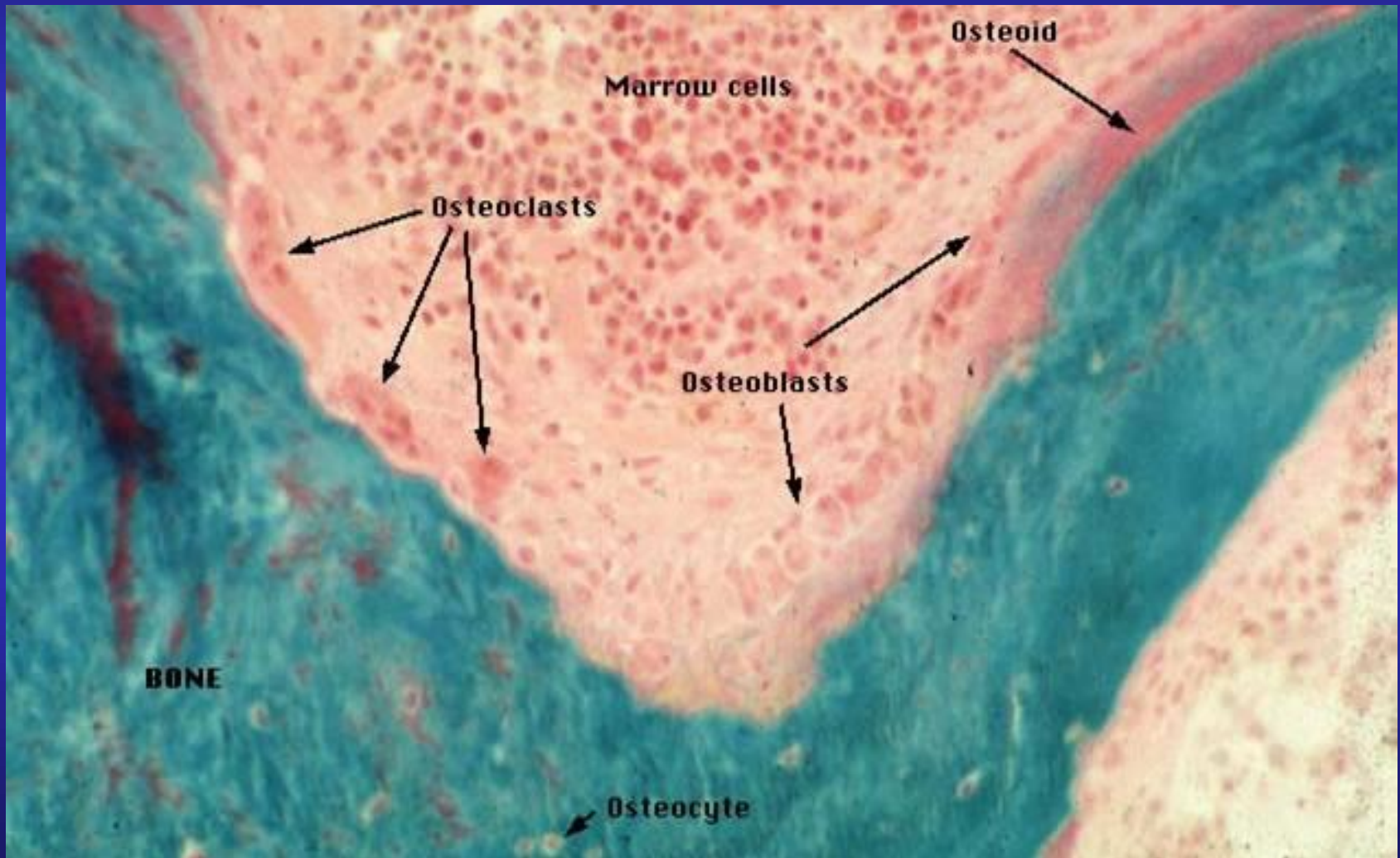
L'osso è un organo complesso con cellule deputate a un continuo processo di rimodellamento nel quale l'osso mineralizzato è riassorbito dagli osteoclasti (liberando calcio e fosfato) ed è formato dagli osteoblasti (depositando calcio e fosfato)

- gli osteoblasti depongono l'osso
- gli osteoclasti riassorbono l'osso
- gli osteociti ricoprono le superfici dell'osso non in crescita
- i processi di modellamento avvengono sulle superfici ossee
- Il modellamento è controllato da ormoni, fattori di crescita, citochine
- il modellamento osseo è regolato per compensare i cambiamenti di carico

