

Řízení metabolismu vápníku.  
Endokrinní pankreas.

# Homeostáza vápníku a fosforu

Základními prvky kostní tkáně jsou vápník (Ca) a fosfor (P)

- Až 65 % hmotnosti
- Téměř veškeré zásoby Ca a P, a polovina Mg v lidském těle
- Zásadní význam těchto prvků ve fyziologických procesech

Kostní tkáň

- 99 % celkového Ca, z toho 99 % v minerální složce
- 1 % - rychle mobilizovatelná a směnitelná část (ICF - ECF)

	Calcium ions	Phosphate ions
<b>Extracellular</b>		
Concentration		
total, in serum	$2.5 \times 10^{-3} \text{ M}$	$1.00 \times 10^{-3} \text{ M}$
free	$1.2 \times 10^{-3} \text{ M}$	$0.85 \times 10^{-3} \text{ M}$
Functions	Bone mineral Blood coagulation Membrane excitability	Bone mineral
<b>Intracellular</b>		
Concentration	$10^{-7} \text{ M}$	$1-2 \times 10^{-3} \text{ M}$
Functions	<b>Signal for:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Neuron activation</li><li>• Hormone secretion</li><li>• Muscle contraction</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Structural role</li><li>• High energy bonds</li><li>• Regulation of proteins by phosphorylation</li></ul>

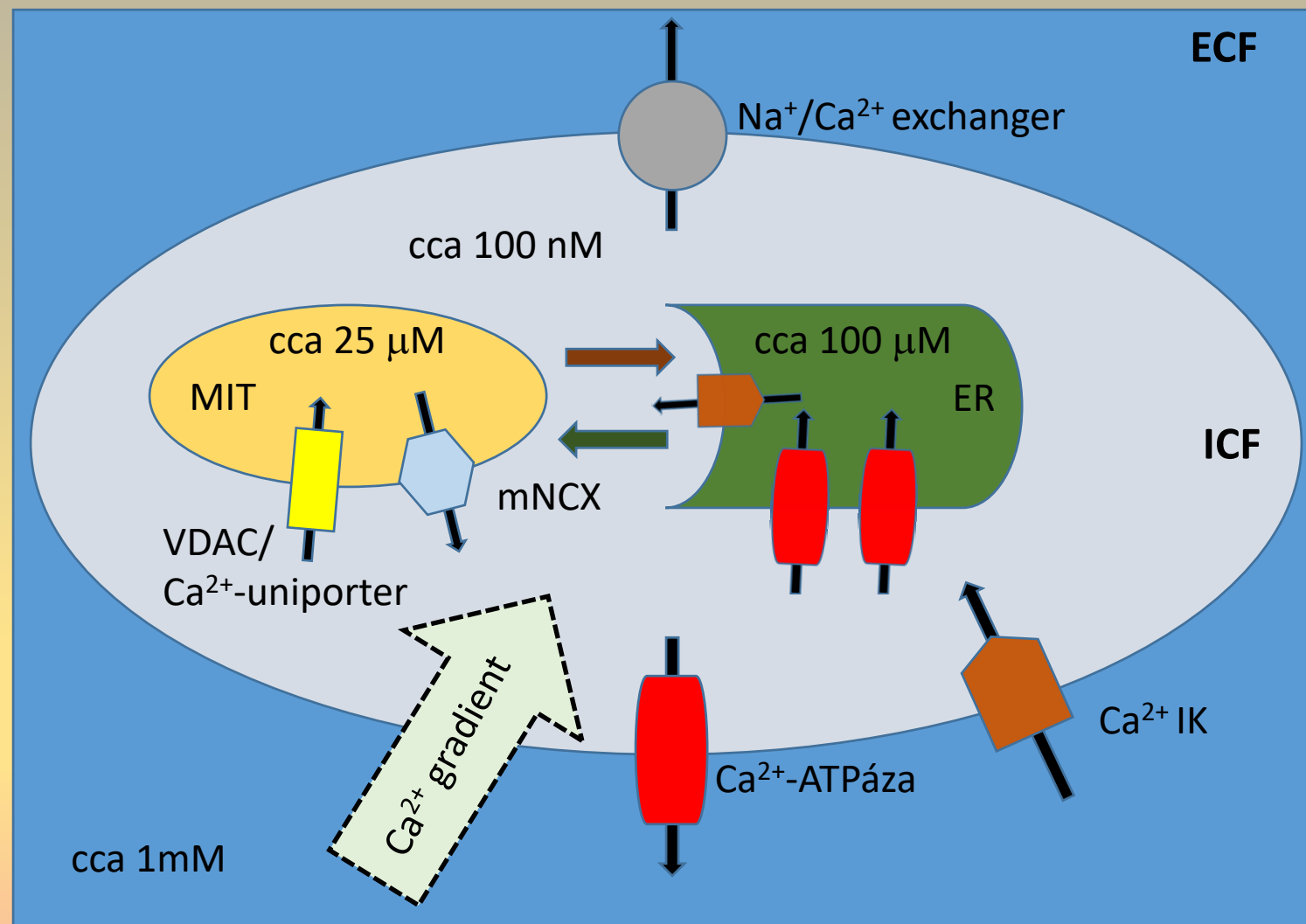
# Extra- a intracelulární vápník

## Extracelulární vápník

- Mineralizace chrupavek a kostí
- Kofaktor enzymů včetně proteinů srážecí kaskády
- „zdroj“ intracelulárního vápníku
- Excitabilní tkáně

## Intracelulární vápník

- Signální význam
- Kontraktilita
- Excitabilita
- Neurosekrece
- Endokrinní a exokrinní sekrece
- Buněčná diferenciace a proliferace
- Buněčné smrti a jejich regulace



# Vápník a jeho příjem

## Absorpce vápníku

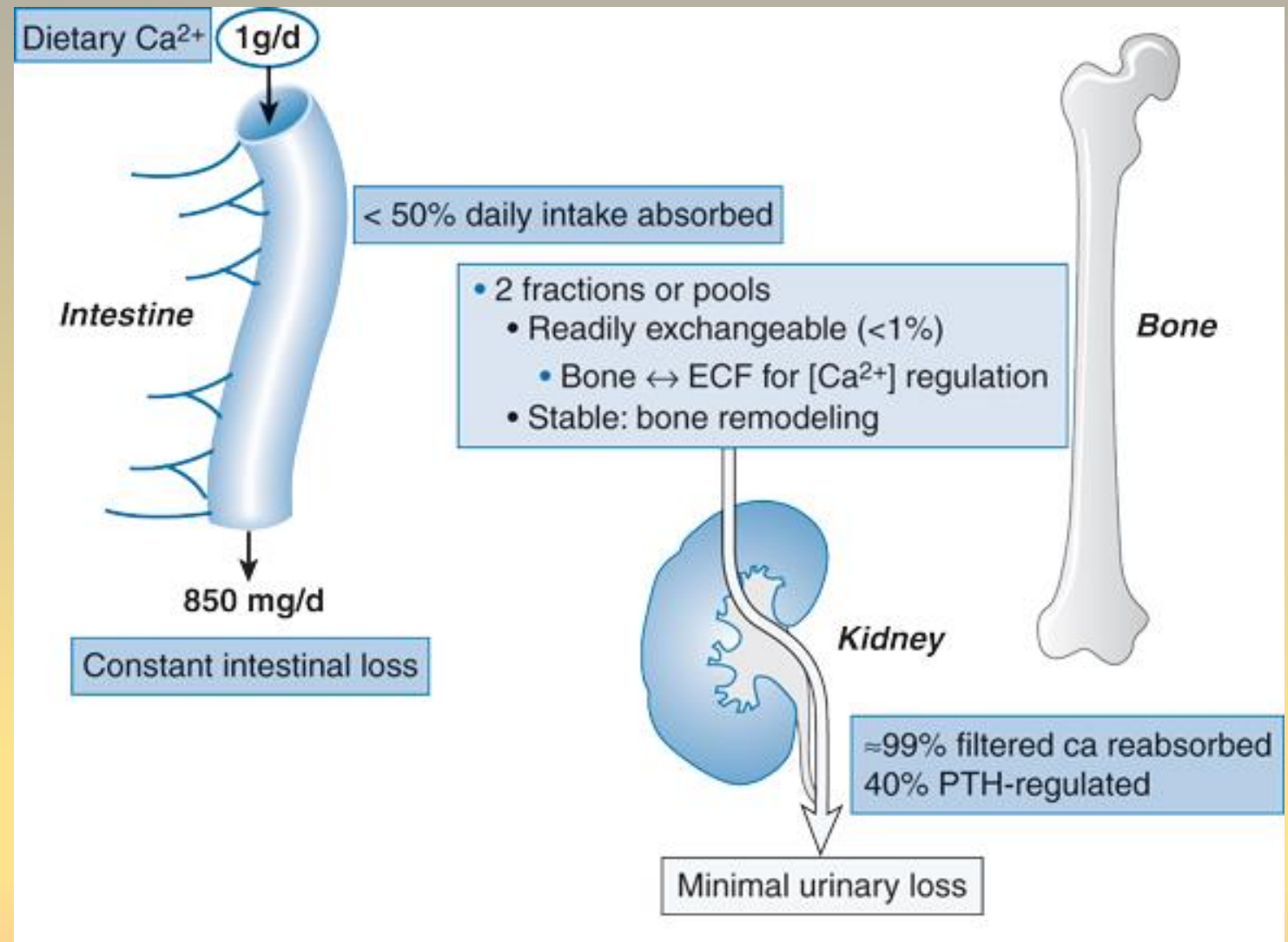
- 25 – 60 %
- Věk
- Stravovací návyky a obsah vápníku v potravě
- Požadavky kostní tkáně
- Vitamín D

## Žaludek

- Žaludeční šťáva a význam HCl
- Signalizace spojená s produkcí HCl

## Tenké střevo

- Duodenum a jejunum – 90 %
- Adaptivní příjem – duodenum a ileum



**Negativní bilance vápníku spojená s věkem je rizikovým faktorem osteoporózy.**

# Mechanismy absorpce vápníku

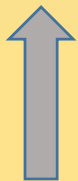
Vitamín D

## Paracelulární

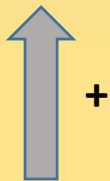
- Luminální elektrochemický gradient
- Integrita mezibuněčných spojení
- Klaudiny a jejich role v paracelulárním transportu

## Transcelulární

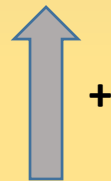
- TRPV6 a asociované proteiny
- Recyklace TRPV6
- Alternativní mechanismy?



