

Az extracelluláris kalciumkoncentráció érzékelése egészséges és kóros állapotokban

TÓKE JUDIT DR.¹ ■ PATÓCS ATTILA DR.²
GERGICS PÉTER DR.¹ ■ BERTALAN RITA DR.¹ ■ TÓTH MIKLÓS DR.¹
RÁCZ KÁROLY DR.¹ ■ TULASSAY ZSOLT DR.^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia és Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Régóta ismert, hogy az ionos kalcium fontos sejten belüli másodlagos hírvívó szerepet tölt be. Az utóbbi 15 évben megismert kísérletes vizsgálatok és klinikai tanulmányok eredményei alapján az is egyértelművé vált, hogy az ionos kalcium elsődleges jelként is működik: az extracelluláris kalciumion egy G-fehérjéhez kapcsolódó sejt felszíni receptort aktivál, amit kalciumérzékelő receptornak neveztek el. A szerzők összefoglalják a kalciumérzékelő receptor szerepét a kalciumhomeosztázis fenntartásában, ismertetik a receptor működésének szövetspecifikus sajátosságait és azokat a kórképeket, amelyek a kalciumérzékelés zavarával járnak. A kalciumérzékelő receptor génjének funkcióvesztést vagy fokozott működést okozó csírasejtes mutációi hyper- vagy hypocalcaemiával járó örökletes betegségeket váltanak ki. Az inaktíváló hatású mutációk heterozigóta formában familiáris hypocalcaemiás hypercalcaemiát, míg homozigóta formában a gyakran életet veszélyeztető újszülöttkori hyperparathyreosist okozzák. Az autoszomális domináns hypocalcaemia háttérben aktiváló mutációk állnak. A szerzők összefoglalják ezeknek a betegségeknek a klinikai és laboratóriumi jellemzőit és a kezelés lehetőségeit. Áttekintik azokat a molekuláris folyamatokat, amelyek primer és szekunder hyperparathyreosisos betegekben hibás kalciumérzékelést váltanak ki, valamint azokat a klinikai vizsgálatokat, amelyek a kalciumérzékelő receptorgén genetikai variációinak funkcionális következményeiről számolnak be.

Kulcsszavak: kalciumszenzor-receptor, familiáris hypocalcaemiás hypercalcaemia, újszülöttkori hyperparathyreosis, autoszomális domináns hypocalcaemia, primer hyperparathyreosis

Extracellular calcium sensing under normal and pathological conditions

Ionic calcium has been known as an important intracellular second messenger for many decades. In addition, a whole series of experimental and clinical studies from the past fifteen years have provided evidence that extracellular ionic calcium itself is also a first messenger, since it is the ligand of a cell surface G-protein coupled receptor called calcium-sensing receptor. This review summarizes the current knowledge on the role of calcium-sensing receptor in the maintenance of calcium homeostasis, its functions in various tissues and some of the most important disorders characterized by defective calcium sensing. The inherited disorders of the calcium-sensing receptors may be classified as the results of loss-of-function and gain-of-function mutations of the calcium-sensing receptor gene. Loss-of-function heterozygous mutations lead to familial hypocalcaemic hypercalcaemia while homozygous mutations result in the frequently life-threatening disorder called neonatal severe hyperparathyroidism. Gain-of-function mutations of this receptor's gene cause the disorder called autosomal dominant hypocalcaemia. The authors briefly highlight the clinical features, laboratory characteristics and therapeutic implications of these disorders. Also, they discuss briefly the molecular mechanisms resulting defective calcium-sensing in of patients with primary and secondary hyperparathyroidism, and summarize the results of some recent investigations on the functional consequences of genetic variants of the calcium-sensing receptor gene.

Keywords: calcium-sensing receptor, familial hypocalcaemic hypercalcaemia, neonatal hyperparathyroidism, autosomal dominant hypocalcaemia, primary hyperparathyroidism

(Beérkezett: 2009. február 27.; elfogadva: 2009. március 17.)

Rövidítések

ADH = autoszomális domináns hypocalcaemia; ATP = adenzin-trifoszfát; Ca²⁺ = kalciumion; [Ca²⁺] = kalciumion-koncentráció; cAMP = ciklikus adenzin-monofoszfát; CaSR = kalciumszenzor-receptor; CCCR = kalciumclearance/kreatininclearance hányados; cDNS =

komplementer DNS; DAG = diacil-glicerol; EC₅₀ = maximális hatás 50%-át kiváltó agonista koncentráció; ECD = extracelluláris domén; FHH = familiáris hypocalcaemiás hypercalcaemia; GPCR = G-fehérjéhez kapcsolt receptor; GRK = GPCR-kináz; HEK293 = humán embriónális vesesejt-293; IP₃ = inozitol-trifoszfát; MAPK = mitogénaktivált

proteinkináz; MEN1 = multiplex endokrin neoplasia 1-es típus; MEN2A = multiplex endokrin neoplasia 2A típus; NSHPT = újszülöttkori súlyos hyperparathyreosis; PHPT = primer hyperparathyreosis; PIP_2 = foszfátidil-inozitol-4,5-biszfoszfát; PKC = proteinkináz-C; PLA_2 = foszfolipáz-A2; PLC = foszfolipáz-C; PLD = foszfolipáz-D; PTH = parathormon; PTHrP = parathormonszerű fehérje; RAMP = receptoraktivitást módosító fehérjék; ROMK = vese külső velőállományában lévő káliumcsatorna; SHPT = szekunder hyperparathyreosis; VFT = „Venus flytrap” domén

Az elmúlt 30 év intenzív kutatásainak köszönhetően mára egyértelművé vált, hogy az ionos állapotú kalcium nemcsak a sejten belüli jelátviteli folyamatok egyik fontos hírvivője („second messenger”), hanem egyedülálló módon elsődleges receptorligand is („first messenger”). A kalciumérzékelő receptor (CaSR) létezését azok az 1980-as években megismert közvetett bizonyítékok vetették fel, amelyek szerint humán és marha-mellékpajzsmirigysejtekben 1. az extracelluláris kalciumkoncentráció és a parathormonelválasztás között inverz, szigmoidális kapcsolat van, továbbá 2. az extracelluláris kalcium emelkedése foszfolipáz-C által mediált inozitoltrifoszfát- (IP_3 -) növekedést okoz. Ezek a tulajdonságok G-fehérjéhez kötődő, kalciumkötő receptort valószínűsítettek [1, 2]. Az 1990-es évek elején sikerült a receptort klónozni, a humán sejtekben azonosítani, valamint sejtenyészetekben *in vitro* expresszálni. Az azóta eltelt időben az extracelluláris kalciumérzékelés mechanizmusait részletesen feltérképezték, és egyre szélesebb körben ismertté és egyértelműen felismerhetővé váltak azok a kórképek, amelyek hátterében a kalcium kóros érzékelése áll.

A dolgozatban összefoglaljuk a sejtfelszíni CaSR szerkezeti tulajdonságait, jelátviteli mechanizmusait és a receptoraktivációval összefüggésbe hozható, sejttípusonként eltérő válaszfolyamatokat. Ismertetjük a hibás kalciumérzékelés által okozott betegségek jellemzőit is.