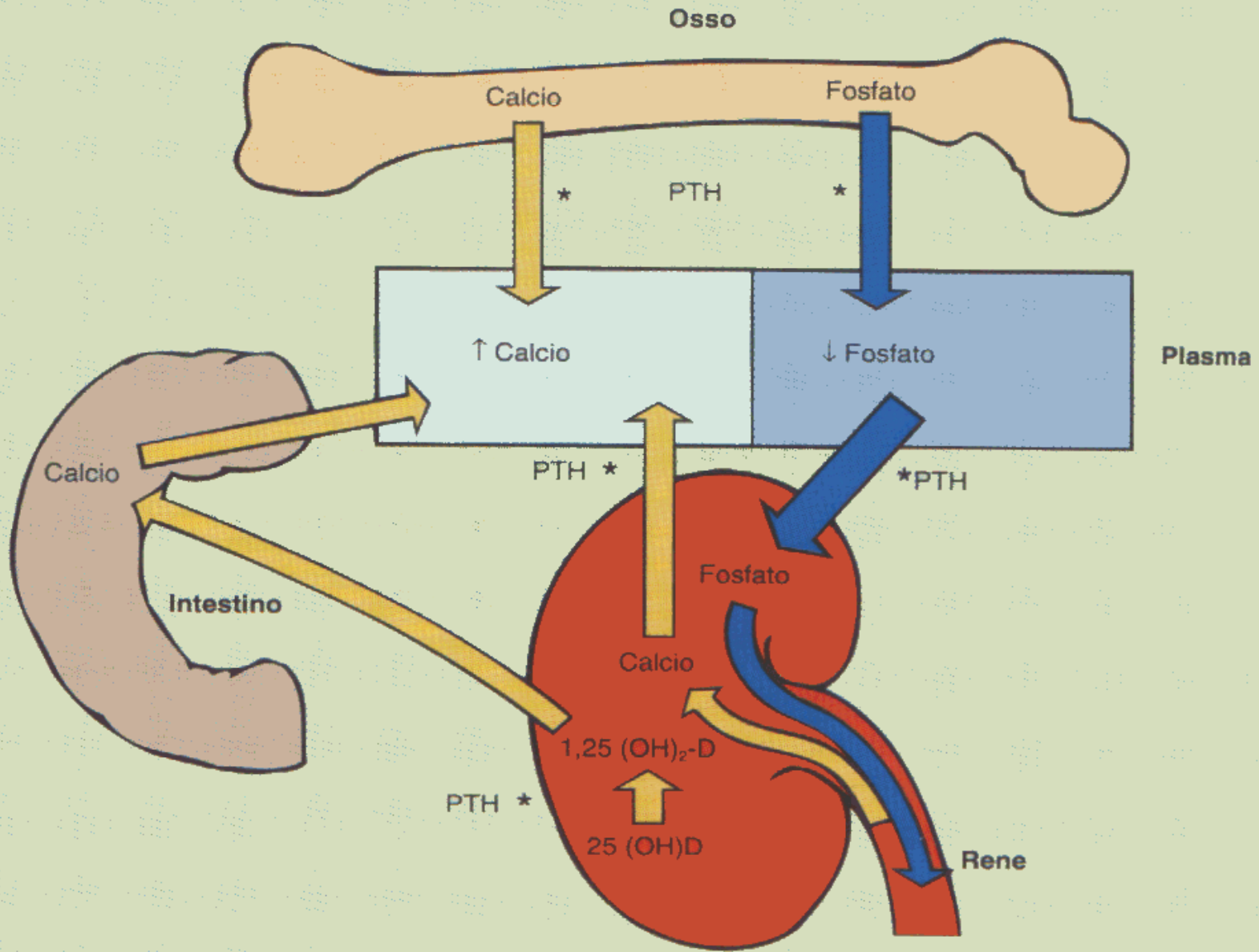


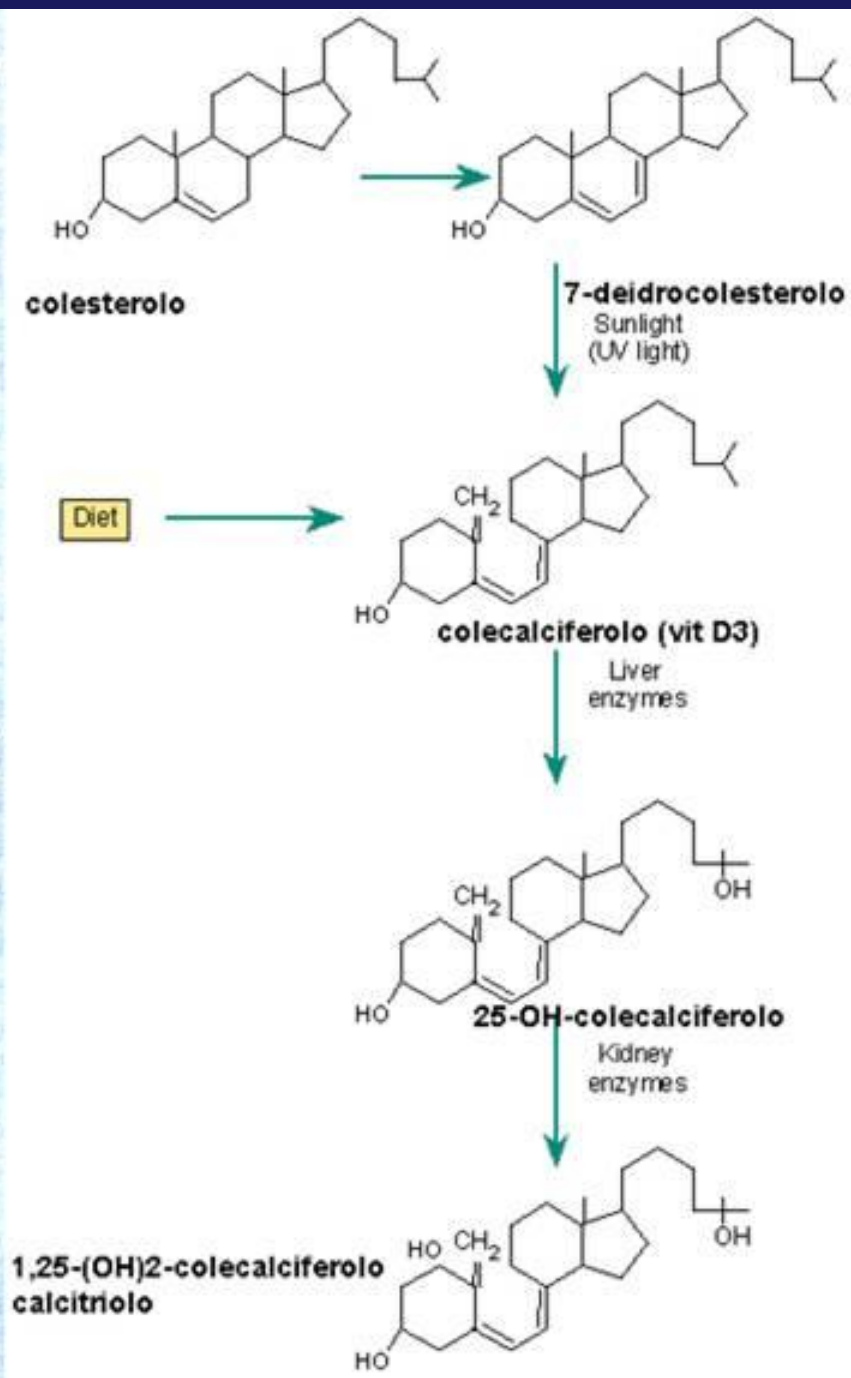
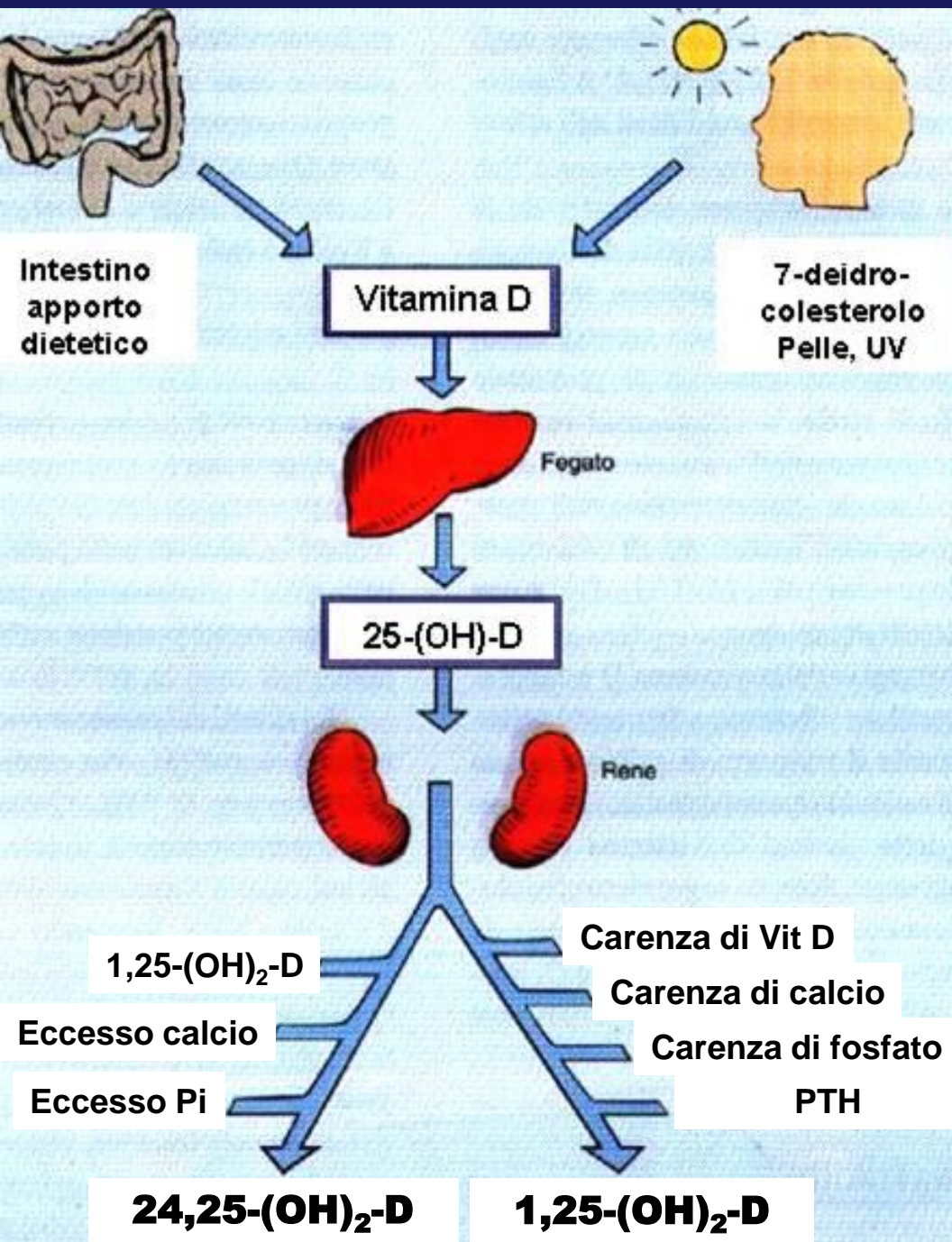
Formazione dell'osso: **OSTEOBLASTI** sintetizzano e depositano collagene
Le fibre di collagene si allineano in maniera regolare, producendo una matrice organica (**OSTEOIDE**), all'interno della quale vengono depositati, sotto forma di masse amorfe, calcio e fosfato.

