

# A kalcium-érzékelő receptor (CaR) közreműködik az osteoblastok stroncium-ranelát kiváltotta szaporodásában

N. Chattopadhyay, S. Quinn, O. Kifor és mtsai.: *Biochem. Pharmacol.* 2007. on line közlés alapján

A stroncium-ranelát (PROTELOS®) két stabil stroncium atomot ( $\text{Sr}^{2+}$ ) tartalmazó vegyület. Osteoporosis megelőzésére és kezelésére javasolták, mivel posztmenopauzális nőkben csökkenti a csigolya-, és a non-vertebrális csonttörések kockázatát. A szer kedvező hatásait számos állatkísérletes modellben is észlelték. *In vivo* és *in vitro* adatok egyaránt azt mutatják, hogy a stroncium-ranelát csökkenti az osteoclastok differenciálódását és működését és az OB számát növelve fokozza a csontmátrix lerakódását és a csontképződést.

Az extracelluláris kalcium-érzékelő receptor (CaR) élettani fontosságát több, hyper-/hypocalcaemiával járó humán kórfolyamatban bizonyították. Az OB-ban expresszálandó CaR *in vitro* többféle hatást is kifejt a csontsejtekre, melyek a  $\text{Ca}_0^{2+}$  ép csontra kifejtett anabolikus hatásainak alapját képezhetik. Előzetes adatok alapján, a CaR nem csupán a  $\text{Ca}_0^{2+}$ -t, hanem az  $\text{Sr}^{2+}$ -t is felismeri (stroncium ranelát alakban). Ily módon, lehetséges, hogy a  $\text{Sr}^{2+}$  anabolikus csonthatásait ez a receptor közvetíti.

A szerzők célja volt kideríteni, milyen mértékben képes a  $\text{Sr}^{2+}$  közvetlenül aktiválni a CaR-t. Az eredmények mellett szólnak, hogy a  $\text{Sr}^{2+}$  CaR agonista hatású; hatásereősége és hatékonysága bizonyos sejtműködések esetében egyenértékű, mások esetében kisebb a kalciuménál. Primer osteoblastokban (POB) vizsgálták a CaR szerepét a  $\text{Sr}^{2+}$  sejtszaporodást serkentő hatásának közvetítésében, illetve tanulmányoztuk ennek mechanizmusát.

A szerzők feltételezése az volt, hogy a stroncium-ranelát az  $\text{Sr}^{2+}$  kalcium-érzékelő receptorra kifejtet hatása révén serkenti a csontképződést. A részletes és pontos biokémiai módszerekkel végzett vizsgálat eredményei mellett szólnak, hogy az  $\text{Sr}^{2+}$  – a  $\text{Ca}_0^{2+}$ -hoz hasonlóan – CaR agonista hatású.

A  $\text{Sr}^{2+}$  CaR agonista hatásának erőssége a tanulmányozott biológiai reakciótól függően eltérő volt. A  $\text{Ca}_i^{2+}$  szint maximális mértékű, átmeneti emelkedése például a  $\text{Ca}_0^{2+}$  hatásának csupán 70%-a volt. Ez mellett szól, hogy a  $\text{Ca}_0^{2+}$   $\text{Sr}^{2+}$ -nál erőteljesebben mobilizálja az elraktározott  $\text{Ca}_i^{2+}$ -t.

A  $\text{Sr}^{2+}$  a CaR hatékony, pótlólagos agonistája. A  $\text{Sr}^{2+}$  a CaR aktiválása révén legalább kétféle anyagcsereúton fejtheti ki biológiai hatásait: *a)* a foszfokináz aktiválásával és *b)* a MEK-ERK anyagcsereúton serkentésével.

Bár közel élettani (1,5 mmol)  $\text{Ca}_0^{2+}$  szint esetén a  $\text{Sr}^{2+}$  már alacsony (0,25–0,5 mmol) koncentrációban is képes aktiválni a receptort, ez a  $\text{Ca}_0^{2+}$  szint magasabb a (2 g/nap)

stroncium raneláttal kezelt posztmenopauzális nők vérében kialakuló koncentrációnál (0,1 mmol). Emiatt a vérplazmában kialakult, terápiás  $\text{Sr}^{2+}$  koncentráció aligha fejt ki lényeges hatást a CaR-t expresszáló perifériás szövetekben (pl. mellékpajzsmirigy, vese). Mindazonáltal, azokon a helyeken, ahol akár a  $\text{SSr}^{2+}$ , akár a  $\text{Ca}_0^{2+}$  koncentrációja meghaladja vérszintet – például csontban – a stroncium a  $\text{Ca}_0^{2+}$ -val együttműködve modulálhatja a CaR aktivitását.

Sejtenyészetekben és koponyatető-kultúrában bizonyították hogy a  $\text{Sr}^{2+}$  serkenti a pre-OB proliferációját és *in vivo* anabolikus hatást fejt ki a csontszövetre. Kimutatták, hogy a magas  $\text{Ca}_0^{2+}$  szint a kalcium-receptoron keresztül hatva serkenti a patkány koponyatetőből izolált POB-ok szaporodását. A  $\text{Sr}^{2+}$  növekvő koncentrációban ugyanezt éri el.

## Következtetések

A stroncium ranelát többféle kedvező hatást is kifejt a csontokra, mérsékli a csigolya- és csípőtáji törések posztmenopauzális osteoporosisban szenvedő nőket fenyegető kockázatát. A szerzők bovin kalcium-érzékelő receptorokkal (HEK-CaR) stabilan transzfektált HEK293 sejteken és patkányból származó, CaR-t eredendően expresszáló, primer osteoblastokon (POB) azt vizsgálták, hogy vajon a  $\text{Sr}^{2+}$  a sejtfelszíni kalcium-érzékelő receptor (CaR) közvetítésével fejti-e ki a hatását. A  $\text{Ca}_0^{2+}$  vagy  $\text{Sr}^{2+}$  szint emelkedése koncentrációfüggően aktiválta a kalcium-érzékelő receptorokat HEK-CaR sejtekben, nem-transzfektált sejtekben azonban nem. Az  $\text{Sr}^{2+}$  hatásereősége az értékelt biológiai választól függően változott. A  $\text{Ca}_0^{2+}$ -hoz képest a  $\text{Sr}^{2+}$  kevésbé serkentette az inozitol-foszfát felhalmozódást és növelte a  $\text{Ca}_i^{2+}$  szintet, ugyanakkor hasonló mértékben serkentette az ERK és egy nem-szelektív kationcsatorna foszforilációját. Ez mellett szól, hogy a  $\text{Ca}^{2+}$  és a  $\text{Sr}^{2+}$  differenciált hatásokat fejtenek ki meghatározott sejtszintű folyamatokra. Élettani  $\text{Ca}_0^{2+}$  koncentráció esetén a  $\text{Sr}^{2+}$  további CaR aktiválást váltott ki. A  $\text{Sr}^{2+}$  serkentette a POB szaporodását. Ez a hatás CaR közvetítésével érvényesült, ugyanis a sejteket domináns negatív bovin CaR-ral transzfektálva szignifikánsan csökkent a POB  $\text{Ca}_0^{2+}$  hatására megindult proliferációja. Összegezve, a  $\text{Sr}^{2+}$  HEK-CaR és POB sejtekben teljes értékű CaR agonista hatású, ezért a  $\text{Sr}^{2+}$  csonton *in vivo* érvényesülő anabolikus hatását – legalábbis részben – CaR közvetítheti.