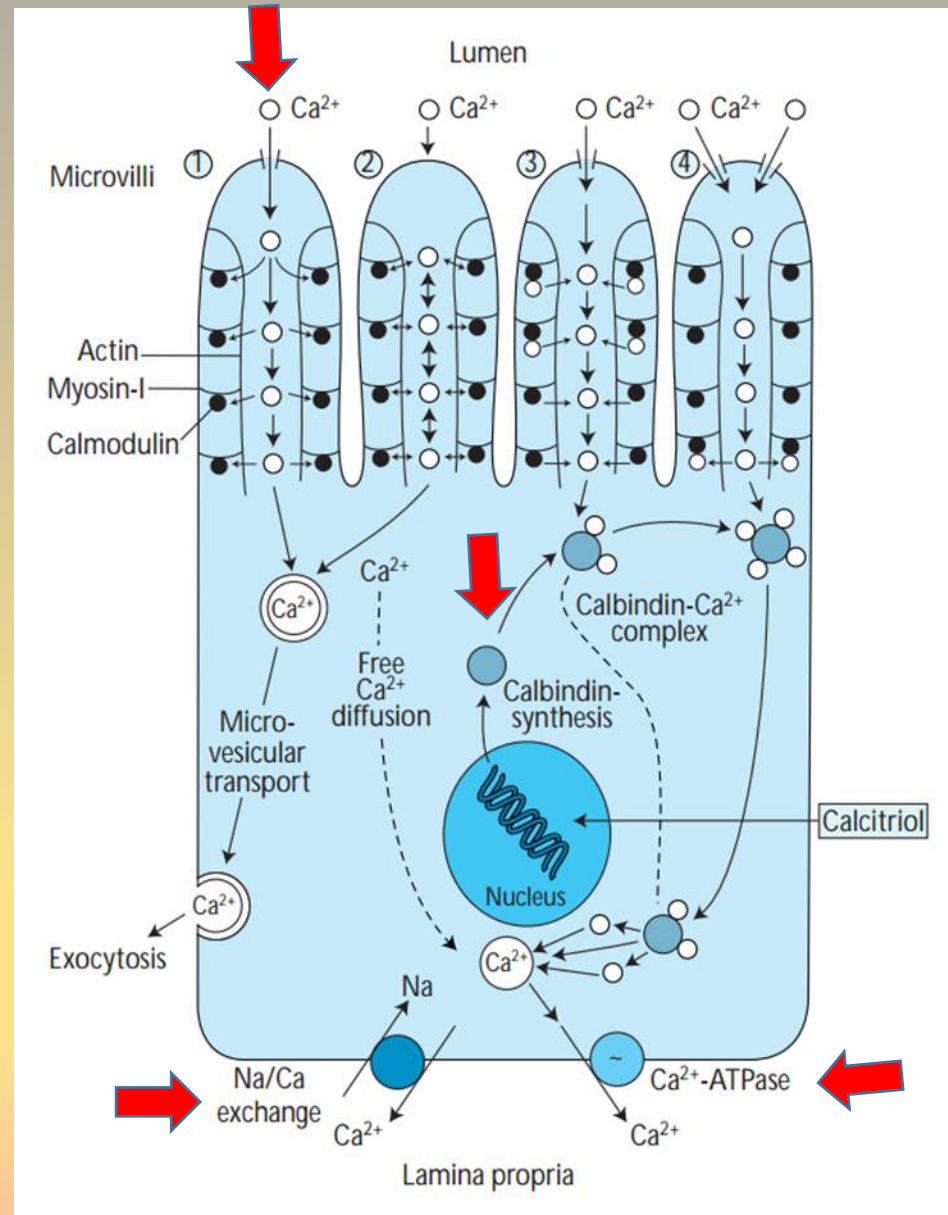
Glukokortikoidy



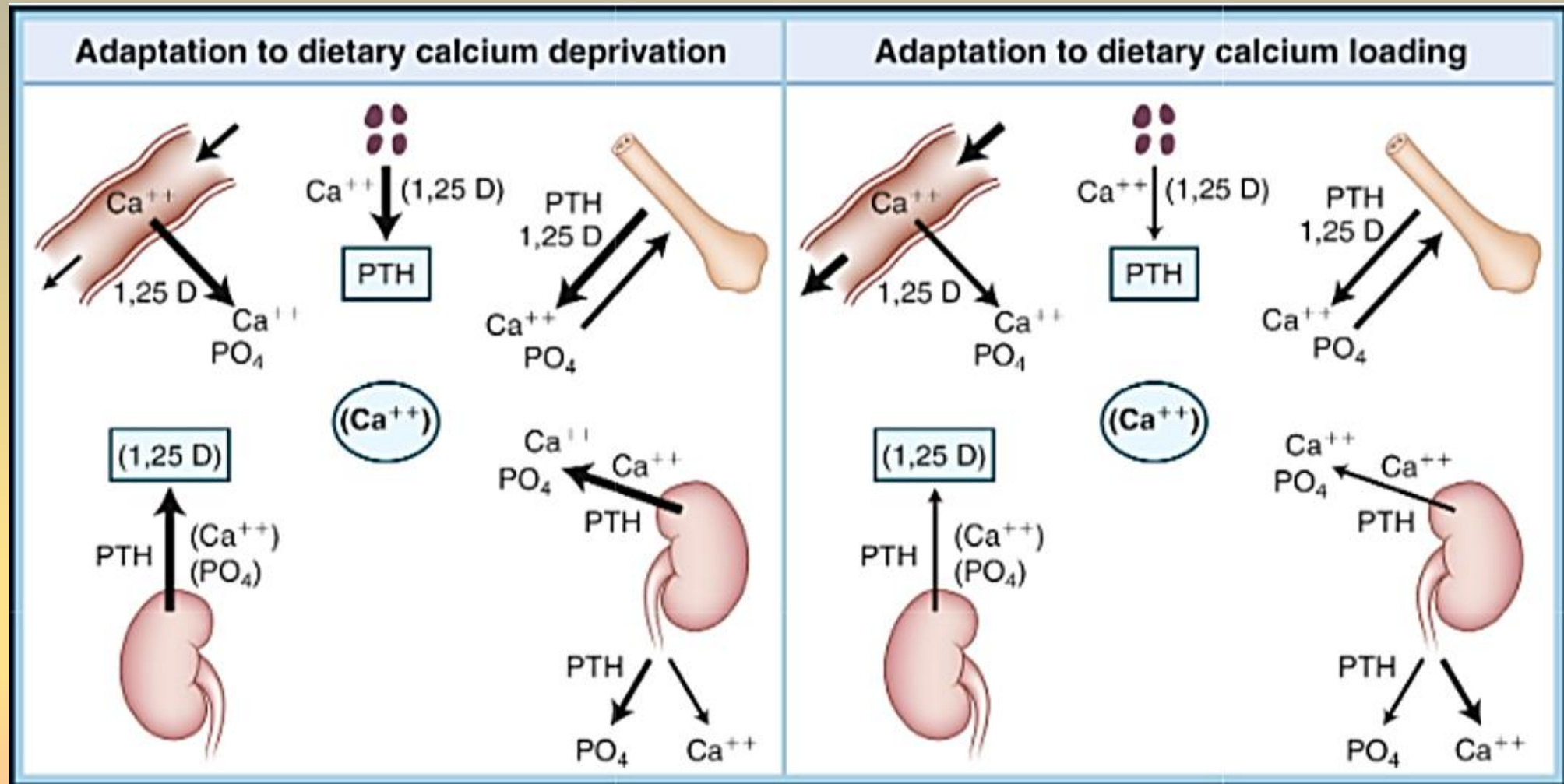
Estradiol



Prolaktin



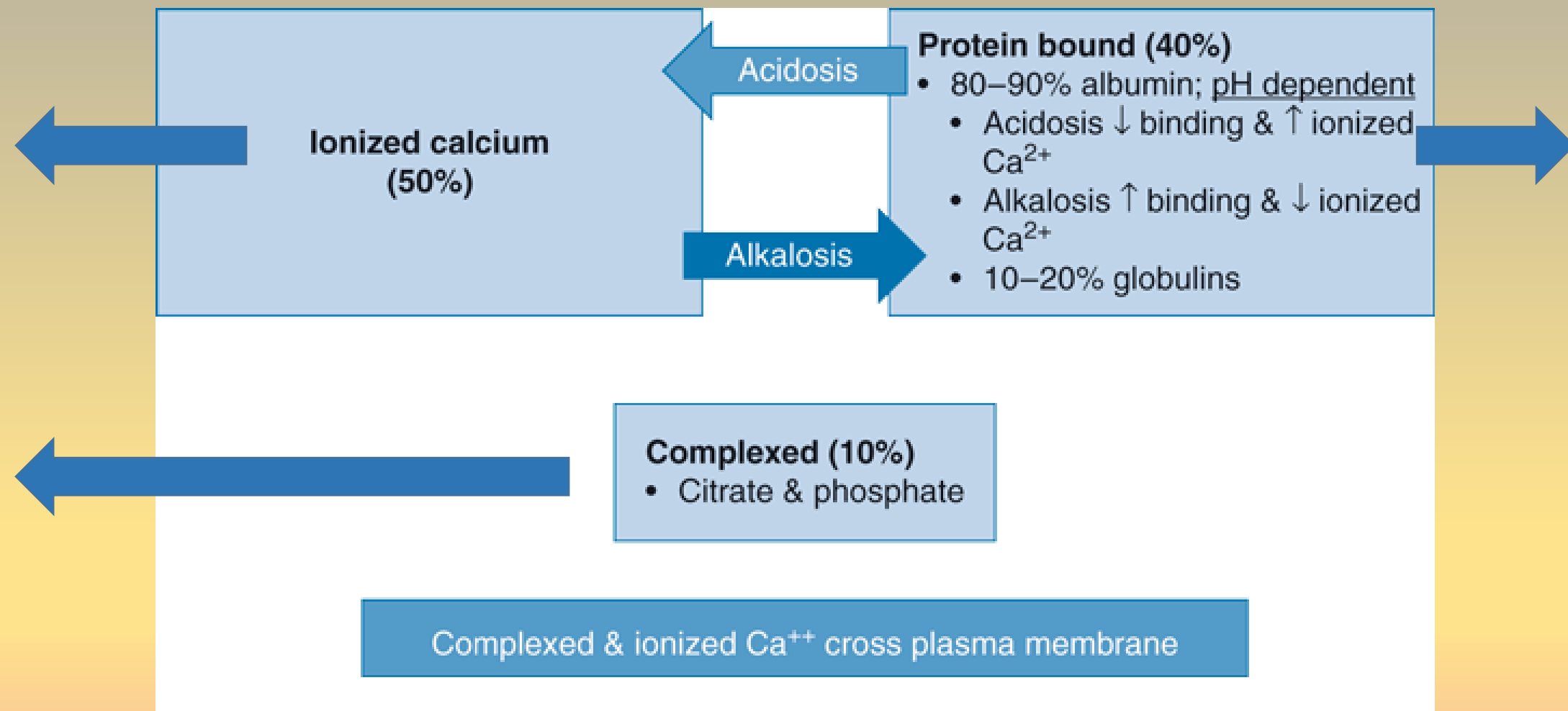
# Adaptační mechanismy na množství Ca v potravě



# Vápník v krvi (kalcémie)

Glomerulární filtrace ANO

Endokrinní kontrola

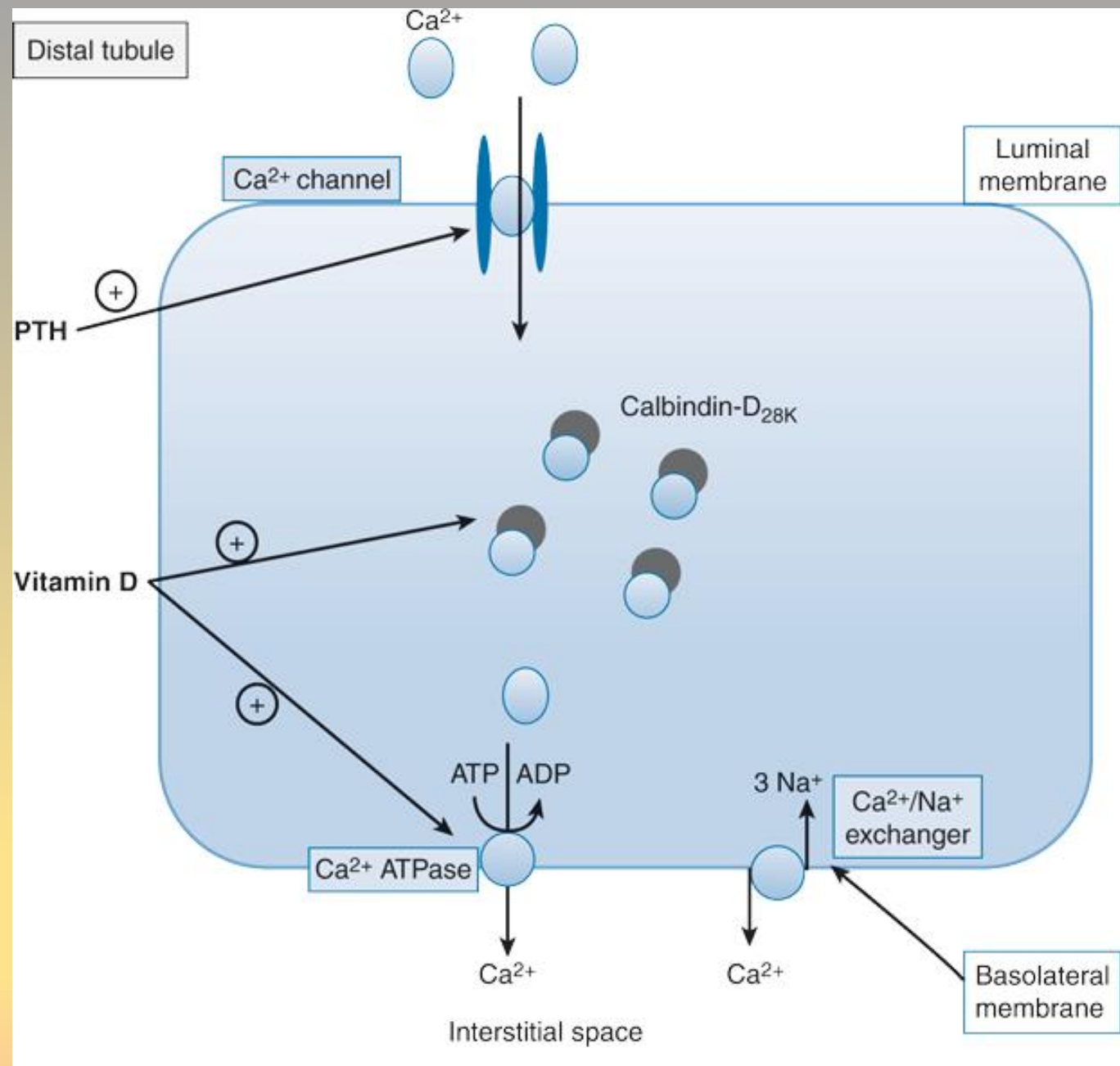


Glomerulární filtrace NE

# Exkrece vápníku

- 98 % filtrovaného Ca podléhá reabsorpci
- 70 % proximální tubulus
- 20 % tlusté vzestupné raménko HK
- 5 % sběrací kanálek
- 2 % moč

- CaSR (TALH)
- Paracellin-1
- PTH





# Fosfor

## Distribuce

- Kosti cca 45 % -  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
- V organické i anorganické podobě v ICF a ECF
- Věk, pohlaví, růst

## Krev

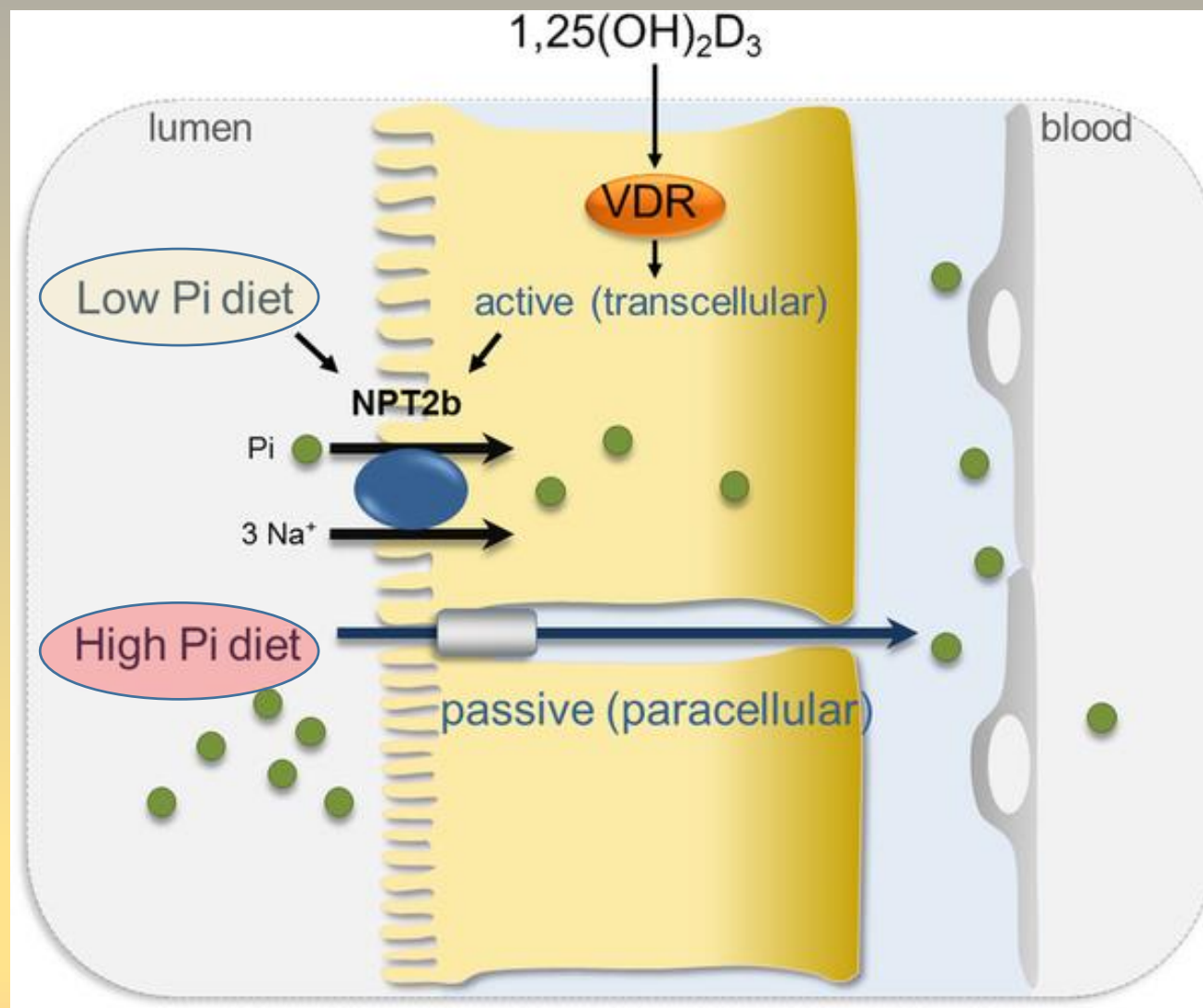
- Koncentrace 1 mM (sérum)
- Ionizovaná forma ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ )
- 12 % komplexy s proteiny
- Intracelulární koncentrace je přibližně stejná jako extracelulární
- Kotransport se sodíkem

## Funkce

- Strukturální – NK, fosfolipidy
- Modifikované sacharidy, fosfoproteiny, kofaktory, G proteiny
- Makroergní sloučeniny (ATP)
- Regulační role – signální kaskády, energetické procesy

## Ledviny

- Reabsorpce proximální tubulus (85 %) – *Npt1-3*



Vitamín D

PTH

IGF-1

FGF23

# Hořčík

## Distribuce

- 1 mol - kosti cca 54 %, svaly a měkké tkáně cca 56 %
- ECF – 0.5 mM

## Krev

- 0.7 – 1 mM
- Cca 30 % v komplexech s proteiny
- 15 % v komplexech s fosfáty a nízkomolekulárními anionty
- 55 % volných

## Buňka

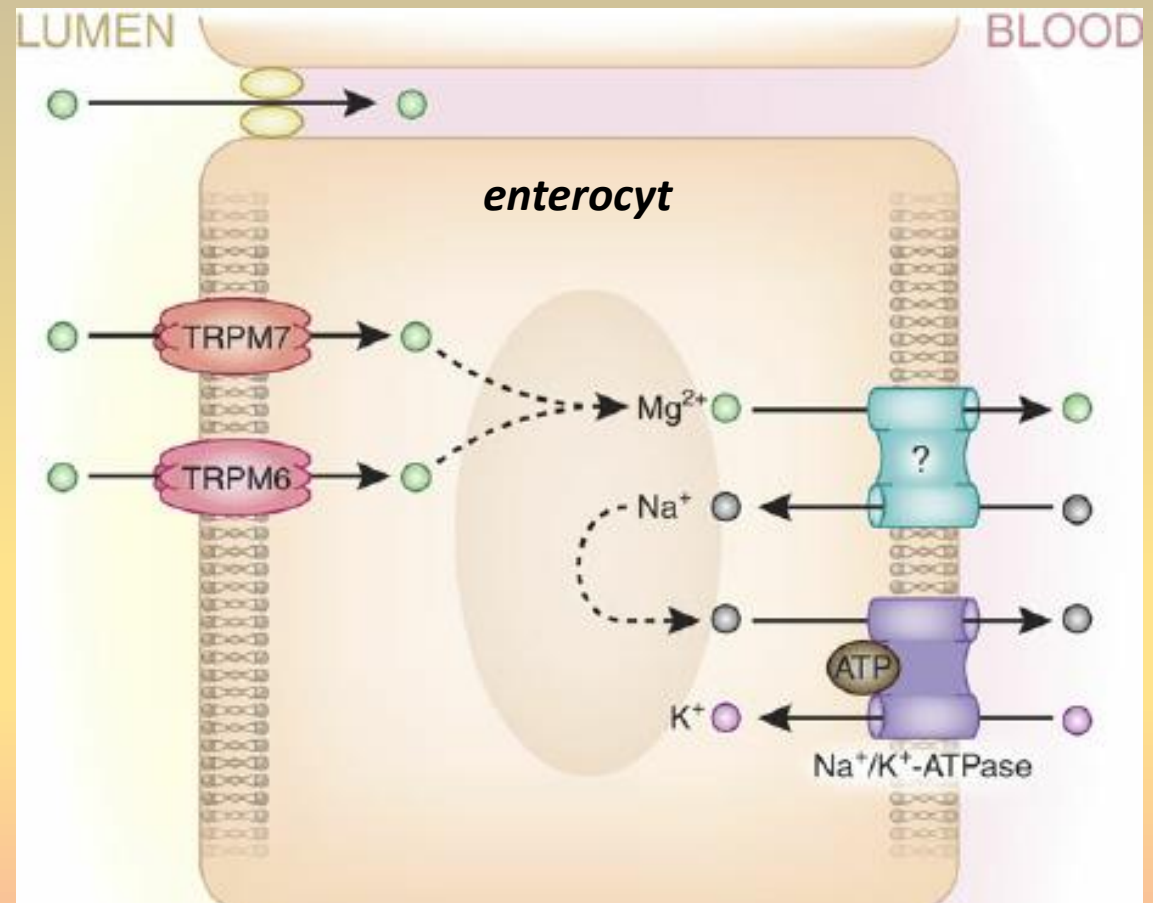
- 95 % v podobě ATP a další podobné molekuly
- Koncentrace 0.5 mM
- Iontové kanály?

## Ledviny

- 95 % filtrovaného množství reabsorbováno
- 15 % PT, 70 % kortikální TAHL, 10 % DT
- Regulace – magnesémie, kalcémie, objem ECF

## Funkce

- Kofaktor (glykolytické, kinázové a fosfatázové systémy)
- Stabilizační funkce (DNA, RNA, ribozomy)
- Aktivátor ATP transportérů
- Neuromuskulární excitabilita



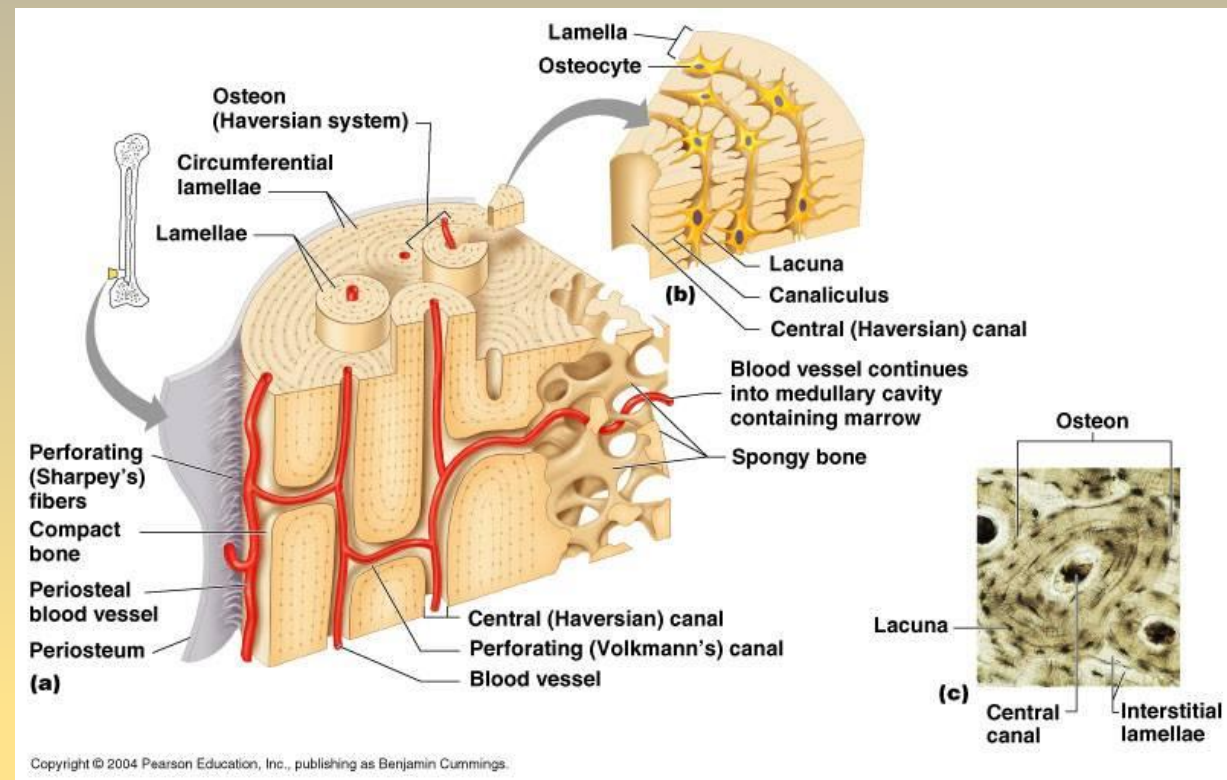
# Fyziologie kostní tkáně

## Kompaktní (kortikální) kost – cca 80 %

- Nízký poměr povrchu k objemu, osteocyty v klidovém stavu
- Haversovy kanálky s koncentrickými vrstvami kolagenu – osteony (Haversovy systémy)
- Kolagenní matrix impregnována kostními minerálními krystaly
- 20 x 3-7 nm, většinou hydroxyapatit