La successiva lenta aggiunta di idrossido e bicarbonato alla fase minerale dà luogo alla formazione di cristalli di **idrossiapatite**



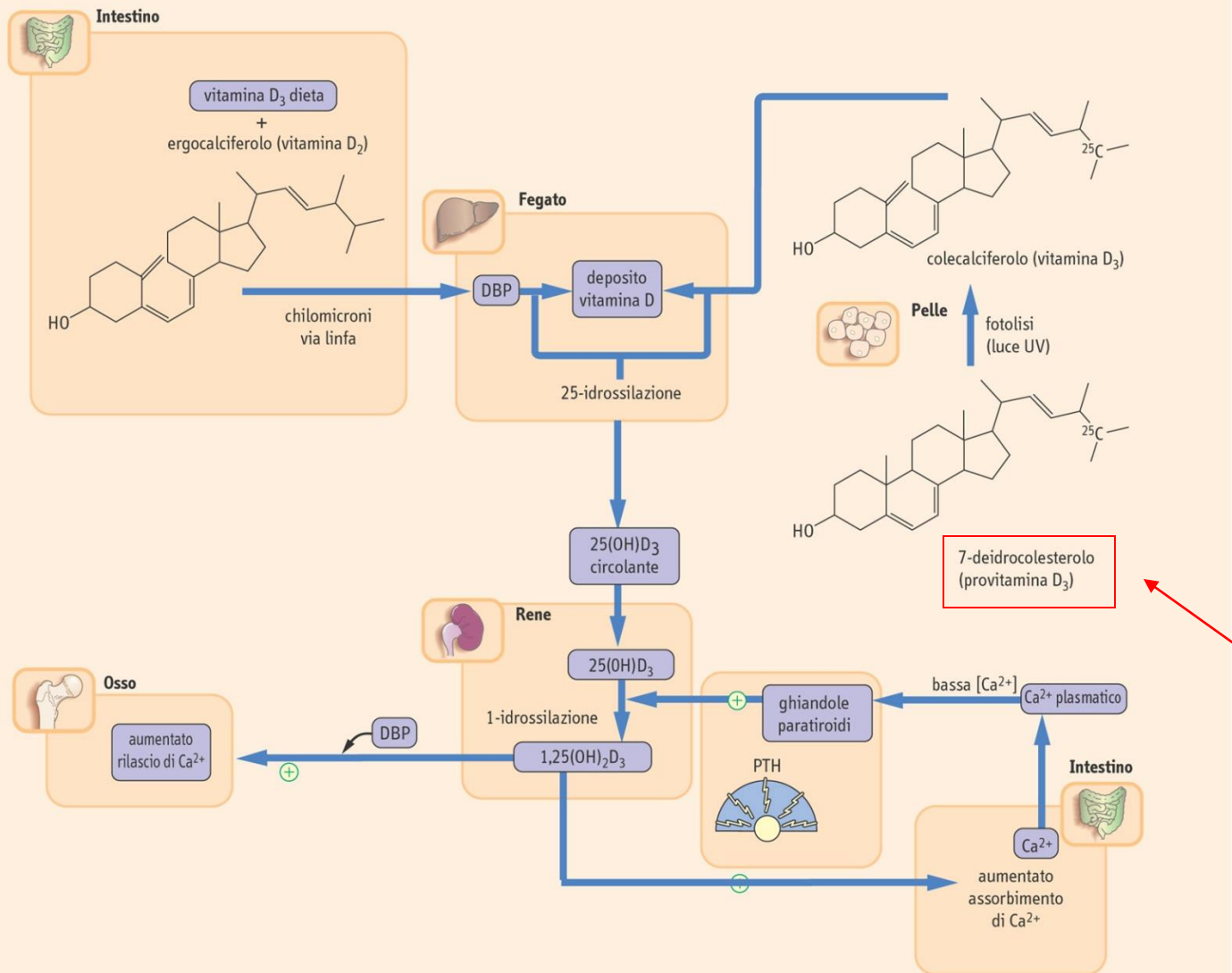
Azioni del PTH





Vitamina D

Struttura, funzione e metabolismo della vitamina D



Poiché l'uomo è in grado di produrre la vitamina D₃ a partire dal 7-deidrocolesterolo attraverso l'azione della luce del sole sulla pelle
la vitamina D non è affatto una vitamina.
Il suo meccanismo d'azione la rende un proormone.

1,25 diidrossi- D₃ =

- nell'intestino induce la sintesi di mRNA per la proteina legante il calcio
- nell'osso aumenta l'attività degli osteoclasti che liberano idrossiapatite
- nel rene stimola il riassorbimento del calcio

Carenza di vitamina D



alterazione della struttura ossea (rachitismo, osteomalacia)

OMEOSTASI DEL CALCIO

coordinazione tra:

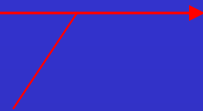
assorbimento del calcio
nell'intestino

deposizione del calcio
nelle ossa

escrezione del calcio
attraverso i reni



[calcio] nel siero



sintesi di 1,25 diidrossi- D_3

Ormone paratiroideo (PTH)

VDR, il recettore dell'1,25-(OH)₂-D

È un recettore nucleare che funziona con RXR

Geni bersaglio

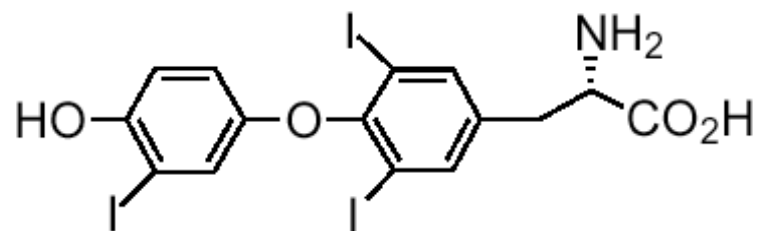
Gene:

