

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 137 (1995)

Heft: 4

Artikel: La parathyroid hormone-related protein et l'homéostasie du calcium

Autor: Riond, J.-L. / Kocabagli, N. / Toromanoff, A.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-590738>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 01.04.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

La parathyroid hormone-related protein et l'homéostasie du calcium

J.-L. Riond, N. Kocabagli, A. Toromanoff, M. Wanner

Résumé

Récemment, la parathyroid hormone-related protein (PTHrP) a été identifiée comme une des causes principales de l'hypercalcémie humorale maligne chez plusieurs espèces. Cette hormone joue vraisemblablement un rôle important dans la physiologie et la pathophysiologie des mammifères et des oiseaux. Des fonctions endocrines, paracrines et autocrines, lui ont été attribuées. La PTHrP agit sur le même récepteur que celui de la parathormone. Ce récepteur a été isolé dans de nombreux tissus. La PTHrP semble être un facteur de croissance foetal important. L'influence de la PTHrP sur l'homéostasie du calcium est actuellement l'objet de recherches intensives. La PTHrP favorise le transfert du calcium à travers le placenta et maintient un gradient de concentration du sang de la mère vers le fœtus. L'hormone est produite en grande quantité dans le lait. Cependant, sa fonction exacte et principale lors de la lactation n'a pas encore été déterminée avec précision. Entre autres, elle stimulerait la sécrétion du calcium, du phosphate et du magnésium dans le lait et favoriserait le développement de la mamelle. L'hypothèse d'un rôle dans la pathogenèse de la fièvre vitulaire chez la vache laitière a été avancée. Les résultats d'études récentes démontrent que malgré un effet important dans l'homéostasie du calcium, la PTHrP ne joue pas un rôle primordial dans la pathophysiologie de la fièvre de lait.

Mots clefs: parathyroid hormone-related protein – parathormone – homéostasie-calcium – lactation

Parathyroid hormone-related protein and calcium homeostasis

Recently, parathyroid hormone-related protein (PTHrP) was identified as one of the major causes of humoral hypercalcemia of malignancy in several species. The hormone probably has an important role in the physiology and pathophysiology of mammals and birds. Many endocrine, paracrine and autocrine functions are attributed to PTHrP. Parathormone shares the same receptor with PTHrP. This receptor was isolated in many tissues. PTHrP could be an important fetal growth factor. The influence of PTHrP on calcium homeostasis is presently the object of active research. PTHrP stimulates calcium transfer through the placenta and maintains a concentration gradient between the dam's blood and the fetus. The hormone is produced in large quantities in milk. However, its exact and principal function in lactation has not yet been determined. Among other effects, PTHrP might stimulate the secretion of calcium, phosphate and magnesium in milk and might foster the development of the mammary gland. A role of PTHrP in the pathogenesis of postparturient paresis in dairy cows has been hypothesized. Results of recent trials demonstrate that despite an important role in calcium homeostasis, PTHrP is not pivotal in the development of milk fever.

Key words: parathyroid hormone-related peptide – parathormone – calcium-homeostasis – lactation

Introduction

Récemment, un régulateur de l'homéostasie calcique a été isolé de milieux de cultures de cellules provenant de divers tissus tumoraux humains: la parathyroid hormone-related protein (PTHrP; Moseley et al., 1987; Strewler et al., 1987; Suva et al., 1987). Puisque cette protéine produite par les néoplasmes induit une hypercalcémie, elle a été nommée dans un premier temps facteur de l'hypercalcémie humorale maligne. Des concentrations élevées de PTHrP ont été détectées chez des chiens atteints d'hypercalcémie humorale maligne (Weir et al., 1992; Peterson et al., 1992; Forrester and Fallin, 1992). Des concentrations élevées de calcium dans le plasma en relation avec des tumeurs sont également connues chez le cheval (McCoy and Beasley, 1986). Chez l'homme, l'hypercalcémie est associée au cancer dans 30 à 90% des cas, selon le type de tumeur (Fraser et al., 1993).