## Trabekulární (houbovitá) kost – cca 20 %

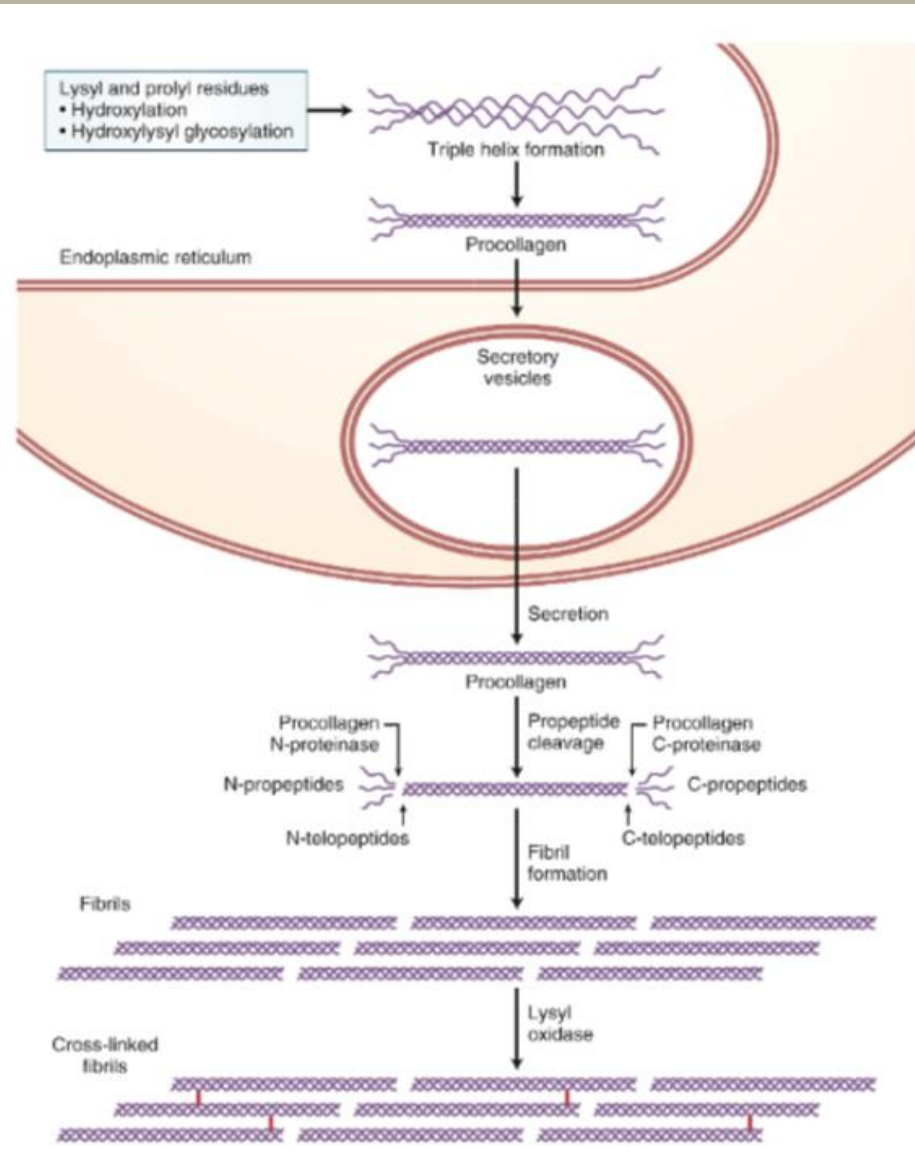
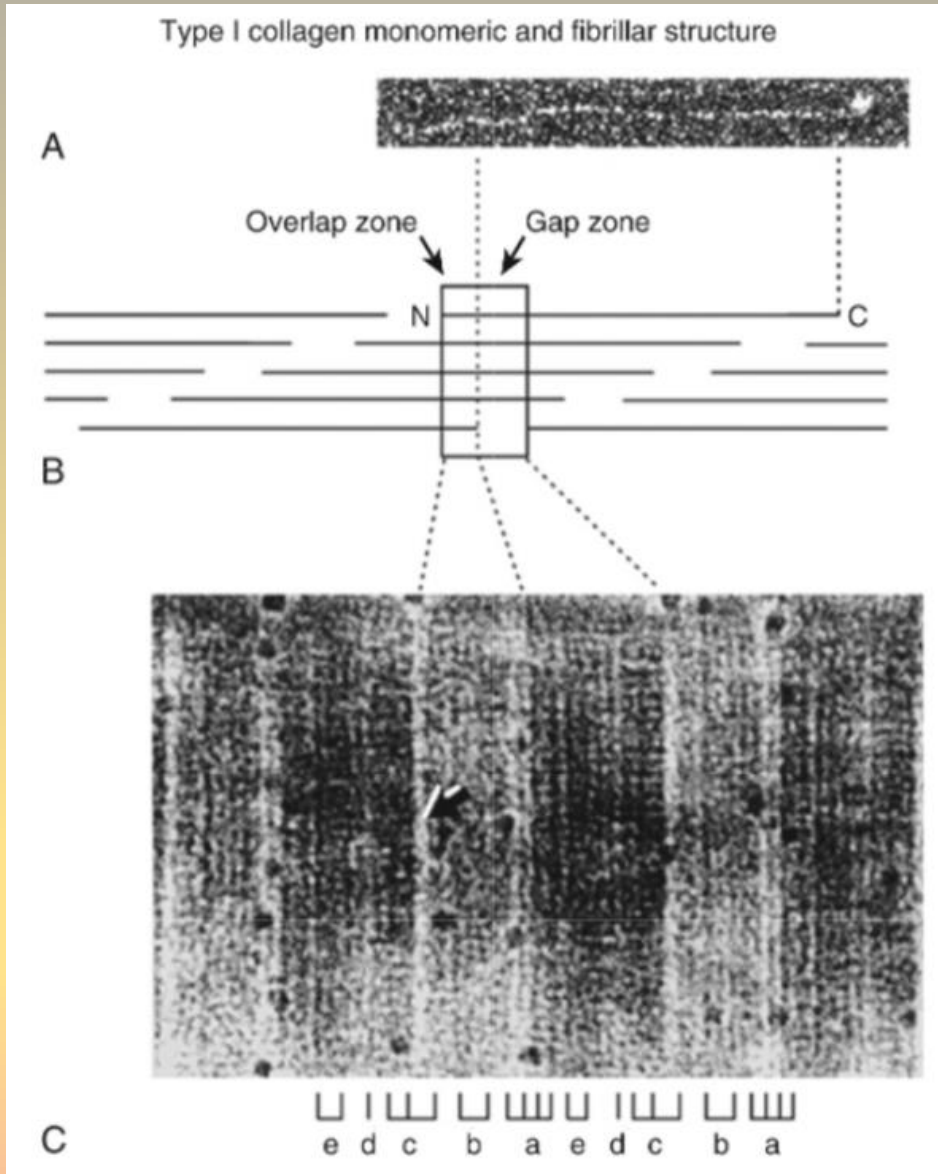
- Vysoký poměr povrchu k objemu
- Vysoká metabolická aktivita
- Živiny difundují z ECT to trabekul



www.creab.org - Human Body Anatomy - Online anatomy atlas. Viktoria Ruppel. 14. 3 2015

**Kolagen typu I =  
nejvýznamnější  
protein kostní matrix**

# Kostní matrix a kostní minerál



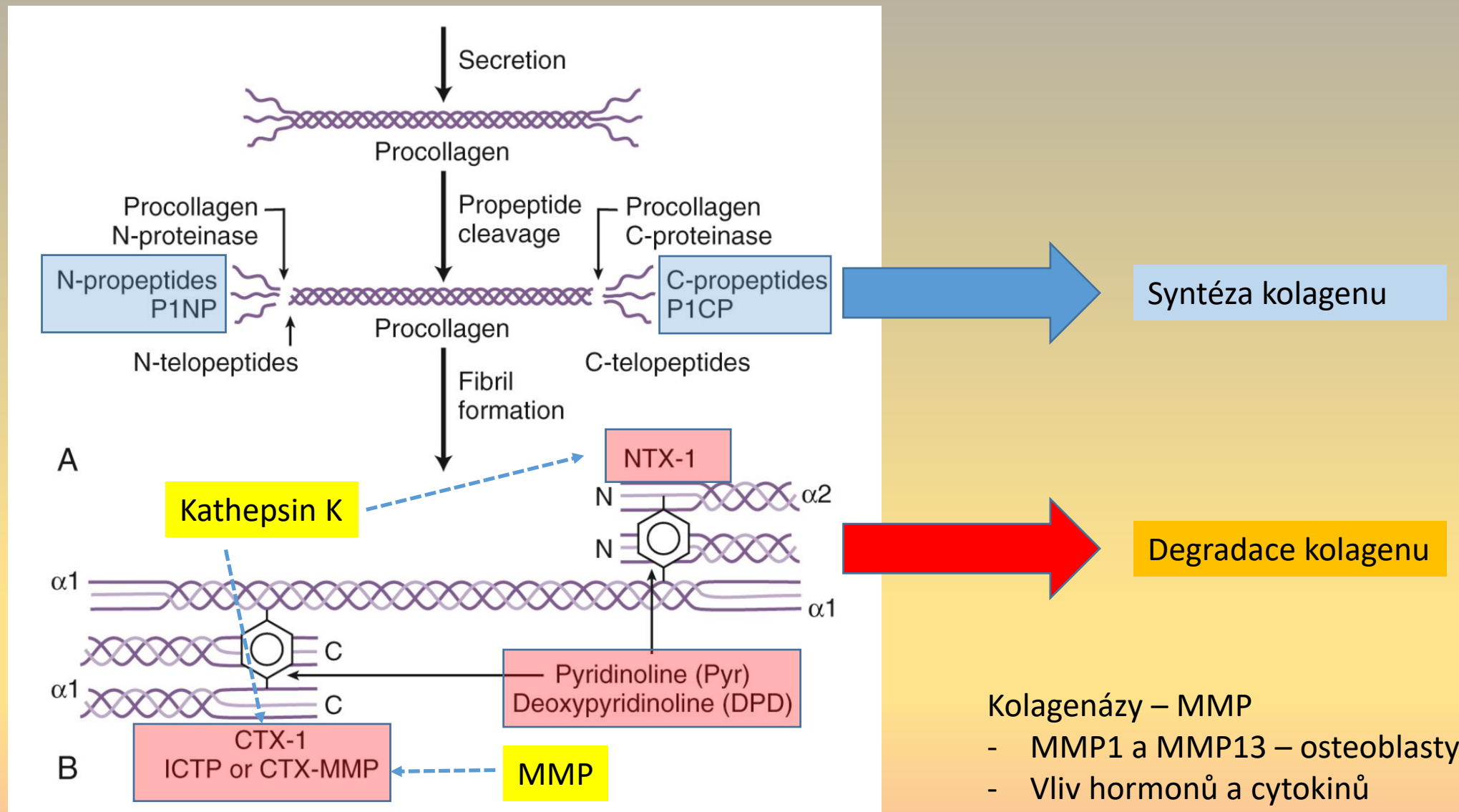
Trombospondin  
Fibronektin  
Matrixový Gla protein  
Osteokalcin  
Biglykan  
Dekarin  
Kostní sialoprotein  
Osteopontin  
Osteoadherin

Signální fce. + hematopoéza

Vitamín K-dependentní  $\gamma$   
karboxylace a fosforylace

Afinita k Ca a  
mineralizace

# Kolagen a jeho syntéza



Kolagenázy – MMP

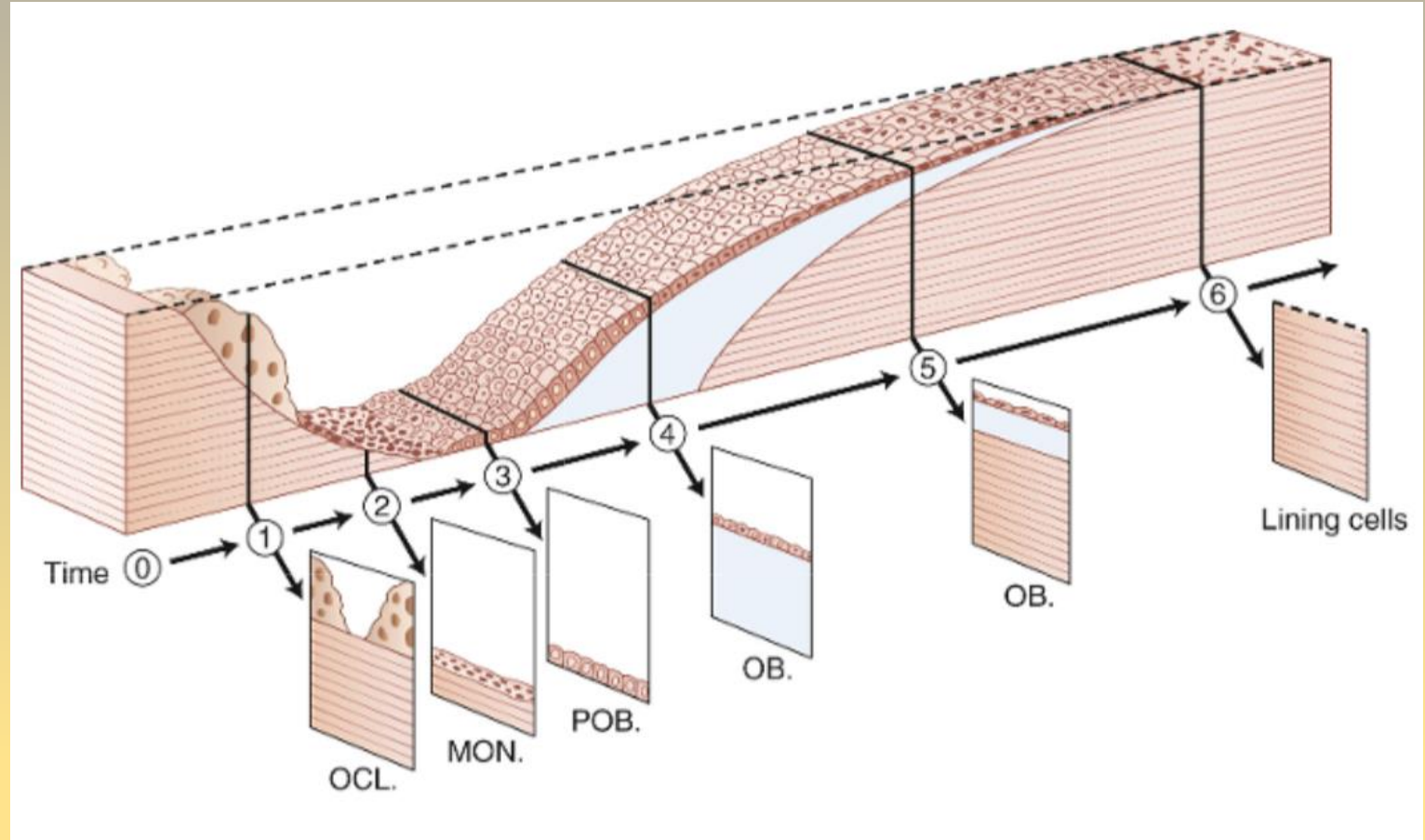
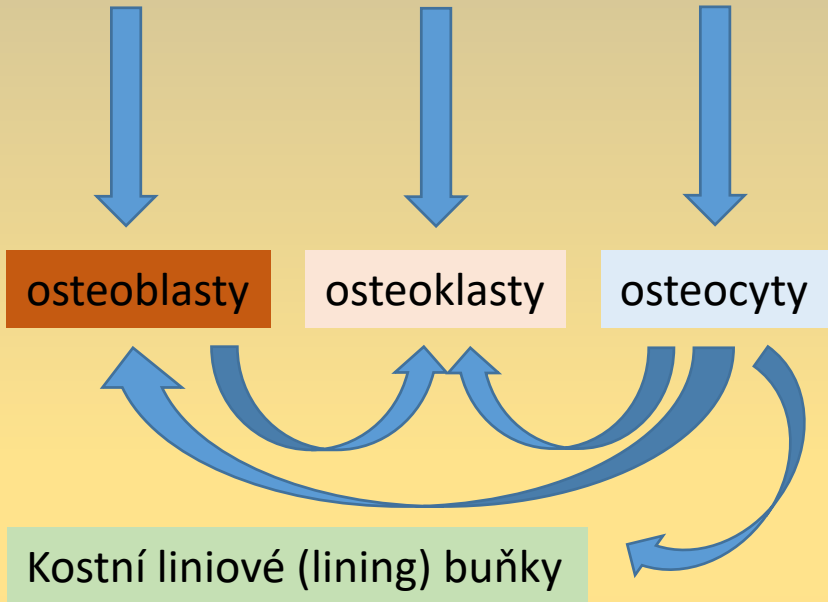
- MMP1 a MMP13 – osteoblasty
- Vliv hormonů a cytokinů



