

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: Der Calcium-sensing Rezeptor

Kallay E

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (4), 28-30*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Der Calcium-sensing Rezeptor

E. Kallay

Aus dem Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Medizinische Universität Wien

Eigentlich ist dieser Titel irreführend, da der Calcium-sensing Rezeptor (CaSR) weder ein Hormon noch einen Hormonrezeptor darstellt. Allerdings ermöglicht der CaSR durch seine Präsenz in jenen Geweben, die an der Regulation der Kalziumhomöostase beteiligt sind, dass Kalziumionen (als klassische Botenstoffe), wie andere kalziotrope Hormone, ihre Wirkung entfalten können.

■ Geschichte

Die Kalziumkonzentration im Serum (2,2–2,65 mmol/l) soll in ganz engen Grenzen gehalten werden und unterliegt einem sehr genauen Überwachungsmechanismus. Daher lag schon früher die Vermutung nahe, dass die Zelle über einen Mechanismus zur Erkennung feinsten Schwankungen des Serum-Kalziumspiegels verfügen muss. 1993 gelang es E. M. Brown, aus bovinen Parathyreoideazellen einen Rezeptor zu klonieren, der den Serum-Kalziumspiegel misst – den extrazellulären Calcium-sensing Rezeptor (CaSR) [1]. Der CaSR fungiert als zentraler Regulator der Kalziumhomöostase und findet sich deshalb in allen an der Kalziumregulation beteiligten Geweben: Nebenschilddrüse, C-Zellen der Schilddrüse, Niere, Knochen und Dünndarm. Keimbahnmutationen des Rezeptors resultieren in unterschiedlichen Krankheitsbildern (OMIM 601199), wie der durch aktivierende Mutationen verursachten, autosomal dominanten Hypokalzämie (ADH) oder der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie (FHH), die, wie auch der schwere, neonatale primäre Hyperparathyroidismus, durch inaktivierende Mutationen ausgelöst wird.

Dieser Rezeptor hat die einzigartige Fähigkeit, feinste Schwankungen der extrazellulären Kalziumkonzentration zu erkennen und durch unterschiedliche Signalwege, spezifisch für bestimmte Gewebe und Liganden, zu übermitteln. In diesem Zusammenhang ist von großer Bedeutung, dass Kalzium nicht der einzige Ligand des CaSR ist: Außer Ca^{++} sind sowohl andere Kationen (wie Ba^{++} , Gd^{+++} , Mg^{++}) als auch verschiedene Eiweißstoffe (Poly-L-Arginin, Amyloid- β -Peptid, Polyamine) oder Antibiotika (Neomycin) in der Lage, den Rezeptor zu aktivieren.

■ Struktur

Der CaSR gehört der Gruppe C der Familie der G-Proteinkoppelten Rezeptoren (GPCR) an. Das Protein besteht aus einer großen extrazellulären Domäne, welche für die Ligandenbindung verantwortlich ist, aus 7 transmembranären Schleifen und aus der intrazellulären Domäne [2].

Das 45 kb umfassende humane CaSR-Gen befindet sich auf dem Chromosom 3p13.3-21 [3] und ist in 7 Exons organisiert.

Die Exons 2–6 und das 5'-Ende von Exon 7 kodieren die extrazelluläre Domäne des Rezeptors, der Rest von Exon 7 kodiert den transmembranären und intrazellulären Anteil des 118 kD großen, aus 1078 Aminosäuren bestehenden Moleküls.

Als multifunktionaler Rezeptor reguliert der CaSR eine sehr breite Palette biologischer Prozesse, wie Ionentransport, Sekretion von PTH, Calcitonin und verschiedenen entero-endokrinen Hormonen. Ebenso hat er eine bedeutende Rolle hinsichtlich der Kontrolle der Zellproliferation, der Differenzierung, Chemotaxis und des programmierten Zelltodes, der Apoptose. Diese Vielfalt an Aktivitäten wird dadurch erreicht, dass der CaSR liganden- und gewebespezifisch an unterschiedliche G-Proteine ($\text{G}_{q/11}$, $\text{G}_{i/o}$ oder $\text{G}_{12/13}$) bindet und dadurch viele verschiedene Signalwege induzieren und regulieren kann (Abb. 1). Die Aktivierung von G_i -Proteinen führt zur Hemmung der Adenylatzyklase, wohingegen Bindung an G_q -Proteine über Phospholipase C (PLC) und Inositoltrisphosphat (IP_3), zur Erhöhung der Kalziumkonzentration in der Zelle führt und über eine Aktivierung der Phospholipase A_2 die Arachidonsäureproduktion stimuliert.

