

# Osteoporóza, osteodystrofile a osteomalácie a stav kosti u pacientů s chronickým renálním seháním

---

TZKM 7. 4. 2017

# Kostní remodelace jako reakce kosti na mechanické zatížení

---

- **Aktivace osteoklastů**
  - **Resorbční fáze-** v důsledku aktivace osteoklastů- krátká
  - **Reverzní fáze-** kostní povrch je pokryt mononukleáry, ale novotvorba kosti dosud nezačala- krátká
  - **Formační fáze-** produkce osteblastů ve vlnách v kostní matrix- dlouhá. Tyto buňky se postupně seřadí, proniknou do kosti jako osteocyty a podlehnou apoptóze.
-

# Kostní remodelace – konečná bilance

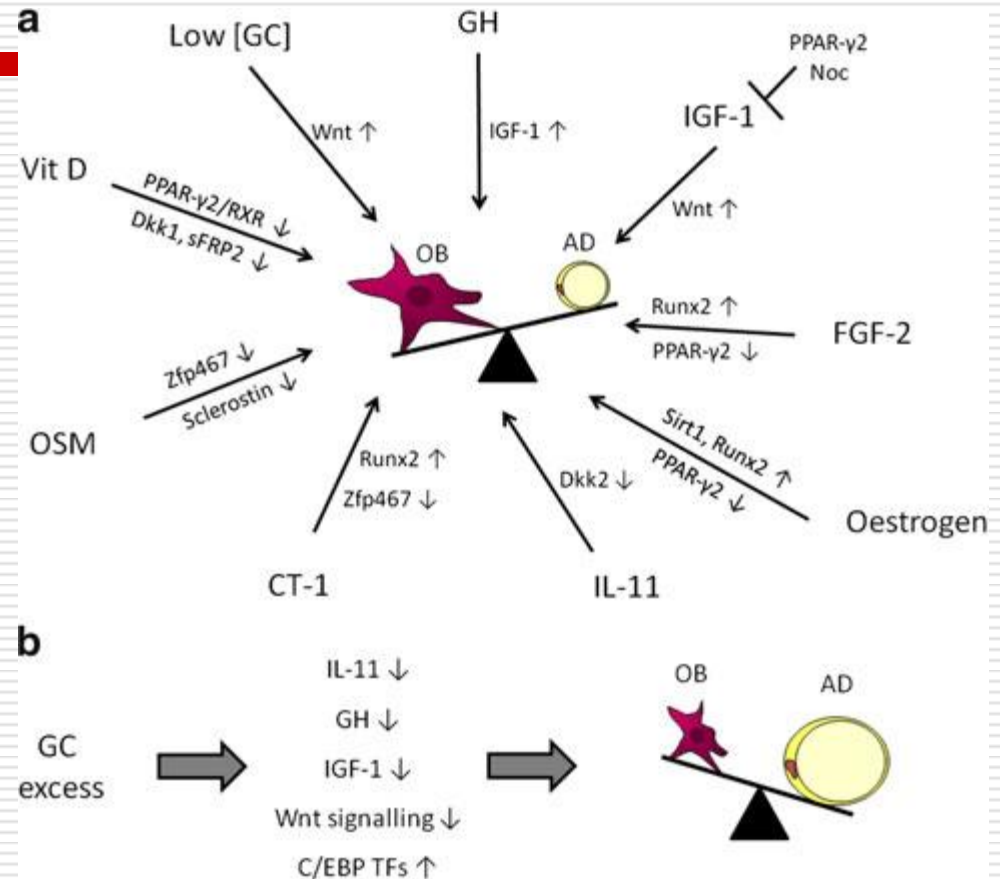
---

- Vyrovnaná bilance osteoklastické a osteoblastické aktivity kosti
  - Adekvátní remodelace v čase v závislosti na mechanické nutnosti remodelovat kost
-

# Regulace selekce mezi osteoblastogenezí (OB) a adipogenezí (AD) pomocí endokrinních a parakrinních faktorů

- a) Několik endogenních faktorů podporuje osteoblastogenezi oproti adipogenezi.
- b) Nadbytek glukokortikoidů podporuje adipogenezi na účet osteoblastogeneze několika mechanismy:

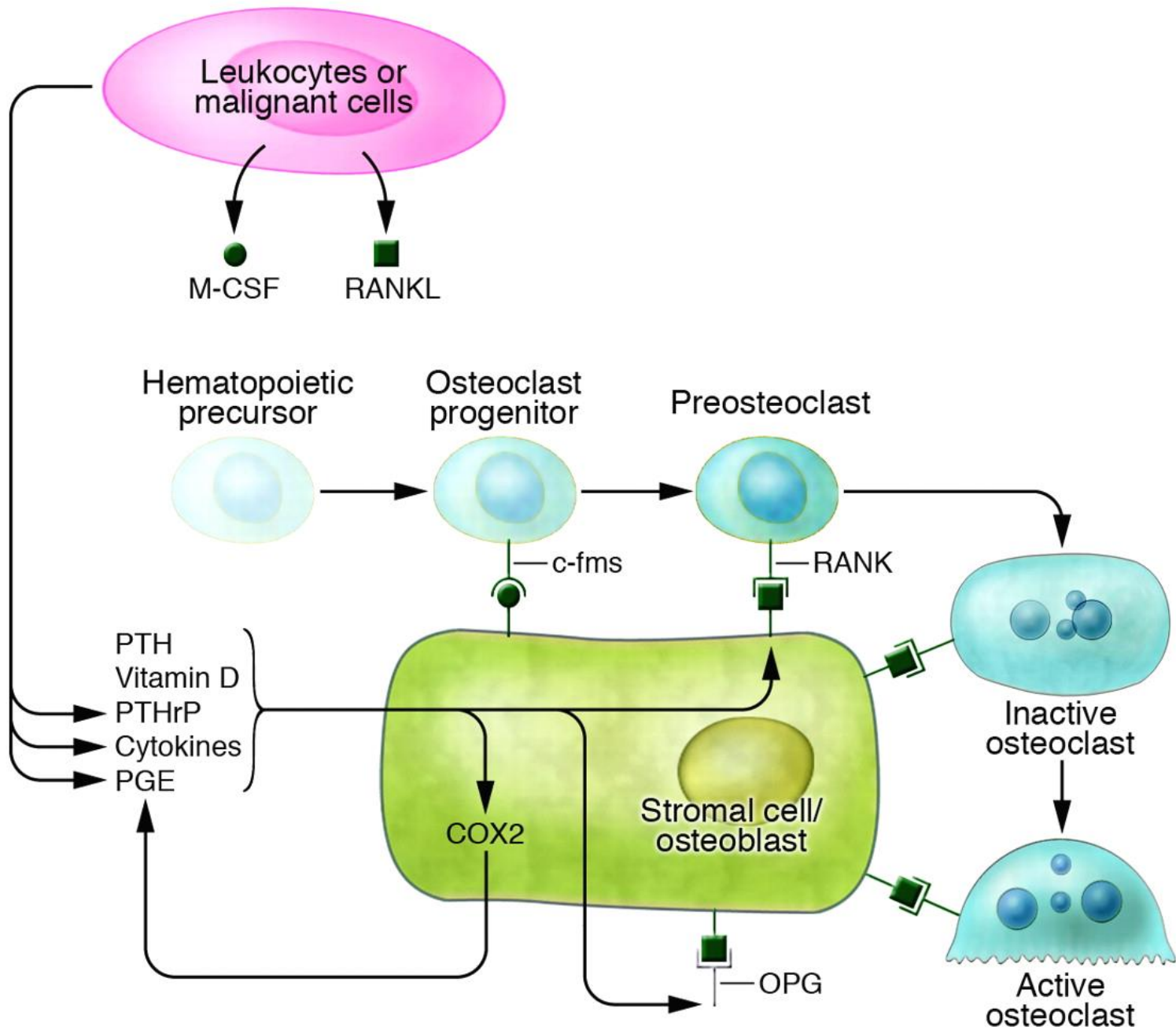
Low [GC] low (physiological) concentrations of glucocorticoids, GH-growth hormone, IGF-1 insulin-like growth factor-1, FGF-2 fibroblast growth factor-2, IL-11 interleukin-11, CT-1 cardiotrophin-1, OSM oncostatin M, OB osteoblast, AD-adipocyte



# Poruchy kostní remodelace

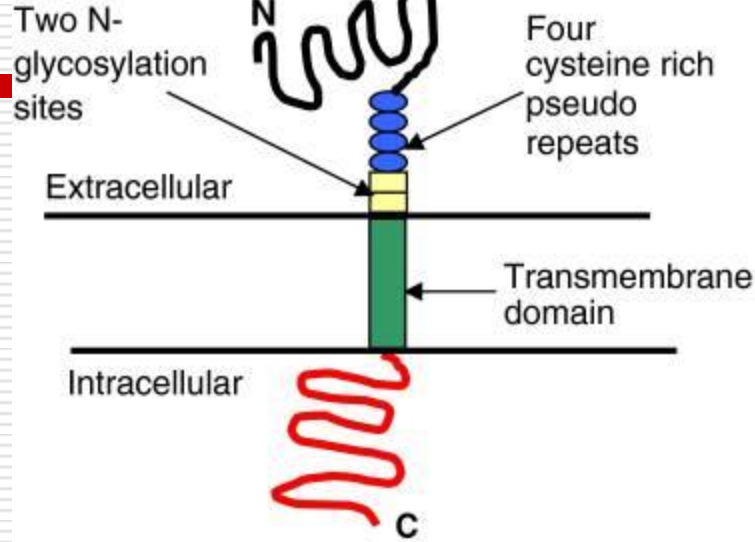
---

- ❑ Metabolické kostní onemocnění:
  - ❑ Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
  - ❑ Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
  - ❑ Křivice/osteomalácie (zpomalená kostní remodelace)
-

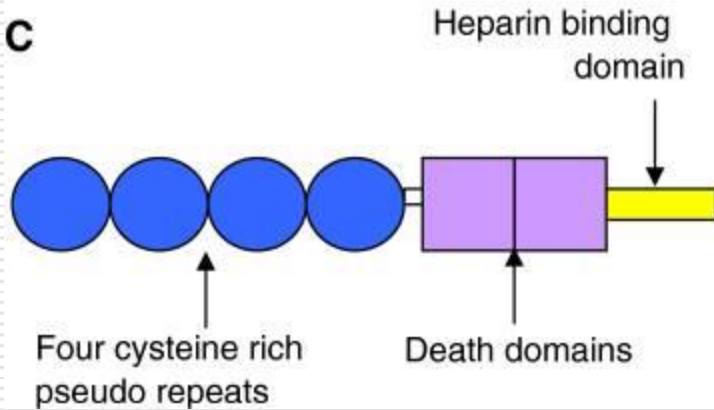


# RANK

**A**

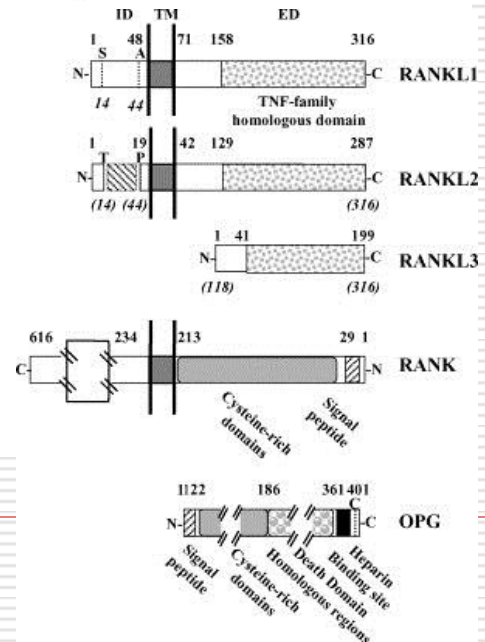
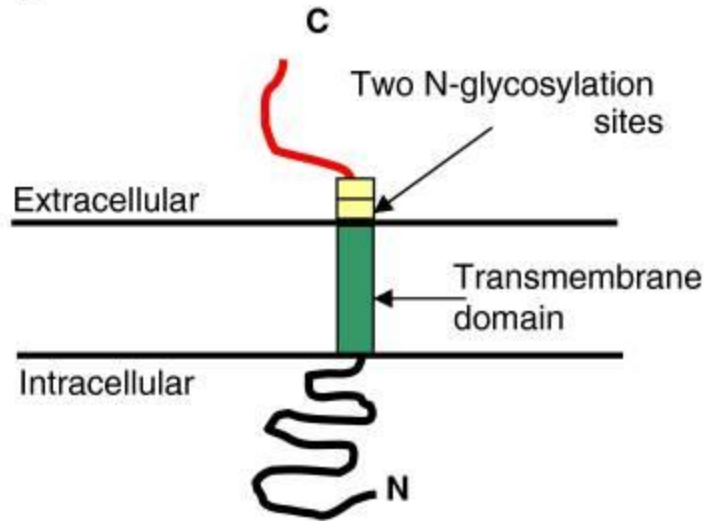