Biologie et biochimie de la PTHrP

Quoique les rôles physiologiques de la PTHrP ne soient pas encore complètement déterminés, l'expression du gène de cette hormone a été mise en évidence par la localisation de son ARNm dans un grand nombre de tissus normaux et cancéreux (Kramer et al., 1991). Les tissus qui produisent le plus de PTHrP sont la glande mammaire et le placenta. Dans le cytosol des cellules humaines, la PTHrP mature est composée selon les cas de 139, 141 ou 173 acides aminés, produits d'un épissage alternatif de son ARN primaire (Suva et al., 1987; Mangin et al., 1988). Des ADN complémentaires codant la PTHrP ont été clonés chez plusieurs espèces (homme, souris, rat, poulet) et les structures des gènes ainsi que celles des protéines exprimées ont été comparées (Karaplis et al., 1990; Mangin et al., 1990a,b; Schermer et al., 1991; Burtis 1992; Fig. 1). A la différence de ce que l'on observe chez l'homme, les produits de ce gène chez le rat, la souris, et le poulet ne semblent pas subir d'épissage alternatif et ne conduisent qu'à un seul type prédominant d'ARNm codant pour une protéine de 139 (dans le cas de la souris et du poulet) ou 141 (pour le rat) acides aminés. La PTHrP native peut être considérée un précurseur qui est clivé par des enzymes protéolitiques dans le milieu intracellulaire ou le milieu extracellulaire en plusieurs peptides ayant différentes fonctions biologiques (Burtis, 1992; Mallette, 1991; Ratcliffe, 1992). Chez l'homme, les formes moléculaires circulant dans le plasma sont des segments N-terminaux de 50 à 60 ou de 86 acides aminés selon les auteurs et un segment C-terminal de poids moléculaire du même ordre de grandeur (Burtis et al., 1990 and 1992; Bowden et al., 1993). La partie N-terminale de la PTHrP est homologue de celle de la parathormone (PTH). Parmi les 13 premiers acides aminés de la PTHrP, 8 sont identiques à ceux de la PTH, ce qui explique l'interaction de la PTHrP avec le récepteur de la PTH (Jüppner et al., 1991; Fig. 2). La séquence des acides aminés de la PTHrP de l'homme est pratiquement identique jusqu'à l'acide ami-

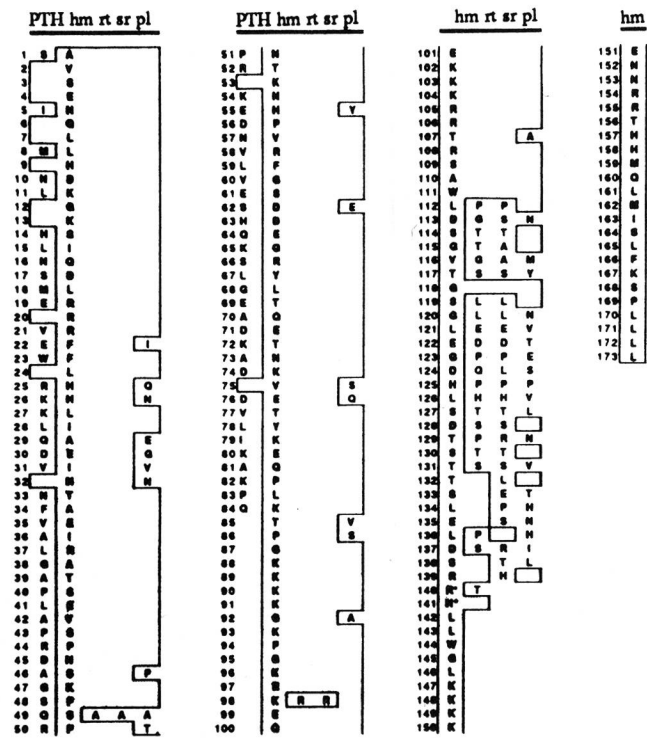


Figure 1. Comparaison de la séquence des acides aminés de la PTH et de la PTHrP de l'homme, du rat, de la souris et du poulet. Reproduit avec la permission de l'auteur et du rédacteur (Burtis, 1992).