# Kostní tkáň a její remodelace

**Modelling  
versus remodelling  
kostní tkáň**

**REMODELAČNÍ JEDNOTKA - BMU**



**Kostní resorpce**

**Výstavba kostní tkáňě**

osteoklasty

mononukleární buňky

preosteoblasty

osteoblasty

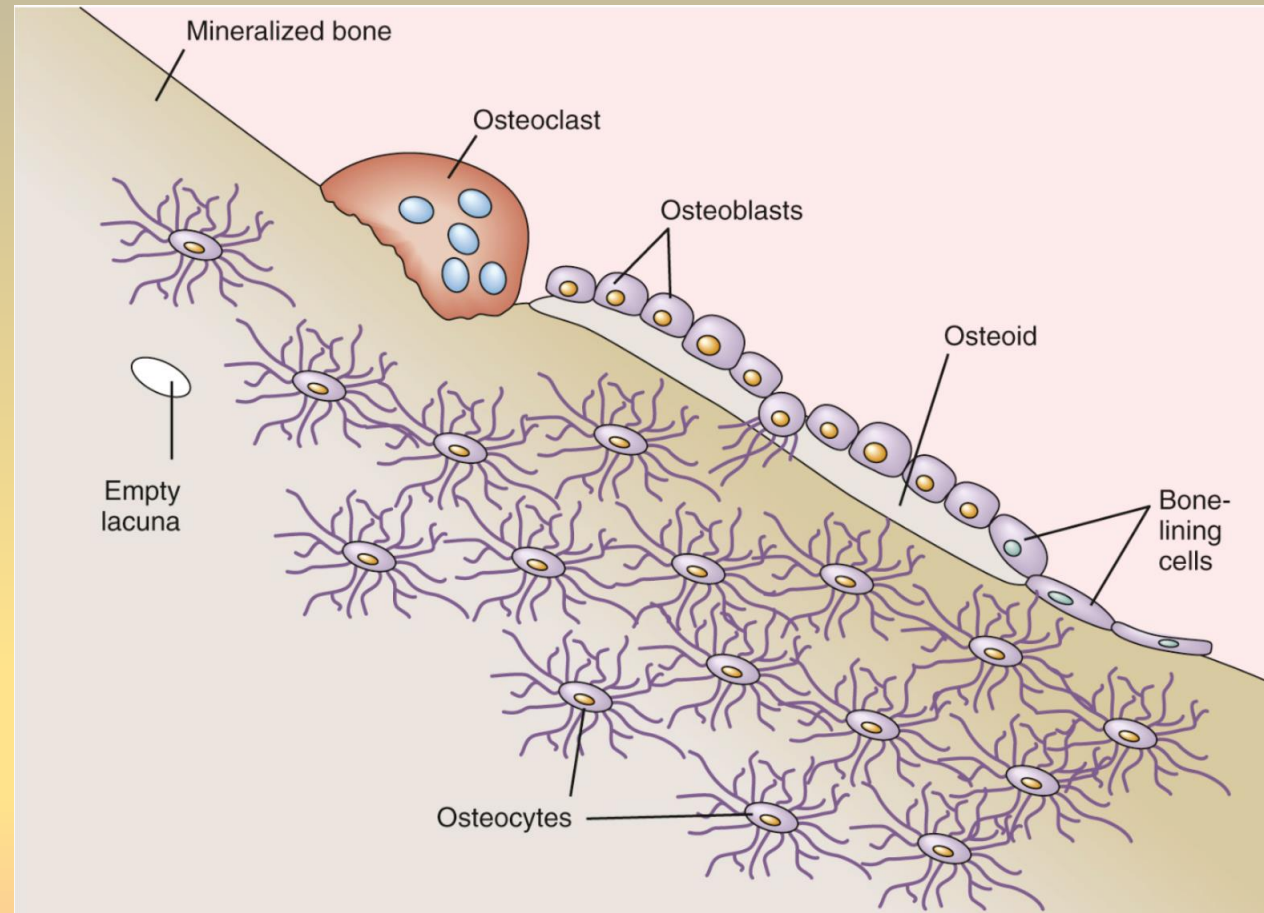
# Kostní tkáň a její remodelace

## Osteocyty (OC)

- Metabolická aktivita
- Receptory pro PTH
- Komunikace s kostním povrchem
- Mechanický sensing
- Produkce RANKL
- Přímá degradace kostní tkáně (osteocytická osteolýza)
- Adaptivní remodelace

## Osteoblasty (OB)

- Produkce kostní matrix
- Produkce kolagenu a nekolagenních peptidů + jejich orientace
- Regulace hormony, lokálními faktory a cytokiny
- Diferenciace a jejich další osud – apoptóza, osteocyty, liniové buňky
- „nábor“ jiných buněk – IGF-1, IGF-2, TGF- $\beta$



## Liniové buňky

- Stimulace diferenciace OB
- Komunikace s OC
- Diferenciace do OB stimulovaná PTH

## Osteoklasty (OK)

- Resorpce kostní tkáně



# Remodelační jednotka - BMU

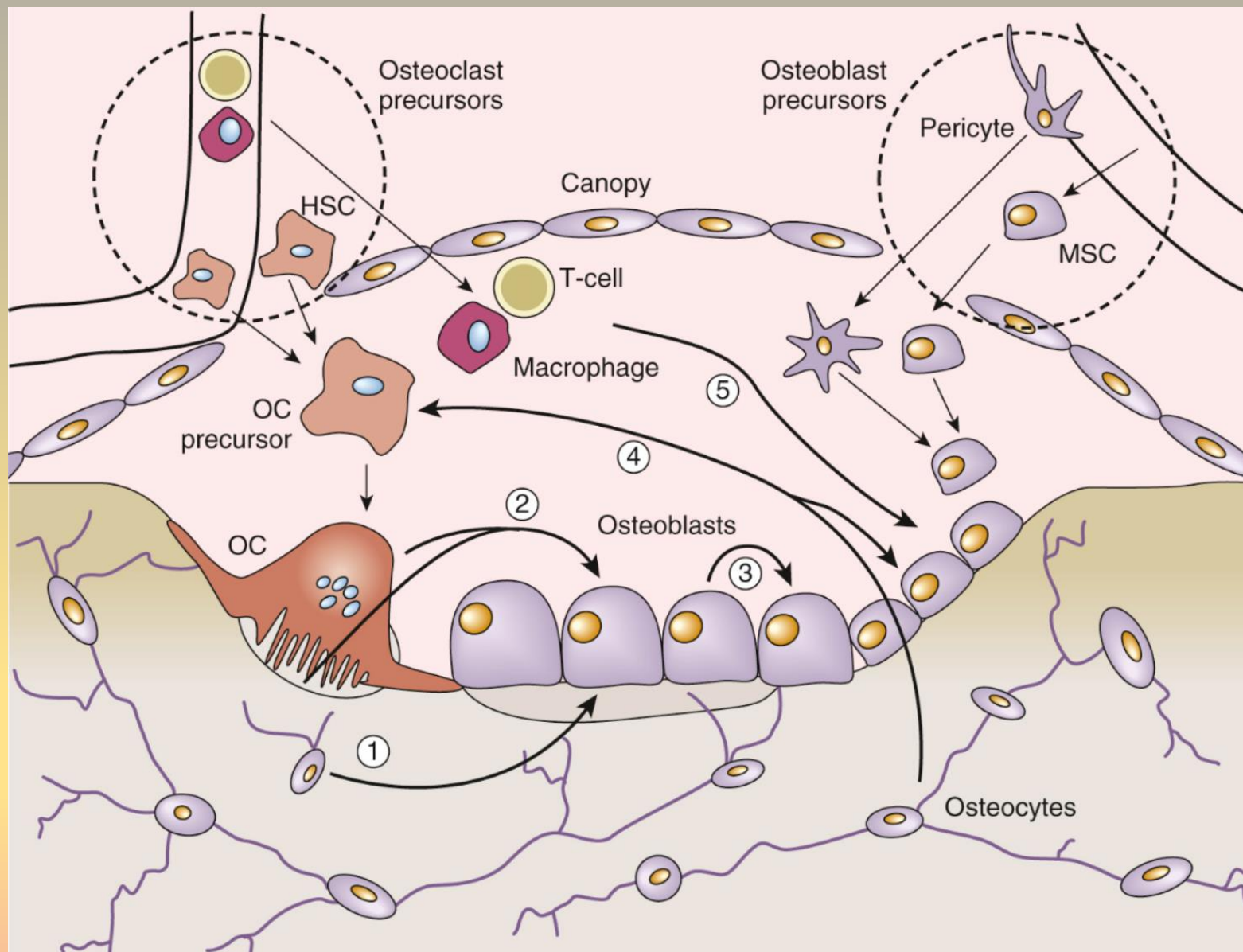
1. Stimulační a inhibiční signály osteocytů (Oncostatin M - OSM, sklerostin, PTHrP)

2. Stimulační a inhibiční signály osteoklastů k osteocytům (TGF- $\beta$ , IGF-1, kardiotropin-1, Sema4D – semaforin 4D, sfingosin-1 fosfát)

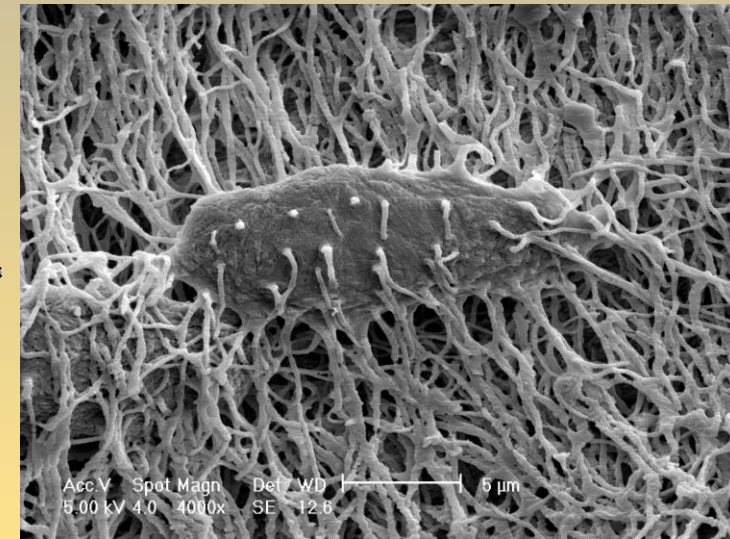
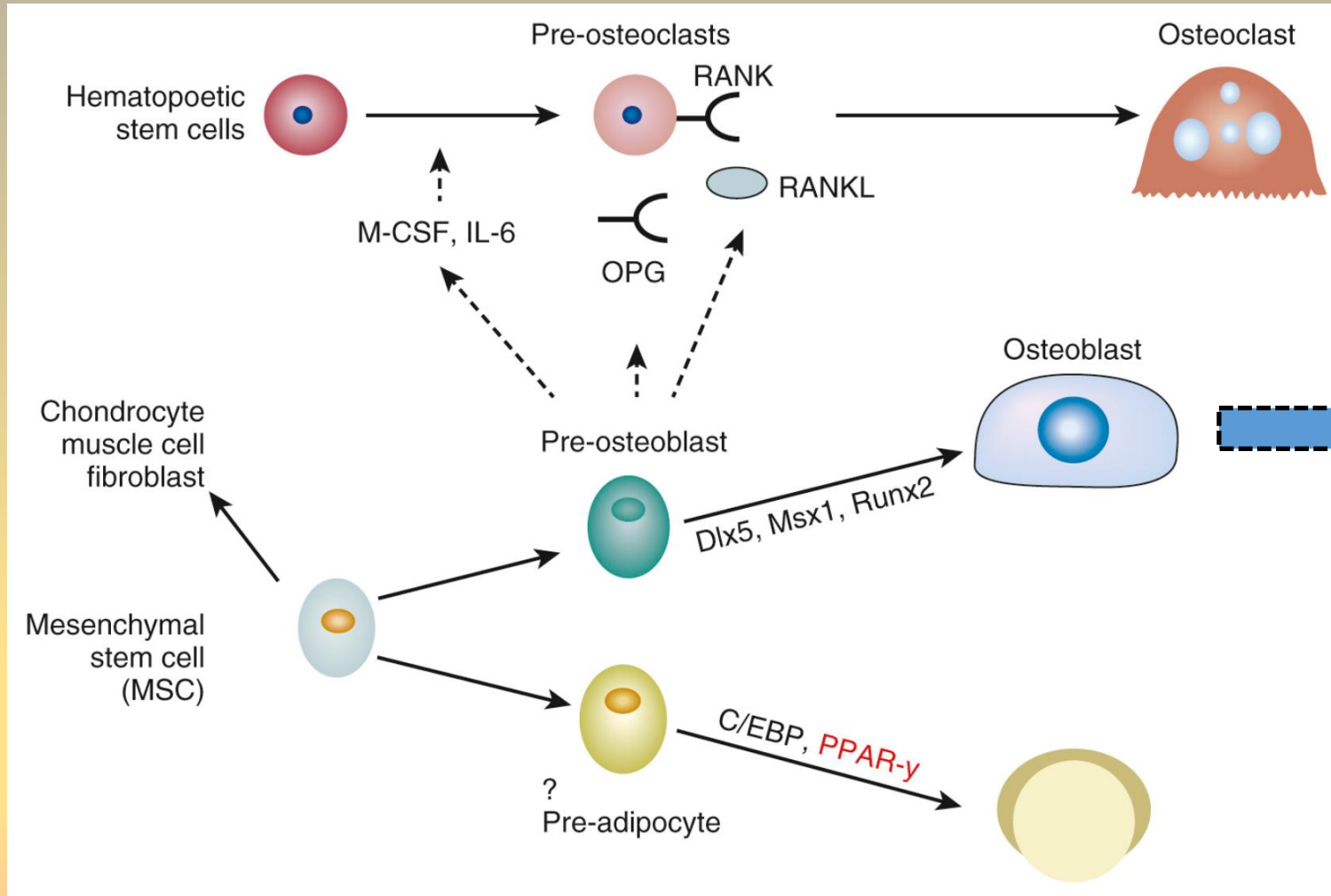
3. Signalizace mezi osteoblasty (ephrinB2, EphB4, Sema3a, PTHrP, OSM)

4. Stimulační a inhibiční signály mezi osteoblasty a osteoklasty a jejich vývojovými deriváty (RANKL, Sema3B, Wnt5a, osteoprotegerin - OPG)

5. Signalizace mezi hematopoiетickými kmenovými buňkami a osteoblasty (makrofágy produkovaný OSM, IL produkované T-buňkami, RANKL)



# Původ kostních buněk



- Osteocyt**
- Změna metabolické aktivity
  - Vývoj „výběžků“ – komunikace
  - Komunikace s dalšími osteocyty (syncytium – OC + OB)

# Osteoklasty

**Klíčovým faktorem regulujícím kostní resorpci je poměr RANKL/OPG**

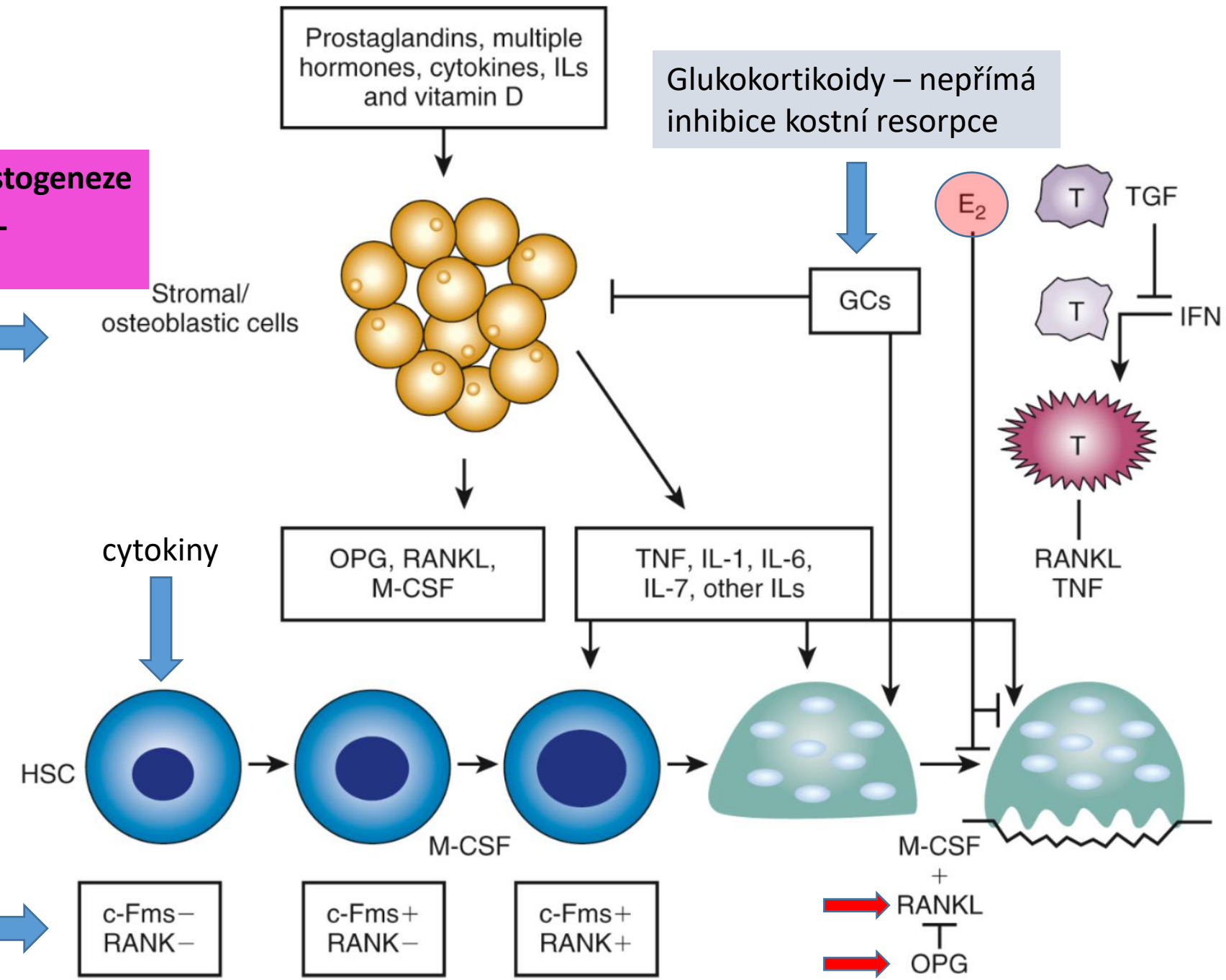
**Osteoklastogeneze (+) RANKL (-) OPG**

Produkce směsi pro- a antiklastogenních faktorů (různá v čase)

