

Parathyroid hormone related peptide, une nouvelle hormone

Caroline Silve

RÉFÉRENCES

1. Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, *et al.* Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 556-63.
2. Albright F. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 27461). *N Engl J Med* 1941 ; 225 : 789-91.
3. Stewart AF, Insogna KL, Goltzman D, Broadus AE. Identification of adenylate cyclase-stimulating activity and cytochemical glucose-6-phosphate dehydrogenase-stimulating activity in extracts of tumors from patients with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 1454-8.
4. Stewler GJ, Williams RD, Nissenson RA. Human renal carcinoma cells produce hypercalcemia in the nude mouse and a novel protein recognized by parathyroid receptors. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 769-74.
5. Rodan SB, Insogna KL, Vignery AM, *et al.* Factors associated with humoral hypercalcemia of malignancy stimulate adenylate cyclase in osteoblast cells. *J Clin Invest* 1983 ; 72 : 1511-5.

ADRESSE

C. Silve : chargée de recherche. Cnrs UA 583, tour technique, hôpital Necker Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Les hypercalcémies humorales malignes représentent un syndrome paranéoplasique fréquent. Certaines, le plus souvent associées à des tumeurs épidermoïdes, sont dues à la sécrétion par la tumeur d'une nouvelle hormone dénommée le PTH-RP (*parathyroid hormone related peptide*). Le PTH-RP n'est similaire à la parathormone (PTH) qu'au niveau de huit des treize premiers acides aminés aminoterminaux, essentiels à l'interaction avec les récepteurs ; il se fixe non seulement aux récepteurs de la PTH, mais aussi, très vraisemblablement, à des récepteurs propres qui lui sont spécifiques. Le PTH-RP, outre le rôle qu'il joue dans la pathogénie des hypercalcémies humorales malignes, a probablement des actions physiologiques propres, notamment pendant la vie fœtale et au cours de la lactation.

Un syndrome hypercalcémique très particulier est trouvé chez certains malades atteints de cancers. Ce syndrome, désigné sous le nom d'hypercalcémie humorale maligne (HHM), associe des signes évoquant une hyperparathyroïdie primitive : hypercalcémie, hypophosphorémie, augmentation de la résorption osseuse et augmentation de l'AMP cyclique urinaire [1]. La présence de ces signes évoque l'existence chez ces malades d'un facteur circulant analogue de la PTH, hypothèse déjà proposée par Albright en 1941 [2]. Il n'existe cependant, chez ces malades, aucun signe d'hyperfonctionnement parathyroïdien ce qui suggère que ce facteur n'est pas la PTH.

Les premiers arguments décisifs en faveur de la présence d'une ou de substances ayant des propriétés analogues à celles de la PTH ont été

apportés par la démonstration que des extraits de tumeurs de patients avec hypercalcémie humorale maligne, ou du milieu conditionné par des cellules tumorales, stimulent, comme la PTH, l'adénylcyclase et la glucose 6 phosphate déshydrogénase rénales et/ou osseuses. La confirmation d'une interaction directe avec le récepteur de la PTH fut apportée par le fait qu'un inhibiteur « spécifique » de la liaison de la PTH à son récepteur bloque les activités PTH-like des extraits tumoraux [3-5].

Des substances ayant une activité « PTH » ont été isolées à partir de tumeurs humaines et animales. L'isolement d'un peptide, appelé *parathyroid hormone-related peptide* (PTH-RP), a rapidement permis le clonage et l'identification du gène responsable de sa synthèse [6, 7]. La détermination de la séquence en acides aminés du PTH-RP et la synthèse d'analogues peptidiques ont rendu possible

l'analyse fine de l'interaction PTH-RP/récepteur. Enfin, il paraît clair maintenant que le PTH-RP, outre le rôle qu'il joue dans la pathogénie du syndrome d'hypercalcémie humorale maligne, a des actions physiologiques propres, en particulier pendant la vie fœtale sur les transferts transplacentaires de calcium et au cours de la lactation [8, 9].

Propriétés génétiques et biochimiques

La PTH et le PTH-RP sont les produits de gènes uniques [6, 7] (figure 1), respectivement localisés sur les bras courts des chromosomes 11 et 12. L'organisation structurale de ces deux gènes est similaire.