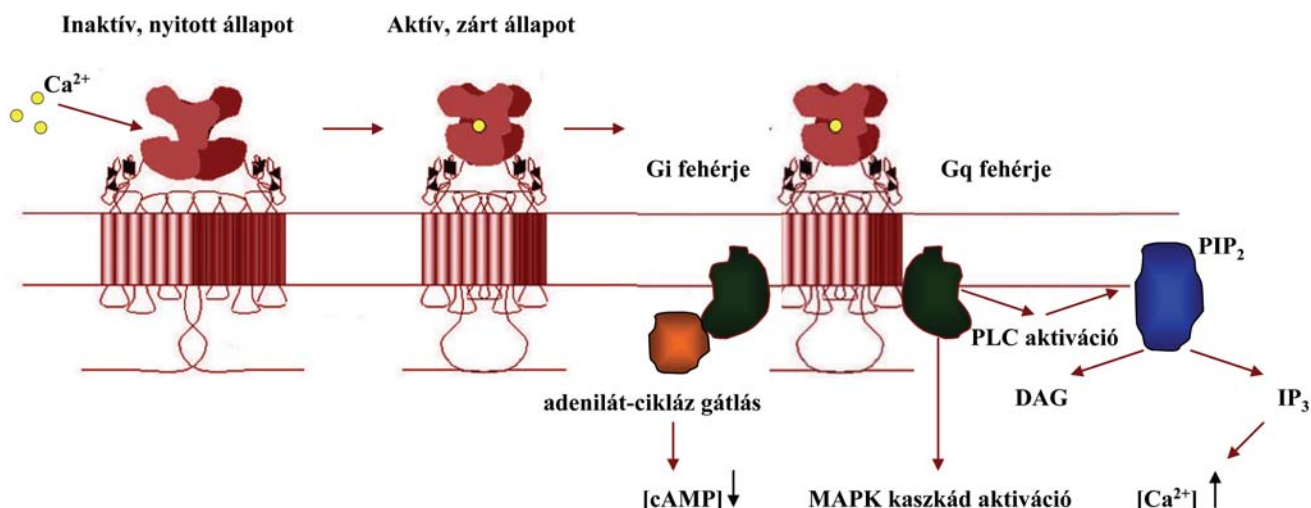
A kalciumszenzor-receptor szerkezete és intracelluláris jelátviteli útjai

A CaSR-t elsőként 1993-ban marha- [3], majd 1995-ben humán mellékpajzsmirigy-szövetből [4] nyert cDNS-ből sikerült klónozni. A humán CaSR-t kódoló gén a 3-as kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (3q21-24) [5]. A receptor a G-fehérjéhez kapcsolt receptor- (GPCR-) család „C” alcsládjába tartozik a metabotrop glutamát receptorral, a metabotrop GABA_B receptorral és a szaglásban részt vevő feromonreceptorokkal együtt [6]. Ezeket a receptorokat szokatlanul nagy méretű extracelluláris domén (ECD), 7 hurokból álló transzmembránszakasz és intracelluláris farki régió jellemzi. A humán CaSR 1078 aminosavból áll, ebből 612 aminosav az ECD, 250 aminosav a hét transzmembrán szakasz, 216 aminosav pedig az intracelluláris rész felépítésében vesz részt. Az N-terminális ECD aminosavai vesznek részt a ligand megkötésében, valamint a mű-

ködést lehetővé tevő dimerszerkezet kialakításában [7, 8]. A receptor éretlen formában az endoplazmás reticulumban raktározódik, innen a Golgi-apparátusba jut, ahol a receptor az ECD-n glikozilálódik. Az érett receptorok ez után a sejtfelszínen homodimerekként expresszálódnak. Az érési folyamat során a sejtorganellek közötti mozgás irányításában úgynevezett „receptoraktivitást módosító fehérjék” (RAMP) vesznek részt [9].

A CaSR legfontosabb természetes ligandja az extracelluláris szabad kalciumion [Ca^{2+}]. A ligandkötés konzervatív szerkezetű alegységen, az úgynevezett „Venus flytrap” (VFT) doménen valósul meg. A VFT domén háromdimenziós szerkezete kagylóhoz hasonlítható, amelynek két szomszédos lebenye inaktív állapotban, nyitott „héjakkal” várja a ligandot [10]. A kalciumkötésben savas aminosavak vesznek részt. Eddig három ligandkötő helyet azonosítottak, amelyek mindegyike több kalciumion megkötésére alkalmas [11]. Inaktív állapotban az aminosavak elektronodonor $-OH^-$ csoportjai H-híd-kötésben állnak a receptort körülvevő H_2O molekulákkal. Amikor az extracelluláris kalciumszint növekszik, a divalens, nagy átmérőjű kalciumionok fokozatosan kiszorítják a vízmolekulákat az elektronodonorokból. Egy kalciumion két vagy több elektronodonor-csoporttal kelátkötést hoz létre, amelynek hatására a kagylószerkezet „bezárul”, majd ez az állapot stabilizálódik [12]. A ligandkötés a receptor rotációját okozza a dimeren belül [13].

A CaSR-nek az extracelluláris kalciumionokon kívül további természetes és mesterséges agonistái, illetve alloszterikus modulátorai ismertek. Egy adott agonista affinitását a receptorhoz a maximális hatás 50%-át kiváltó agonistakonzentrációval (EC_{50}) jellemezhetjük. Humán mellékpajzsmirigysejteken végzett *in vitro* mérések alapján a Ca^{2+} EC_{50} -értéke 1,0–1,25 mmol/l, ami alacsony affinitásra utal. Ennek rendkívüli jelentősége van, ugyanis a normális extracelluláris Ca^{2+} -koncentráció éppen ebben a tartományban van (1,1–1,3 mmol/l) [1, 14]. Ez a tulajdonság egyedülállóvá teszi a CaSR-t, a többi GPCR ugyanis a ligandjait igen nagy affinitással köti (az EC_{50} -érték a nano- vagy szubmikromoláris koncentrációtartományra esik). A kalciumhoz hasonlóan alacsony affinitású néhány divalens kation, mint a Mg^{2+} , a Ba^{2+} , a Sr^{2+} és a Mn^{2+} . Ez utóbbiak azonban kisebb hatásereőségűek, amit nagyobb ionméretük magyarázhat [12]. *In vitro* kísérletek más ligandok aktiválóhatását is igazolták. Az I-es típusú agonisták közé szerves kationok (Gd^{3+} , La^{3+} , Yt^{3+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+}) és szerves polikationok (neomycin, poliarginin, protamin, spermin) tartoznak, amelyek a receptor ligandkötő helyéhez kapcsolódnak [15, 16]. A II-es típusú agonisták nem a ligandkötő helyhez, hanem ettől távolabb eső területre kötődve fejtenek ki pozitív alloszterikus hatást, így ezek nem igazi agonisták, hanem alloszterikus modulátorok. Idesorolhatók az úgynevezett kalcimimetikumok, amelyek működéséhez szükség van alacsony koncentrációjú (0,1–0,5 mmol/l) extracelluláris kalciumra.



1. ábra | A kalciumszensor-receptor ligandkötő mechanizmusa és intracelluláris jelátviteli útjai

Ca²⁺ = kalciumion; PLC = foszfolipáz-C; PIP₂ = foszfatidil-inozitol-biszfófat; DAG = diacil-glicerol; IP₃ = inozitol-triszfófat; MAPK = mitogén-aktivált proteinkináz; cAMP = ciklikus adenzin-monofoszfát

A kalcimimetikumok a hét transzmembrán szakaszhoz kötődnek és fokozzák a receptor Ca²⁺ iránti affinitását [17]. Néhány L-aminosav esetében (L-fenilalanin, L-triptofán, L-hisztidin, L-alanin, L-glutamát) szintén kimutattak hasonló hatást [18].