- Recettore della vitamina D
- Proteine leganti il calcio
- Pompa del calcio
- Osteocalcina
- Fosfatasi alcalina
- 24-idrossilasi
- Ormone paratiroideo
- 1-idrossilasi
- Collagene
- Interleuchina-1
- Inteferone- γ

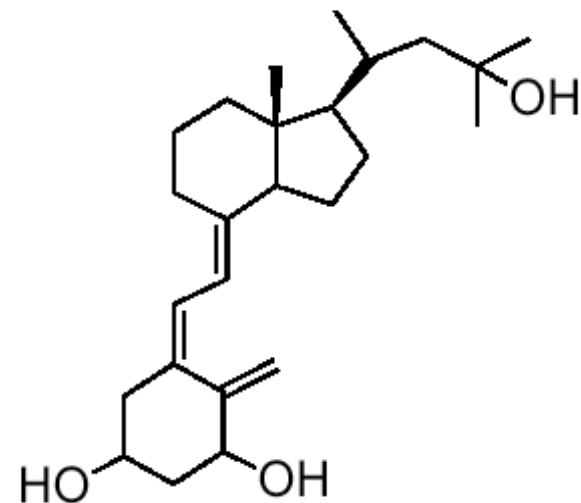
Trascrizione:

Aumentata
Aumentata
Aumentata
Aumentata
Aumentata
Aumentata
Diminuita
Diminuita
Diminuita
Diminuita
Diminuita

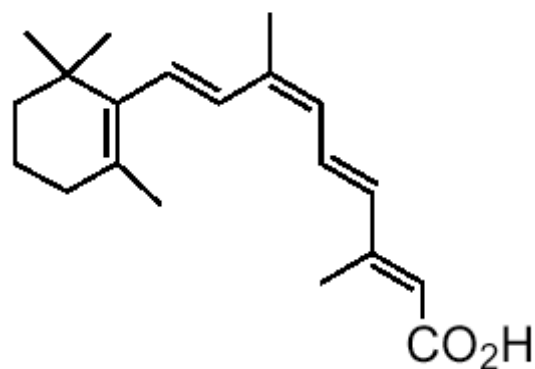
I ligandi dei Recettori Nucleari funzionanti con RXR



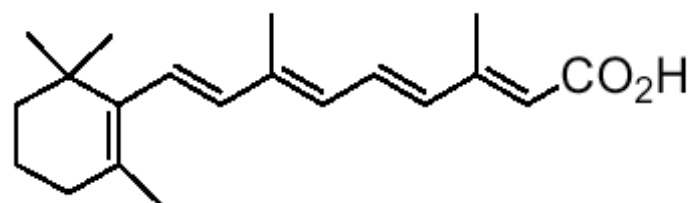
L-3,5,3'-L-triiodothyronine (T3) (**TR**)



1,25-dihydroxy
vitamin D₃ (**VDR**)

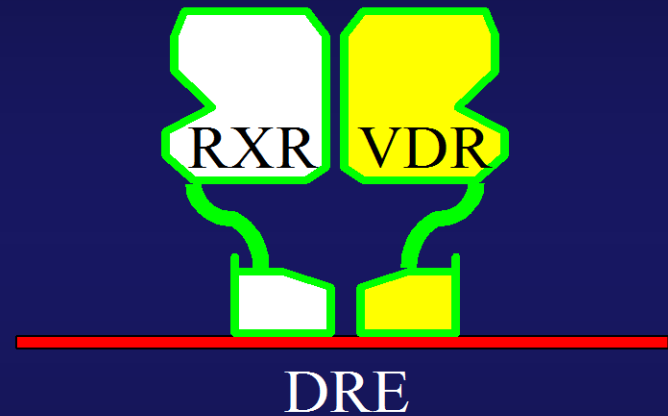
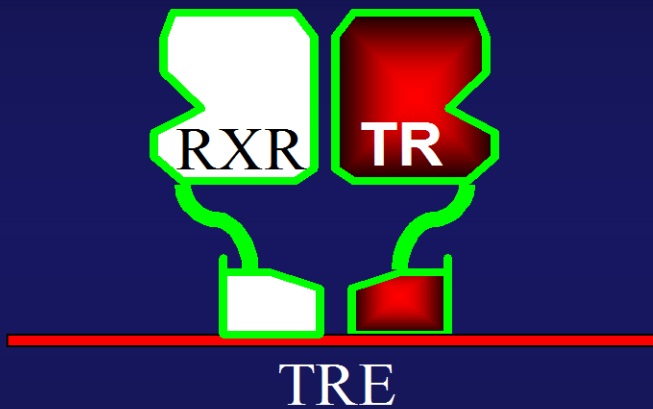


9-*cis*-retinoic acid
(**RXR**)



all-*trans* retinoic acid (**RAR**)

I recettori nucleari per gli ormoni non-steroidi non interagiscono con le proteine hsp (heat shock prot), si trovano legati al DNA in assenza di ormone ed eterodimerizzano con RXR



Azioni dell' 1,25 di OH-colecalciferolo

- Aumenta l'assorbimento di Ca^{2+} intestinale (aumenta la trascrizione di geni coinvolti nell'uptake di calcio nell'enterocita)
- Aumenta debolmente il riassorbimento renale di Ca^{2+}
- Stimola il rimodellamento osseo esaltandone la mineralizzazione
- Sopprime l'espressione del gene del PTH

Citochine ed ormoni che regolano il rimodellamento osseo:

Notevole importanza hanno alcune PROSTAGLANDINE in grado di influenzare marcatamente i livelli di AMPc, il cui aumento comporta attivazione osteoclastica ed incremento del riassorbimento osseo.