Plusieurs formes d'ARNm du PTH-RP résultant d'épissages alternatifs ont été décrites et codent pour trois séquences de PTH-RP, différant par leur extension C-terminale : PTH-RP 1-139, 1-141, 1-173, la séquence d'acides aminés 1-139 étant identique dans les trois formes (figure 1). Huit des treize premiers acides aminés N-terminaux du PTH-RP sont identiques à ceux de la PTH (figure 2). Cette similarité de séquence explique la capacité des deux molécules à réagir avec le même récepteur. En effet l'extrémité N-terminale de la PTH, et en particulier les trois premiers acides aminés, est essentielle à l'activité biologique. Un deuxième site, constitué par les acides aminés 25 à 27 de la PTH, est nécessaire à la liaison de la PTH à son récepteur [10]. Un site correspondant reste à identifier pour le PTH-RP, et doit être différent de celui de la PTH puisqu'après le 13^e acide aminé, les séquences de la PTH et du PTH-RP divergent. Enfin, on trouve des sites potentiels de protéolyse et des signaux d'amidation en grand nombre sur les peptides ; il est donc probable que puissent être produits, après traduction, plusieurs peptides de structures différentes.

Il existe une étroite similitude entre les séquences N-terminales du PTH-RP de différentes espèces de mammifères (homme, souris, rat, chien). De plus une molécule ayant des propriétés immunologiques et biochimiques similaires à celles du PTH-RP, mais distinctes de celles de la PTH,

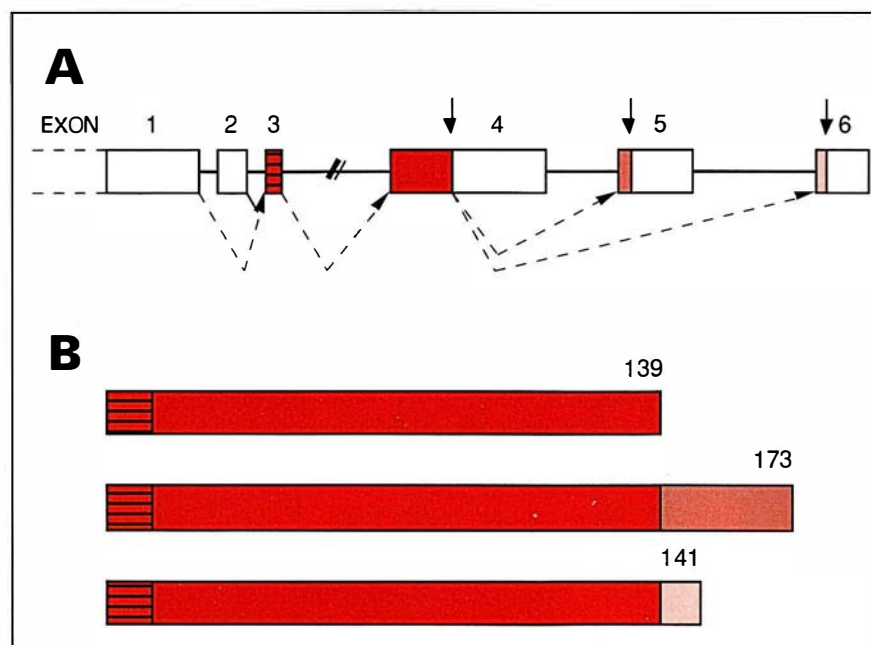


Figure 1. Schémas du gène humain du PTH-RP (A) et des protéines formées (B). Le gène comprend 6 exons qui peuvent subir un épissage alternatif, comme indiqué par les flèches en pointillé. Les flèches en trait plein situées au-dessus des exons 4, 5 et 6 positionnent les codons stop. Pour l'exon 4, le codon stop suit immédiatement le site donneur d'épissage interne. Les protéines formées sont composées d'une « prépro » région codée par l'exon 3 et coupée ensuite par protéolyse (rectangle rouge tramé), une séquence commune (acides aminés 1 à 139), codée par l'exon 4 (rectangle rouge), et, dans certains tissus, une extension C-terminale de 34 ou de 2 acides aminés, codée respectivement par une partie des exons 5 (rectangle rose foncé) et 6 (rectangle rose clair). En blanc, exons ou parties d'exons non codants.

a été récemment purifiée à partir de corpuscules de Stannius de l'anguille [11]. Cette hormone réagit avec les récepteurs de la PTH et est hypercalcémiant chez les mammifères, alors qu'elle est hypocalcémiant chez l'anguille.