A ligandkötődés által okozott konformációváltozásban kódolt jel egyelőre nem tisztázott módon a hét transzmembránhurkon keresztül az intracelluláris szakaszhoz vezetődik. Ennek hatására a receptor többféle specifikus G-fehérjéhez kötődhet, amelyek különböző jelátviteli utakat indítanak be. A CaSR-receptor intracelluláris jelátviteli rendszerét diszpergált marha-mellékpajzsmirigysejteken és humán embrionális vesesejtvonalon (HEK293 sejtek) végzett kísérletek eredményei alapján ismerjük. A HEK293 sejtek nem expresszálják a CaSR-t, a receptort kódoló cDNS-t tartalmazó vektorok stabil vagy átmeneti transzfecciók módszerrel juttathatók a sejtekbe. Western-blot kísérletek igazolták, hogy a HEK293 sejtek sejtmembránján a CaSR-ek megjelenési formája megegyezik a mellékpajzsmirigysejtekével [19], így modellkísérletek végzésére alkalmas ez a sejtvonal. Figyelembe kell vennünk azt a körülményt is, hogy a HEK293 sejtek felszínén a CaSR-ek száma sokszorosa a natív mellékpajzsmirigysejteken lévőnek. Ilyen rendszerekben a Ca²⁺ EC₅₀-értéke 3–4 mmol/l [19].

A Gq fehérje által elindított jelátvitel során aktiválódik a foszfolipáz-C (PLC) enzim, ami a sejtmembránban lévő foszfatidil-inozitol-4,5-biszfófatot (PIP₂) diacilglicerolra (DAG) és inozitol-triszfófatra (IP₃) bontja. Ezenkívül a CaSR-agonisták a PLC mellett a foszfolipáz-A2 (PLA₂) és a foszfolipáz-D (PLD) enzimeket is aktiválhatják, amelyek hatására arachidonsav és foszfatisav keletkezik [20]. A megnövekedett mennyiségű intracelluláris IP₃ hatására a sejtben belüli raktárakból, elsősorban az endoplazmás reticulumból Ca²⁺ szabadul fel, ami intracelluláris kalciumoscillációként mérhető [2]. Na-

gyobb sejten kívüli kalciumkoncentráció hatására ezt követően a feszültségfüggő sejtmembrán-kalciumcsatornák is megnyílnak, ami folyamatosan magas intracelluláris kalciumszintet eredményez [21, 22]. A Gi fehérjével való kötődés az adenilát-cikláz enzim gátlását okozza, és ez a sejtben belüli ciklikus adenzin-monofoszfát- (cAMP-) szint csökkenését eredményezi [23]. Mindkét jelátvitel során mitogénaktivált proteinkinázok (MAPK) aktiválódnak (ERK, p38, JNK), amelyek sejtspecifikus módon különböző transzkripciós faktorok működését szabályozzák [24]. A CaSR jelátviteli útjait az 1. ábra foglalja össze.

A receptor aktivációját követően a CaSR esetében is kimutatható az úgynevezett homológ vagy funkcionális deszenzitizáció jelensége. Az agonista ligandkötés után a receptorspecifikus kináz enzimekkel foszforilálódik. Ezzel a receptor saját negatív visszacsatolásához vezető szabályozómechanizmusok indulnak meg, aminek következtében az extracelluláris jel érzékelése az adott receptoron gyengül. A folyamat hátterében GPCR-kinázokkal (GRK2 és 4), proteinkináz C-vel (PKC) és β-arresztinnel való interakciók állnak [25, 26].

Az extracelluláris kalciumszint érzékelése kalciotrop sejtekben

Mellékpajzsmirigy-fősejtek

A mellékpajzsmirigyek fősejtjei által termelt parathormon (PTH) a kalciumháztartás központi szabályozója. A fősejtek által termelt prekursor molekulából (pre-proPTH) sejtben belüli hasítások után keletkezik az érett, nem glikozilált peptidhormon, amelyet 84 aminosav épít fel [27]. A PTH elválasztásának legfontosabb szabályozója az extracelluláris kalciumion-koncentráció ([Ca²⁺]). Régről ismert, hogy a plazma PTH-szintje és az extra-

celluláris $[Ca^{2+}]$ között meredek, inverz, szigmoidális görbével leírható kapcsolat van [1]. A PTH-gátlás „set-point”-jának azt az extracelluláris $[Ca^{2+}]$ -t nevezzük, ami a maximális gátlás felét okozza. *In vivo*, fiziológias körülmények között ez a görbe legmeredekebb pontján, körülbelül 1 mM-os extracelluláris $[Ca^{2+}]$ -nál van. Ez biztosítja, hogy kis eltérés ettől az értéktől nagymértékű, ellenkező irányú PTH-szint-változáshoz vezet. Ennek megfelelően hypocalcaemia hatására másodpercek alatt kiürülnek a szekretoros vesiculumban tárolt PTH-raktárak, hypercalcaemia mellett azonban a PTH-elválasztás azonnal csökken. Ez utóbbi esetben tehát a CaSR-aktivációra kialakuló intracelluláris kalciumszint-emelkedés paradox módon a tárolt hormon elválasztását gátolja. Ennek pontos magyarázata nem ismert. Egészséges szervezetben ezekkel a folyamatokkal a kalciumszint azonnal helyreáll. Azokban a patológias állapotokban azonban, amelyekben a mellékpajzsmirigysejtek környezetében tartósan alacsony vagy magas a $[Ca^{2+}]$, más mechanizmusok vesznek részt a megváltozott körülményekhez történő alkalmazkodásban. Így például krónikus hypocalcaemiával járó állapotokban (például krónikus veseelégtelenségben) a mellékpajzsmirigyek a PTH-génexpresszió fokozásával, illetve megnövekedett sejtproliferációs rátával biztosítják a megnövekedett PTH-igényt [28, 29, 30]. A fősejt-proliferáció jellegzetességei humán hisztopatológiai vizsgálatokból ismertek. A tartós hypocalcaemia kezdetben a mellékpajzsmirigyek poliklonális diffúz hyperplasiájához, majd ezt követően nodularis hyperplasiához (szekunder hyperparathyreosis), végül monoklonális autonóm adenoma kialakulásához vezet (tercier hyperparathyreosis) [31].

Tartós, nem mellékpajzsmirigy-eredetű hypercalcaemiával járó állapotokban, valamint 1,25-dihidroxi-D-vitamin (kalcitriol) hatására a PTH-génexpresszió gátolt. Ilyenkor a CaSR-aktiváció által kiváltott intracelluláris kalciumoszillációnak szerepe lehet a génátíródás gátlásában [32]. Kalcitriol hatására a cytosolban aktiválódó D-vitamin-receptor átjut a sejtmagba, ahol a preproPTH gén promoter szakaszán lévő D-vitamin-válaszért felelős részhez kötődve gátolja a géntranszkripciót [33].