Fra le diverse classi di Pg, quelle che hanno un ruolo fondamentale nei processi di riassorbimento e di apposizione o di osteo-induzione sono le PgE1, PgE2 e PgI.

L'interleukina 1 influenza la produzione di queste sostanze, l'interferone gamma ne inibisce l'azione.

La **calmodulina** è un carrier proteico endocellulare presente sia negli osteoclasti che negli osteoblasti. Nei primi promuove l'uptake del Ca da parte della cellula e promuove il riassorbimento osseo. Negli osteoblasti modula la produzione di AMPc influenzando l'attività osteoformativa.

L'azione dei **glucocorticoidi** si esprime in un sostanziale aumento del riassorbimento osseo e in una diminuzione della osteosintesi.

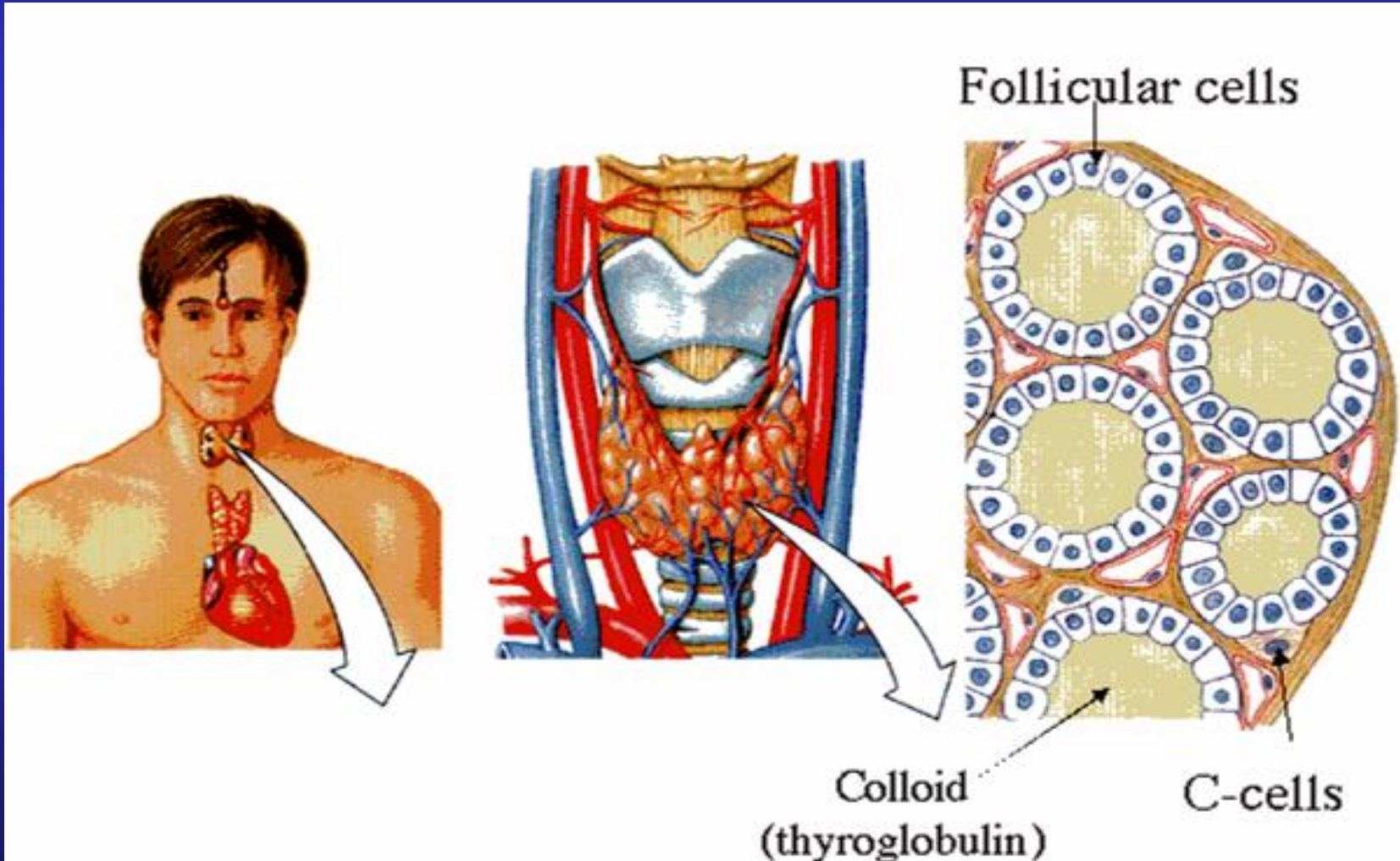
Gli **ormoni tiroidei** hanno un effetto catabolico, aumentano la degradazione del collagene e stimolano il riassorbimento osseo determinando una riduzione della massa ossea totale, come confermato dall'incidenza di osteoporosi in pazienti ipertiroidei.