Un certain nombre de facteurs semblent pouvoir moduler l'expression du gène du PTH-RP. On a ainsi mis en évidence une diminution de la transcription sous l'effet du 1,25(OH)₂D, métabolite actif de la vitamine D, et de glucocorticoïdes synthétiques dans une lignée humaine de cellules C [12] et une augmentation de celle-ci sous l'effet du facteur de croissance épidermique (EGF) et du O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) dans une lignée humaine de cellules d'ostéosarcome [13]. Enfin il existe une corrélation positive entre les concentrations circulantes de prolactine et la présence de l'ARNm du PTH-RP

dans la glande mammaire de la rate allaitante [14].

Récepteurs et seconds messagers du PTH-RP

Notre compréhension de la nature du ou des récepteurs activé(s) par le PTH-RP et des seconds messagers produits par l'interaction récepteur/PTH-RP est loin d'être complète. Il semble qu'il existe plusieurs formes de récepteurs réagissant avec la PTH et/ou le PTH-RP. Le ligand physiologique de ces formes de récepteurs serait soit le PTH soit le PTH-RP. Ces récepteurs n'ont pas été caractérisés à un niveau moléculaire.

• **PTH-RP et récepteurs classiques de la PTH.** Après la description initiale du PTH-RP comme facteur capable de reproduire les actions de la PTH, les travaux ultérieurs ont

6. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, *et al.* A parathyroid hormone related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987 ; 237 : 893-6.

7. Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, *et al.* Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 597-601.

8. Martin TJ, Suva LJ. Parathyroid hormone related protein: a novel gene product. *Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 2 : 1003-29.

9. Care AD. Development of endocrine pathways in the regulation of calcium homeostasis. *Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 3 : 671-88.

10. Orloff JJ, Wu TL, Stewart AF. Parathyroid hormone-like proteins: biochemical responses and receptor interactions. *Endocrine Rev* 1989 ; 10 : 476-95.

11. Milet C, Martelly E, Lopez E. Partial purification of parathyrin from the corpuscles of Stannius of the Eel (*Anguilla anguilla*, L). *Gen Comp Endocr* 1989 ; 76 : 83-94.

12. Ikeda K, Lu C, Weir EC, Mangin M, Broadus AE. Transcriptional regulation of the parathyroid hormone related peptide gene by glucocorticoids and vitamin D in a human C-cell line. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 15743-6.

13. Rodan SB, Wesolowski G, Ianacone J, Thiede MA, Rodan GA. Production of parathyroid hormone-like peptide in a human osteosarcoma cell line: stimulation by phorbol esters and epidermal growth factor. *J Endocrinol* 1989 ; 122 : 219-27.

14. Thiede MA. The mRNA encoding a parathyroid hormone-like peptide is produced in mammary tissue in response to elevations in serum prolactin. *Mol Endocrinol* 1989 ; 3 : 1443-7.

15. Klein-Nulend H, Fall PM, Raisz LG. Comparison of the effects of synthetic human parathyroid hormone (PTH 1-34)-related peptide of malignancy and bovine PTH-(1-34) on bone formation and resorption in organ culture. *Endocrinology* 1990 ; 126 : 223-7.

16. Thorikay M, Kramer S, Reynolds F, *et al.* Synthesis of a gene encoding parathyroid hormone-like protein (1-141): purification and biological characterization of the expressed protein. *Endocrinology* 1989 ; 124 : 111-8.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PTH	SER	VAL	SER	GLU	ILE	GLN	LEU	MET	HIS	ASN	LEU	GLY	LYS
PTH-RP	ALA	VAL	SER	GLU	HIS	GLN	LEU	LEU	HIS	ASP	LYS	GLY	LYS

Figure 2. Comparaison des structures primaires des extrémités N-terminales du PTH-RP et de la PTH humaine.

amplement confirmé sa capacité à activer les récepteurs de la PTH présents dans des tissus cibles classiques de la PTH (l'os et le rein) [10]. Cependant des différences quantitatives entre les effets biologiques de la PTH et du PTH-RP sont observées pour certaines actions rénales et osseuses [6, 10, 15]. Ces observations pourraient expliquer pourquoi le PTH-RP, dans le syndrome d'hypercalcémie humorale maligne, ne reproduit pas exactement le tableau de l'hyperparathyroïdie (voir ci-dessous). Enfin, il apparaît que la capacité du PTH-RP à stimuler les récepteurs de la PTH change en fonction de l'extension C-terminale du peptide [16]. L'origine et la nature du PTH-RP pourrait donc influencer sa capacité à se lier ou stimuler les récepteurs de la PTH.