Pajzsmirigy-C-sejtek

A kalcitonint szintetizáló C-sejtek kalciumérzékelő mechanizmusa eltér a mellékpajzsmirigyétől. Hypercalcaemia hatására a sejtfelszíni CaSR-ok feltehetően Gq-fehérje közvetítésével aktiválják a sejtmembránban lévő PLC enzimet. A membránt felépítő foszfatidil-kolinból ennek hatására IP_3 és DAG keletkezik. A DAG aktiválja a PKC enzimet, aminek hatására nem szelektív kationcsatornákon keresztül megnő a sejtbe áramló Na^+ és Ca^{2+} -áram. Ez után a depolarizálódó sejtmembránban megnyílnak az L-típusú, feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornák, amelyen keresztül további Ca^{2+} -ionok áramlanak a sejtbe. A hirtelen megemelkedő, nem oszcilláló intracellu-

láris $[Ca^{2+}]$ miatt a szekréciós vesiculumban tárolt kalcitonin exocytosisal a sejt külső térbe kerül [34].

A helyi extracelluláris kalciumszint érzékelése a vesében, a gyomor- és bélrendszerben, a csontszövetben és a placentában

A CaSR nemcsak a kalciotrop hormonokat termelő sejtekben van jelen, hanem e hormonok célszerveiben is. A vesében, bélrendszerben, csontokban és a placentában folyó kalciumérzékelés, valamint a helyi kalciumszint-változásra adott helyi válaszok hozzájárulnak a szervezet kalciumháztartásának egyensúlyához.

Vese

A nephronokban a CaSR a glomerulusok kivételével a nephron teljes szakaszán kimutatható. A proximális tubulusok és a gyűjtőcsatornák epithelialis sejtjeinek apicalis membránjában, valamint a vastag felszálló szegmentum és a distalis kanyarulat csatorna basolateralis membránjában expresszálódik [35].

A proximális tubulusban a CaSR a PTH-hatáshoz kapcsolt nátrium-foszfát-kotranszporter endocytosisát, illetve a fokozott lizoszomális lebontást antagonizálja (antiphosphaturias hatás) [36]. A vastag felszálló szegmentumban a CaSR-aktiváció csökkenti a lumen elektrokémiai pozitívítását, ezért gátolja a passzív paracelluláris kalciumreabszorpciót [37]. A distalis kanyarulat csatornában a CaSR valószínűleg a basolateralis felszínen elhelyezkedő Ca^{2+} -ATP-áz gátlását okozza [38]. A gyűjtőcsatornában a CaSR serkenti a vazopresszin által szabályozott vízáteresztő csatorna, az aquaporin-2 endocytosisát az apicalis membránból, ami fokozza a diuresist [39, 40].

Gyomor- és bélrendszer

A CaSR jelenlétét a gyomorban, a vékony- és vastagbél epitheliumában mutatták ki. A gyomor gasztrintermelő sejtjeiben fokozza a gasztrin elválasztását, ezáltal közvetve serkenti a hisztaminszekréciót és a gyomorsavtermelést [41, 42]. A vékonybélben a CaSR szerepe még nem teljesen tisztázott, feltehetően befolyásolja az aktív D-vitamin által szabályozott kalciumfelszívódást [43]. A vastagbél epithelsejtjeiben a CaSR aktivációja gátolhatja az intracelluláris cAMP-felhalmozódás által közvetített folyadékszekréciót, aminek például a koleratoxin által kiváltott profúz hasmenés kivédésében lehet szerepe [44].

Csontszövet

In vitro humán sejtenyészeteken végzett vizsgálatok eredményei szerint a CaSR-aktiváció összességében ana-

1. táblázat | CaSR-aktiváció hatásai a szervezetben

Mellékpajzsmirigy	Fősejt	PTH-szekréción gátlása PTH-génexpresszió gátlása Sejtproliferáció gátlása
Pajzsmirigy	C-sejt	Kalcitoninszekréción serkentése
Vese	Proximalis tubulusepithel	PTH-dependens phosphaturia gátlása
	Vastag felszálló szegmentumepithel	Paracellularis passzív Ca ²⁺ -reabszorpción gátlása
	Distalis csatornaepithel	PTH-dependens aktív Ca ²⁺ -reabszorpción gátlása
	Gyűjtőcsatorna	Vazopresszindependens víz reabszorpción gátlása
Gyomor	G-sejt	Gasztrintermelés fokozása
Colon	Epithel	cAMP-dependens folyadék szekréción gátlása
Csont	Osteoblast	I-es típusú kollagén és oszteokalcinszekréción fokozása Proliferáción fokozása
	Osteoclast	Differenciáción gátlása
Placenta	Syncytiotrophoblast	Aktív Ca ²⁺ -transzport fokozása
	Cytotrophoblast	PTHrP-termelés fokozása

PTH = parathormon; Ca²⁺ = kalciumion; cAMP = ciklikus adenzin-monofoszfát; PTHrP = parathormonhoz kapcsolt protein

2. táblázat | A CaSR gén különböző szakaszain azonosított mutációk száma öröklött hypo- vagy hypercalcaemiával járó betegségekben

		FHH	NSHPT	NHPT	ADH	Összesen
ECD (1-612)	VFT domén (20-528)	67	14	2	31	114
	Cys-gazdag domén (529-612)	13	2	2	10	27
7TM (613-862)		32	6	0	25	63
ICD (863-1075)		10	1	0	1	12
Összesen		122	23	4	67	216

A zárójelben feltüntetett számok a CaSR nukleotidok sorszámát jelzik.

FHH = familiáris hypocalcaemiás hypercalcaemia; NSHPT = újszülöttkori súlyos hyperparathyreosis; NHPT = újszülöttkori hyperparathyreosis; ADH = autoszomális domináns hypocalcaemia; ECD = extracelluláris domén; VFT = Venus flytrap; Cys-gazdag = ciszteinben gazdag; 7TM = 7 transzmembrán domén; ICD = intracelluláris domén

bolikus hatású a csontrendszerben [45]. Nyugvó állapotú csontokban az osteoblastok a kalciotrop hormonoktól függetlenül érzékelik a kismértékű, pár percig tartó extracelluláris kalciumkoncentráció ingadozását, ezáltal gyorsan képesek ellensúlyozni az átmeneti hypo- vagy hypercalcaemiás állapotokat [46]. Ezzel szemben, az átépülésben (remodeling) lévő csontfelszínen a csontbontás helyén a csont extracelluláris mátrixából nagy mennyiségű ionos állapotban lévő kalcium szabadul fel. Ez a magas extracelluláris [Ca²⁺] növeli a remodeling helyén az osteoblastok aktivitását, proliferációs rátáját, valamint elősegíti az osteoclastok apoptózisát [47, 48]. A csontépülés során az osteoblastok környezetében csökken a kalcium mennyisége, mivel a kalcium beépül az új csontszövetbe. Ezért az osteoblastok aktivitása fokozatosan csökken [49].

Placenta

Humán placentában a CaSR egyaránt megtalálható az anyai syncytiotrophoblastokban és a magzati cytotro-

phoblastokban is [50]. A pontos működését illetően egyelőre csak hipotézisek állnak rendelkezésre, amelyek szerint a syncytiotrophoblastokban expresszáldó CaSR feltehetően közvetlenül befolyásolja az anyából a magzat felé irányuló aktív kalciumtranszportot, a cytotrophoblastokban pedig a magas extracelluláris kalcium által kiváltott PTHrP-szekréción kialakításában vesz részt [51].

A CaSR-aktiváción hatásait az 1. táblázat tartalmazza.