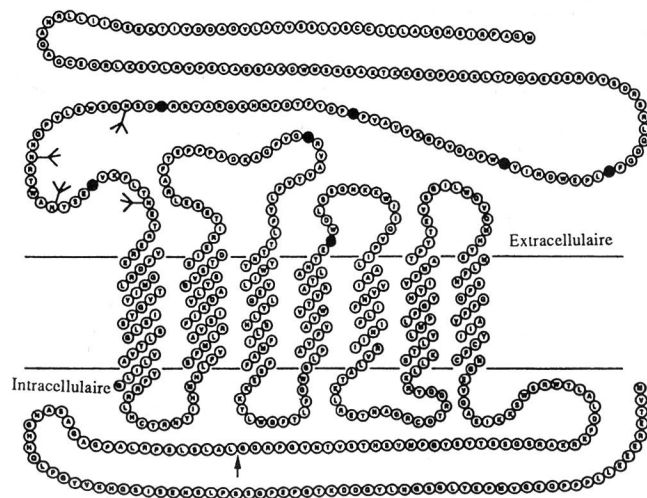


Figure 2. Représentation schématique du récepteur de la PTH/ PTHrP. Le terminus NH₂ se trouve en haut. Les sites de N-glycosylation sont indiqués par Ψ et les résidus cystéine par ●. Les acides aminés sont indiqués par une seule lettre code. Reproduit avec la permission de l'auteur et du rédacteur (Jüppner et al., 1991).

né 111 à celle du rat et de la souris, mis à part 2 substitutions (Fig. 1). La PTHrP du poulet présente également une similitude considérable dans cette région. A partir de l'acide aminé 112 et jusqu'à la partie C-terminale, l'homologie n'est pas conservée entre les espèces. L'activité

du segment 1-34 de la PTHrP est similaire à celle de la PTH sur diverses fonctions du rein et de l'os testées in vitro (Burtis, 1992; Blind et al., 1993a; Saito et al., 1993). D'autres régions de la molécule ont leur propre activité biologique probablement transmise par des récepteurs distincts: la PTHrP comme la PTH est donc une polyhormone (Malette, 1991). La région 67-86 a la faculté de stimuler le transport du calcium à travers le placenta (Care et al., 1990), la partie 107-111 s'est avérée être un puissant inhibiteur de la fonction des ostéoclastes (Fenton et al., 1991; Sone et al., 1992), et le segment 1-36 amide possède une activité similaire à celle du «transforming growth factor beta» (Insogna et al., 1989). La PTHrP est un régulateur de la croissance et de la différenciation cellulaire, inhibiteur ou promoteur selon le tissu cible et le segment sécrété (Papp et Stewart, 1993).

Méthodes de détection

Au cours des dernières années, de nombreux tests radioimmunologiques (immunoradiometric assay ou IRMA, radioimmunoassay ou RIA) destinés à mesurer spécifiquement la PTHrP dans le serum ont été mis au point (Law et al., 1991; Kasahara et al., 1992; Pandian et al., 1992; Fraser et al., 1993). Puisque la séquence des acides aminés est fortement conservée entre les espèces jusqu'à l'acide aminé 111, les tests développés pour une espèce peuvent facilement être adaptés à une autre espèce. Ces mêmes tests sont en outre utilisables pour mesurer la PTHrP dans le lait. L'affinité des anticorps de ces tests pour la PTH peut être considérée comme négligeable. A l'origine, les méthodes RIA et IRMA permettaient uniquement de mesurer les taux de PTHrP circulant chez des hommes et des femmes atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale. L'amélioration de ces méthodes permet maintenant de détecter la PTHrP chez des êtres humains et des animaux sains. Un intervalle de référence variant entre 0,7 et 2,6 pmol/L a été établi pour l'homme et la femme à l'aide d'une méthode immunoradiométrique dont la limite de détection est 0,7 pmol/L (Fraser et al., 1993). Il n'est cependant pas possible de mesurer des quantités circulantes de PTHrP chez tous les sujets sains. Le fait que chez les patients atteints de cancer, les concentrations mesurées par RIA sont nettement plus élevées que celles détectées par IRMA confirme la diversité des formes circulantes de la PTHrP (Blind et al., 1993b). En effet dans le plasma comme dans le lait, la méthode IRMA qui utilise 2 anticorps détecte uniquement la PTHrP intacte alors que la méthode RIA est basée sur un anticorps dirigé contre un seul segment de l'hormone. Des trousse commerciales utilisant la méthode RIA ou l'IRMA peuvent être employées à des fins diagnostiques pour différencier l'hyperparathyroïdisme primaire de l'hypercalcémie maligne. En général, dans le premier cas, les concentrations plasmatiques de la PTHrP sont basses, et dans le second cas, ce sont les concentrations de la PTH qui sont peu élevées. Dans le cas de l'hypercalcémie humorale maligne, une amélioration de l'état du patient

après un traitement chimiothérapique ou une intervention chirurgicale peut être contrôlée par une diminution de la concentration de la PTHrP.