**C**



Osteoprotegerin

# RANKL



# Molekulární charakteristiky třídy OPG/RANK/RANKL

---

- ❑ RANKL náleží k rodině TNF. Tři izoformy (RANKL1, RANKL2 a RANKL3-solubilní).
  - ❑ Membránově vázaný RANK a solubilní OPG patří do rodiny receptorů pro TNF. OPG je „lákačící“ receptor pro zábranu vazby RANKL na RANK.
-



# Receptor aktivátor NF- $\kappa$ B (RANK), jeho ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG)

---

- Stimulátory resorbce kosti zvyšují expresi RANKL v osteoblastech a některé také snižují expresi OPG. Kostní buňky exprimují membránově vázanou formu RANKL, a proto musí osteoblasty vstupovat do fyzikální interakce s osteoklastickými prekurzory, aby došlo k aktivaci RANK.
  - Solubilní RANKL mohou produkovat aktivované T-lymfocyty.
  - Hladiny OPG rostou s věkem
  - Polymorfismy v genu pro OPG byly asociovány s osteoporotickými frakturami a rozdíly v kostní denzitě.
-

RANKL a osteoprotegrin (OPG) jako konečné efektorové cytokiny u maligních nemocí skeletu (k předchozímu obrázku).

---

- 1) Interakce RANKL s RANK podporuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů
  - 2) Aktivované osteoklasty způsobují humorální hyperkalcémii u malignit, osteolytických metastáz, patologických fraktur a u bolestí spojených s malignitou
  - 3) OPG funguje jako receptor, který neutralizuje RANKL, čímž zabraňuje jeho vazbě s RANK.
  -
-

RANKL a osteoprotegrin (OPG) jako konečné efektorové cytokiny u maligních nemocí skeletu (k předchozímu obrázku).

---

- 4) Mnohé růstové faktory, cytokiny a hormony konvergují na úrovni RANKL a OPG a regulují diferenciaci a aktivaci osteoklastů. IL-1 a TNF podporují produkci RANKL a OPG, zatímco PTH, PTHrP a glukokortikoidy podporují produkci RANKL, ale snižují produkci OPG
  - 5) V malém rozsahu jsou IL-1 a TNF schopny modulovat diferenciaci a aktivitu osteoklastů nezávisle na RANKL a RANK.
-

# Poměr RANKL k osteoprotegrinu (OPG) u pacientů s maligním kostním onemocněním

---

- Normální stromální buňky zajišťují stabilní poměr RANKL/OPG, který je nutný pro adekvátní kostní remodelaci.
  - Stromální buňky odvozené z obrovských tumorózních buněk zvýšeně exprimují RANKL, což má za následek zvýšení poměru RANKL/OPG s následným excesivním vývojem velkých polynukleárních osteoklastů.
  - Myelom a některé formy karcinomu prsu produkují PTHrP, který indukuje RANKL a inhibuje OPG, což favorizuje osteolýzu a hyperkalcémii během maligního onemocnění.
  - Opačný vývoj u rakoviny prostaty, který favorizuje spíše možnost rozvoje osteoblastického potenciálu.
-

OPG/RANK/RANKL jako společný efektor v kosti, imunitním systému a v cévním systému (k předchozímu obrázku).

---

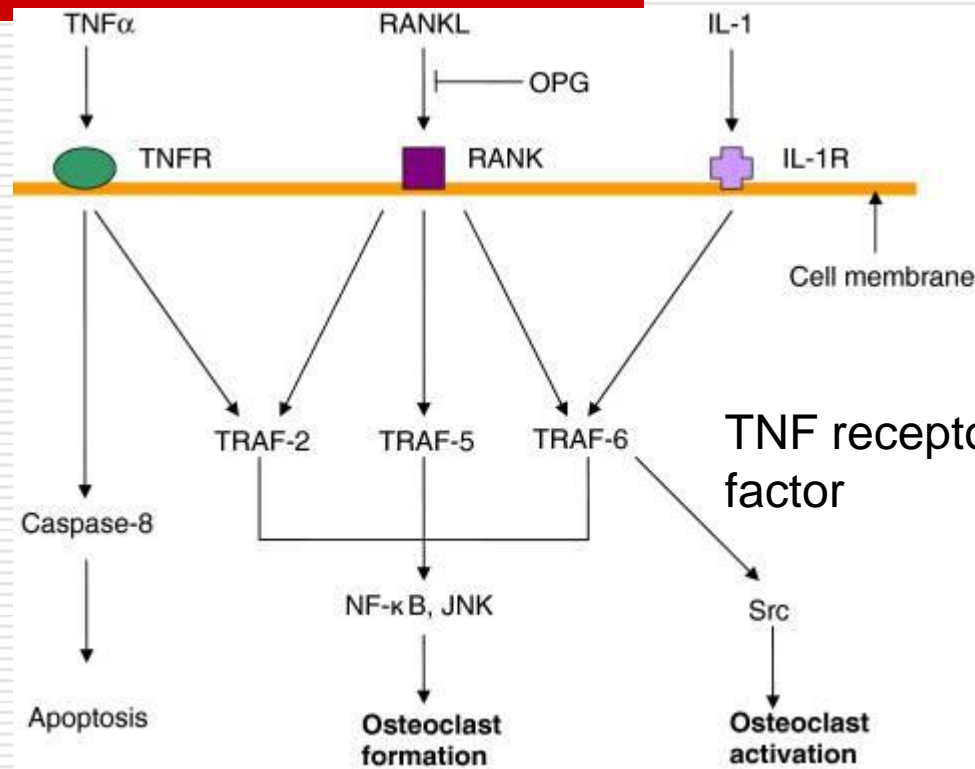
- OPG, RANK a RANKL jsou selektivně produkovány četnými buněčnými typy v různých tkáních: lymfocyty, osteoblasty a endoteliálními buňkami.
  - RANKL funguje jako faktor přežití pro dendritické buňky a jako osteoklastogenetický faktor po vazbě na RANK.
  - OPG inhibuje osteolýzu a blokuje interakci RANKL/RANK.
  - OPG/RANKL/RANK triáda se považuje za **osteimmunomodulační komplex**.
-

# Receptor aktivátor NF- $\kappa$ B (RANK), jeho ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG)

---

- Vyřešena interakce mezi osteoklastickými a osteoblastickými liniemi. Účastní se jí tři členové rodiny TNF a receptorů pro TNF. Osteoblasty produkují RANKL, ligand pro receptor aktivátor pro NF- $\kappa$ B (RANK) na hemopoetických buňkách. Tento receptor aktivuje jejich diferenciaci a udržuje jejich funkci.
  - Osteoblasty produkují a sekretují osteoprotegerin (OPG), receptor, který blokuje interakci RANKL/RANK.
-

# RANK-RANKL signální cesta, inhibice vazby RANK-RANKL osteoprotegerinem (OPG)



<b>Gen</b>	<b>Mutace</b>	<b>Nemoc</b>
RANK	18 bp duplication	Familial expansile osteolysis
	27 bp duplication	Early onset Paget's disease
	15 bp duplication	Expansile skeletal hyperphosphatasia
RANKL	Deletion of amino acids 145-177	Autosomal recessive osteopetrosis
	A single nucleotide change (596T-A) in exon 8 of both alleles	Autosomal recessive osteopetrosis
	Deletion of two nucleotides (828_829delCG)	Autosomal recessive osteopetrosis
OPG	Deletion making OPG inactive	Juvenile Paget's disease
	20 bp deletion resulting in premature termination of OPG translation	Juvenile Paget's disease



# Osteoporóza



Normal



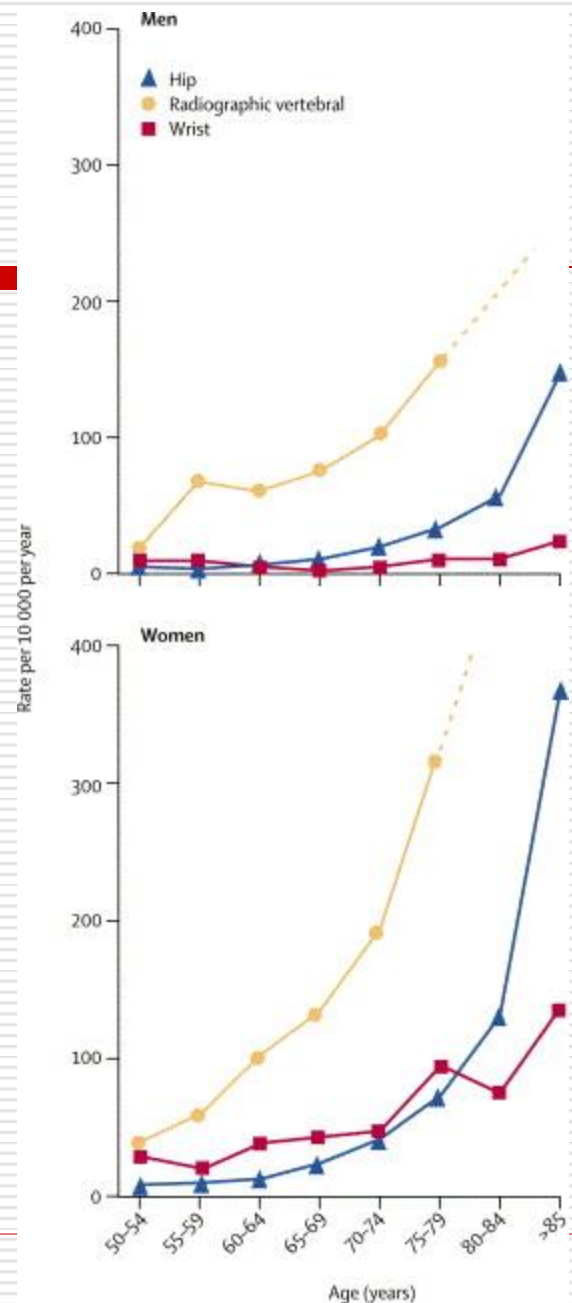
Osteoporotic bone

© Steiner 2004

Etiopatogeneza: chronicky zvýšený podíl mezi osteoklastickou a osteoblastickou aktivitou v kosti

Incidence radiologických fraktur páteře, kyčle a distálního předloktí v závislosti na věku a pohlaví.