Az extracelluláris kalciumszint érzékelésének zavarával járó kórképek

Az extracelluláris kalciumkoncentráció érzékelésének zavarai a kalcium iránti rezisztenciát vagy túlérzékenységet eredményezhetik. A kórképek hátterében öröklött és szerzett etiológiai tényezők állhatnak. Az öröklött kórképeket a CaSR génjének mutációi okozzák. Az eddig megismert mutációk számát a 2. táblázatban mutatjuk be (forrás: www.casrdb.mcgill.ca). A kalcium hibás érzékelésén alapuló örökletes és szerzett betegségeket a 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat | Az extracelluláris kalcium megváltozott érzékelésével járó örökletes és szerzett betegségek

	A kalciumérzékelést gyengíti	A kalciumérzékelést fokozza
Öröklött tényezők	<p><i>CaSR</i> gén inaktíváló mutációk:</p> <p>Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia</p> <p>Újszülöttkori súlyos hyperparathyreosis</p> <p>Újszülöttkori hyperparathyreosis</p> <p><i>CaSR</i> gén polimorfizmusok (986, 990, 1011. nukleotidon):</p> <p>SRQ/ARE genotípus</p>	<p><i>CaSR</i> gén aktiváló mutációk:</p> <p>Autoszomális domináns hypocalcaemia</p> <p>V. típusú Bartter-szindróma</p>
Szerzett kórképek	<p><i>Mellékpajzsmirigy hyperplasia vagy adenoma</i></p> <p>Primer hyperparathyreosis</p> <p>Szekunder hyperparathyreosis</p> <p><i>Autoimmun kórképek</i></p> <p>Inaktíváló CaSR autoantitestek</p>	<p><i>Autoimmun kórképek</i></p> <p>Aktiváló CaSR autoantitestek</p>

Kalciumrezisztenciával járó kórképek

Kalciumrezisztenciához vezetnek a *CaSR* gén inaktíváló mutációi, amelyek heterozigóta formában a rendszerint tünetmentes familiáris hypocalciuriás hypercalcaemiát (FHH; OMIM: 14598), homozigóta formában pedig az újszülöttkori súlyos hyperparathyreosist (NSHPT; OMIM: 239200) okozzák (gén dózis-hatás). Az inaktíváló hatás a PTH-szekréció „set-point”-jának jobbra (magasabb szérumszám-koncentráció felé) tolódását jelenti.

Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia

1972-ben jelent meg az első beszámoló egy meglepően tünetszegény hypercalcaemiás családról [52]. A *CaSR* azonosítását követően nyilvánvalóvá vált, hogy az 1980-as években FHH-nak elnevezett kórkép hátterében a receptor génjének inaktíváló mutációi állnak [53]. A betegség patogenezisének megismerését nagymértékben segítette, hogy a vad típusú és a mutáns gén által kódolt *CaSR* könnyen expresszáható HEK293 sejtekben [19]. Az FHH autoszomális domináns öröklésmenettel, közel 100%-os penetranciával öröklődik, prevalenciája 1:16 000 és 1:75 000 közötti a különböző populációkban [54, 55]. Tünetszegénysége miatt a kórkép diagnosztikája a laboratóriumi vizsgálatokon nyugszik: a többnyire enyhe (szérumszám összes $Ca^{2+} < 3,0$ mmol/l) hypercalcaemia ellenére normális szérumszám-PTH-koncentráció, hypocalciuria és alacsony kalciumclearance/kreatininclearance hányados (CCCR) jellemzi. A diagnosztikát különösen nehéz lehet az FHH elkülönítése a primer hyperparathyreosis (PHPT) enyhébb, aszimptomatikus eseteitől. A mindennapi laboratóriumi módszerek közül a CCCR meghatározása a legalkalmasabb az FHH és a PHPT elkülönítésére; a 0,01 alatti CCCR-érték esetén FHH, míg a 0,02 érték felett PHPT valószínűsíthető. A rutin laboratóriumi módszerekkel nehezen elkülöníthető esetekben az FHH diagnózisa genetikai vizsgálattal erősíthető meg [56]. A PHPT-betegek körül-

belül egyharmadában a CCCR 0,01 és 0,02 között van („szürke zóna”), így elkülönítésre önmagában ez a módszer gyakran nem elegendő. Egy 2008-ban megjelent tanulmány kétlépéses ajánlást dolgozott ki a betegség pontosabb diagnózisára. Az ajánlás szerint azoknál a betegeknél, akiknél a CCCR <0,02 a második lépésben el kell végezni a *CaSR* gén vizsgálatát [57]. A betegség kezelést nem igényel. A tévesen PHPT-ként diagnosztizált esetekben a mellékpajzsmirigyek eltávolítása csak akkor szünteti meg a hypercalcaemiát, ha teljes parathyreoidectomia történik.

FHH-betegek mintegy 30%-ában nem mutatható ki a *CaSR* gén kódolószakaszain mutáció [58]. Közülük eddig néhány család esetében a 19-es kromoszómán találtak genetikai eltérést (Oklahoma-variáns FHH esetek) [59]. Feltételezik, hogy akiknél sem a 3., sem a 19. kromoszómán nincs rendellenesség, azoknál a *CaSR* gén expressziót szabályozó DNS-szakaszokon alakul ki mutáció, azonban ennek vizsgálatára egyelőre nincs megbízható módszer.

Újszülöttkori súlyos hyperparathyreosis

A rendkívül ritka NSHPT-t inaktíváló homozigóta vagy compound heterozigóta *CaSR* génmutációk okozzák. A normális szerkezetű *CaSR* fehérje hiánya miatt a születés utáni első napokban súlyos, életet veszélyeztető állapot alakul ki. A gyakran a 3,0 mmol/l koncentrációt meghaladó hypercalcaemia mellett dehidráció, hypotonia, székrekedés, növekedési zavar alakul ki. A csontrendszer röntgenvizsgálatakor általános mineralizációs zavar észlelhető. Már az intrauterin életben gyakoriak a csonttörések, amelyek – különösen abban az esetben, ha a mellkast felépítő csontokat is érintik – akár légzési elégtelenséghez is vezethetnek. Ezért az intenzív terápia során légzéstartogatás, hidráció, biszfoszfonát és kalcimimetikumok használata javasolt. Egyes szerzők szerint a hyperplasiás mellékpajzsmirigyek eltávolítása jelenti a definitív megoldást, ami a későbbiekben élethossziglan

tartó kalcium- és D-vitamin-pótlást tesz szükségessé [54]. Az utóbbi egy-két év biztató *in vitro* eredményei arra utalnak, hogy a kalcimimetikumok növelhetik az inaktíváló mutáció miatt károsodott működésű CaSR-ok aktivitását [60]. A mutáns receptorok ugyanis már az endoplazmás reticulumban instabil konformációt vesznek fel, ezért nagy eséllyel degradálódnak a citoplazmában. A kalcimimetikumok az endoplazmás reticulumban kötődnek a CaSR-hoz, ennek hatására a mutáns receptor stabilabb konformációt vesz fel. A stabilabb konformációjú receptorok kevésbé degradálódnak, és a natív receptornál nagyobb mennyiségben jutnak ki a sejtfelszínre [61]. Ezek a reményt keltő megfigyelések újszerű gyógyszeres kezelési beavatkozások alapjait képezhetik az FHH-, de főként az NSHPT-betegek részére.

Az 1980-as években megfigyelték, hogy néhány NSHPT-nek imponáló eset hátterében heterozigóta géndefektusok is állhatnak [62]. Ilyenkor az egyik állétt érintő *CaSR* génmutáció az apától öröklődik, vagy *de novo* alakul ki [63]. Az utóbbi években ezt az entitást újszülöttkori hyperparathyreosisnak (NHPT) nevezik [64].