La PTHrP et la lactation

Outre la PTH, la calcitonine et la 1,25dihydroxy-vitamine D (1,25(OH)₂D), d'autres hormones sont impliquées dans la régulation du métabolisme calcique pendant la lactation afin de répondre à l'accroissement de la demande en calcium (Ratcliffe, 1992). Par exemple, pour ce qui concerne la PTH, la parathyroïdectomie pratiquée sur des rattes en période d'allaitement ne diminue pas la capacité de ces animaux à mobiliser le calcium (Garner et al., 1990). Si les hormones de la reproduction jouent sans doute un rôle important, on a peu de preuves de leur intervention directe. L'ARNm codant pour la PTHrP a été détecté dans la glande mammaire de rattes lactantes (Thiede et Rodan, 1988). Dès le quatorzième jour de gestation, chez la ratte, il est possible de détecter la PTHrP et son ARNm dans les tissus mammaires en cours de différenciation (Raskopoulos et al., 1992). La PTHrP est synthétisée par les cellules épithéliales et myoépithéliales mammaires (Ferrari et al., 1992; Seitz et al., 1993). Dans ces cellules, elle agit par l'intermédiaire d'une stimulation de la production d'AMPc ainsi qu'une augmentation du calcium intracellulaire (Ferrari et al., 1993; Seitz et al., 1993). Un rôle autocrine et/ou paracrine peut donc être attribué à la PTHrP dans la glande mammaire.

La quantité de PTHrP dans le lait est approximativement 1000 à 100 000 fois plus élevée que celle que l'on peut mesurer dans le plasma (Budayr et al., 1989; Ratcliffe, 1992; Kocabagli, 1994a,b). Chez les bovins, le lait contient entre 3 et 25 nmol/L de PTHrP qui ne se dégrade pas au cours de la pasteurisation (Budayr et al., 1989; Ratcliffe et al., 1990). Les taux de PTHrP augmentent avec la durée de la lactation chez la vache et la ratte (Goff et al., 1991a; Law et al., 1991; Yamamoto et al., 1992; Fig. 3), alors que l'inverse est valable pour le calcium chez la vache (Goff et al., 1991a). Les formes moléculaires présentes dans le lait de vache sont les peptides 1-108 et 1-141 (Law et al., 1991). Les concentrations de PTHrP mesurées durant la période péripartale par des méthodes radioimmunologiques détectant les segments 1-86 et 1-34 dans le lait de quatre chèvres s'élèvent de façon significative à la veille de la parturition (Ratcliffe et al., 1992; Fig. 4). Un gradient de concentration artérioveineux dans la glande mammaire au moment de la mise-bas et pendant la lactogénèse a été mis en évidence, ce qui permet de supposer que la PTHrP, sécrétée dans la circulation maternelle (environ 9% de la quantité produite dans la glande mammaire), contribue à la mobilisation systémique du calcium nécessaire à la lactogénèse (Ratcliffe et al., 1992). Chez les femmes qui allaitent, les concentrations de la PTHrP dans le plasma variant entre 2,7 et 7,8 pmol/L sont plus élevées que chez un groupe témoin nourrissant leur enfant au biberon (Grill et al., 1992). Quoique les concentrations de la PTHrP soient du

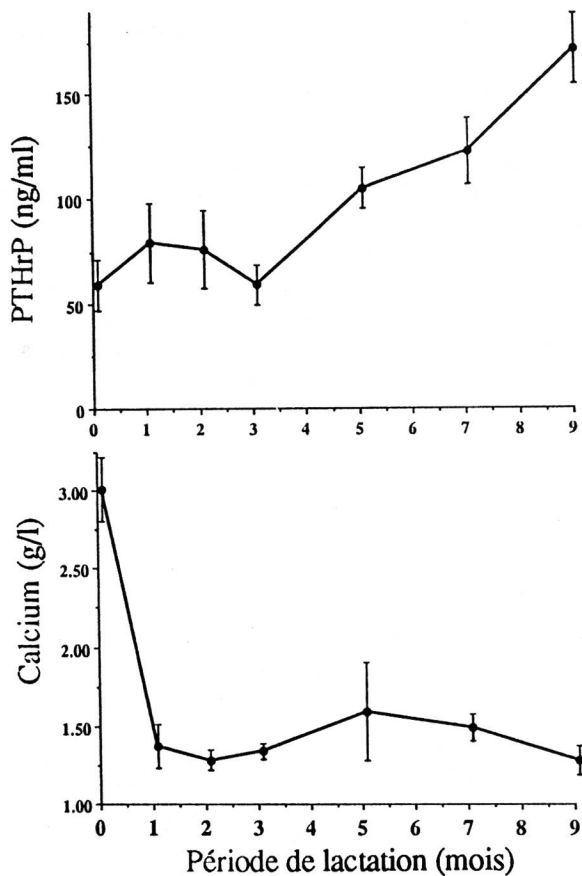


Figure 3. Concentrations de la PTHrP immunoréactive dans le lait de vache et concentrations du calcium en fonction du stade de lactation. Reproduit avec la permission de l'auteur et du rédacteur (Goff et al., 1991a).