Data derived from European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database.



# Osteoporóza

---

- ❑ Estrogeny jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
  - ❑ Estrogeny regulují kostní obrat u žen i u mužů
  - ❑ Hladiny estrogenů udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů pro estrogeny (prsni žláza a děloha). Tato vyšší senzitivita kostry na estrogeny zřejmě souvisí s věkem.
  - ❑ Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.
  - ❑ Během menopauzy dochází k v důsledku poklesu estrogenů k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
  - ❑ Deficit estrogenů narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
  - ❑ Léčení estrogeny zvyšuje kostní masu i u 80letých žen.
-

# Příčiny osteoporózy

---

- Nedostatek estrogenů
  - Nadbytek glukokortikoidů
  - Nedostatek vitamínu K2
-

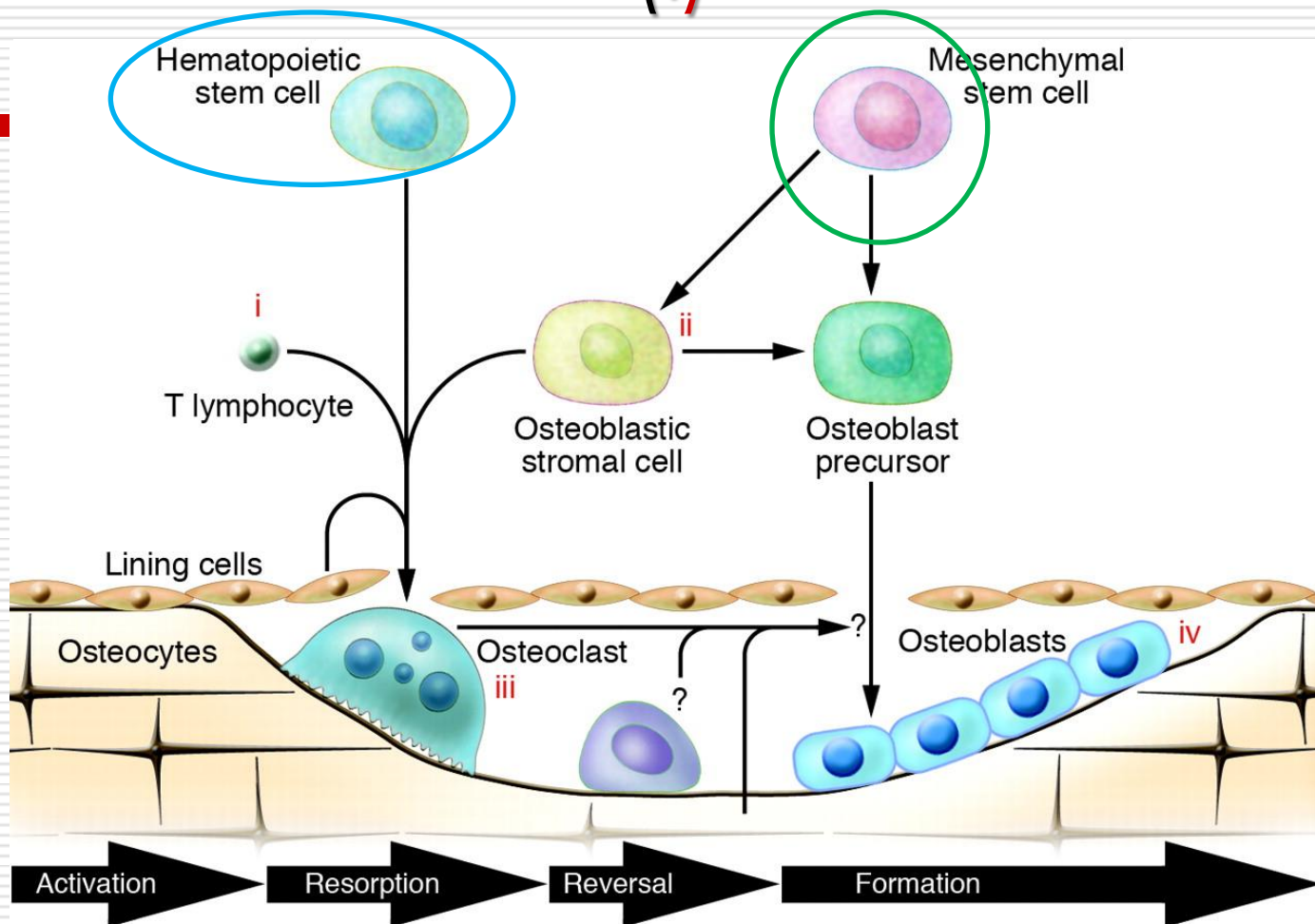
# Základní patogenetické mechanismy osteoporózy

---

- ❑ Fragilita skeletu může být způsobena
  - ❑ (a) neschopností produkovat kostru optimální masy a síly během růstu
  - ❑ (b) zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
  - ❑ (c) neadekvátní novotvornou odpovědí kosti na zvýšenou resorbci během kostní remodelace.
  - ❑ Kostní remodelace představuje u dospělé kosti hlavní aktivitu. Kostní remodelace neboli BMU (=bone multicellular units).
-

# Remodelace kostí. Místa pro akci estrogenů

(i)



Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325



# Osteoporóza indukovaná kortikoidy

---

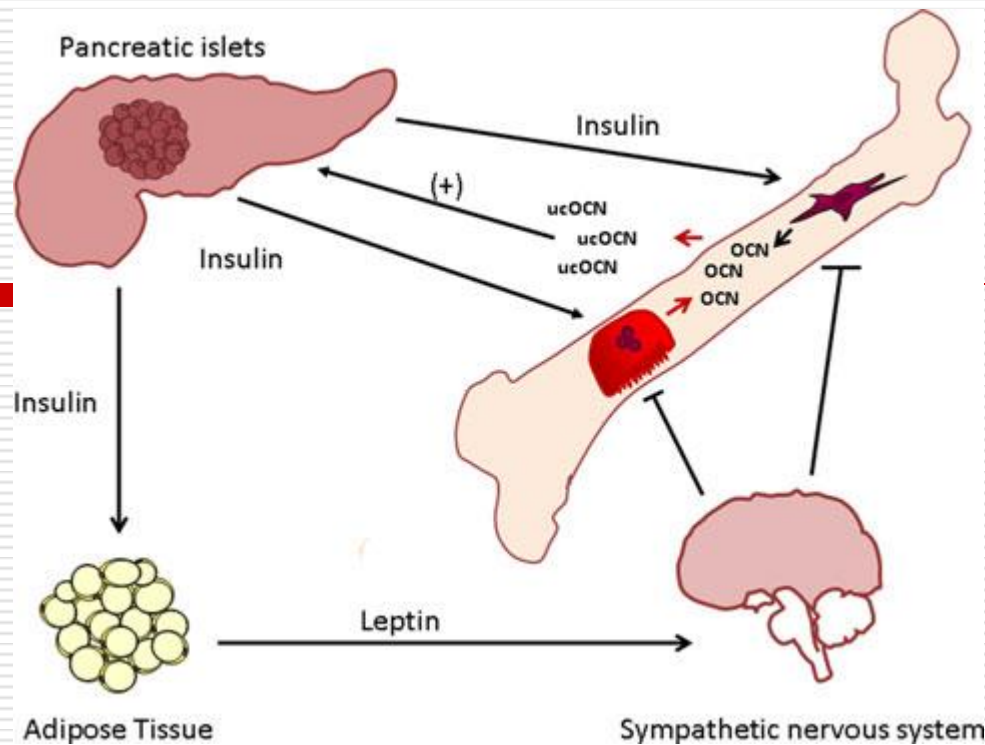
- ❑ Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
  - ❑ Inhibují osteoblastogenezi
  - ❑ Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.
-

# Vitamin K a kosti

---

- Vitamin K<sub>2</sub> je podstatným kofaktorem pro  $\gamma$ -karboxylázu, enzym, který katalyzuje konverzi specifických reziduí kyseliny glutamové kyseliny na rezidua Gla.
  - Vitamin K<sub>2</sub> je potřebný pro  $\gamma$ -karboxylaci proteinů kostní matrix obsahujících Gla, jako je **MGP (= matrix Gla protein) a osteokalcin**.
  - Nekompletní  $\gamma$ -karboxylace osteokalcinu a MGP vede k při nedostatku vitamínu K osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. Vitamin K<sub>2</sub> stimuluje syntézu osteoblastických markerů a depozici kosti.
  - Vitamin K<sub>2</sub> snižuje resorbci kosti inhibicí tvorby osteoklastů a jejich resorbční aktivity.
  - Léčení vitamínem K<sub>2</sub> indukuje apoptózu osteoklastů, ale inhibuje apoptózu osteoblastů, což vede ke zvýšené tvorbě kosti.
  - Vitamin K<sub>2</sub> podporuje expresi osteokalcinu (zvyšuje jeho mRNA), což je možno dále modulovat podáváním 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>.
-





Glukokortikoidy  
obecně působí  
jako antagonisté  
inzulínu ...

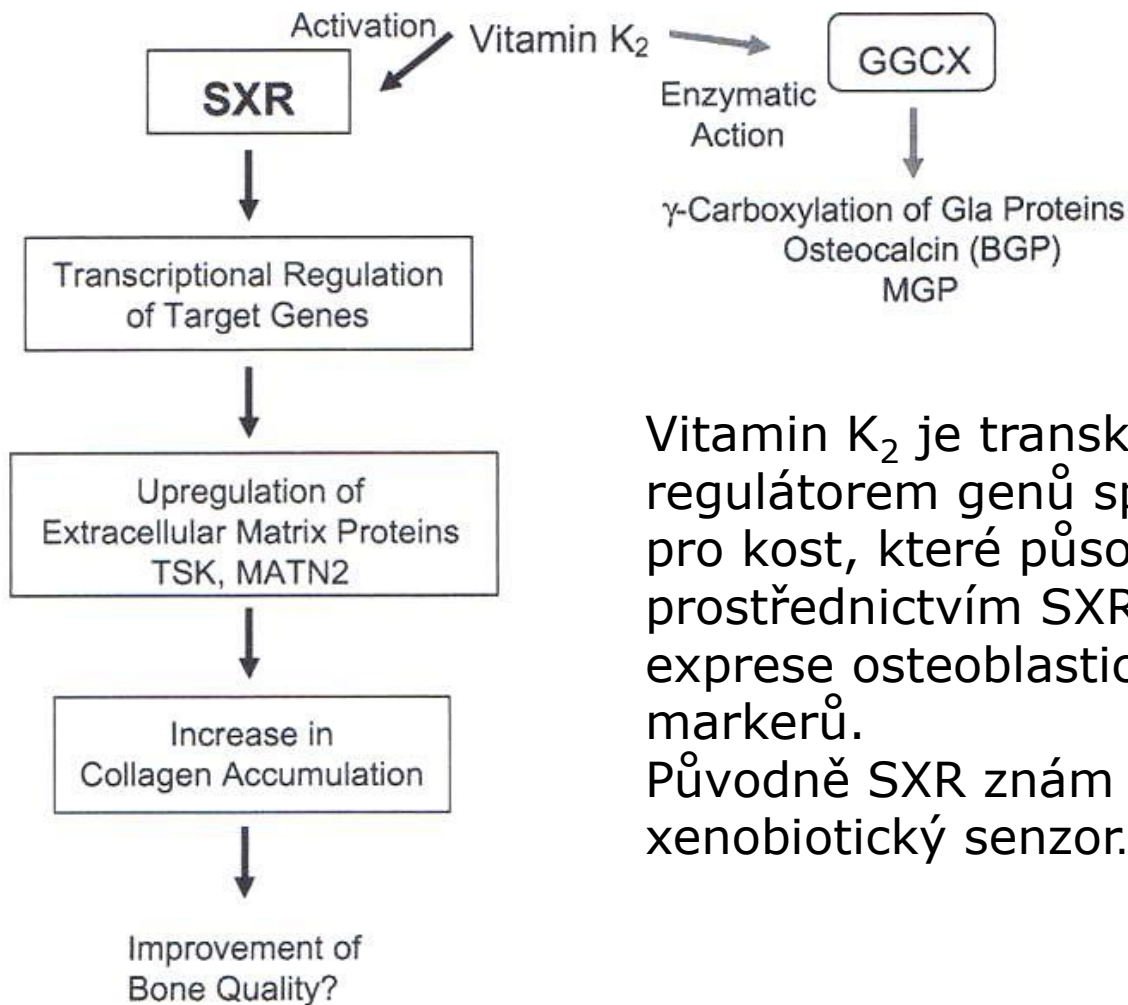
Předpokládaná reciproká endokrinní regulace funkcí kosti a tukové tkáně: Karboxylovaný osteokalcin (OCN) je produkován osteoblasty a je následně vázán na hydroxyapatitový minerál vyzrálé kosti.