• **Récepteurs spécifiques du PTH-RP.** Bien qu'il soit clair que le PTH-RP puisse activer les récepteurs de la PTH présents dans les tissus cibles classiques de la PTH, il n'existe pas de preuves évidentes que le PTH-RP agisse sur ces récepteurs, en dehors des états pathologiques (syndrome d'hypercalcémie humorale maligne). Au contraire, plusieurs observations suggèrent que les récepteurs du PTH-RP « physiologiques » sont différents des récepteurs de la PTH dans l'os et le rein. La PTH peut stimuler la production de second messager dans de nombreux tissus pour lesquels aucun rôle biologique de la PTH n'a été montré (par exemple la peau). Or le PTH-RP peut également stimuler la production d'AMPC dans des cellules de ces tissus *via* les « récepteurs » de la PTH [17], et dans le cas des fibroblastes cutanés, les récepteurs paraissent significativement plus sensibles au PTH-RP qu'à la PTH [18]. Le PTH-RP pourrait

être, en fait, l'agoniste spécifique et naturel de ces cellules.

De plus, certains effets du PTH-RP peuvent être reproduits par le TGF- β (*transforming growth factor- β*) mais non par la PTH. Ainsi en est-il de la stimulation de la synthèse de fibronectine dans les fibroblastes et de la « transformation » de cellules épithéliales rénales en présence d'EGF [19]. De même, seul le PTH-RP stimule une pompe à calcium dans le placentaire [8, 9].

• **Seconds messagers.** Un deuxième domaine qui demande à être approfondi concerne la nature des seconds messagers stimulés par l'interaction du PTH-RP avec les récepteurs classiques de la PTH. Outre la stimulation de la production d'AMPCyclique qu'elle provoque, la PTH augmente les concentrations de calcium intracellulaire (au moins en partie par la voie phospholipase C/diacylglycérol/inositol triphosphate) [20]. On ne sait toujours pas, cependant, si c'est le même récepteur ou des récepteurs différents qui sont couplés à la formation de ces deux seconds messagers (AMPC et Ca^{++}). Si le PTH-RP partage le même récepteur avec la PTH, il devrait entraîner une augmentation de calcium intracellulaire comparable à celle obtenue avec la PTH. Les résultats actuellement disponibles sur les effets du PTH-RP sur le calcium intracellulaire sont contradictoires et dépendent des lignées cellulaires étudiées [20, 21]. Mais le PTH-RP, comme la PTH, paraît capable de stimuler la phospholipase C dans des membranes d'ostéoblastes [22]. En conclusion, le PTH-RP semble pouvoir interagir avec plusieurs récepteurs différents: les récepteurs classiques de la PTH, des « récepteurs de la PTH » présents dans des

tissus où l'effet biologique de la PTH n'est pas défini, ainsi que des récepteurs sur lesquels la PTH ne paraît pas avoir d'activité. Le clonage des gènes de ces récepteurs devrait permettre une caractérisation plus précise de la capacité respective de ces récepteurs à répondre à la PTH ou à des isoformes du PTH-RP, et de ce fait l'identification des cibles physiologiques du PTH-RP.

PTH-RP et étiologie du syndrome d'hypercalcémie humorale maligne

Dans le syndrome d'hypercalcémie maligne, le facteur PTH-RP est produit par les tissus néoplasiques, circule à des concentrations élevées [23] et agit à distance de son lieu de production sur les organes cibles de la PTH. Il s'agit le plus souvent de tumeurs épidermoïdes de la tête et du cou, de carcinomes du poumon et de l'ovaire, et quelquefois de cancers du sein [1], ou encore de certaines leucémies lymphoïdes [24]. L'interaction du PTH-RP avec le récepteur de la PTH dans le rein et l'os explique les altérations composant le syndrome d'hypercalcémie humorale maligne.

• **Dans le rein**, la PTH a trois actions principales au niveau du métabolisme phospho-calcique.