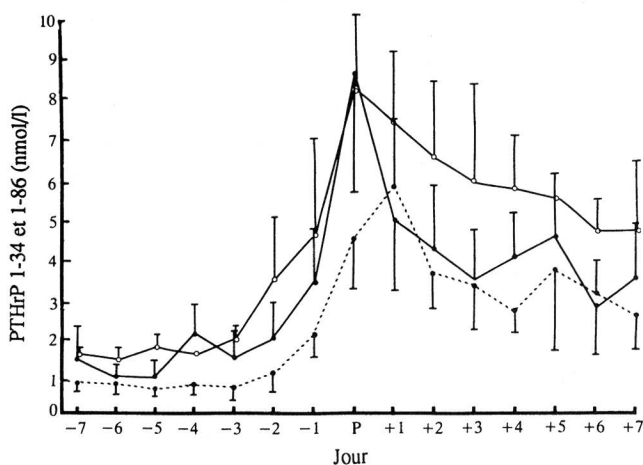


Figure 4. Concentrations de la PTHrP dans le lait de chèvre collecté pendant une période allant de 7 jours avant à 7 jours après la parturition (P). Les segments 1-86 (●---●) et 1-34 (○---○) ont été mesurés dans le lait de 4 chèvres. Le segment 1-86 a également été mesuré (○---○) chez 6 chèvres qui ont reçu 5 mg/chèvre de mésylate de bromocriptine par voie intramusculaire. Reproduit avec la permission de l'auteur et du rédacteur (Ratcliffe et al., 1992).

même ordre de grandeur que celles de la PTH, les concentrations de la PTH dans le plasma sont moins élevées chez les femmes allaitant que chez le groupe témoin. Un cas d'hypercalcémie pendant la gestation et la lactation où seule la PTHrP a été incriminée a été décrit chez une femme (Lepre et al., 1993).

Puisque l'activité du segment 1-34 de la PTHrP et de la PTH sont identiques, on peut supposer que la PTHrP dans le plasma joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie calcique pendant la lactation. En contradiction avec cette hypothèse, une immunisation passive contre l'activité PTHrP chez la souris n'a pas permis de démontrer l'existence d'un rôle joué par celle-ci dans l'homéostasie calcique durant la lactation, ni chez la mère, ni chez le nouveau-né (Melton et al., 1990). Une étude chez la vache a révélé une corrélation faiblement positive entre les taux de calcium et de la PTHrP dans le lait, permettant de supposer une possible intervention de la PTHrP dans le transport du calcium du sang vers le lait (Law et al., 1991; Fig. 5). D'autres études similaires n'ont pas pu démontrer cette corrélation chez la vache (Goff et al., 1991a), la brebis (Kocabagli et al., 1994a) et la ratte (Rakopoulos et al., 1992; Yamamoto et al., 1992). La PTHrP est absorbée avec le colostrum dans l'intestin du veau chez lequel des concentrations maximales élevées dans le plasma, inactives sur la production d'AMPC dans des cellules d'ostéosarcome ROS 17/2.8, sont atteintes 12 heures après la naissance (Goff et al., 1991a). Le rôle physiologique principal de la PTHrP chez le nouveau-né n'est pas élucidé. Si l'on considère le fait que des concentrations élevées de PTHrP sont présentes dans le lait d'espèces qui ne produisent pas de colostrum, la fonction biologique prédominante de cette hormone doit être avant tout au niveau local, dans l'intestin.