Během resorbce kosti řízené osteoklasty se uvolňuje do cirkulace nekarboxylovaný osteokalcin (ucOCN), odkud významně podporuje produkci inzulínu pankreatem. Inzulín zvyšuje expresi OCN osteoblasty a zároveň podporuje jeho dekarboxylaci působenou osteoklasty. Inzulín má také pozitivní vliv na sekreci leptinu adipocyty, což vede k inhibici kostní produkce i resorbce hypotalamickým vlivem leptinu. Produkce ucOCN je tak snížena a dochází k modulaci orexigenních efektů ucOCN na produkci inzulínu pankreatem.

# Vitamin K - nedostatek

---

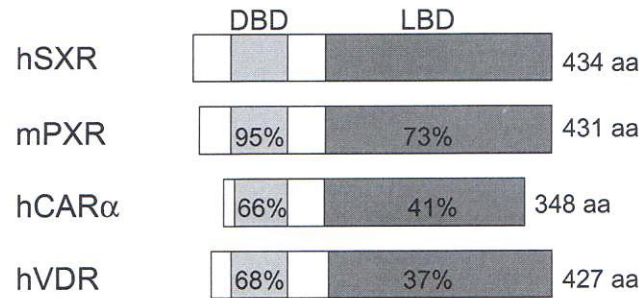
- Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.
- Poruchy srážlivosti krve – nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).
- Řídnutí kostí – osteoporóza – špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.
- Za normálních okolností nedochází k nedostatku, je v potravě hojně zastoupen.



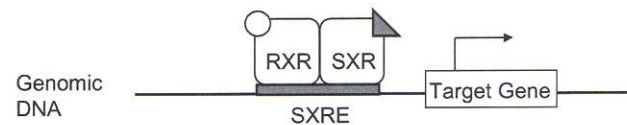
Vitamin K<sub>2</sub> je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost, které působí prostřednictvím SXR zvýšení exprese osteoblastických markerů. Původně SXR znám jako xenobiotický senzor...

**Fig. 3.** SXR- and vitamin K<sub>2</sub>-dependent regulatory mechanisms of bone metabolism in osteoblastic cells. SXR promotes collagen accumulation in osteoblastic cells by regulating the transcription of its target genes including those encode extracellular matrix proteins. Vitamin K<sub>2</sub> plays a role in the posttranslational modification of Gla proteins by functioning as a coenzyme of  $\gamma$ -glutamyl carboxylase (GGCX) and also acts as a potent SXR ligand in bone metabolism

# SXR a mechanismus působení



**Fig. 1.** Schematic comparisons among the nuclear receptor steroid and xenobiotic receptor (SXR) and its related receptors. All the receptors belong to nuclear receptor subfamily 1, group I (NR11), and form heterodimers with their common partner retinoid X receptor (RXR). The similarity between SXR and other receptors is expressed as percent amino acid identity [1]. *DBD*, DNA-binding domain; *LBD*, ligand-binding domain; *hSXR*, human SXR; *mPXR*, mouse pregnane X receptor; *hCAR $\alpha$* , human constitutive androstane receptor- $\alpha$ ; *hVDR*, human vitamin D receptor



**Fig. 2.** Transcriptional regulatory mechanism of SXR. The ligand-activated SXR forms heterodimers with RXR and regulates the transcription of adjacent target genes by binding to SXR response elements (SXREs) in the genome

# Doporučená léčba osteoporózy

	Vertebral fracture	Hip fracture	Non-vertebral fracture
Bisphosphonate			
Alendronate	A	A	A
Risedronate	A	A	A
Etidronate	A	C	C
Hormone replacement therapy	A	A	A
SERM (Raloxifene)	A	C	C
Calcitonin, intranasal	A	C	C
Teriparatide	A	-	A
Calcium and vitamin D preparations			
Vitamin D monotherapy	C	C	C
Calcium monotherapy	B	C	C
Vitamin D plus calcium	C	A	A



---

$^{99m}\text{Tc}$ -Technetium-hydroxymethylene diphosphonate bone scintigraphy. The scan is typical for a bone metabolic disease, even though, in theory, any foci could correspond to a primary bone tumor. The FDG PET/CT study ruled out the hypothesis.

---

# Osteodystrofie

---

- *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
  - Příznaky: chronická hyperkalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.
-

# Osteodystrofie

---

- *Sekundární hyperparathyreoidismus* – obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium- **renální osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace. .
  - Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.
-



# Stavy spojené s hypoparathyreoidismem

---

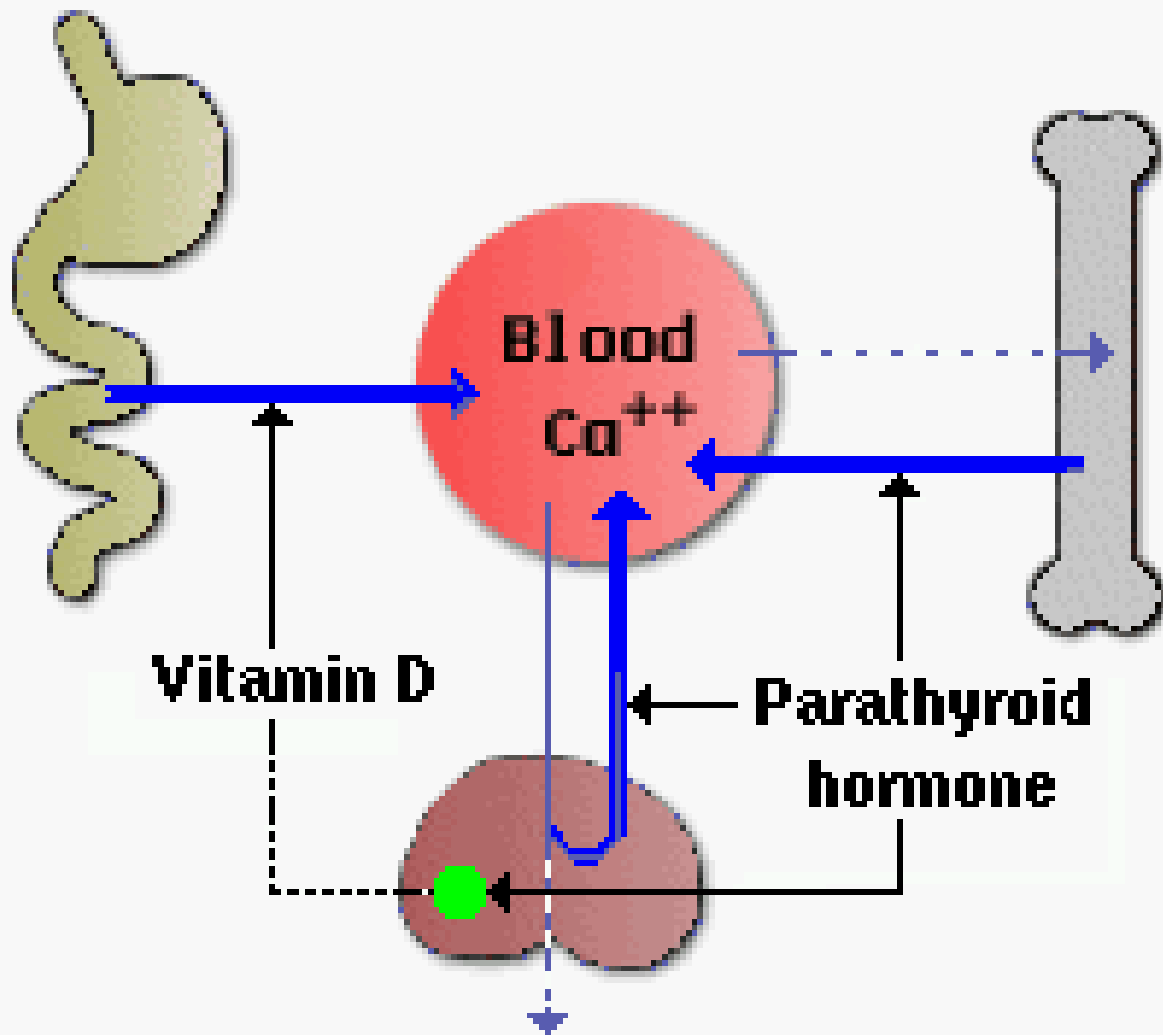
- *Hypoparathyreoidismus* – vede k poklesu hladin kalcia a vzestupu fosfátů v krvi.
  - Příčiny: chirurgické odstranění příštítných tělísek, resp. thyreoidey.
  - Příznaky: tetanické křeče v důsledku poklesu hladiny ionizovaného kalcia v krvi
-

# Hormony regulující Ca a fosfáty v krvi

---

- Parathormon
  - Kalcitonin
  - Vitamin D
  
  - Je nutné myslet na to, že součin  $(Ca^{++} \times PO_4^{3-} = K)$ ....musí zůstat za všech okolností konstantní
-

# Snížená hladina kalcia v krvi-regulace



# Účinky PTH na ledvinu

---

- PTH má malý vliv na modulaci kalciových toků v proximálním tubulu, kde se reabsorbuje 65% filtrovaného kalcia v rámci celkového objemu transportu solutů, jako je  $\text{Na}^+$  a voda.
- PTH se váže na svůj receptor, **PTH/PTHrP receptor typu I (PTHrP)**, transmembránový G protein-coupled protein, který uskutečňuje signální transdukci jak cestou adenylátcyklázy (AC), tak cestou fosfolipázy C. Stimulace AC s tvorbou cAMP je zřejmě hlavním mechanismem, kterým PTH způsobuje internalizaci kotransportéru  $\text{Na}^+/\text{Pi}$  (anorganický fosfát) typu II, což vede poklesu reabsorbce fosfátů a k fosfaturii.