(1) Inhibition de la réabsorption tubulaire proximale du phosphate. L'effet du PTH-RP sur cette action semble identique à celui de la PTH [25] ;

(2) stimulation de la 25 hydroxycholecalciférol-1- α hydroxylase dans cette même cellule proximale, aboutissant à une augmentation de synthèse du 1,25(OH)₂D. Une augmentation des concentrations de 1,25(OH)₂D est observée dans les modèles animaux d'hypercalcémie humorale maligne, et chez des souris « nues » porteuses de tumeurs humaines associées à ce syndrome [26] ; de plus, des fragments de PTH-RP stimulent l'activité de la 25 hydroxycholecalciférol-1- α hydroxylase chez le rat, *in vivo* et *in vitro* [27]. Chez l'homme, le syndrome d'hypercalcémie humorale maligne est, en revanche, associé à une réduction de concentrations

de 1,25(OH)₂D [1]. L'origine de cette diminution n'est pas claire ; (3) enfin, au niveau du tube distal la PTH stimule la réabsorption du calcium. Le PTH-RP, comme la PTH, exerce un effet anticalciurique, qui contribue à l'hypercalcémie trouvée dans le syndrome d'hypercalcémie humorale maligne. Cependant, quoique cela reste controversé [28], à concentrations plasmatiques de calcium ionisé égales, les malades avec hypercalcémie humorale maligne auraient une calciurie plus importante que les malades avec hyperparathyroïdie [1]. Cette observation suggère que la réabsorption distale du calcium est plus faiblement stimulée par le PTH-RP que par la PTH.

• **Dans l'os**, *in vivo* et *in vitro*, il est clair que le PTH-RP agit comme la PTH et entraîne une libération de calcium osseux dans la circulation [15, 26, 29]. La cellule cible n'est pas l'ostéoclaste, mais, dans les deux cas, une cellule de la lignée ostéoblastique. Cependant, il semble y avoir un découplage entre les effets du PTH-RP sur la formation d'une part, et sur la résorption osseuse d'autre part. En effet, la résorption osseuse est habituellement couplée à la formation et l'hyper-résorption associée à une hyperparathyroïdie s'accompagne d'une augmentation de la formation osseuse [30]. A l'inverse, dans le syndrome d'hypercalcémie humorale maligne on observe une diminution de la formation osseuse [1]. De plus, on a montré que le PTH-RP injecté *in vivo* à des rats n'a pas le même pouvoir anabolisant sur l'os que la PTH, à hypercalcémie égale [31]. L'origine du découplage entre les effets du PTH-RP sur la formation et la résorption osseuses, de même d'ailleurs que le mécanisme du couplage avec la PTH, ne sont pas élucidés.

PTH-RP, hormone fœtale

On sait maintenant que le PTH-RP, outre le rôle qu'il joue dans la pathogénie du syndrome d'hypercalcémie humorale maligne, a des actions physiologiques propres. Il pourrait être une hormone fœtale, participant directement au contrôle du métabolisme calcique [8, 9]. Les concentrations de calcium de part et d'autre

du placenta sont maintenues plus élevées chez le fœtus que chez la mère par une pompe à calcium. La PTH ne paraît pas être l'agent responsable de l'activation de cette pompe à calcium, puisque la perfusion placentaire de PTH ne permet pas de maintenir de gradient. Un certain nombre d'arguments suggèrent, en revanche, l'existence d'un facteur PTH-RP chez le fœtus : (a) chez le mouton les extraits de placenta et de glandes parathyroïdiennes fœtales ont une activité PTH-like (mesure de la stimulation de l'adénylate cyclase dans des cellules d'ostéosarcomes) ; (b) après purification partielle, cette substance à activité PTH-like réagit avec des anticorps dirigés contre le facteur PTH-RP et non contre la PTH, et a un profil d'éluion différent de la PTH sur chromatographie ; (c) le PTH-RP purifié à partir de glandes parathyroïdiennes fœtales et des fragments recombinants de PTH-RP 1-84 et 1-141 stimulent le transport de calcium à travers le placenta [32].

PTH-RP, cytokine

En dehors de ces états physiologiques mais particuliers que représentent la grossesse et la vie fœtale, le PTH-RP est probablement produit par de nombreux tissus et paraît agir dans le tissu même ou il est produit. En ce sens, le PTH-RP serait physiologiquement un facteur autocrine ou paracrine.