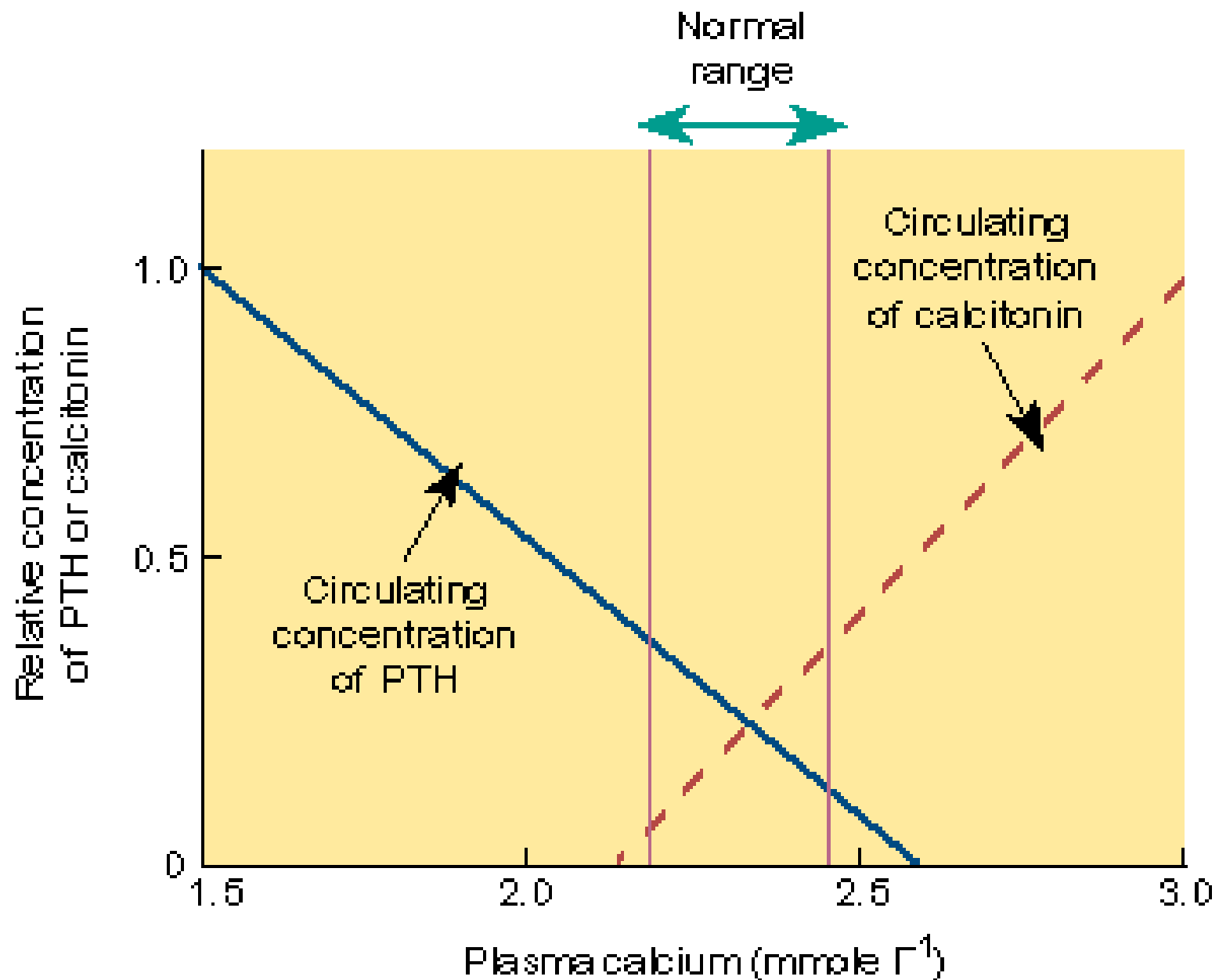
L'**ormone somatotropo (GH)** agisce direttamente sull'assorbimento intestinale di Ca e sulla mineralizzazione della matrice causando un aumento della massa scheletrica.

Estrogeni ed androgeni inibiscono il riassorbimento osseo ed aumentano l'assorbimento intestinale di Ca, la sintesi di vitamina D3 e la secrezione di calcitonina.

CALCITONINA

- Ormone proteico (32 aa) PM 3.400
- Sintetizzato dalle cellule parafollicolari (C) tiroidee
- Concentraz. Plasmatica 20 pg/ml o 5×10^{-12} M





Calcitonina

La calcitonina attiva recettori accoppiati a proteine G.
Il suo ruolo antiipercalcemico è molto limitato nell'uomo

Controllo della secrezione di Calcitonina:

Aumenti della concentrazione extracellulare di Ca^{2+}
causa aumenti della secrezione dell'ormone

Azioni della Calcitonina:

- Diminuisce la concentrazione plasmatica di Ca^{2+}
- diminuendo il riassorbimento dell'osso
- come il PTH, calcitonina aumenta l'escrezione renale di fosfato

La CALCITONINA abbassa la concentrazione plasmatica di ioni Ca^{++} in due modi

- Riduce l'attività degli osteoclasti, riducendo il riassorbimento e favorendo la deposizione nell'osso del Ca^{++} rapidamente scambiabile
- Riduce la formazione di nuovi osteoclasti

L'effetto dell'ormone nell'adulto è scarso poiché l'abbassamento del Ca^{++} induce una potente azione del PTH, inoltre nell'adulto la deposizione e il riassorbimento del Ca^{++} giornaliero è scarso

Negli animali giovani l'aumento della concentrazione plasmatica di calcio del 10% induce un aumento di 5-6 volte la secrezione di **CALCITONINA**

Questo è un importante meccanismo a feed-back per il controllo della concentrazione plasmatica del calcio che agisce in senso opposto al meccanismo operato dal **PTH**

Il meccanismo a feed-back della **CALCITONINA** è molto rapido, l'attività massima è raggiunta in meno di 1 ora è inoltre a breve durata poiché viene rapidamente inattivato dal meccanismo del PTH

Il meccanismo a feed-back del PTH è più lento in genere 3-5 ore prima di raggiungere il massimo

Nei lunghi periodi di tempo è in pratica il solo PTH che regola i livelli dei Calcio ioni nel liquido extracellulare

Tenuto conto che la quantità totale del calcio scambiabile nel liquido extracellulare è di circa 1 grammo, la quantità totale di calcio acquisita o perduta dai liquidi corporei può raggiungere talora il valore di 0,3 grammi in un ora.