Irodalmi ritkaságként ismert, hogy a *CaSR* génmutációkon kívül a receptort inaktíváló autoantitestek is okozhatnak hypocalciuriás hypercalcaemiát. Ezekben a betegekben más autoimmun megbetegedéseket (Hashimoto-thyreoiditis, coeliakia) is észleltek [65].

A kalciumérzékelés zavara primer és szekunder hyperparathyreosisban

A PHPT-t okozó mellékpajzsmirigy-adenomák kialakulása szomatikus (sporadikus esetek) vagy csírasejtes (familiáris esetek) génmutációkkal hozható összefüggésbe. A monoklonális sporadikus adenomák egyharmadában a *cyclin D1/PRAD1* onkogén mutációit vagy a *PTH* génnel való centromérás kicserélődését mutatták ki. Ezek a genetikai eltérések a cyclin D1 sejtciklus-specifikus fehérje expressziójának megnövekedését okozzák. Az adenomák 25%-ában a *MEN1* tumorsuppresszor gén szomatikus mutációit igazolták [66]. Az öröklődő kórképekhez társuló familiáris mellékpajzsmirigy-adenomák hátterében a *MEN1* gén (MEN1-szindrómában), a *RET* gén (MEN2A-szindrómában) vagy a *HRPT2* gén (hyperparathyreosis-állkapocs tumor szindrómában) mutációi állhatnak. Mindegyik PHPT-típusra jellemző, hogy a tumorsejtek extracelluláris kalcium iránti érzékenysége csökkent. Ez a tumorsejtek csökkent CaSR-mRNS-tartalmával és csökkent sejtfelszíni expressziójával magyarázható [67]. A receptorok down-regulációját önmagában is összefüggésbe hozták a megnövekedett sejtproliferációval, de a down-reguláció pontos mechanizmusa még nem ismert. Egyes szerzők a mellékpajzsmirigy-adenomák kalciumrezisztenciáját a CaSR intracelluláris jelátviteli útjainak hibájával, elsősorban a Gq-protein csökkent mennyiségével magyarázzák [68].

Szerzett kalciumrezisztencia jellemző a régóta fennálló urémiás szekunder hyperparathyreosisra (SHPT). Ezekben az esetekben a CaSR down-regulációján kívül a 1,25-dihidroxi-D-vitamin receptorszámának csökkenését is kimutatták, ami szintén hozzájárulhat a mellékpajzsmirigy-daganatok kialakulásához [69, 70, 71].

A CaSR gén genetikai polimorfizmusainak jelentősége

Az utóbbi 10 évben több klinikai vizsgálat foglalkozott annak a kérdésnek az eldöntésével, hogy a CaSR intracelluláris doménjén található három, aminosavcserével járó gyakori polimorfizmusa (A986S, R990G, Q1011E) befolyásolja-e a receptor kalciumérzékenységet. Egy olasz vizsgálat szerint a kaukázusi populációban ezek közül a 986S polimorfizmus előfordulása a leggyakoribb (28%), a 990G és az 1011E allélok frekvenciája 3–4%. Ugyanebből a tanulmányból kiderült, hogy a 3 polimorfizmus önmagában nem, hanem különböző kombinációkban („tri-locus haplotypes”) járulhat hozzá a fiziológiás extracelluláris kalciumkoncentráció egyéni variabilitásához. Így például az SRQ/ARE genotípusú egyének a legkevésbé érzékenyek az extracelluláris kalciumkoncentrációra, ezért az átlagos ionizáltkalciumszintjük nagyobb, mint az egyéb genotípusú egyéneké [72]. Az A986S-polimorfizmust hordozó egyének körében 1,49-szor (95%-os CI 1,15–1,93) gyakoribb a PHPT. Az R990G-polimorfizmus és a veseszövődmények kialakulása között szoros összefüggést igazoltak [73].

Kalciumtúlérzékenységgel járó kórképek

A fokozott kalciumérzékeléssel járó állapotokat a normálnál alacsonyabb extracelluláris kalciumkoncentrációra bekövetkező PTH-szekréció-gátlás jellemzi. Ezek prototípusa az aktiváló heterozigóta *CaSR* génmutációk által okozott autoszomális domináns hypocalcaemia (ADH; OMIM: 601298). Ezekben a betegekben a hypocalcaemia ellenére szubnormális a szérum-PTH-koncentráció, és normális vagy megnövekedett a vizeletkalcium-ürítés. Terápiás beavatkozás csak akkor indokolt, ha hypocalcaemiás tünetek alakulnak ki. Ezeknél a betegeknél a kalcium- és D-vitamin-pótlás kis adagok mellett is gyakran okoz hypercalciuriát és vesekőképződést. Szimptomatikus betegeknél a kalcium- és D-vitamin-pótlás során csak a tünetmentességre törekszünk, a normocalcaemia elérése nem feltétlenül cél [74]. Eddig 4 olyan ADH-esetet közöltek, akikben az aktiváló *CaSR*-mutáció Bartter-szindrómának megfelelő klinikai képet okozott (V. típusú Bartter-szindróma; OMIM: 601199.0035). Ezeknél a betegeknél a nephronok vastag felszálló szegmentumában a fokozott CaSR-működés specifikus módon állandó gátlás alatt tartja az apicalis membránban elhelyezkedő káliumcsatornát

(ROMK), ami a lumen elektrokémiai pozitívításának kialakításában vesz részt [58].

Ritka esetekben a CaSR-t aktiváló autoantitesteket lehet kimutatni a kalciumtúlerzékenység hátterében. Felmerült annak lehetősége, hogy ez áll a szerzett, sporadikus hypoparathyreosis kialakulásának hátterében [75].

Következtetés

A kalciumszenzor-receptor felfedezése óta eltelt bő másfél évtizedben gyorsan bővültek ismereteink a receptor fiziológiás és patológiás működéséről. Ehhez nagymértékben hozzájárult az, hogy rendelkezésünkre állnak olyan receptorexpressziós rendszerek, amelyek segítségével a hibás kalciumérzékelést okozó *CaSR* génmutációk hatása és az így kiváltott kórképek patogenezise közvetlenül vizsgálható. Ugyanakkor ezeket a betegségeket az orvosi gyakorlatban ritkán ismerik fel, mivel a heterozigóta génmutációt hordozó betegek többsége tünetmentes. A diagnózis elsősorban a laboratóriumi vizsgálatok eredményein és a *CaSR* gén ma már hazánkban is hozzáférhető mutációanalízisén alapul. Ennek azonban előfeltétele, hogy a rutin vagy szűrő jellegű laboratóriumi vizsgálatok között a szérumszint és a vizeletkalcium koncentrációjának meghatározása általánosan elterjedjen.