Le PTH-RP jouerait un rôle au cours de la lactation. La présence d'ARNm codant pour le PTH-RP a été mise en évidence dans la glande mammaire de rate allaitante [33] et est corrélée à la production de lait et aux concentrations circulantes de prolactine [14].

Deux arguments sont en faveur de la production du PTH-RP par la glande mammaire. Premièrement, des extraits de glande mammaire lactante stimulent la production d'AMP cyclique dans des cellules d'ostéosarcomes sensibles à la PTH, stimulation inhibée par un antagoniste de la PTH. Deuxièmement, des concentrations extrêmement élevées de PTH-RP, environ 1 000 fois plus que chez les malades avec hypercalcémie humorale maligne, sont retrou-

RÉFÉRENCES

17. Silve C, Santora A, Spiegel AM. A factor produced by cultured rat leydig tumor (Rice 500) cells associated with humoral hypercalcemia stimulates adenosine 3', 5'-monophosphate production via the parathyroid hormone receptor in human skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 60 : 1144-7.
18. Wu TL, Insogna KL, Hough L, Milstone LM, Stewart AF. Skin-derived fibroblasts respond to human parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 65 : 105-9.
19. Insogna KL, Stewart AF, Morris CA, Hough L, Milstone LM, Centrella M. Native and a synthetic analogue of the malignancy-associated parathyroid hormone-like protein have *in vitro* transforming growth factor-like properties. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 1057-60.
20. Civitelli R, Martin TJ, Fausto A, Gunsten SL, Hruska KA, Avioli LV. Parathyroid hormone-related peptide transiently increases cytosolic calcium in osteoblast-like cells : comparison with parathyroid hormone. *Endocrinology* 1989 ; 125 : 1204-10.
21. Yamada H, Tsutsumi M, Fukase M, *et al.* Effects of human PTH-related peptide and human PTH on cyclic AMP production and cytosolic free calcium in an osteoblastic cell clone. *Bone Mineral* 1989 ; 6 : 45-54.
22. Babich M, King KL, Nissenson RA. G protein-dependent activation of a phosphoinositide-specific phospholipase C in UMR-106 osteosarcoma cell membranes. *J Bone Min Res* 1989 ; 4 : 549-56.
23. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, *et al.* Immunohistochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1106-12.
24. Motokura T, Fukumoto S, Matsumoto T, *et al.* Parathyroid hormone-related protein in adult leukemia-lymphoma. *Ann Intern Med* 1989 ; 111 : 484-8.
25. Pizarri L, Rizzoli R, Moseley J, Marin TJ, Carverzasio J, Bonjour JP. Effect of synthetic tumoral PTH-related peptide on cAMP production and Na-dependant Pi transport. *Am J Physiol* 1988 ; 255 : F957-61.
26. Strewler GJ, Wronski TJ, Halloran BP, *et al.* Pathogenesis of hypercalcemia in nude mice bearing a human renal carcinoma. *Endocrinology* 1986 ; 119 : 303-10.
27. Walker AT, Stewart AF, Korn EA, Shiratori T, Mitnick MA, Carpenter TO. Effect of parathyroid hormone-like peptides on 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity in rodents. *Am J Physiol* 1990 ; 258 : E297-E303.

vées dans le lait par dosage radioimmunologique [34]. Il est à souligner que les concentrations plasmatiques de PTH-RP ne sont, cependant, pas élevées pendant l'allaitement.

Le PTH-RP pourrait également jouer un rôle dans l'épiderme. On a mis en évidence une sécrétion de PTH-RP par des kératinocytes normaux en culture [35]. De plus, le PTH-RP, comme la PTH, entraîne une augmentation du calcium intracellulaire et stimule la différenciation de ces cellules [36]. Il est à rappeler que la majorité des tumeurs synthétisant le PTH-RP sont de type épidermoïde. Ainsi, le PTH-RP pourrait agir physiologiquement de façon autocrine et/ou paracrine dans la peau, puisqu'il agit directement sur les kératinocytes et sur les fibroblastes, où il exerce des actions non reproduites par la PTH (voir ci-dessus).