# Účinky PTH na ledvinu

---

- ❑ Asi 20% filtrovaného kalcia se reabsorbuje v kortikálních tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky
  - ❑ 15% se reabsorbuje v distálních tubulech, po vazbě PTH na PTHR, prostřednictvím signální transdukce přes cAMP.
  - ❑ V tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky se zvyšuje aktivita Na/K/2Cl kotransportéru, který řídí reabsorpci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorpci kalcia a magnézia.
-

# Účinky PTH na ledvinu

---

V distálním tubulu PTH zase ovlivní *transcelulární transport kalcia*. Tento proces zahrnuje několik kroků:

- ❑ přesun lumenálního  $\text{Ca}^{2+}$  do renální tubulární buňky kanálem „transient receptor potential channel“ (TRPV5)
- ❑ translokaci  $\text{Ca}^{2+}$  přes tubulární buňku od apikálního k bazolaterálnímu povrchu prostřednictvím proteinů jako kalbindin-D28K
- ❑ aktivní vyloučení  $\text{Ca}^{2+}$  z tubulární buňky do krve cestou (NCX1).

PTH zjevně stimuluje reabsorpci  $\text{Ca}^{2+}$  v distálním tubulu zvýšením aktivity výměníku  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  (NCX1) mechanismem závislým na cAMP.

# Účinky PTH na ledvinu

---

- ❑ PTH umí po vazbě na PTHR stimulovat také 25(OH)D3-1alfa hydroxylázu, což vede ke zvýšení syntézy 1,25(OH)2D3.
  - ❑ Redukce kalcia v ECF může sama o sobě stimulovat produkci 1,25(OH)2D3, ale není v současnosti jasné, zda je to možné přes CaSR.
  - ❑ PTH může také inhibovat reabsorbci Na<sup>+</sup> a HC03<sup>-</sup> v proximálním tubulu inhibicí
    - ✓ Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> výměníku apikálního typu 3,
    - ✓ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy na bazolaterální membráně
    - ✓ Na<sup>+</sup>/Pi<sup>-</sup> kotransportu na apikální straně proximální tubulární buňky.
-

# Deficit vitamínu D

---

- ❑ U dětí *křivice*-deformace dlouhých kostí v důsledků zvýšené měkkosti kostí.
  - ❑ U dospělých *osteomalácie*.
  - ❑ *Genetické defekty ve VDR* (syndromy hereditární resistance na vitamin D).
  - ❑ *Vážná onemocnění jater a ledvin.*
  - ❑ *Nedostatečná expozice slunečnímu záření*
  - ❑ *Kosti jsou křehké – patologické fraktury*
-



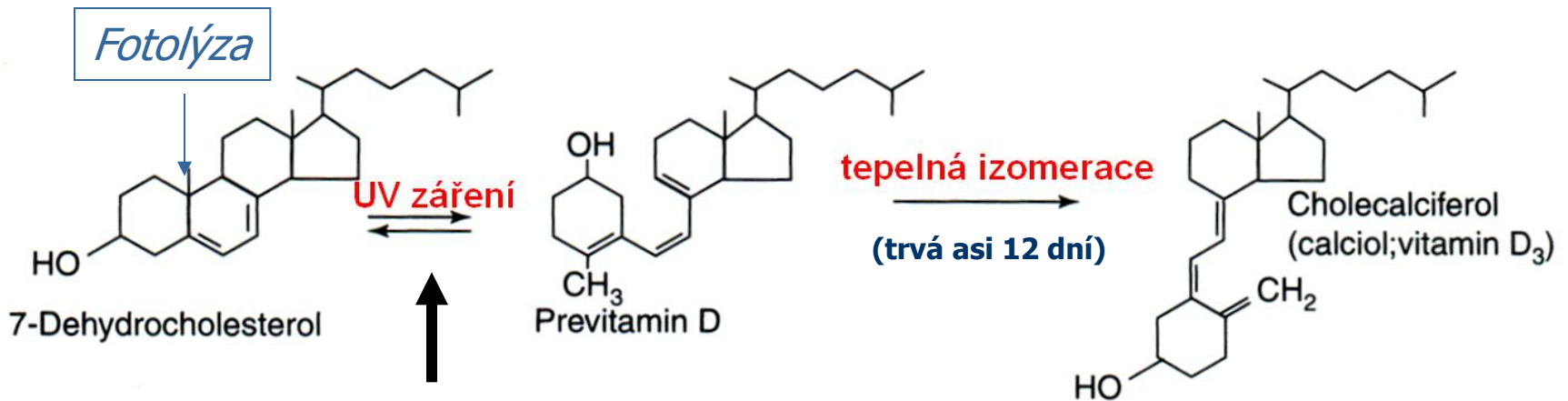
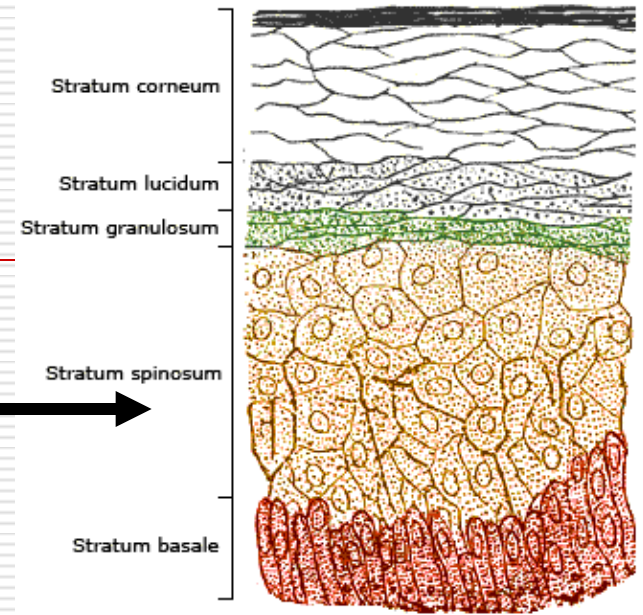
# Diferenciální diagnóza hypofosfatemické křivice u dětí

	VDRR	Proximal RTA	Dentovo onemocnění
Pohlaví	Obě	Obě	Chlapci
Ser. Fosfáty	Nízké	Nízké	Nízké
Ser. Kalcium	Normální	Nízké	Normální
Hladiny kalcitriolu	Normální/nízké	Nízké	Normální/lehce zvýšené
Hyperkalciurie	Ne	Ne	Ano
Nefrokalcinóza	Ne	Ne	Ano
Ser. parathormon	Normální/lehce zvýšený	Vysoký	Normální

VDRR = Vitamin-D resistant rickets; RTA = Renal tubular acidosis;  
PTH = Parathormone