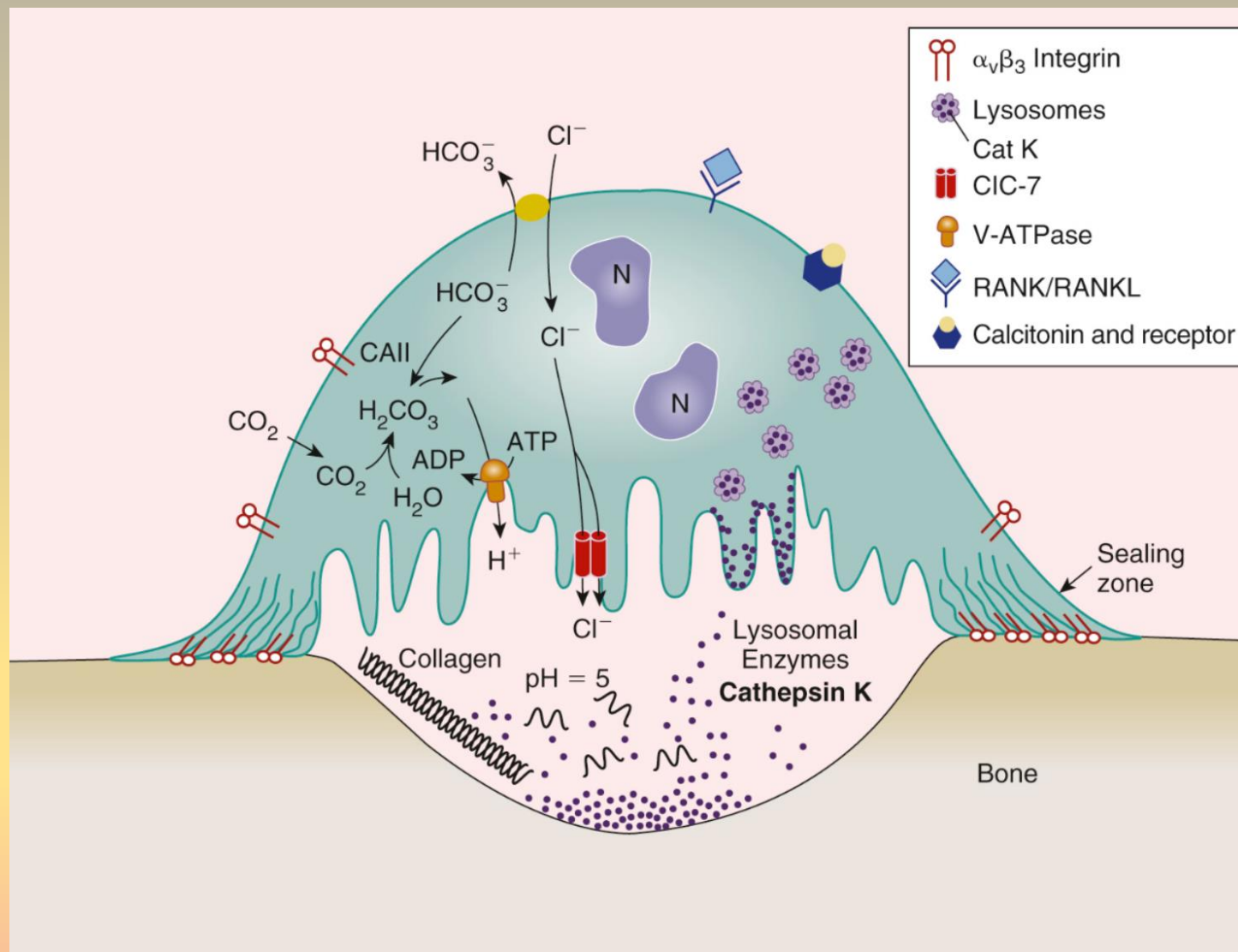
E2 (estrogeny) – inhibice aktivace T buněk = inhibice sekrece RANKL a TNF- $\alpha$

Pohlavní hormony – regulace diferenciace osteoblastů i osteoklastů včetně délky jejich života

Expresce různých receptorů v čase (vliv různých stimulů)



# Resorpce kostní tkáně osteoklasty



Význam kompartmentalizace pro kostní resorpci - *podosomy*

Resorpce a sekrece produktů kostní resorpce - transcytóza

Zásadní význam pH pro resorpci kostní tkáně

# Faktory ovlivňující remodelaci kostní tkáně

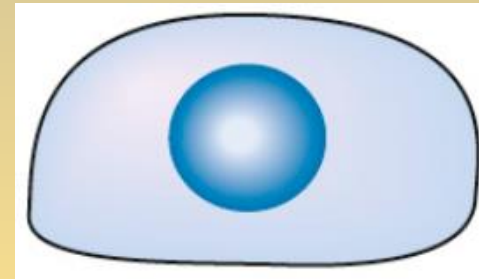
Resorpce trvá cca 2 týdny  
Mineralizace a formace cca 12 týdnů

**Za patofyziologických podmínek je narušena návaznost mezi resorpcí a formací kostní tkáně.**

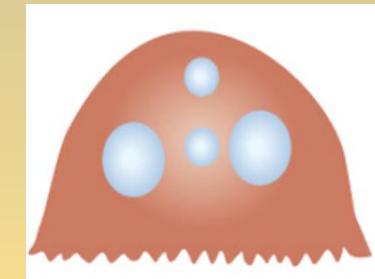
Systemické signály + Lokální signály



Remodelace kostní tkáně



Osteoblasty  
Liniové buňky



Osteoklasty

Trabekulární kost

Okamžitá potřeba vápníku - homeostáza

Zajištění mechanických požadavků

**-**  
Cytokiny - IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ,  
TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ,  
prozánětlivé IL (7, 15, 17)

TGF- $\alpha$  a EGF, FGF21,  
FGF23

Prostaglandiny

PDGF

**+**  
Cytokiny - IL-4, IL-13, IL-  
10, IL-18

Prostaglandiny

VEGFA, HIF-1 $\alpha$  (+/-)

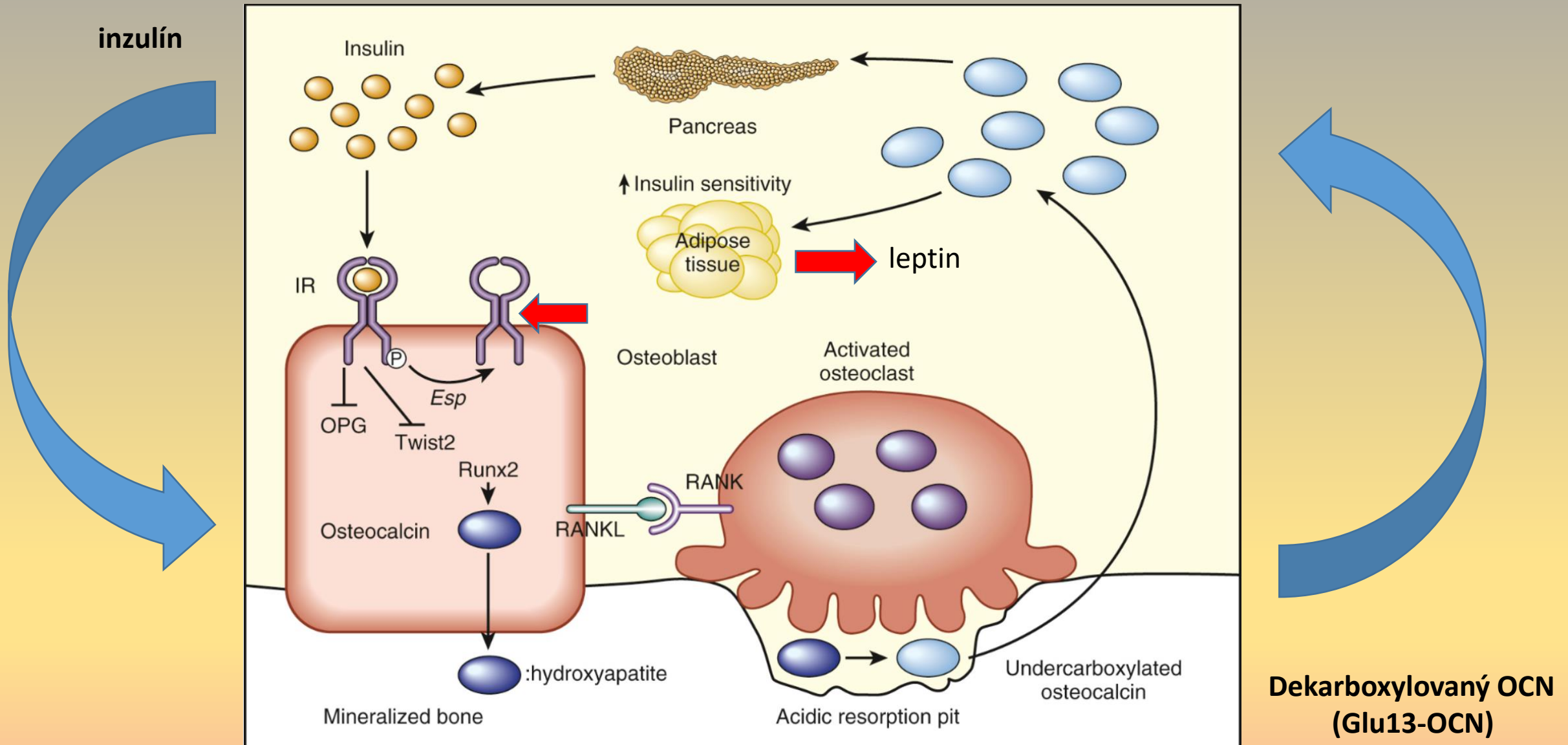
IGF-1 (endo-/parakr.)

BMPs (OB, autokr.)

# Endokrinní regulace kostní tkáně

Hormon	Působení	Cílové buňky
<b>PTH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulace resorpce (dlouhodobé působení)</li> <li>- Stimulace kostní formace (pulzní působení)</li> <li>- Stimulace lokální sekrece IL-1 a IL-6</li> </ul>	Osteoblasty, liniové buňky, osteocyty
<b>Vitamín D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulace resorpce (vyšší koncentrace)</li> <li>- Inhibice mineralizace (vyšší koncentrace)</li> <li>- Stimulace kostní formace (nízké koncentrace, spolu s PTH)</li> </ul>	Osteoblasty (primárně)
<b>Kalcitonin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibice resorpce</li> <li>- Regulace remodelace kostní tkáně</li> </ul>	Osteoklasty
<b>Růstový hormon IGF-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulace kostního obratu</li> <li>- Stimulace proliferace a diferenciací osteoblastů</li> <li>- Zvýšená syntéza kolagenu a dalších proteinů</li> </ul>	Osteoblasty – primárně GH Osteoblasty i osteoklasty – IGF-1
<b>Glukokortikoidy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Snížení absorpce Ca v GIT</li> <li>- Indukce osteoklastogeneze</li> <li>- Zvýšení kostní resorpce (+ RANKL)</li> <li>- Potlačení remodelace kostní tkáně</li> <li>- Indukce apoptózy osteoblastů a osteocytů</li> <li>- Inhibice syntézy IGF-1</li> </ul>	Osteoblasty, osteocyty, osteoklasty
<b>Hormony štítné žlázy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Děti – stimulace mineralizace a epifyzeální maturace</li> <li>- Dospělí – zvýšení resorpce</li> <li>- Růst a proliferace chondrocytů (permissivní účinek na růstový hormon)</li> <li>- Zvýšení transkripce kolagenázy a gelatinázy</li> </ul>	Osteoblasty, osteoklasty (i nepřímý přes TSH)
<b>Inzulín</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulace formace kostní tkáně a mineralizace</li> <li>- Zvýšení syntézy kolagenu</li> <li>- Stimulace sekrece IGF-1</li> </ul>	Primárně osteoblasty
<b>Pohlavní hormony</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uzávěr epifýz (E)</li> <li>- Inhibice sekrece RANKL</li> <li>- Změny rychlosti kostní resorpce a formace (stimulace formace a mineralizace)</li> </ul>	Primárně osteoblasty, ale i další kostní buňky
<b>Prolaktin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nepřímý účinek</li> </ul>	

# Osa inzulín - osteokalcín



# Markery metabolismu kostní tkáně

Ionizovaný vápník	8.5 – 10.5 mg/dL
Plasmatické fosfáty	3 – 4.5 mg/dL
PTH	10 – 65 pg/mL
Vitamín D	30 – 100 ng/mL

Marker	Tissue origin	Analytical sample	Analytical method
<b>Hydroxyproline, total and dialyzable (OH-Pro, OHP);</b> specific for all fibrillar collagens and a part of collagen proteins, including C1q and elastin; present in newly synthesized and mature collagen	bone, skin, cartilage, soft tissues	urine	colorimetry, HPLC
<b>Pyridinoline (PYD, Pyr);</b> high concentrations in cartilage and bone collagen: not present in skin; present only in mature collagen	bone, tendon, cartilage	urine	HPLC, ELISA
<b>Deoxypyridinoline (DPD, d-Pyr);</b> high concentrations only in bone collagen: not present in cartilage or in skin; present only in mature collagen	bone, dentine	urine	HPLC, ELISA
<b>Cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP);</b> high proportion from bone collagen in type I collagen; can partly originate from newly synthesized collagen	bone, skin	serum	RIA
<b>Cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen (fragments alpha-CTX, beta-CTX);</b> in type I collagen; probably high proportion from bone collagen	all tissue containing type I collagen	urine, serum	ELISA, RIA, ECLIA
<b>Cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen (fragments NTX);</b> in type I collagen; big proportion from bone	all tissue containing type I collagen	urine (alpha/beta), serum (only beta)	ELISA, RIA, ICMA
<b>Hydroxylysine-glycosides (Hyl-Glyc);</b> collagens and collagen proteins; glucogalactosyl- hydroxyllysine is highly represented in soft tissue collagens and C1q; galactosil-OHLys is highly represented in bone collagen	bone, skin, soft tissue, serum complement	urine	HPLC, ELISA
<b>Bone sialoprotein (BSP);</b> synthesized by active osteoblasts and lay in extracellular bone matrix; it seems to express osteoclast activity	bone, dentine, hypertrophic cartilage	serum	RIA, ELISA
<b>Tartaric-resistant acid phosphatase (TR-ACP);</b> osteoclasts, thrombocytes, erythrocytes	bone, blood	plasma/serum	colorimetry, RIA, ELISA
<b>Free gamma carboxyglutamin acid (GLA);</b> resulted from bone proteins (e.g. osteocalcin, matrix Gla protein) and from coagulation factor	blood, bone	serum/urine	HPLC

HPLC – high performance liquid chromatography; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; RIA – radio immuno assay; ECLIA – electrochemiluminescence immunoassay; ICMA – immunochemiluminometric assay



# Klinický přesah

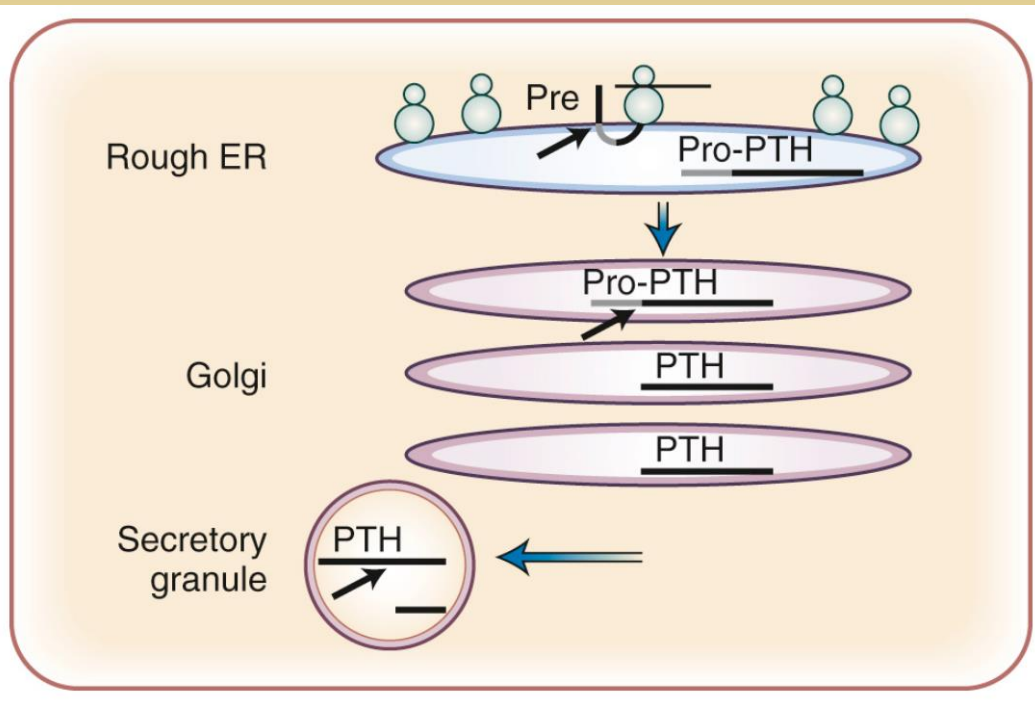
- Osteogenesis imperfecta
- Osteopetróza
- Osteomalácie
- Rachitis
- Osteopenie – T skóre -1 – -2.5
- Osteoporóza – T skóre pod -2.5



# Parathormon

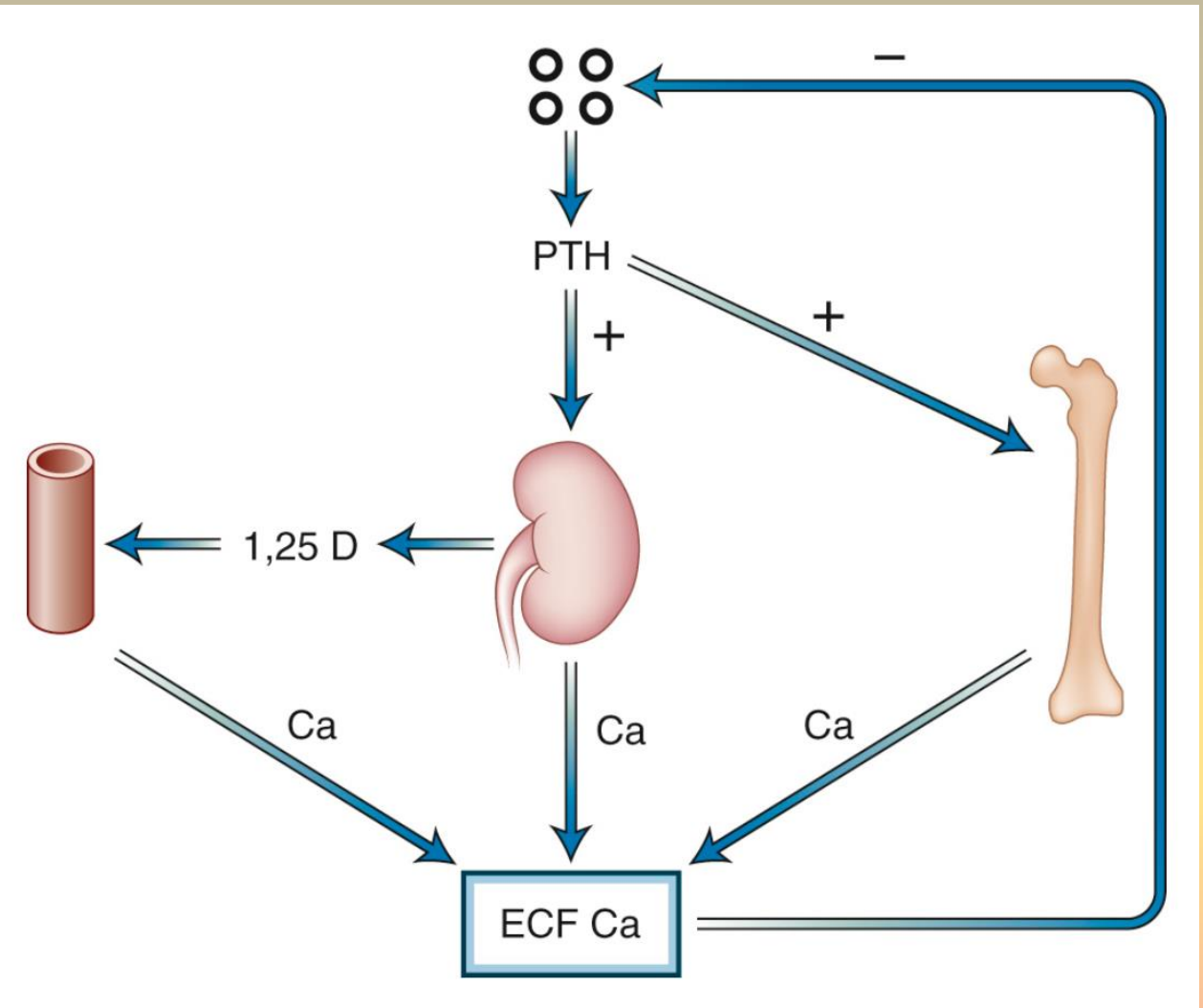
## Charakteristika

- Příštítná tělíska – hlavní buňky
  - Syntéza a skladování PTH
  - Velmi rychlá sekrece PTH
  - Schopnost proliferace při dlouhodobé stimulaci



## PTH

- Syntetizován jako pre-pro-PTH
- Sekreční granula několika typů (PTH; PTH+katepsin B a H)
- Velmi rychlá metabolizace (70 % játra, 20 % ledviny) – 2 min
- Přítomnost několika typů fragmentů
- PTHR1, PTHR2, PTHR3 – G prot.