On a montré que des neurones de diverses régions du système nerveux central (SNC) expriment l'ARNm du PTH-RP, notamment dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le cortex cérébelleux [37]. La production du PTH-RP par le SNC est confirmée par l'observation que des extraits de cerveaux stimulent la production d'AMPcyclique par des cellules d'ostéosarcomes, stimulation bloquée par un antagoniste de la PTH. Comparée à l'expression relativement spécifique observée pour la plupart des neurotransmetteurs, l'expression du PTH-RP dans de nombreux neurones suggère qu'il pourrait avoir un rôle général dans la physiologie neuronale. En particulier, le PTH-RP pourrait participer à la régulation du calcium intracellulaire, certains de ces neurones possédant des courants calciques importants.

Enfin, le PTH-RP, comme la PTH, induit une relaxation de certains muscles lisses, en particulier cardiovasculaires et gastrointestinaux [38]. Cela suggère, une fois de plus, la possibilité d'un rôle spécifique du PTH-RP, à savoir dans ce cas particulier le contrôle de la tension artérielle et de la motilité digestive.

L'expression du gène du PTH-RP a également été observée dans de nombreux tissus normaux ou pathologiques, sans qu'une action biologique définie n'ait encore été démontrée :

estomac normal de rat, moelle osseuse, fibroblastes, thyroïde, surrénales, glandes pituitaires, pancréas et adénomes parathyroïdiens [39]. Cette liste met en relief une différence marquée avec la PTH qui n'est exprimée que dans un type cellulaire, la cellule parathyroïdienne.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu, les lieux d'action du PTH-RP semblent également multiples. Nombre de ces sites sont à la fois sensibles au PTH-RP et à la PTH. Il reste à savoir lequel du PTH-RP ou de la PTH est l'agoniste spécifique de ces récepteurs.

Concentrations circulantes

Plusieurs formes de PTH-RP paraissent circuler chez les sujets témoins et dans diverses situations pathologiques. Dans une étude récente, deux types de dosages du PTH-RP plasmatique ont été comparés : l'un est un dosage immunoradiométrique dirigé contre le fragment N-terminal 1 à 74, l'autre est un dosage radioimmunologique dirigé contre le fragment C-terminal 109 à 138 [23]. Les sujets témoins ont des concentrations plasmatiques de PTH-RP indétectables avec le dosage C-terminal, et indétectables ou basses avec le dosage N-terminal (moyenne 1,9 pmol/l). Les malades avec hypercalcémie humorale maligne ont des concentrations élevées de PTH-RP avec les deux dosages (moyennes, dosage N-terminal : 20,9 pmol/l, et C-terminal : 23,9 pmol/l). Il existe, chez ces malades, une corrélation entre les concentrations plasmatiques du PTH-RP et les taux d'AMPcyclique urinaire excrétés. Ces résultats confirment donc l'hypothèse d'un rôle pathogénique du facteur PTH-RP dans ce type d'hypercalcémie. Il est à noter néanmoins que l'immunoréactivité C-terminale (109-138) n'est pas extraite du plasma par une colonne d'immuno-affinité dirigée contre le PTH-RP 1 à 36, suggérant que les fragments C-terminaux circulent en tant que tels, et que le PTH-RP intact ne circule pas chez ces malades. La présence de nombreux sites potentiels de protéolyse dans la région 88 à 108 pourrait expliquer l'absence de PTH-RP intact dans la circulation. Les concentrations de

PTH-RP sont normales chez les malades avec hyperparathyroïdie primaire ou hypercalcémies dues à d'autres causes. Les malades ayant une insuffisance rénale chronique ont des concentrations circulantes de PTH-RP mesurée par le dosage N-terminal, comparables à celles des témoins, mais des concentrations élevées déterminées par le dosage C-terminal (29,6 pmoles/l), suggérant que chez ces malades les fragments C-terminaux s'accumulent.

La détermination des concentrations circulantes de PTH-RP est à l'heure actuelle réalisée dans quelques rares laboratoires seulement. La disponibilité d'un dosage fiable en routine permettrait le diagnostic étiologique de certaines hypercalcémies associées à la présence d'un cancer.