# Vitamin D- syntéza

UV záření 270 – 300 nm

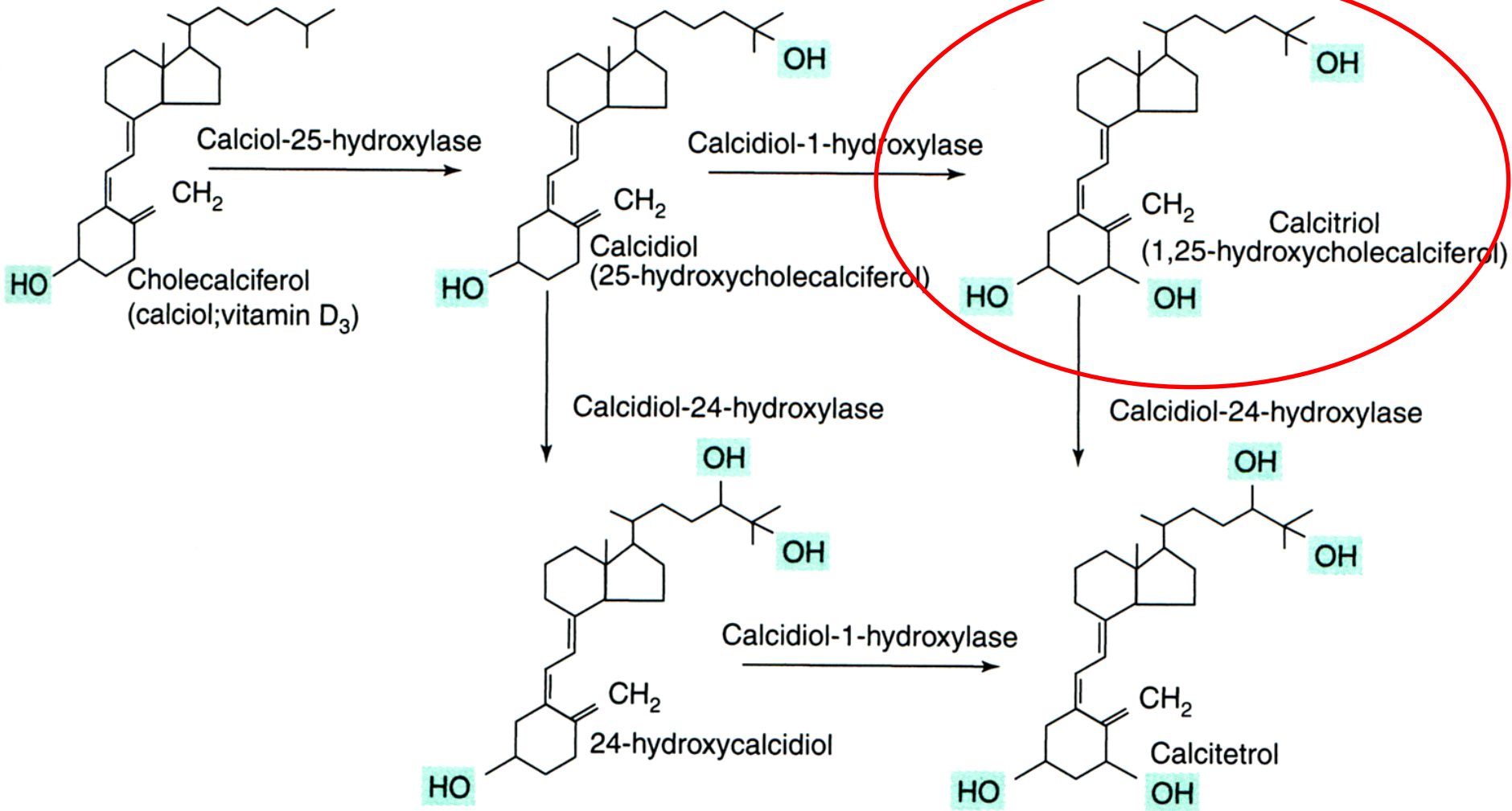


Neenzymatická reakce v kůži

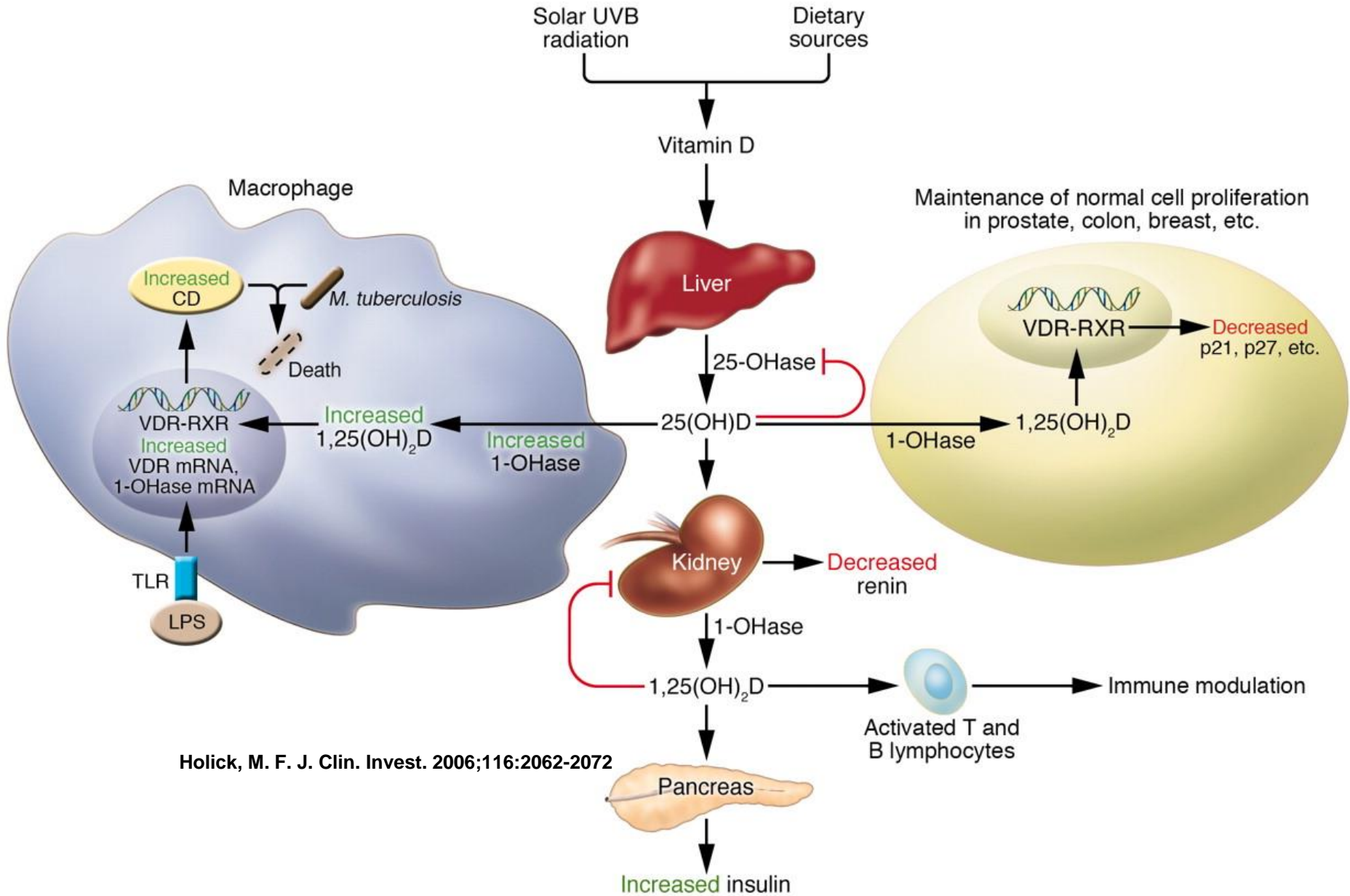
Transport do jater

# Játra

# Ledviny

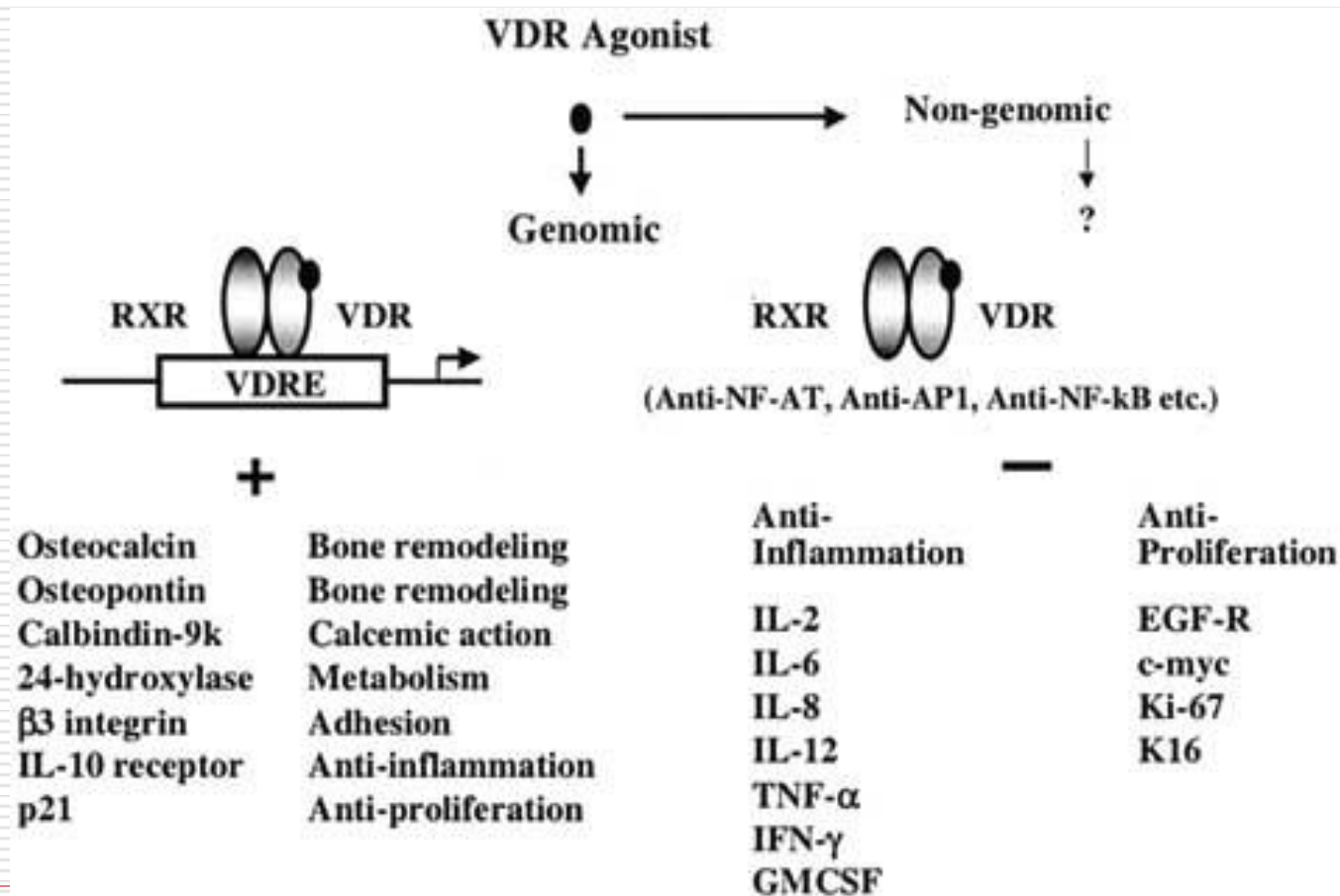


Inaktivní forma



Holick, M. F. J. Clin. Invest. 2006;116:2062-2072

# Regulation exprese genů prostřednictvím VDR

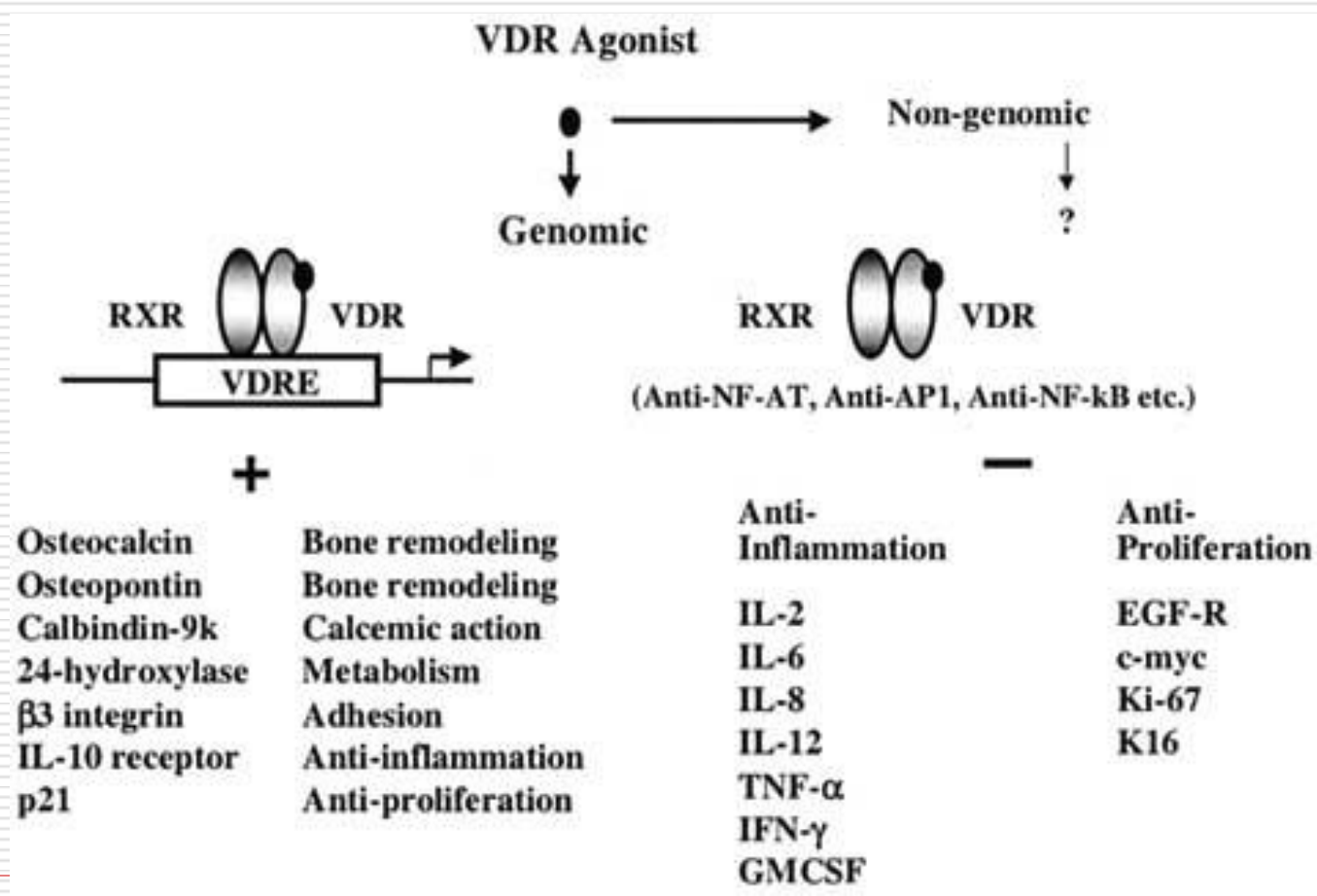


# RAR a VDR

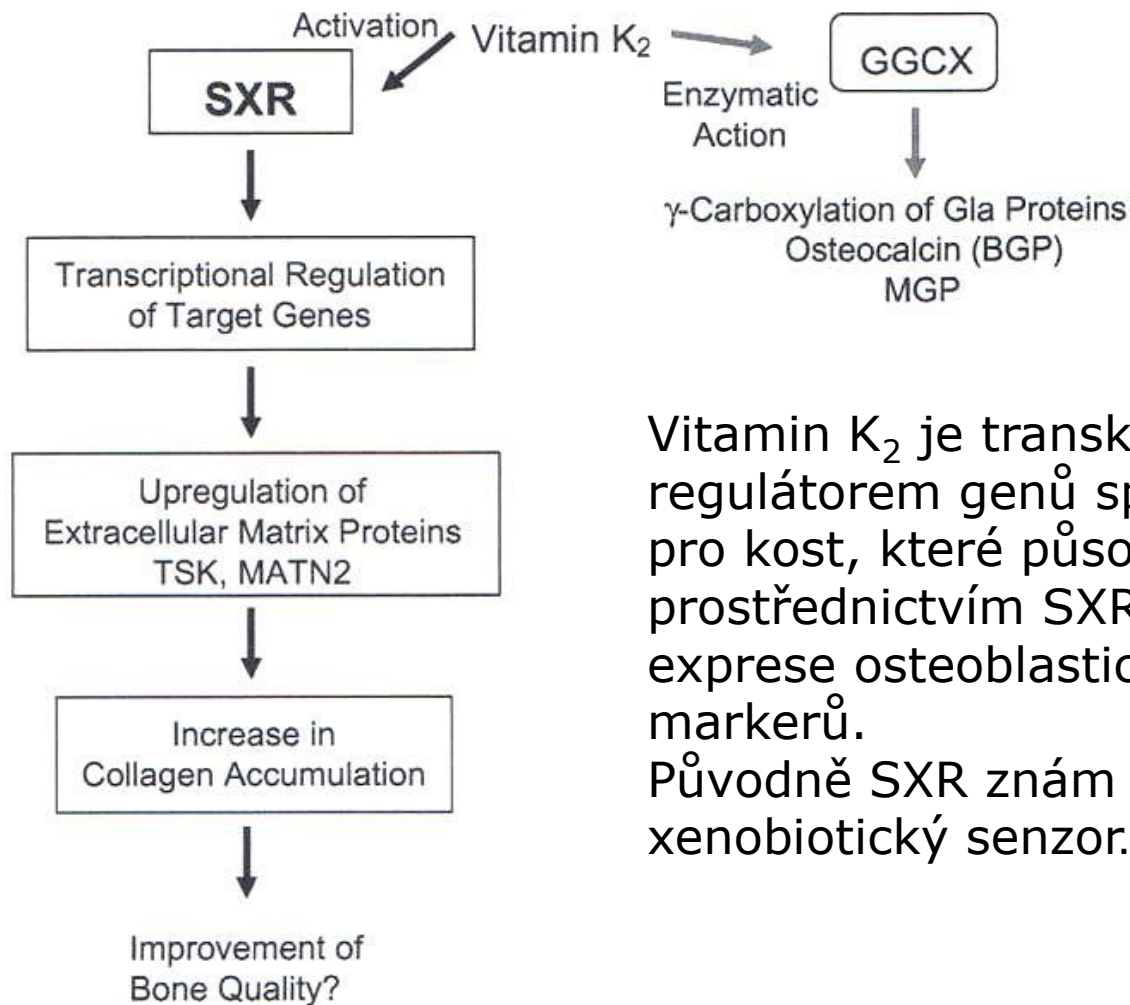
---

- vážou se preferenčně s nukleárním faktorem pro 9-cis RA, který se označuje jako RXR –retinoidní X receptor
  - RAR-VDR heterodimery.
  - Oba typy vstupují do interakce se členy stejných tříd koaktivátorů, korepresorů a kointegrátorů (proteiny). Tyto molekulární mechanismy umožňují interakce RAR a VDR, založené na alosterických interakcích protein-protein.
-

# Regulation exprese genů prostřednictvím VDR







Vitamin K<sub>2</sub> je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost, které působí prostřednictvím SXR zvýšení exprese osteoblastických markerů. Původně SXR znám jako xenobiotický senzor...

**Fig. 3.** SXR- and vitamin K<sub>2</sub>-dependent regulatory mechanisms of bone metabolism in osteoblastic cells. SXR promotes collagen accumulation in osteoblastic cells by regulating the transcription of its target genes including those encode extracellular matrix proteins. Vitamin K<sub>2</sub> plays a role in the posttranslational modification of Gla proteins by functioning as a coenzyme of  $\gamma$ -glutamyl carboxylase (GGCX) and also acts as a potent SXR ligand in bone metabolism



# Onkogenní osteomalácie nebo or tumorem indukovaná osteomalácie (TIO)

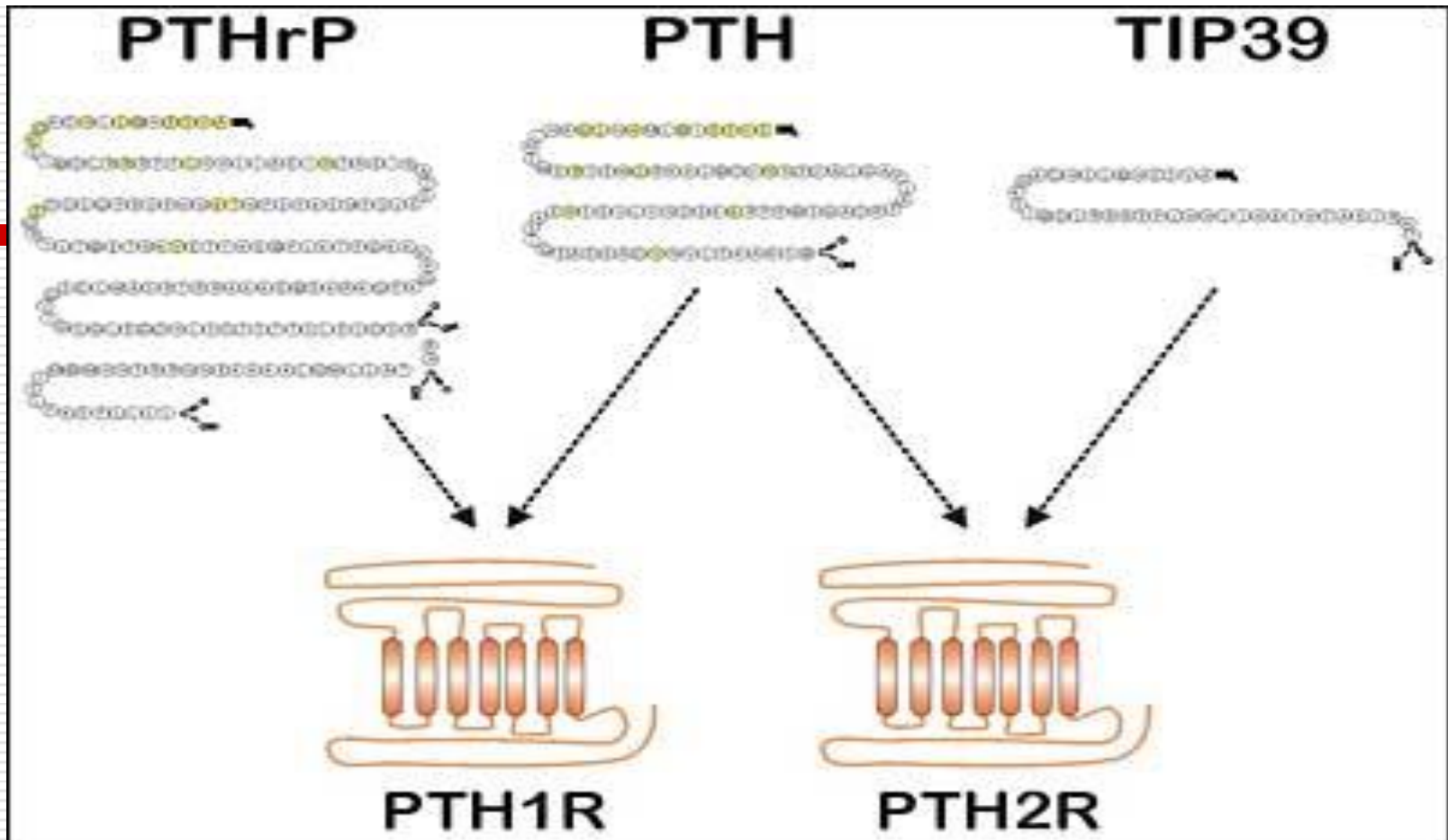
---

- Dosud publikováno jen asi 160 případů. Často poddiagnostikována
  - Projevy
  - Vážná hypofosfatémie, hyperfosfaturie, velmi nízké hladiny  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$
  - Závažná osteomalácie
-

# Parathyroid Hormone Relation Peptide (PTHrP) jako paraneoplastický faktor

---