# Sekrece PTH

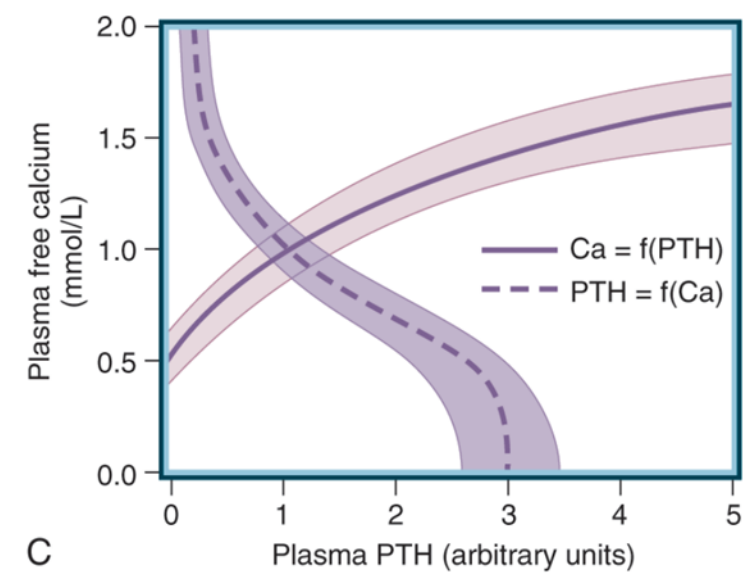
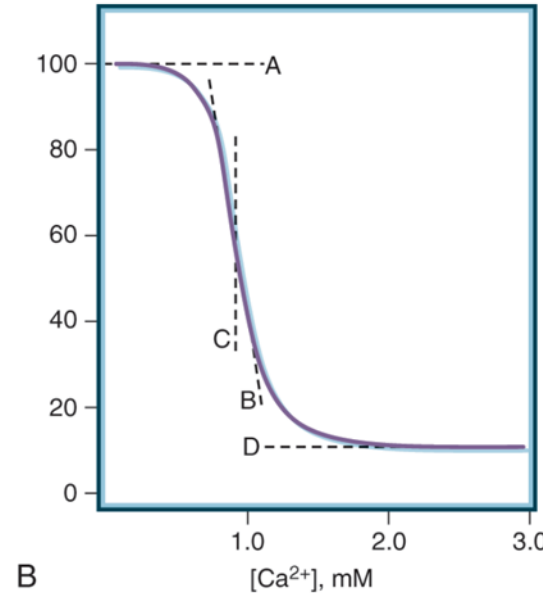
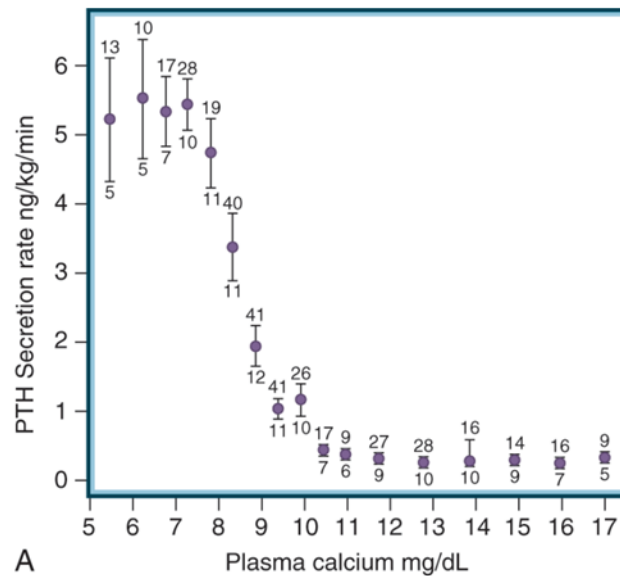
Buněčná proliferace hlavních buněk je významným adaptačním mechanismem na:

- Hypokalcémii
- Nízké hladiny vitamínu D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )
- Hyperfosfatémii (urémii)
- Neoplastický růst

Maximální sekrece (rezervní kapacita)



Minimální sekrece



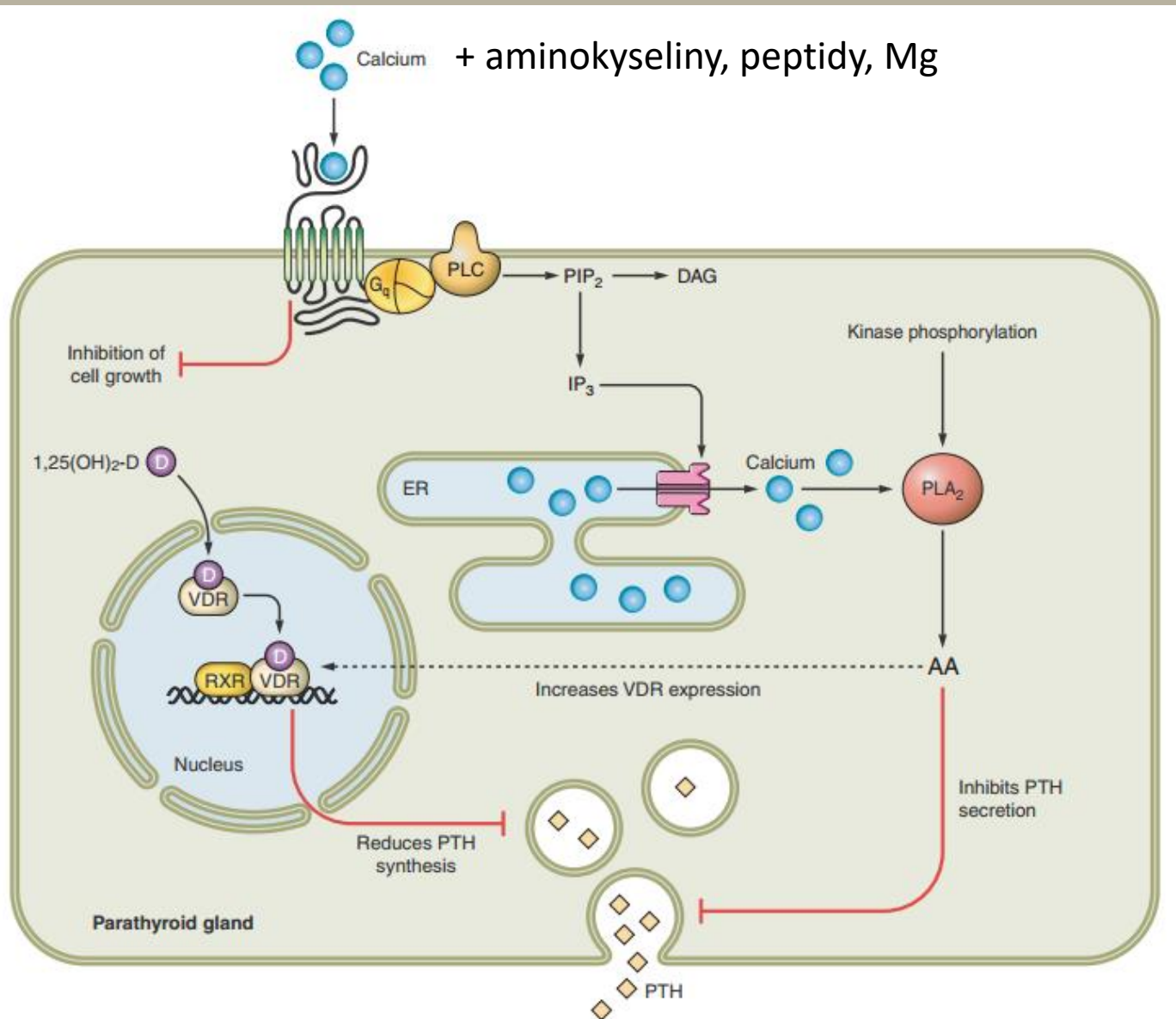
Hladina ionizovaného vápníku v krvi je klíčovým parametrem pro sekreci PTH

Při náhlém poklesu hladiny ionizovaného vápníku je sekrece PTH výraznější

Vitamín D snižuje sekreci PTH (a inhibuje expresi a tvorbu PTH), u chronické hypokalcemie NE

Fosfáty opožděně stimulují tvorbu a sekreci PTH

# Calcium sensing receptors – CaSR – a sekrece PTH



CaSR – receptor spřažený s G proteinem

- Aktivace PLC
- Inhibice tvorby cAMP

Různá distribuce v tkáních – všechny tkáně podílející se na udržování homeostázy vápníku

- Příštítná tělíska
- Ledviny
- Kůže
- Epitel GIT, enterocyty
- G buňky žaludku
- CNS

Klinické aspekty

- Mutace inaktivační a aktivační
- familiární hypokalciurická hyperkalcémie (in.)
- Familiární hypoparathyroidismus s hyperkalciurií (ak.)
- Kalcimimetika – inhibice sekrece PTH

# Hlavní účinky PTH

(+) resorpce vápníku

- cTAHL, **DT**
- transcelulární i paracelulární transport
- TRPV5 a TRPV6 – inhibice  $\text{Ca}^{2+}$
- Kalbindin-D28K
- NCX1 a PMCA

(+) exkrece fosfátu

- PT i DT
- Inhibice resorpce
- NaPi kotransportéry – internalizace, degradace

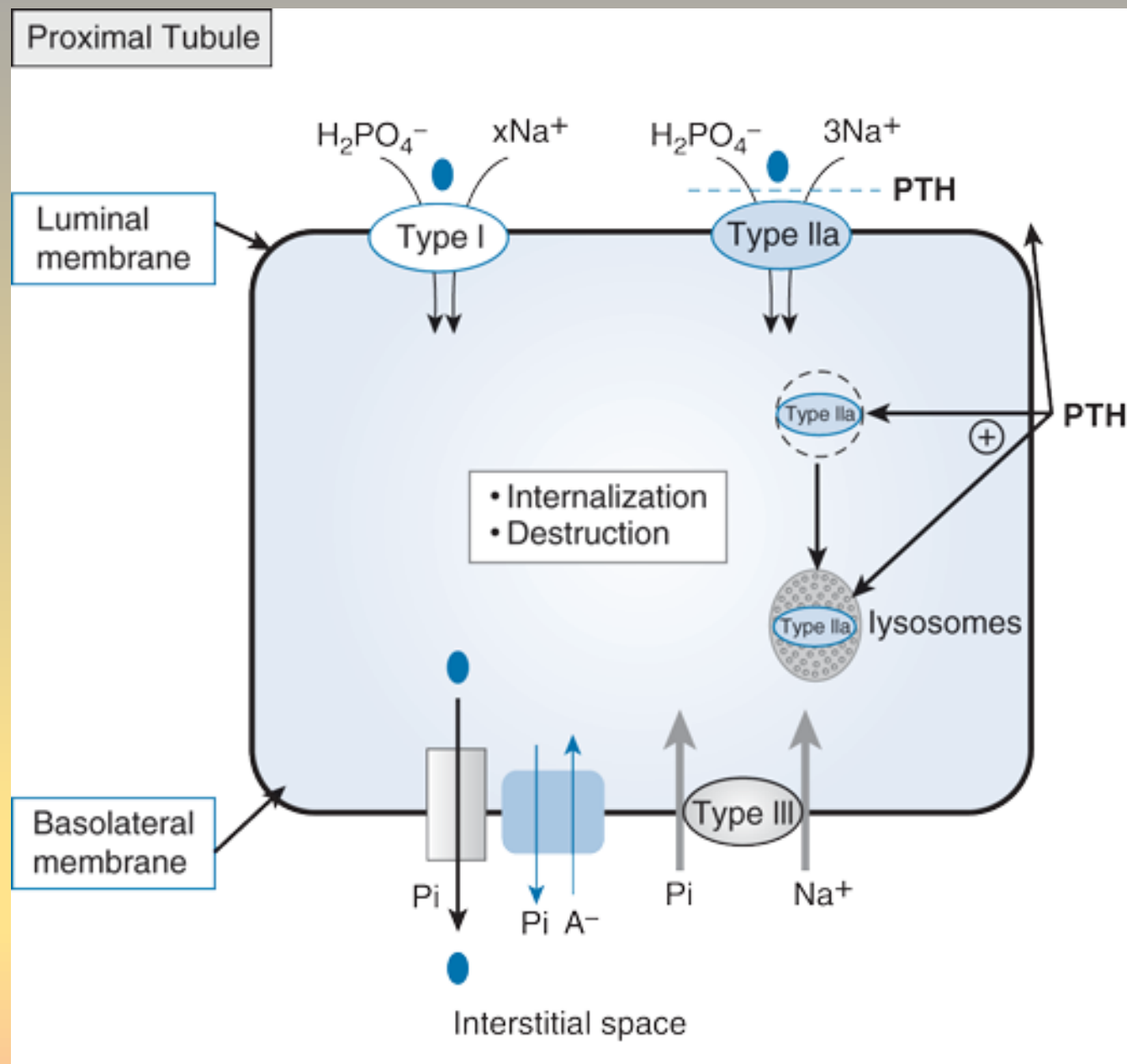
(+) aktivita  $1\alpha$ -hydroxylázy - PT

(-) resorpce Na, vody a hydrogenuhličitanu – PT

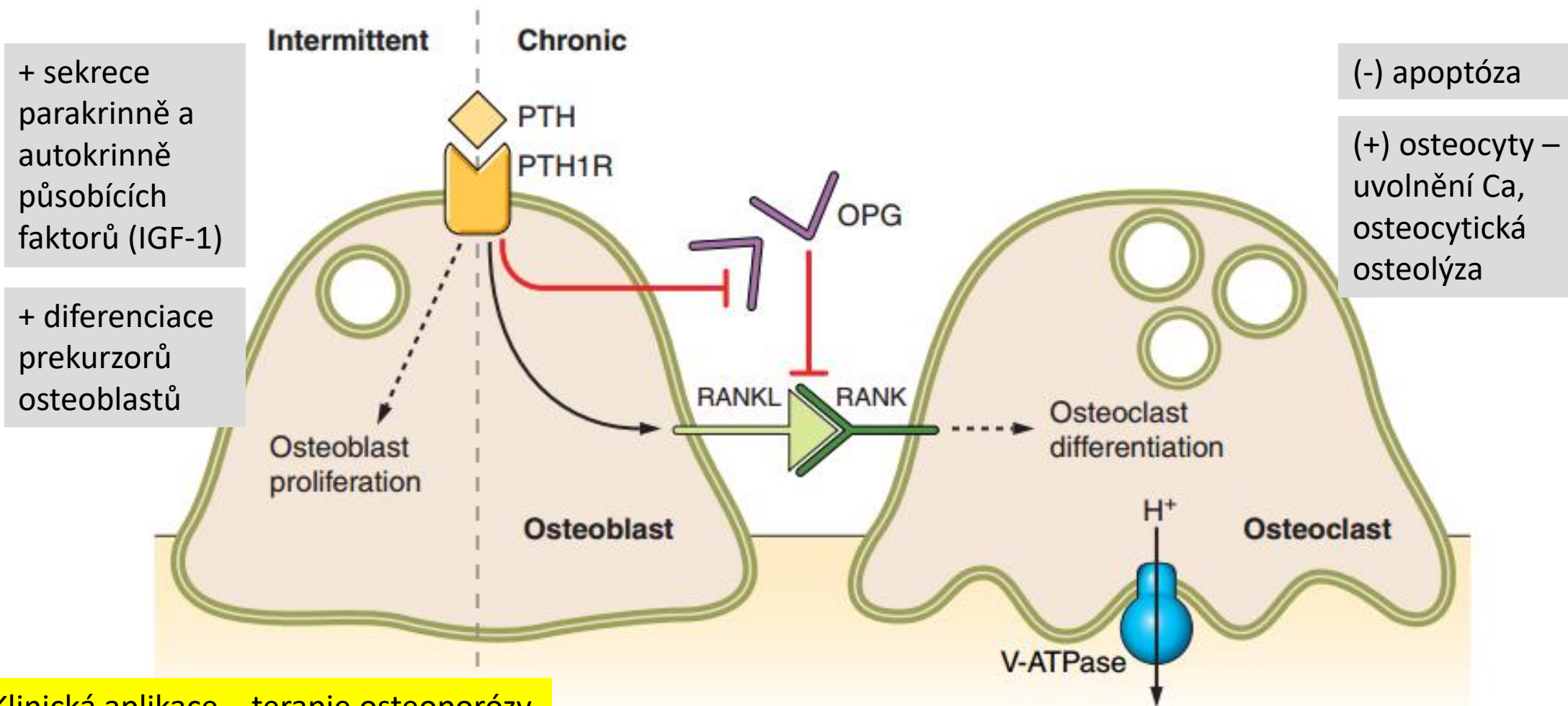
(-)  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -APTáza (bazolaterální membrána)

(+) glukoneogeneze – PT

(-) GFR - podocyty



# PTH a fyziologie kostní tkáně



Klinická aplikace – terapie osteoporózy

Účinek PTH na osteoklasty je nepřímý. Pulzní dávkování stimuluje osteoblasty, chronické kontinuální osteoklasty.