En conclusion, une hypothèse vieille d'au moins 50 ans a été confirmée. Il existe un facteur circulant sécrété par certaines tumeurs, qui agit par

l'intermédiaire des récepteurs rénaux et osseux de la PTH, et est responsable de certaines hypercalcémies dans le cadre du syndrome d'hypercalcémie humorale maligne. Néanmoins la production et les actions de PTH-RP débordent le cadre de ce syndrome paranéoplasique. Les lieux d'action du PTH-RP semblent multiples, et certaines de ces actions ne sont pas reproduites par la PTH. Dans certains cas, on retrouve un lieu d'action proche du lieu de production, ce qui suggère que le PTH-RP pourrait avoir un rôle local, autocrine ou paracrine, et non systémique. Le clonage des gènes des récepteurs de la PTH et du PTH-RP devrait permettre l'identification des cibles physiologiques du PTH-RP, ainsi qu'une caractérisation plus précise des récepteurs de ce groupe apparemment hétérogène et de leurs capacités respectives à répondre à la PTH et à des isoformes de PTH-RP ■

RÉFÉRENCES

28. Rizzoli R, Carvezasio J, Fleisch H, Bonjour JP. PTH-like changes in renal calcium and phosphate reabsorption induced by Leydig cell tumor in thyroparathyroidectomized rats. *Endocrinology* 1986 ; 119 : 1004-9.
29. Fukayama S, Bosma TJ, Goad DL, Voelkel EF, Tashjian AH. Human parathyroid hormone (PTH)-related protein and human PTH : comparative biological activities on human bone cells and bone resorption. *Endocrinology* 1988 ; 123 : 2841-8.
30. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* 1989 ; 4 : 283-91.
31. Rizzoli R, Arlot M, Carvezasio J, Meunier P, Bonjour JP. Blunted stimulation of bone formation in parathyroid hormone-related protein-infused thyroparathyroidectomized rats. *J Bone Min Res* 1989 ; 4 : S 265 (abstr).
32. Abbas SK, Pickard DW, Illingworth G, et al. Measurement of parathyroid hormone-related protein extracts of fetal parathyroid glands and placental membranes. *J Endocrinol* 1990 ; 124 : 319-25.
33. Thiede MA, Rodan GA. Expression of a calcium-mobilizing parathyroid hormone-like peptide in lactating mammary tissue. *Science* 1988 ; 242 : 278-80.
34. Budayr AA, Halloran BP, King JC, Diep D, Nissenson RA, Strewler GJ. High levels of a parathyroid hormone-like protein in milk. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 7183-5.
35. Merendino JJ, Insogna KL, Milstone LM, Broadus AE, Stewart AF. A parathyroid hormone-like protein from cultured human keratinocytes. *Science* 1986 ; 231 : 388-90.
36. Milstone LM, Fairly J, Insogna KL, Stewart AF, Reuveni H, Scharwitz P. PTH-like peptides increase intracellular calcium and differentiation of keratinocytes. *J Cell Biol* 1988 ; 107 : 73A (abstr).
37. Weir EC, Brines ML, Ikeda K, Burtis WJ, Broadus AE, Robbins RJ. Parathyroid hormone-related peptide gene is expressed in the mammalian central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 108-12.
38. Mok LL, Nickols GA, Thompson JC, Cooper CW. Parathyroid hormone as a smooth muscle relaxant. *Endocrinol Rev* 1989 ; 10 : 420-36.
39. Ikeda K, Arnold A, Mangin M, et al. Expression of transcripts encoding a parathyroid hormone-related peptide in abnormal human parathyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 : 1240-8.

Summary

Parathyroid hormone related peptide, a new hormone

The pathogenesis of the hypercalcemia associated with some types of cancer has recently been explained by the identification of circulating peptide referred to as Parathyroid Hormone Related Peptide (PTH-RP) and the subsequent molecular cloning of the corresponding gene. This factor, secreted by epidermoid carcinomas and some other malignant cells, reacts with parathyroid hormone (PTH) receptors, and thereby induces the hypercalcemia seen in patients with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM). Although PTH-RP is biochemically and immunologically distinct from PTH, a strong structural homology in the N-terminal region of the 2 molecules explains the capacity of PTH-RP to react with PTH receptors. Recent studies suggest that the physiological role of PTH-RP extends beyond its capacity to induce hypercalcemia associated with malignancy. Thus, PTH-RP is produced by a variety of normal tissues and may have a role in such diverse events as transplacental calcium transport, lactation, and the physiology of neurons, smooth muscle cells and fibroblasts. In some cases, a given tissue can be both a site of production and a target for PTH-RP, suggesting that PTH-RP may normally operate via autocrine or paracrine pathways, and not as an endocrine hormone.

TIRÉS A PART

C. Silve.