Irodalom

- [1] Brown, E. M.: Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56, 572–581.
- [2] Brown, E., Enyedi, P., LeBoff, M. és mtsai: High extracellular Ca²⁺ and Mg²⁺ stimulate accumulation of inositol phosphates in bovine parathyroid cells. *FEBS Lett.*, 1987, 218, 113–118.
- [3] Brown, E. M., Gamba, G., Riccardi, D. és mtsai: Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 1993, 366, 575–580.
- [4] Garrett, J. E., Capuano, I. V., Hammerland, L. G. és mtsai: Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12919–12925.
- [5] Jančić, N., Soliman, E., Pausova, Z. és mtsai: Mapping of the calcium-sensing receptor gene (CASR) to human chromosome 3q13.3-21 by fluorescence in situ hybridization, and localization to rat chromosome 11 and mouse chromosome 16. *Mamm. Genome*, 1995, 6, 798–801.
- [6] Brauner-Osborne, H., Jensen, A. A., Sheppard, P. O. és mtsai: Cloning and characterization of a human orphan family C G-protein coupled receptor GPRC5D. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001, 1518, 237–248.
- [7] Fan, G., Goldsmith, P. K., Collins, R. és mtsai: N-linked glycosylation of the human Ca²⁺ receptor is essential for its expression at the cell surface. *Endocrinology*, 1997, 138, 1916–1922.
- [8] Pace, A. J., Gama, L., Breitwieser, G. E.: Dimerization of the calcium-sensing receptor occurs within the extracellular domain and is eliminated by Cys → Ser mutations at Cys101 and Cys236. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 11629–11634.
- [9] Bouschet, T., Martin, S., Henley, J. M.: Receptor-activity-modifying proteins are required for forward trafficking of the calcium-sensing receptor to the plasma membrane. *J. Cell Sci.*, 2005, 118, 4709–4720.
- [10] Silve, C., Petrel, C., Leroy, C. és mtsai: Delineating a Ca²⁺ binding pocket within the venus flytrap module of the human calcium-sensing receptor. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 37917–37923.
- [11] Huang, Y., Zhou, Y., Castiblanco, A. és mtsai: Multiple Ca²⁺-binding sites in the extracellular domain of the Ca²⁺-sensing receptor corresponding to cooperative Ca²⁺ response. *Biochemistry*, 2009, 48, 388–398.
- [12] Chang, W., Shoback, D.: Extracellular Ca²⁺-sensing receptors – an overview. *Cell Calcium*, 2004, 35, 183–196.
- [13] Hu, J., Spiegel, A. M.: Naturally occurring mutations of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor: implications for its structure and function. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2003, 14, 282–288.
- [14] Ramirez, J. A., Goodman, W. G., Gornbein, J. és mtsai: Direct in vivo comparison of calcium-regulated parathyroid hormone secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 76, 1489–1494.
- [15] Brown, E. M., Fuleihan, G. E.-H., Chen, C. J. és mtsai: A comparison of the effects of divalent and trivalent cations on parathyroid hormone release, 3',5'-cyclic-adenosine monophosphate accumulation, and the levels of inositol phosphates in bovine parathyroid cells. [erratum appears in *Endocrinology* 1992 Aug;131(2):862]. *Endocrinology*, 1990, 127, 1064–1071.
- [16] Breitwieser, G. E., Miedlich, S. U., Zhang, M.: Calcium sensing receptors as integrators of multiple metabolic signals. *Cell Calcium*, 2004, 35, 209–216.
- [17] Petrel, C., Kessler, A., Dauban, P. és mtsai: Positive and negative allosteric modulators of the Ca²⁺-sensing receptor interact within overlapping but not identical binding sites in the transmembrane domain. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 18990–18997.
- [18] Conigrave, A. D., Quinn, S. J., Brown, E. M.: L-amino acid sensing by the extracellular Ca²⁺-sensing receptor [see comment]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 4814–4819.
- [19] Bai, M., Quinn, S., Trivedi, S. és mtsai: Expression and characterization of inactivating and activating mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 19537–19545.
- [20] Kifor, O., Diaz, R., Butters, R. és mtsai: The Ca²⁺-sensing receptor (CaR) activates phospholipases C, A2, and D in bovine parathyroid and CaR-transfected, human embryonic kidney (HEK293) cells. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, 12, 715–725.
- [21] Muff, R., Nemeth, E. F., Haller-Brem, S. és mtsai: Regulation of hormone secretion and cytosolic Ca²⁺ by extracellular Ca²⁺ in parathyroid cells and C-cells: role of voltage-sensitive Ca²⁺ channels. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1988, 265, 128–135.
- [22] Chang, W., Chen, T. H., Gardner, P. és mtsai: Regulation of Ca(2+)-conducting currents in parathyroid cells by extracellular Ca(2+) and channel blockers. *Am. J. Physiol.*, 1995, 269, E864–877.
- [23] Chen, C. J., Barnett, J. V., Congo, D. A. és mtsai: Divalent cations suppress 3',5'-adenosine monophosphate accumulation by stimulating a pertussis toxin-sensitive guanine nucleotide-binding protein in cultured bovine parathyroid cells. *Endocrinology*, 1989, 124, 233–239.
- [24] Roux, P. P., Blenis, J.: ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2004, 68, 320–344.
- [25] Pi, M., Oakley, R. H., Gesty-Palmer, D. és mtsai: Beta-arrestin and G protein receptor kinase-mediated calcium-sensing receptor desensitization. *Mol. Endocrinol.*, 2005, 19, 1078–1087.
- [26] Lorenz, S., Frenzel, R., Paschke, R. és mtsai: Functional desensitization of the extracellular calcium-sensing receptor is regulated via distinct mechanisms: role of G protein-coupled receptor kinases, protein kinase C and β-arrestins. *Endocrinology*, 2007, 148, 2398–2404.