È chiaro come sia facile incorrere in situazioni di grave IPO o IPERCALCEMIA

Il meccanismo è talmente efficace che basta un solo passaggio del sangue attraverso l'osso per rimuovere tutto il calcio in eccesso

Calcio scambiabile è la prima difesa alle alterazioni descritte

La seconda linea di difesa è la secrezione di **Calcitonina** e la riduzione della secrezione di **PTH**

IPERPARATIROIDISMO

E' provocato in genere da tumori delle ghiandole paratiroidi

Sono più frequenti nella donna che nell'uomo, i fattori predisponenti:

Gestazione

Allattamento

❖ Altre condizioni di ipocalcemia protratta

Si manifesta con una elevata attività osteoclastica che fa aumentare la conc. di Ca^{++} nel liquido extracellulare

EFFETTI DELL'IPERPARATIROIDISMO

- Alterazioni ossee: corrosione, decalcificazione, formazione di cavità cistiche (osteite fibrocistica)
- Aumento della calcemia fino a valori di 12-15 mg % ml di plasma che induce:
- Depressione del sistema nervoso centrale
- Debolezza muscolare
- Costipazione, inappetenza, dolori addominali
- Incompleto rilassamento del miocardio nella diastole

ALTRI EFFETTI

Paratireotossicosi: l'aumento di produzione di PTH aumenta il Ca^{++} e il P nei liquidi corporei con deposizione di cristalli (CaHPO_4) negli alveoli polmonari, nel rene, nella tiroide, nella mucosa gastrica

Calcolosi renale formazione di calcoli di fosfato e di ossalato di calcio

IPOPARIETIROIDISMO

Diminuzione dell'attività di osteociti ed osteoclasti che abbassa la concentrazione del calcio nei liquidi corporei

Quando le paratiroidi sono rimosse la calcemia cade da 9,4 mg % a 6-7 mg % in pochi giorni raggiunto questo livello si manifesta tetania

IPOPARIETIROIDISMO TRATTAMENTO

TRATTAMENTO con PTH

attuato raramente poiché molto costoso
produzione di anticorpi contro l'ormone

TRATTAMENTO con vit D e calcio

La somministrazione di dosi elevate di vit. D3
associata alla somministrazione di 1-2 gr. di
Calcio è sufficiente a mantenere la conc. dello
ione nella norma

TRATTAMENTO con 1,25 di OH colecalciferolo
ad azione più rapida e più potente

Con il termine di **rachitismo** si intende un difetto di mineralizzazione della cartilagine di accrescimento e dell'osso ancora in formazione, prima della fusione definitiva delle epifisi

Il difetto di mineralizzazione dell'osso maturo dell'adulto si definisce **osteomalacia**

Per **osteoporosi**, invece, si intende un difetto della composizione dell'osso che riguarda sia la parte organica che quella minerale.

RACHITISMO

Si manifesta nei bambini come conseguenza di una deficienza di Ca^{++} e P nei liquidi extracellulari indotta da una carenza di vitamina D o da mancata esposizione alla luce del sole

La calcemia si abbassa ma di poco poiché le parotidi compensano con il riassorbimento di calcio dall'osso mentre la concentrazione del P si abbassa drasticamente anche per azione del PTH che esalta la secrezione urinaria del P

ALTERAZIONI NEL RACHITISMO

ALTERAZIONI OSSEE: aumento dell'attività osteoclastica, assottigliamento dell'osso che viene sostituito da tessuto osteoide non calcificato molto debole

TETANIA quando il calcio osseo diventa scarso si abbassa la calcemia, che quando raggiunge i 7mg % induce i noti segni della tetania ed il bambino può morire per spasmo tetanico respiratorio

TRATTAMENTO adeguato apporto di calcio e fosfato nella dieta oltre che somministrazione di vit. D

OSTEOMALACIA

- è il rachitismo degli adulti, non raggiunge mai lo stato di gravità del bambino
- Si manifesta come conseguenza di gravi perdite di calcio e di vit.D come nei casi di steatorrea (insufficiente assorbimento di grassi nell'intestino)
- Si arriva in questo modo ad una grave compromissione della struttura e funzione dell'osso

Rachitismo renale

il rene malato è incapace di formare
1,25 diOH colecalciferolo, forma attiva della Vit.D

OSTEOPOROSI

È una alterazione ossea tipica dell'età senile

Dipende da una diminuzione della matrice organica piuttosto che da una abnorme calcificazione ossea

CAUSE

- Il ridotto uso delle ossa come leva muscolare
- Malnutrizione, carenza di Vit.C
- Mancata secrezione di estrogeni, stimolanti degli osteoblasti
- Senilità in cui la secrezione di GH e altri ormoni anabolizzanti è ridotta
- Malattia di Chushing, aumento del catabolismo proteico