- PTHrP byl objeven jako mediátor syndromu "**humoral hypercalcemia of malignancy**" (HHM).
  - Při tomto syndromu dochází u různých typů rakovin, obvykle v nepřítomnosti kostních metastáz, k produkci látek podobných PTH, které mohou způsobit biochemické abnormality jako
    - **Hyperkalcémie**
    - **Hypofosfatémie**
    - **Zvýšená exkrece cAMP močí**
  - Tyto účinky se podobají účinku PTH, ale objevují se v nepřítomnosti detekovatelných cirkulujících hladin PTH.
-



Genetické rodiny PTH a PTHrP: PTHrP, PTH and TIP39 jsou zřejmě členy jedné genetické rodiny. Jejich receptory PTH1R a PTH2R jsou 7 transmembránovými G protein-coupled receptory.

# Účinky PTHrP

---

- PTHrP působí na
  - Iontovou homeostázu
  - Relaxaci hladkých svalů
  - Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
  - Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období

Většina fyziologických efektů se děje způsobem parakrinním/autokrinním.

V dospělosti je homeostáza Ca a P pod vlivem PTH, zatímco hladiny PTHrP jsou u zdravých dospělých velmi nízké až nedetekovatelné. To se mění při vzniku neoplasmát konstitutivně produkujících PTHrP, kdy PTHrP napodobuje účinky PTH na kost a ledviny a rozvíjející se hyperkalcémie inhibuje endogenní sekreci PTH.

---

# Účinky PTHrP na

---

- ❑ **Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu v mnohých fetálních i dospělých tkáních.** Největší účinky má na kost. Největší změny na chrupavčitých růstových ploténkách, kde v nepřítomnosti PTHrP dochází k redukci proliferace chondrocytů s akcentací diferenciaci a apoptózy chondrocytů
  - ❑ **Normální vývoj chrupavčité růstové ploténky.** Ve fetálním období PTH hraje dominantně anabolickou roli ve vývoji trabekulární kosti. PTHrP reguluje vývoj růstové ploténky.
  - ❑ Postnatálně PTHrP jako parakrinní/autokrinní regulátor přebírá **anabolickou roli pro homeostázu kosti**, kdežto PTH především udržuje hladinu  $Ca^{++}$  v ECT prostřednictvím resorbce kostí.
-

STROMAL CELLS  
(NORMAL)



$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

STROMAL CELLS  
(GIANT CELL TUMOR)