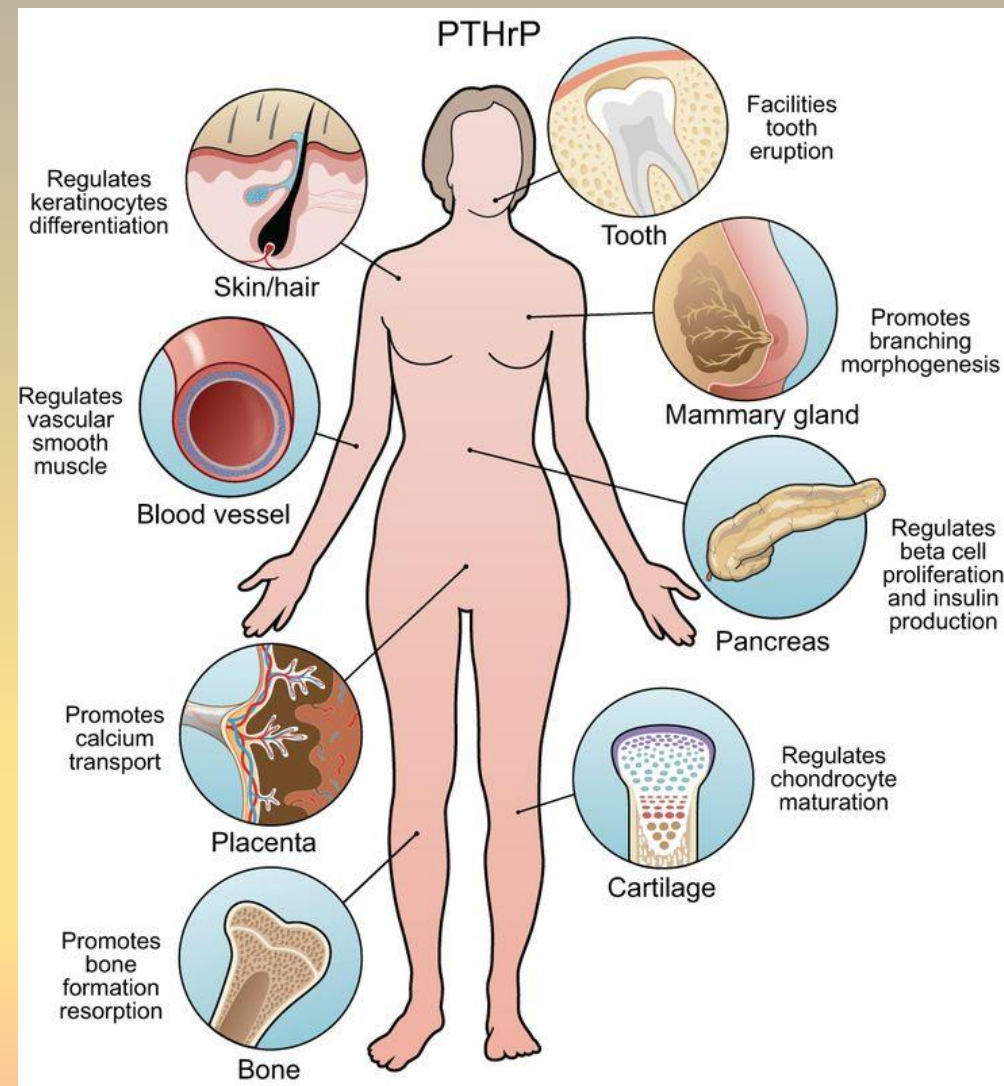
# Parathormonu příbuzný peptid - PTHrP

## Charakteristika

- Zprvu jako nádory produkovaný peptid – endokrinní působení – ledviny + kosti
- Působení i parakrinní – lokální zvýšení koncentrace Ca
- Poté nalezen v řadě tkání

## Funkce

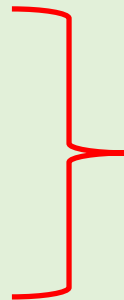
- Kalciotropní hormon
- Vývoj plodu - proliferace a diferenciace buněk
- Laktace – (+) resorpce kostní tkáně bez možnosti ovlivnění suplementací Ca
- Kůže – proliferace a diferenciace
- GIT, močový měchýř, uterus– (+) relaxace hladké svaloviny
- CNS - neuroprotektce
- Para-/auto-/intrakrinní působení



# Kalcitonin

## Charakteristika

- C buňky štítné žlázy
- Rodina peptidů (amylin, CGRPs, adrenomedulin)
- Různá distribuce ve tkáních
- Sekrece je determinována hladinou ionizovaného vápníku (CaSR)
- Stimulace sekrece:
  - Glukokortikoidy
  - CGRP
  - Glukagon
  - Enteroglukagon
  - Gastrin
  - Pentagastrin
  - Pankreozymin
  - $\beta$ -sympatomimetika
- Inhibice sekrece - somatostatin



Funkce nejasná

## Funkce

- Kostní tkáň
  - inhibice motility a diferenciacie osteoklastů
  - Inhibice sekrece osteoklastů
  - Inhibice ATPáz
- Ledviny
  - Zvýšení exkrece Ca – inhibice resorpce (Ca<sup>2+</sup> iontové kanály – LS, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> - BM)
- Vývoj skeletu?
- Protekce skeletu během těhotenství?

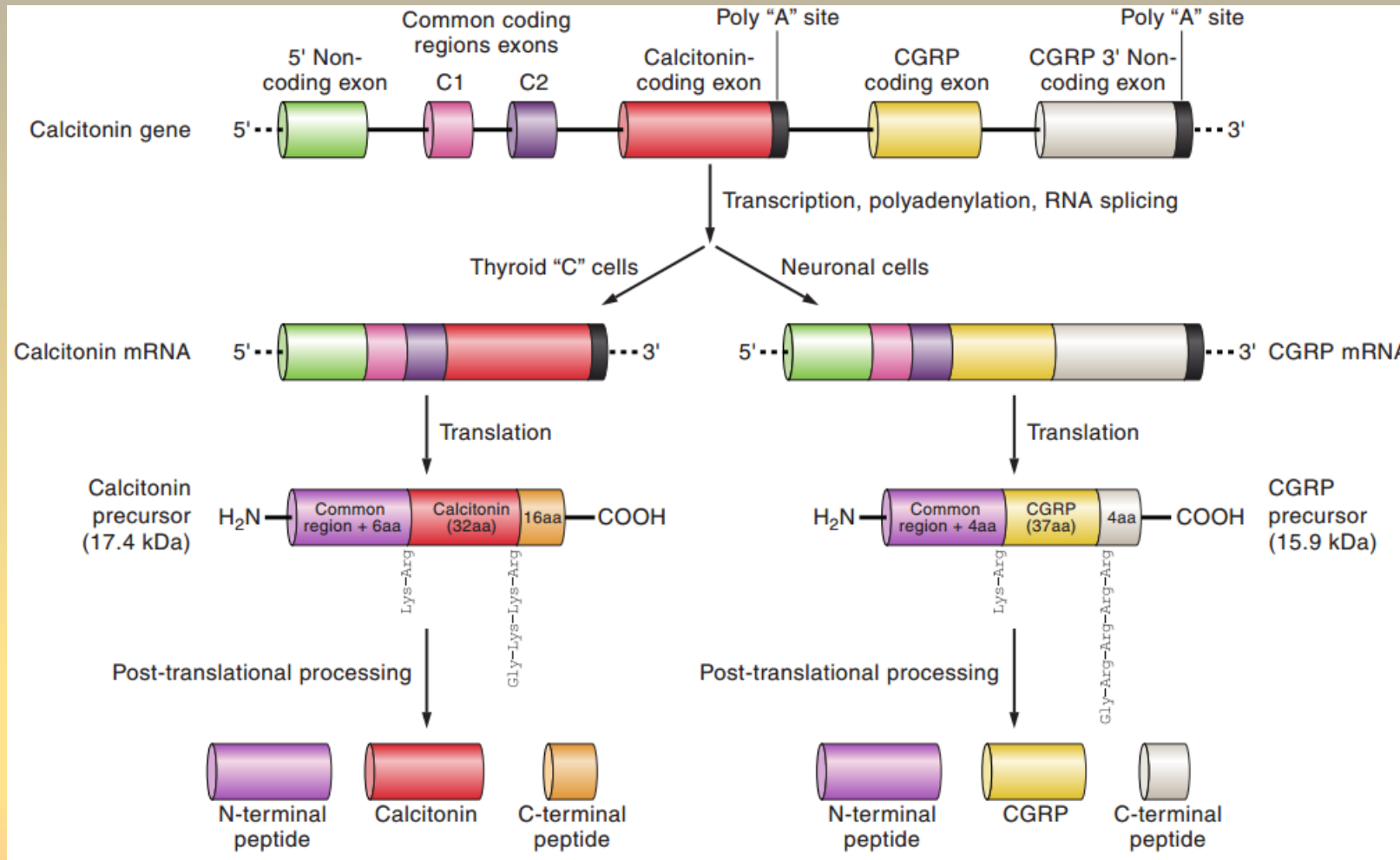
## Klinický význam

- Terapie osteoporózy
- Terapie Pagetovy choroby
- Léčba bolesti (kostní metastázy)
- ! Zvýšené riziko nádorových onemocnění



# Gen pro kalcitonin, sestřih mRNA a posttranslační úpravy

CNS a obecně neurony

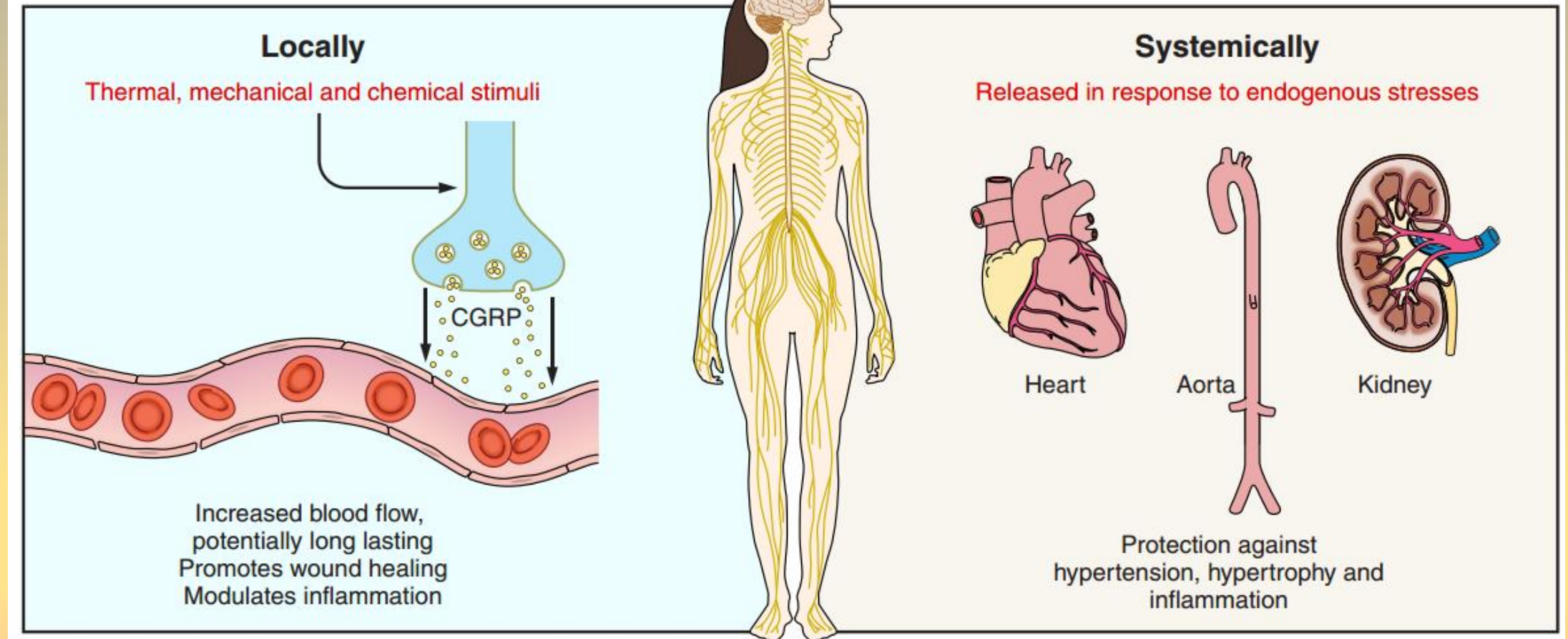


C buňky

# Calcitonin gene-related peptide - CGRP

Neuropeptid – sensorické a integrativní motorické funkce

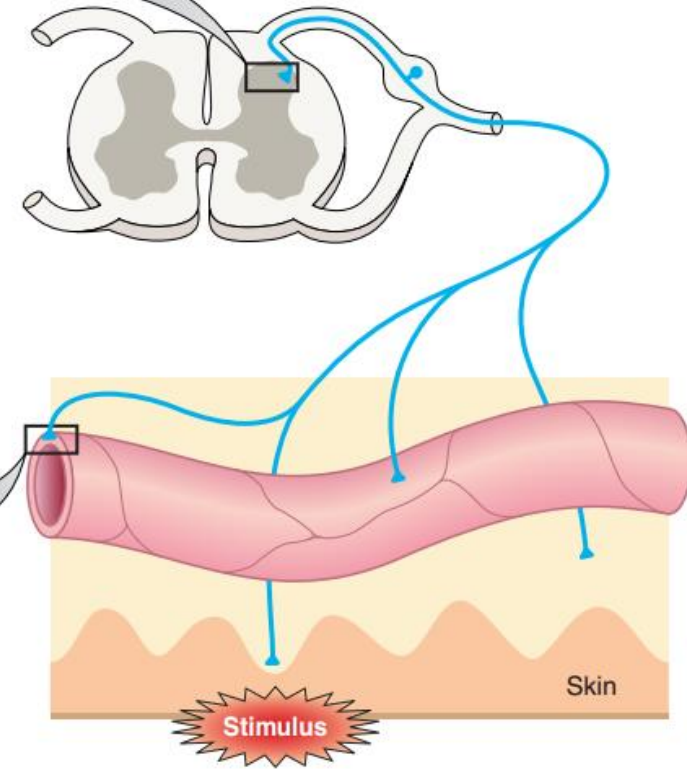
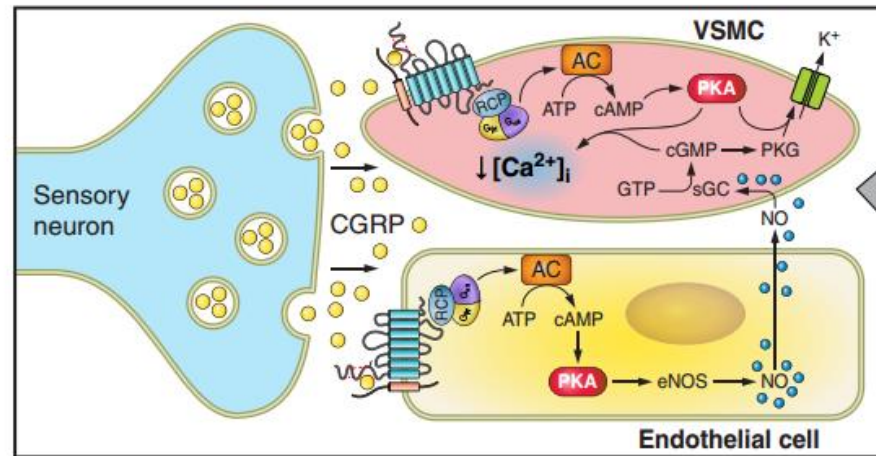
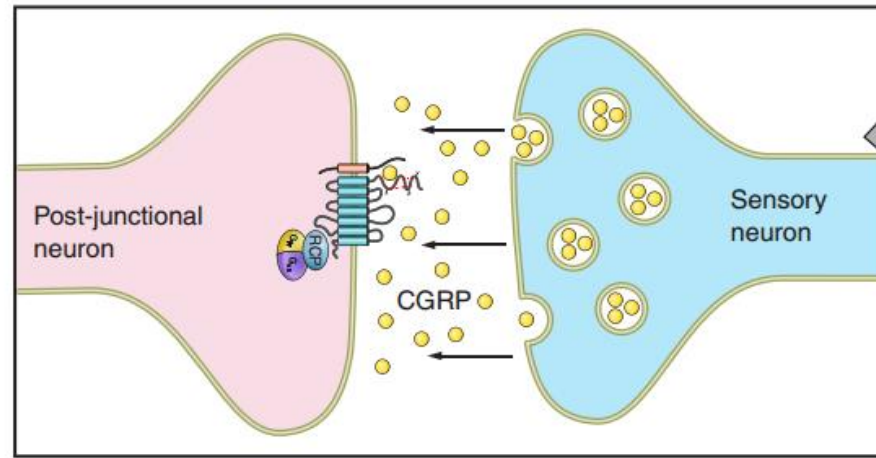
Periferní senzorké nervy → Vazodilatace



# CGRP - funkce

Vazodilatace indukovaná různými mechanismy

- G prot.
- eNOS/NO



Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD: **CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE: PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY.** *Physiol Rev* 2014, 94(4):1099-1142.