L'augmentation de la prolactine (PRL) plasmatique déclenchée par la succion lors de l'allaitement stimule l'expression de l'ARNm de la PTHrP dans la glande mammaire

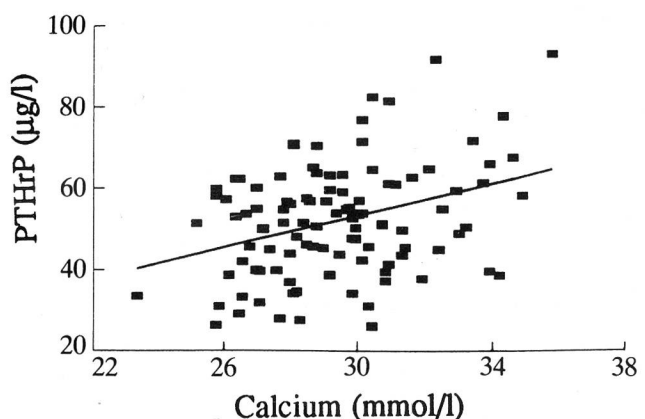


Figure 5. Corrélation entre les concentrations de PTHrP et celles du calcium dans le lait de vache. 105 échantillons ont été analysés. Le coefficient de corrélation est +0,346 et l'équation de la droite de régression est $y = 1,92x - 4,4$. Reproduit avec la permission de l'auteur et du rédacteur (Law et al., 1991).

(Thiede, 1989). Toutefois, la concentration de la PTHrP dans le lait n'est pas modifiée après traitement à la bromocriptine, un inhibiteur de la sécrétion de la prolactine (Ratcliffe et al., 1992). Lorsque les nouveau-nés sont éloignés de la ratte, la concentration de la PTHrP dans le lait diminue alors que celle du calcium augmente (Yamamoto et al., 1992).

En résumé, le rôle exact et principal de la PTHrP dans la glande mammaire n'est pas encore totalement élucidé. Cependant, l'interprétation des résultats de nombreuses expériences conduites récemment permettent de lui attribuer les fonctions suivantes:

1. Effet systémique régulant le métabolisme calcique maternel pendant la lactation (Yamamoto et al., 1991; Grill et al., 1992; Ratcliffe et al., 1992; Barlet et al., 1993).
2. Transport du calcium, phosphate et magnésium du sang vers le lait et régulation de la concentration de ces minéraux dans le lait (Law et al., 1991; Goff et al., 1991; Barlet et al., 1992).
3. Facteur autocrine et/ou paracrine favorisant la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales mammaires (Burton et al., 1990; Rakopoulos et al., 1992).
4. Chez le nouveau-né, facteur aidant l'absorption des minéraux du lait par l'intestin, réglant la motricité du tractus digestif et favorisant la différenciation cellulaire (Budayr et al., 1989; Law et al., 1991; Goff et al., 1991; Barlet, 1993).
5. Par son action vasodilatatrice, la PTHrP augmente le flux sanguin dans la mamelle, ce qui favorise la lactogénèse (Nickols et al., 1989; Davicco et al., 1993; Thompson, 1993).
6. Régulation du stockage et de l'éjection du lait par une action sur les cellules contractiles myoépithéliales (Ferrari et al., 1993; Seitz et al., 1993).

La PTHrP et la fièvre vitulaire

La fièvre du lait est un désordre endocrine particulier à la vache (Goff et al., 1991b). La nutrition influence la capacité des hormones réglant l'homéostasie du calcium à adapter les tissus-cibles à l'importante demande en calcium qui a lieu en début de la lactation. Les fragments N-terminaux de la PTHrP jouent probablement un rôle physiologique important dans la régulation du transport du calcium, du phosphore et du magnésium dans la glande mammaire (Barlet et al., 1992). Chez les vaches de la race Jersey particulièrement prédisposées à la fièvre vitulaire, les concentrations de la PTHrP ainsi que celles du calcium dans le lait sont plus élevées que chez les vaches de la race frisonne (Law et al., 1991). Après le vêlage, les concentrations de calcium du lait sont maintenues constantes malgré l'hypocalcémie transitoire (Kocabagli et al., 1994b). Ce fait suggère l'existence d'un processus actif pour maintenir le drainage du calcium dans le lait. Puisque la PTHrP produite en grande quantité dans la glande mammaire a une fonction physiologique aussi

bien locale que systémique sur le métabolisme du calcium, l'hypothèse d'un rôle majeur dans la pathogenèse de la fièvre du lait a été avancée (Goff et al., 1991b; Barlet, 1993).

Cependant, l'absence de corrélation entre le nadir de la concentration en calcium et la concentration de PTHrP dans le lait du jour correspondant ne confirme pas cette hypothèse (Kocabagli et al., 1994b). La PTHrP produite par la glande mammaire fait donc partie de la régulation endocrine, paracrine et autocrine de la concentration du calcium dans le sérum et dans le lait en début de lactation sans jouer un rôle déterminant.