$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

MULTIPLE MYELOMA



$\xrightarrow{\text{PTHrP}}$

$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

BREAST CANCER



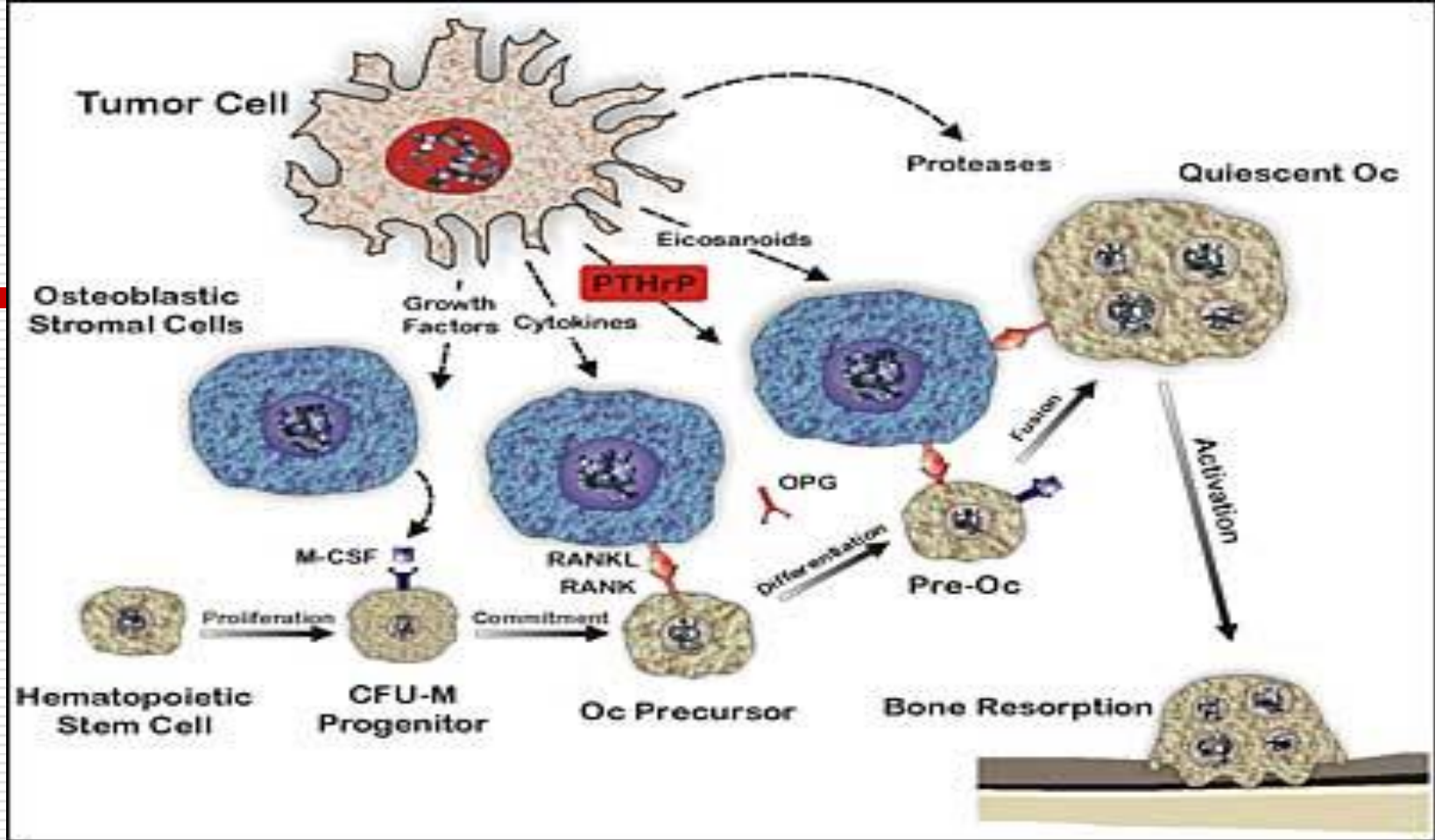
$\xrightarrow{\text{PTHrP}}$

$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

PROSTATE CANCER

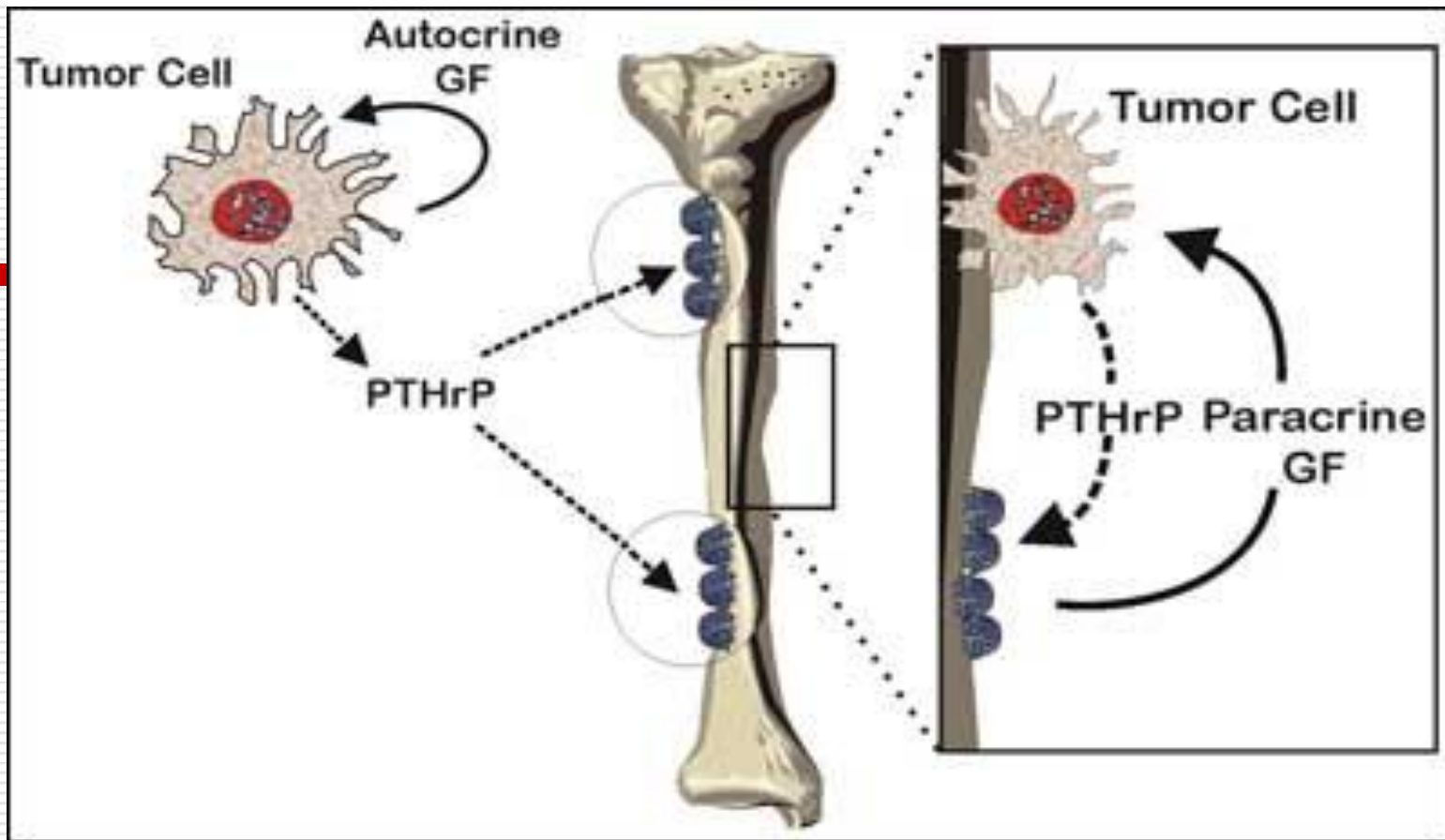


$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$



Produkce látek resorbujících kost nádorem. Nádorové buňky uvolňují proteázy, které mohou podporovat progresi tumoru přes nemineralizovanou matrix. Tyto buňky mohou uvolňovat také PTHrP, cytokiny, eikosanoidy a růstové faktory (EGF), které mohou stimulovat osteoblastické stromální buňky k tvorbě cytokinů jako M-CSF a RANKL. RANKL se může vázat na svůj receptor RANK na osteoklastických buňkách a zvyšovat produkci a aktivaci mnohojaderných osteoklastů, které jsou schopny resorbovat mineralizovanou kost.





Produkce PTHrP regulovaná růstovým faktorem (GF) v tumorózních stavech. Tumorózní buňky jsou schopny být na vzdálenost (mimo kost) stimulovány autokrinními růstovými faktory ke zvýšené produkci PTHrP. Ten se dostává cirkulací do kosti a podporuje resorbci kosti. Metastatické tumorové buňky v kosti jsou schopny sekretovat PTHrP, podporující resorbci kosti a sekreci parakrinních růstových faktorů, které dále udržují produkci PTHrP.



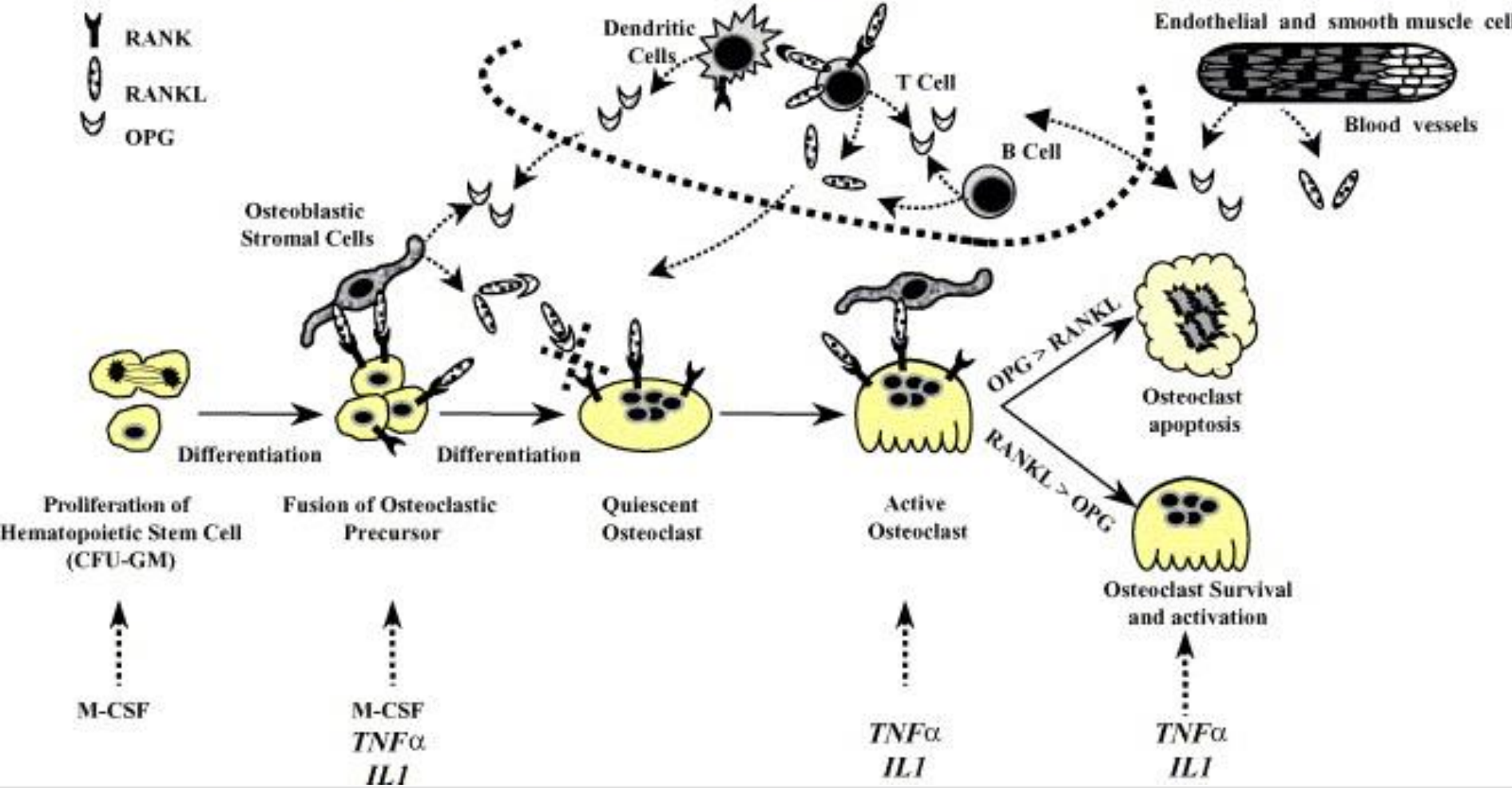
**Bone System**

**Immune System**

**Vascular System**

RANK  
RANKL  
OPG

Endothelial and smooth muscle cells  
Blood vessels



Díky za pozornost

---

*Happy*

*Weekend*