# Vitamín D...hormon?...vitamín?

## Charakteristika

- Přijímán v potravě nebo syntéza (UV)
- V krvi vazba na VDBP a albumin
- Velmi malá volná frakce  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  – cca 0,4 %

PTH, prolaktin, *kalcitonin*, *GH* (+)  
 T3/T4, metabolická acidóza (-)  
 Ca, fosfáty,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , FGF23 (-)  
 Ketokonazol

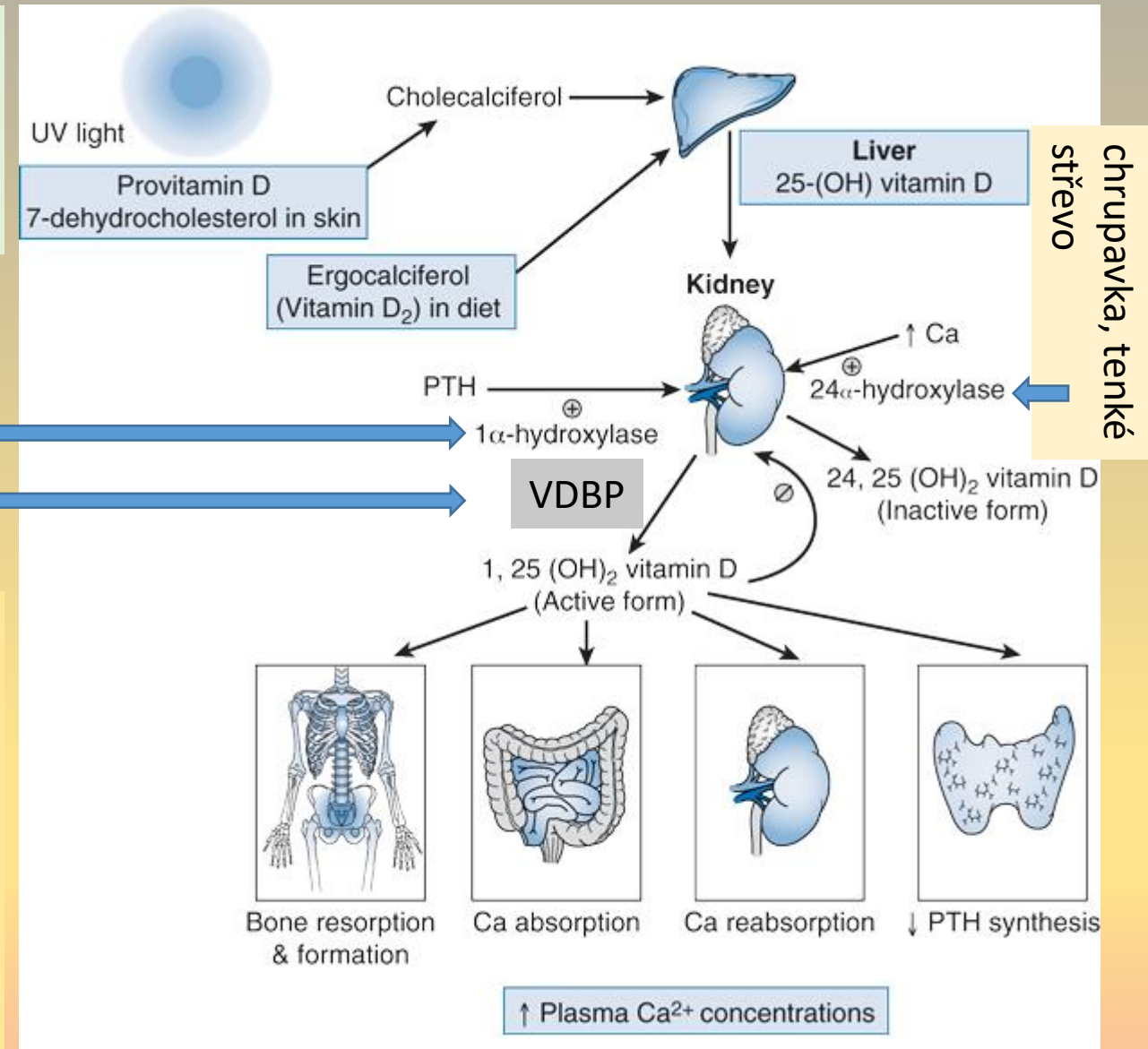
Estrogeny (+)

## $1\alpha$ -hydroxyláza

- Exprese v různých tkáních
- Keratinocyty
- Placenta
- Makrofágy

Různá míra  
 zpětnovazebné  
 regulace

Rozdílná exprese  $1\alpha$ -hydroxylázy = lokální tkáňová homeostáza



# Fyziologické účinky vitamínu D

## VDR

- Vysoká afinita k  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- Hladina cirkulujícího  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- Heterotrimer s RXR – koaktivátory a korepresory

## Negenomické účinky

- Rychlé zvýšení koncentrace intracelulárního Ca
- Aktivace PLC
- Otevření některých Ca iontových kanálů
- Nutná přítomnost VDR

## Vitamín D a absorpce/reabsorpce Ca

- (+) CBP, AP,  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPáza
- (+) TRPV6 – absorpce (GIT)
- (+/-) TRPV5 – reabsorpce (ledviny)
- Kalbindin-9K
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -inducibilní ATP-dependentní  $\text{Ca}^{2+}$  pumpa
- $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger

## Příštítná tělíska

- Regulace genové exprese
- Regulace buněčné proliferace
- (-) transkripce PTH genu

## Kosti a kostní tkáň

- (-) syntézy kolagenu
- (+) syntézy osteokalcinu
- (+) diferenciaci osteoklastů – osteoklastogeneze
- (+) RANKL
- Hlavní funkce – zajištění stability kostního mikroprostředí pro mineralizaci normalizovaným příjmem a dostupností Ca a fosfátů

## Svalová tkáň

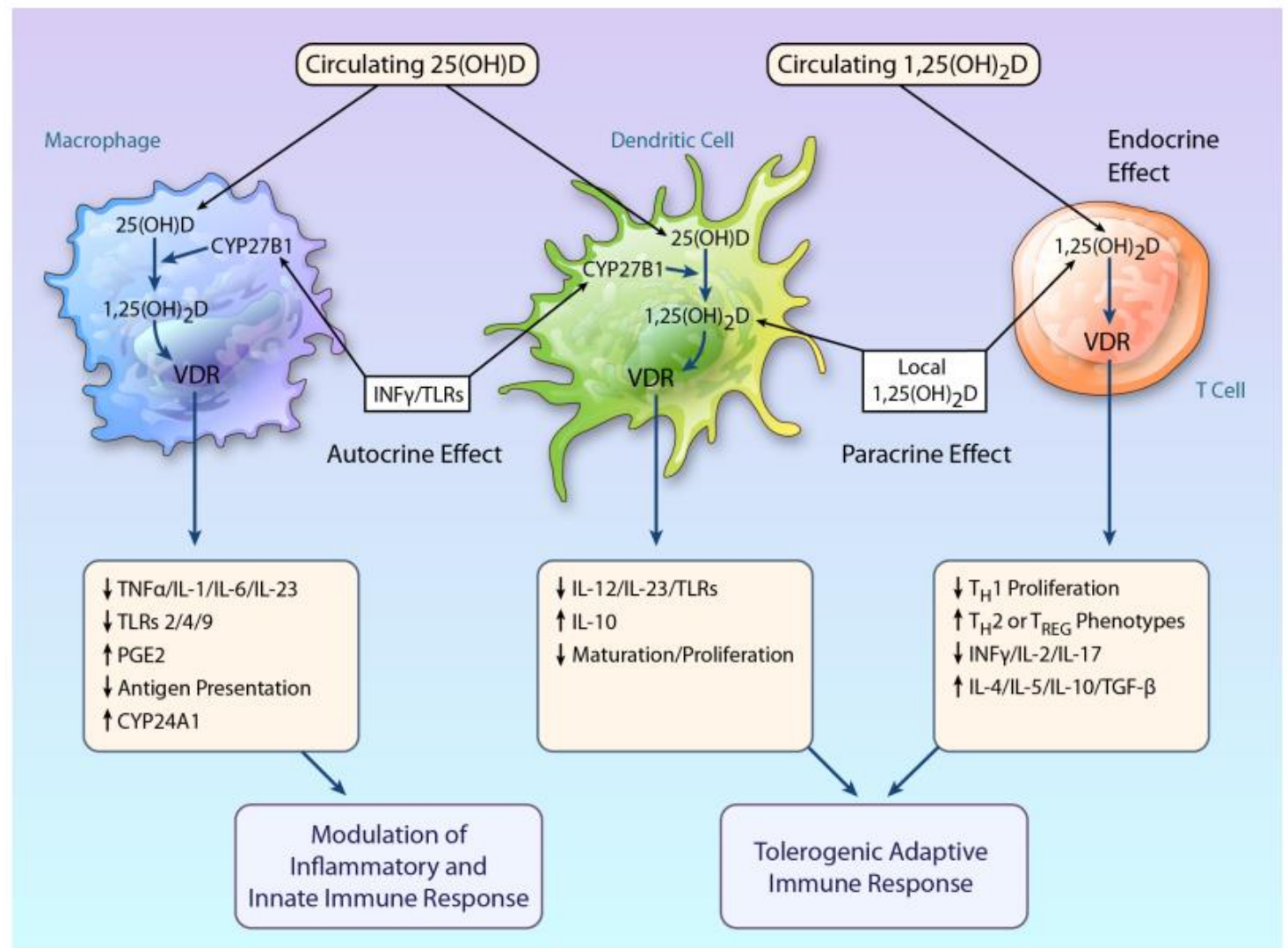
- (+) uptake Aas
- (+) troponin C
- Metabolismus fosfolipidů

# Vitamín D a imunitní systém

## Klinický význam

- Analoga vitamínu D bez schopnosti vyvolat hyperkalcémii
- Antiproliferativní účinky – léčba nádorových onemocnění?
- Synergie s cyklosporinem B – rejekce transplantátů
- Potlačení syntézy PTH – 22-oxakalcitriol (hyperparathyroidismus)
- Psoriáza (jen klinické testy)

Makrofágy  
Dendritické buňky  
T buňky



# FGF23 – fibroblast growth factor 23

## Charakteristika

- Nový hormon?
- Overexprese = hypofosfatemie a narušení – snížení
  - hydroxylace  $1\alpha$  25(OH)D

## Funkce

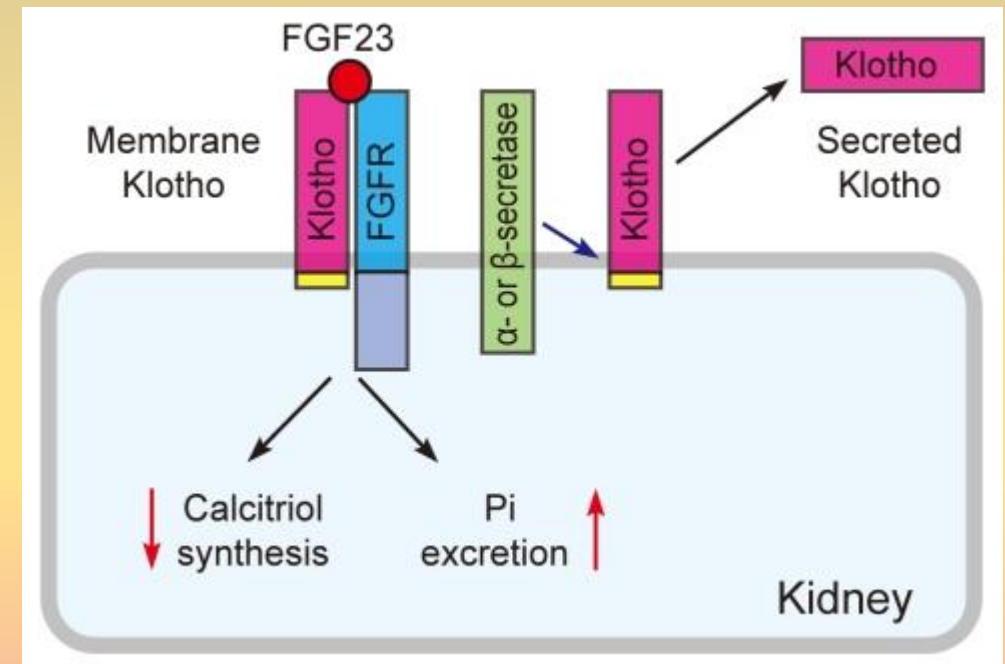
- udržování normofosfatémie a regulace metabolismu vitamínu D
- Snížení exprese IIa, IIb, a IIc (NPT) – **transport fosfátu**
- Zvýšení exprese 24-hydroxylázy – **neaktivní forma**
- Klotho = koreceptor

## Regulace

- Dostupnost fosforu v potravě (-)
- Sérový fosfor
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- železo

## Klinický význam:

- Autosomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR)
- Tumorem indukovaná osteomalacie (TIO)
- Mutace Klotho
- Predikce prognózy chronického selhání ledvin



# FGF23

Pars convoluta PT

Inhibice

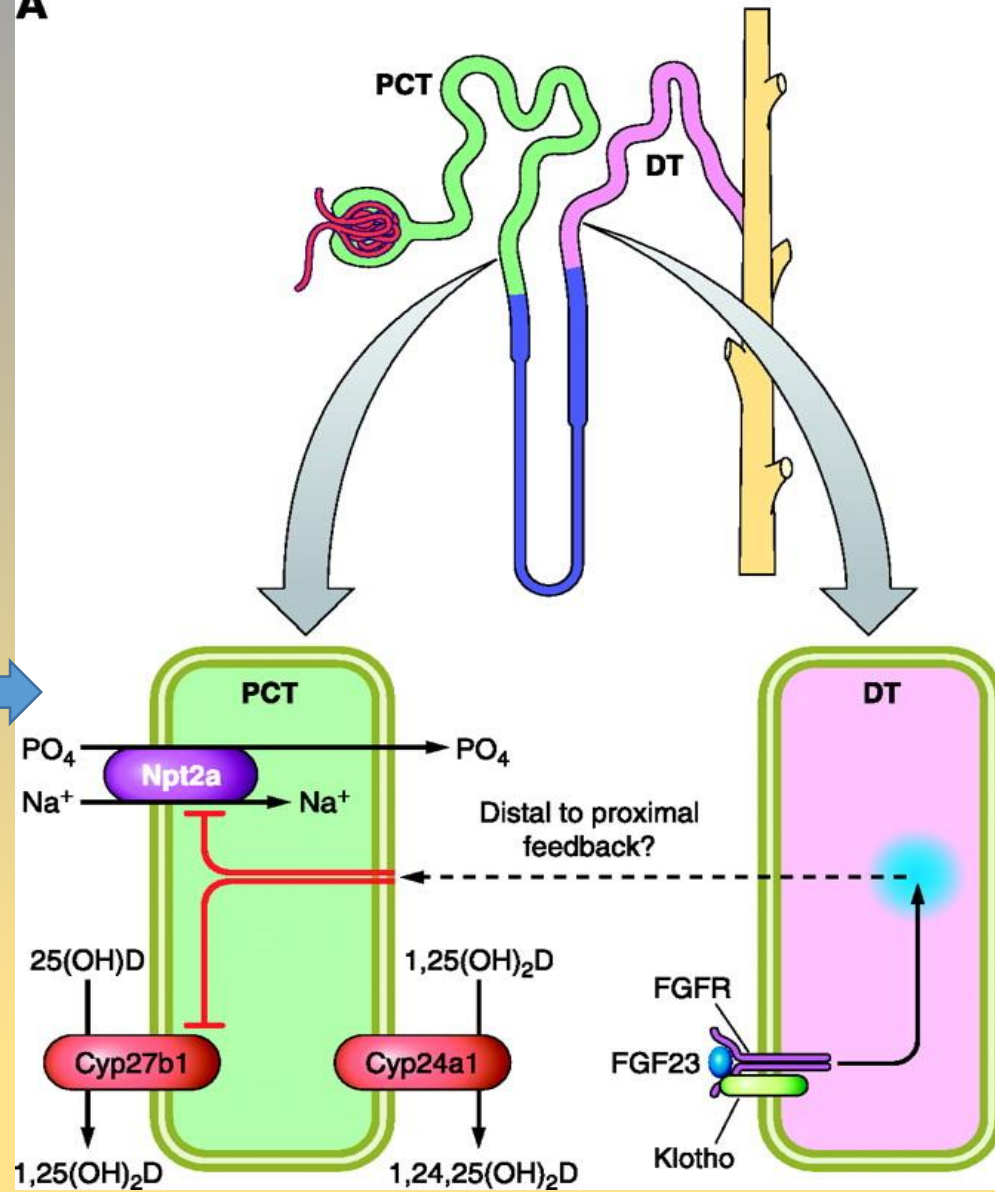
Cyp27b1

Npt2a

1, 25(OH)<sub>2</sub>D

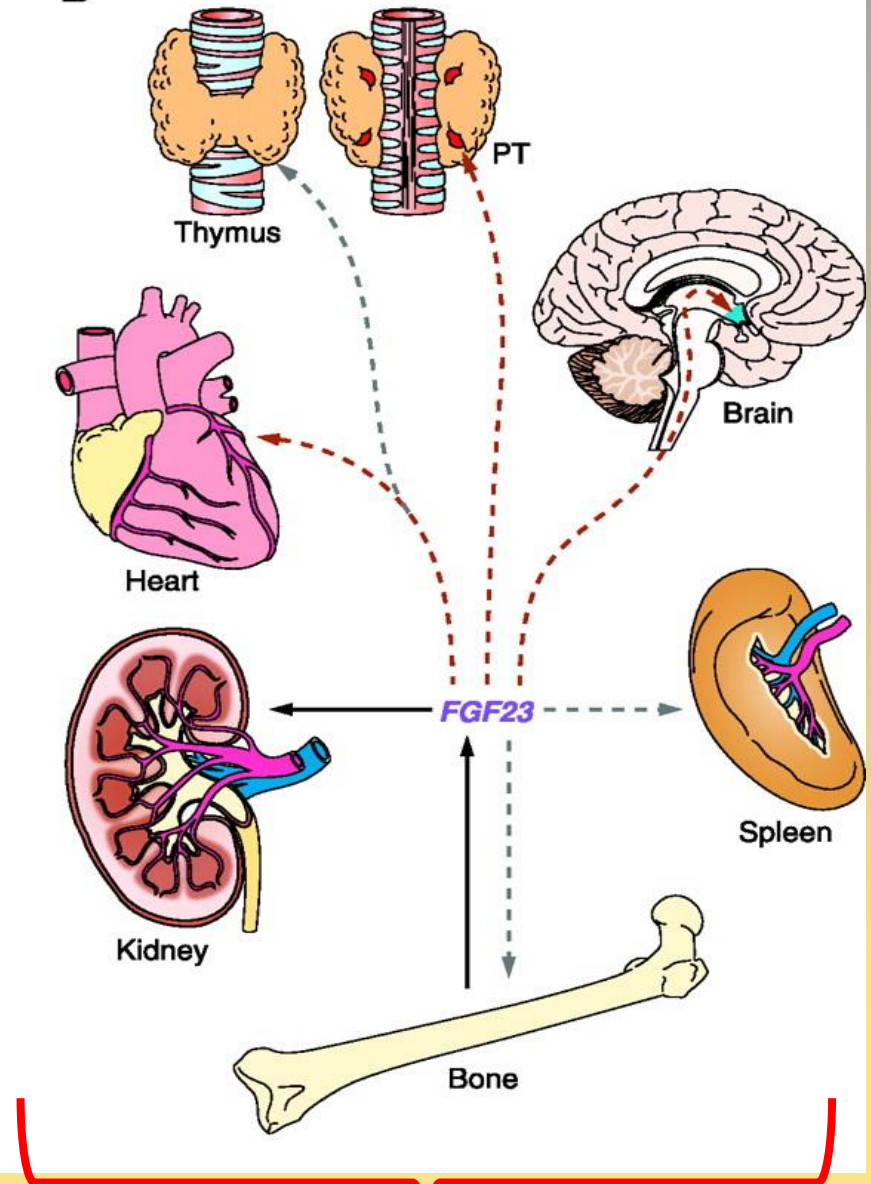
fosfát

A



Zpětnovazebný mechanismus mezi DT a PCT

B



endokrinie, parakrinie



# Homeostáza vápníku – stále jen zjednodušený model