La PTHrP et le transport du calcium dans le placenta

La présence de la PTHrP dans le placenta et les tissus foetaux a été démontrée chez plusieurs espèces par différentes techniques (Rodda et al., 1988; Burton et al., 1990 et 1992). Par action autocrine et/ou paracrine, la PTHrP semble être un facteur de croissance foetal important. La délétion de son gène chez des souris transgéniques entraîne une chondrodysplasie généralisée et la mort à la naissance (Kronenberg et al., 1993).

Chez la brebis, la PTHrP stimule le transfert du calcium et du magnésium à travers le placenta (Rodda et al., 1988; Abbas et al., 1989; MacIsaac et al., 1991). Le peptide maintient un gradient de concentration de calcium du sang de la mère vers le foetus par l'intermédiaire d'une pompe à calcium. Des anticorps monoclonaux dirigés contre la pompe $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{ATPase}$ ont révélé sa présence sur la partie foetale du placenta. Les concentrations du magnésium et du phosphate dans le plasma du foetus sont similaires ou légèrement plus élevées que celle du plasma maternel. La glande parathyroïdienne du foetus est la source de PTHrP la plus importante puisqu'une parathyroïdectomie chez le foetus supprime le gradient placentaire du calcium (Care et al., 1986). Le segment 67-86 est responsable pour le transport placentaire du calcium et du magnésium (Abbas et al., 1989; Care et al., 1990). Ce segment agirait sur un récepteur qui n'a pas encore été identifié. La PTHrP n'est pas la seule hormone impliquée dans le transport du calcium dans le placenta puisque la néphrectomie ou l'injection au foetus d'un anticorps anti-1,25(OH) $_2$ D supprime le gradient calcique materno-foetal (Ross et al., 1980; Moore et al., 1985). Le gradient réapparaît après supplémentation en 1,25(OH) $_2$ D du foetus néphrectomisé. Les segments 1-34 de la PTHrP ou de la PTH stimulent le transfert placentaire du calcium indirectement par augmentation de la concentration de 1,25(OH) $_2$ D foetale, mais aussi peut-être en agissant directement sur le placenta (Barlet et al., 1990).

La PTHrP et son ARNm ont été détectés dans l'endomètre et le myomètre de la ratte (Paspaliaris et al., 1992). En fin de gestation chez la ratte, la quantité de PTHrP est proportionnelle à la taille de la portée (Thiede et al., 1990). *In vitro*, les segments N-terminaux inhibent les contrac-

tions spontanées de l'utérus et les concentrations induites soit électriquement soit par l'acétylcholine ou l'ocytocine (Dalle et al., 1992; Paspaliaris et al., 1992; Shew et al., 1993). Dans le liquide amniotique humain, les concentrations du peptide sont élevées (Ferguson et al., 1992). On peut supposer que la PTHrP joue un rôle dans le maintien de la quiescence utérine au cours de la gestation. Curieusement, l'oestradiol-17 β augmente la sensibilité de l'utérus à la PTHrP (Paspaliaris et al., 1992).

Autres effets physiologiques de la PTHrP

Comme la PTH, la PTHrP active la résorption osseuse, l'absorption du calcium par le tubule rénal distal et la synthèse de 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (Rosol et al., 1988; Kitazawa et al., 1991; Rizzoli et al., 1992). Elle augmente également le calcium plasmatique, l'excrétion urinaire du phosphate ainsi que celle de l'AMPc et elle dimi-

nue le phosphate plasmatique. La PTHrP, tout comme la PTH, provoque une relaxation de la musculature lisse des vaisseaux, de la trachée, de la vessie et du système gastro-intestinal (Burtis, 1992). La PTHrP agit sur le système cardiovasculaire des mammifères: elle augmente de façon directe le rythme cardiaque, ainsi que la contractilité et le flux des coronaires et diminue la pression sanguine (Nikols et al., 1989). La PTHrP et la PTH ont également d'autres actions sur le système immunitaire, l'hématopoèse, le système nerveux central et périphérique, la musculature striée, le foie et le tissu adipeux (Potts, 1991). Dans la glande coquillière des oiseaux, l'expression du gène de la PTHrP est soumise à une régulation pendant le cycle de la production de l'oeuf (Thiede et al., 1991). Les fragments N-terminaux permettent la formation et la calcification de l'oeuf et de sa coquille en provoquant la relaxation de la musculature lisse de l'oviducte et de ses vaisseaux.