- [27] *Watson, P. H., Hanley, D. A.*: Parathyroid hormone: regulation of synthesis and secretion. *Clin. Invest. Med.*, 1993, 16, 58–77.
- [28] *Brown, E. M.*: Calcium receptor and regulation of parathyroid hormone secretion. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2000, 1, 307–315.
- [29] *Ritter, C. S., Pande, S., Krits, I. és mtsai*: Destabilization of parathyroid hormone mRNA by extracellular Ca^{2+} and the calcimimetic R-568 in parathyroid cells: role of cytosolic Ca and requirement for gene transcription. *J. Mol. Endocrinol.*, 2008, 40, 13–21.
- [30] *Nechama, M., Ben Dov, I. Z., Silver, J. és mtsai*: Regulation of PTH mRNA stability by the calcimimetic R568 and the phosphorus binder lanthanum carbonate in CKD. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2009, Jan 7 (Epub ahead of print).
- [31] *Tominaga, Y.*: Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14, 63–65.
- [32] *Chen, R. A., Goodman, W. G.*: Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2004, 286, F1005–1011.
- [33] *Goodman, W. G.*: The flavors of vitamin D: tasting the molecular mechanisms [comment]. *Kidney Int.*, 2004, 66, 1286–1287.
- [34] *McGehee, D. S., Aldersberg, M., Liu, K. P. és mtsai*: Mechanism of extracellular Ca^{2+} receptor-stimulated hormone release from sheep thyroid parafollicular cells. *J. Physiol.*, 1997, 502, 31–44.
- [35] *Riccardi, D., Hall, A. E., Chattopadhyay, N. és mtsai*: Localization of the extracellular Ca^{2+} /polyvalent cation-sensing protein in rat kidney. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274, F611–622.
- [36] *Ba, J., Brown, D., Friedman, P. A.*: Calcium-sensing receptor regulation of PTH-inhibitable proximal tubule phosphate transport. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2003, 285, F1233–1243.
- [37] *Wang, W., Lu, M., Balazy, M. és mtsai*: Phospholipase A2 is involved in mediating the effect of extracellular Ca^{2+} on apical K^+ channels in rat TAL. *Am. J. Physiol.*, 1997, 273, F421–429.
- [38] *Blankenship, K. A., Williams, J. J., Lawrence, M. S. és mtsai*: The calcium-sensing receptor regulates calcium absorption in MDCK cells by inhibition of PMCA. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2001, 280, F815–822.
- [39] *Sands, J. M., Naruse, M., Baum, M. és mtsai*: Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, 1399–1405.
- [40] *Bustamante, M., Hasler, U., Leroy, V. és mtsai*: Calcium-sensing receptor attenuates AVP-induced aquaporin-2 expression via a calmodulin-dependent mechanism. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 19, 109–116.
- [41] *Buchan, A. M., Squires, P. E., Ring, M. és mtsai*: Mechanism of action of the calcium-sensing receptor in human antral gastrin cells [see comment]. *Gastroenterology*, 2001, 120, 1128–1139.
- [42] *Bevilacqua, M., Dominguez, L. J., Righini, V. és mtsai*: Increased gastrin and calcitonin secretion after oral calcium or peptones administration in patients with hypercalciuria: a clue to an alteration in calcium-sensing receptor activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 1489–1494.
- [43] *Hebert, S. C., Cheng, S., Geibel, J.*: Functions and roles of the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor in the gastrointestinal tract. *Cell Calcium*, 2004, 35, 239–247.
- [44] *Geibel, J., Sriharan, K., Geibel, R. és mtsai*: Calcium-sensing receptor abrogates secretagogue-induced increases in intestinal net fluid secretion by enhancing cyclic nucleotide destruction [see comment]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2006, 103, 9390–9397.
- [45] *Dvorak, M. M., Riccardi, D.*: Ca^{2+} as an extracellular signal in bone. *Cell Calcium*, 2004, 35, 249–255.
- [46] *Huan, J., Martusevicene, G., Olgaard, K. és mtsai*: Calcium-sensing receptor and recovery from hypocalcaemia in thyroparathyroidectomized rats. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2007, 37, 214–221.
- [47] *Kanatani, M., Sugimoto, T., Kanzawa, M. és mtsai*: High extracellular calcium inhibits osteoclast-like cell formation by directly acting on the calcium-sensing receptor existing in osteoclast precursor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 261, 144–148.
- [48] *Yamaguchi, T., Chattopadhyay, N., Kifor, O. és mtsai*: Mouse osteoblastic cell line (MC3T3-E1) expresses extracellular calcium (Ca^{2+})_s-sensing receptor and its agonists stimulate chemotaxis and proliferation of MC3T3-E1 cells. *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13, 1530–1538.
- [49] *Deyama, A., Deyama, Y., Matsumoto, A. és mtsai*: A low calcium environment enhances AP-1 transcription factor-mediated gene expression in the development of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1999, 25, 147–160.
- [50] *Bradbury, R. A., Cropley, J., Kifor, O. és mtsai*: Localization of the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor in the human placenta. *Placenta*, 2002, 23, 192–200.
- [51] *Hellman, P., Hellman, B., Jublin, C. és mtsai*: Regulation of proliferation in JEG-3 cells by a 500-kDa Ca^{2+} sensor and parathyroid hormone-related protein. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1993, 307, 379–385.
- [52] *Foley, T. P., Jr., Harrison, H. C., Arnaud, C. D. és mtsai*: Familial benign hypercalcemia. *J. Pediatr.*, 1972, 81, 1060–1067.
- [53] *Pollak, M. R., Brown, E. M., Chou, Y. H. és mtsai*: Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene cause familial hypocalcemic hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism [see comment]. *Cell*, 1993, 75, 1297–1303.
- [54] *Gunn, I. R., Gaffney, D.*: Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. *Ann. Clin. Biochem.*, 2004, 41, 441–458.
- [55] *Hinnie, J., Bell, E., McKillop, E. és mtsai*: The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia [see comment]. *Calcif. Tissue Int.*, 2001, 68, 216–218.
- [56] *Bilezikian, J. P., Potts, J. T., Jr., Fuleihan, G. E.-H. és mtsai*: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 5353–5361.
- [57] *Christensen, S. E., Nissen, P. H., Vestergaard, P. és mtsai*: Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2008, 69, 713–720.
- [58] *Egbuna, O. I., Brown, E. M.*: Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2008, 22, 129–148.
- [59] *Lloyd, S. E., Pannett, A. A., Dixon, P. H. és mtsai*: Localization of familial benign hypercalcemia, Oklahoma variant (FBHOk), to chromosome 19q13. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64, 189–195.
- [60] *Rus, R., Haag, C., Bumke-Vogt, C. és mtsai*: Novel inactivating mutations of the calcium-sensing receptor: the calcimimetic NPS R-568 improves signal transduction of mutant receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 4797–4803.
- [61] *Huang, Y., Breitwieser, G. E.*: Rescue of calcium-sensing receptor mutants by allosteric modulators reveals a conformational checkpoint in receptor biogenesis. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 9517–9525.
- [62] *Marx, S. J., Fraser, D., Rapoport, A.*: Familial hypocalciuric hypercalcemia. Mild expression of the gene in heterozygotes and severe expression in homozygotes. *Am. J. Med.*, 1985, 78, 15–22.
- [63] *Pearce, S. H., Trump, D., Wooding, C. és mtsai*: Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2683–2692.
- [64] *Brown, E. M.*: Editorial: mutant extracellular calcium-sensing receptors and severity of disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 1246–1248.
- [65] *Pallais, J. C., Kifor, O., Chen, Y.-B. és mtsai*: Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor [see comment]. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 362–369.

- [66] *Arnold, A., Shattuck, T. M., Mallya, S. M. és mtsai:* Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.*, 2002, 17, N30–36.
- [67] *Brown, E. M.:* The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.*, 2002, 17, N24–29.
- [68] *Corbetta, S., Mantovani, G., Lania, A. és mtsai:* Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2000, 52, 339–348.
- [69] *Fukuda, N., Tanaka, H., Tominaga, Y. és mtsai:* Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 1436–1443.
- [70] *Kifor, O., Moore, F. D., Jr., Wang, P. és mtsai:* Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 1598–1606.
- [71] *Yano, S., Sugimoto, T., Tsukamoto, T. és mtsai:* Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.*, 2000, 58, 1980–1986.
- [72] *Scillitani, A., Guarnieri, V., De Geronimo, S. és mtsai:* Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 5634–5638.
- [73] *Scillitani, A., Guarnieri, V., Battista, C. és mtsai:* Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 277–283.
- [74] *Brown, E. M.:* Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2007, 3, 122–133.
- [75] *Mayer, A., Ploix, C., Orgiazzi, J. és mtsai:* Calcium-sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 4484–4488.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: totmik@bel2.sote.hu)

XII. Gyulai Endokrin Szimpózium

2009. június 23-án (kedden) kerül megrendezésre a XII. Gyulai Endokrin Szimpózium.

Helyszín: Gyula, Pándy Kálmán Megyei Kórház, Árvay előadóterem

Társasági program: Kirándulás Erdélybe (2009. június 24–28.)

További információk: www.endokrinologia.hu

Érdeklődni lehet telefonon: 06 (66) 526-526/2512-es mellék, I. Belgyógyászat, Iroda

Fax: 06 (66) 526-531

A Közép-magyarországi Regionális Egészségbiztosítási Pénztár
egészségügyi szakterületre keres szakirányú felsőfokú végzettséggel rendelkező

ellenőrző főorvost valamint
ellenőrző főgyógyszerészt.

További információ az OEP honlapján (www.oep.hu) olvasható.