Parathyroid Hormone-related Protein und die Regulation der Homöostase des Kalziums

Neulich wurde das Parathyroid Hormone-related Protein (PTHrP) als eine der Hauptursachen der von Tumoren bedingten humoralen Hyperkalzämie bei mehreren Spezies identifiziert. Diesem Hormon kommt wahrscheinlich eine grosse Bedeutung in der Physiologie und in der Pathophysiologie von Säugetieren und Vögeln zu. Endokrine, parakrine und autokrine Funktionen wurden dem PTHrP zugeschrieben. Das Parathormon und das PTHrP wirken über den gleichen Rezeptor. Dieser Rezeptor wurde aus mehreren Geweben isoliert. Das PTHrP könnte ein wichtiger Wachstumsfaktor im Fetus sein. Der Einfluss des PTHrP auf die Homöostase des Kalziums wird zurzeit intensiv untersucht. Das PTHrP begünstigt den Transfer des Kalziums durch die Plazenta und hält einen Gradienten zwischen dem Mutterblut und der Plazenta aufrecht. Das Hormon wird in grossen Mengen in die Milch sezerniert. Seine Funktion während der Laktation ist jedoch nicht vollständig abgeklärt. Unter anderem könnte es die Sekretion des Kalziums, des Phosphates und des Magnesiums in die Milch stimulieren, und es könnte die Entwicklung der Milchdrüse begünstigen. Anhand neuer Ergebnisse wird gezeigt, dass trotz eines beträchtlichen Effektes in der Homöostase des Kalziums dem PTHrP keine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie des Milchfiebers zugeschrieben werden kann.

La proteina affine all'ormone paratiroide e l'omeostasi del calcio

Recentemente, la proteina affine all'ormone paratiroide (PAOP) è stata identificata come una delle cause principali dell'ipercalcemia umorale maligna in molte specie. L'ormone ha probabilmente un ruolo importante nella fisiologia e nella patofisiologia dei mammiferi e degli uccelli. All'ormone sono state attribuite varie funzioni endocrine, paracrine e autocrine. La PAOP agisce sullo stesso recettore dell'ormone paratiroide. Questo recettore è stato isolato in molti tessuti. La PAOP potrebbe essere uno dei fattori importanti per la crescita del feto. L'influenza della PAOP sull'omeostasi del calcio è oggetto attualmente di intense ricerche. La PAOP favorisce il passaggio del calcio attraverso la placenta e mantiene un gradiente nella concentrazione del calcio fra il sangue della madre e il feto. L'ormone è secreto in grande quantità nel latte. Nonostante questo, la sua funzione durante la lattazione non è stata ancora determinata con precisione. Tra gli altri effetti, la PAOP stimolerebbe la secrezione del calcio, del fosfato e del magnesio nel latte e favorirebbe lo sviluppo della mammella. L'ipotesi di un ruolo nella patogenesi della febbre del latte nella mucca è stata proposta. Risultati di recenti studi dimostrano che malgrado il suo ruolo importante nell'omeostasi del calcio, la PAOP non ha un ruolo primario nella patofisiologia di questa malattia.

Littérature

Une liste complète des références peut être obtenue des auteurs sur demande. Les articles de synthèse suivant ont été cités:

Barlet J.-P. (1993): Données nouvelles concernant le rôle du peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) au cours de la gestation et de la lactation chez le nouveau-né. *Rec.Méd.Vét.* 169, 529-536.

Burtis W.J. (1992): Parathyroid hormone-related protein: structure, function, and measurement. *Clin.Chem.* 38, 2171-2183.

MacIsaac R.J., Heath J.A., Rodda C.P., Moseley J.M., Care A.D., Martin T.J., Caple I.W. (1991): Role of the fetal parathyroid glands and parathyroid hormone-related protein in the regulation of placental transport of calcium, magnesium and inorganic phosphate. *Reprod.Fertil.Dev.* 3, 447-457.

Papp A.E., Stewart A.F. (1993): Parathyroid hormone-related protein. A peptide of diverse physiologic function. *Trends Endocrinol. Metab.* 4, 181-187.

Ratcliffe W.A. (1992): Role of parathyroid hormone-related protein in lactation. *Clin. Endocrinol.* 37, 402-404.

Das vollständige Literaturverzeichnis kann bei den Autoren bezogen werden.

Adresse de correspondance: Dr. J.-L. Riond, Institut de Physiologie Vétérinaire, Division pour la Nutrition Animale, Université de Zürich, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich

Enregistrement du manuscrit: 7 juin 1993