Der CaSR kann weiters unterschiedliche Signalwege, welche durch Mitogen-aktivierte Proteinkinasen vermittelt werden, stimulieren und damit wichtige zelluläre Prozesse steuern. Erst kürzlich wurde gezeigt, dass der CaSR in Brustkrebszellen vorzugsweise G_s -Proteine bindet, während in gesunden Brustzellen die Bindung an G_i -Proteine erfolgt [4].

■ Die Rolle des CaSR in der Regulation der Kalziumhomöostase

Die physiologische Funktion des CaSR ist die Regulation der Kalziumhomöostase. Aktivierung des CaSR in der Nebenschilddrüse durch einen Anstieg von Serum-Kalzium hemmt die Freisetzung und Synthese von Parathormon (PTH) und fördert die Sekretion von Calcitonin – umgekehrt steigert Hypokalzämie die PTH-Sekretion. Das Parathormon stimuliert einerseits die Ca^{++} -Freisetzung aus dem Knochen und reguliert andererseits die intestinale Ca^{++} -Absorption durch Steigerung der 1,25-Dihydroxyvitamin- D_3 -Synthese in der Niere.

In der Niere führt die Aktivierung des Rezeptors zur Hemmung der Rückresorption von Ca^{++} aus dem Ultrafiltrat. Überdies reguliert der CaSR die Rückresorption von NaCl, moduliert die Wirkung der kalziotropen Hormone und steuert die Renin-Sekretion [5].

Im Knochen wird der CaSR sowohl in Osteoblasten als auch in Osteozyten und Osteoklasten exprimiert und ist in diverse

Aspekte der Knochenbildung, wie Osteoblasten-Differenzierung, Proliferation und Mineralisierung [6] involviert.

■ Relevanz des CaSR in der Pathophysiologie der Kalziumhomöostase

Bei Dysfunktion des CaSR kommt es zur Störung der Kalziumhomöostase. Eine Vielzahl von Mutationen, die entweder zur Hyperkalzämie („Loss-of-function“-Mutationen) oder Hypokalzämie („Gain-of-function“-Mutationen) führen, wurde identifiziert und in einer Online-Datenbank aufgelistet (<http://www.casrdb.mcgill.ca/>).

Die familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH), eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, gekennzeichnet durch milde Hyperkalzämie bei relativer Hypokalziurie, wird durch heterozygote „Loss-of-function“-Mutationen des CaSR-Gens verursacht. Die Differenzialdiagnose FHH versus primärer Hyperparathyroidismus (pHPT) ist aus therapeutischer Sicht wichtig, da Patienten mit FHH nicht von einer Parathyroidektomie profitieren. Eine komplette Ausschaltung der Rezeptorfunktion durch homozygote Mutationen des CaSR führt zu schwerem neonatalem Hyperparathyroidismus (NSHPT), der im Gegensatz zur FHH jedoch äußerst selten beobachtet wird.

Die autosomal dominante Hypokalzämie (ADH), gekennzeichnet durch milde Hypokalzämie bei relativer Hyperkalziurie und durch deutlich niedrigere PTH-Spiegel, wird

durch aktivierende („Gain-of-function“-) Mutationen des CaSR verursacht. Dem Subtyp V des Bartter-Syndroms, der auch durch Hypokalzämie charakterisiert ist, liegen ebenfalls aktivierende Mutationen des CaSR-Gens zugrunde [7].

Von Bedeutung ist die Rolle des CaSR auch beim primären und sekundären Hyperparathyroidismus, der durch Hyperplasie und Adenome (sehr selten Adenokarzinome) der Parathyroidea verursacht wird. In diesen Patienten wird eine Rechtsverschiebung des Kalzium-„set point“ beschrieben; darüber hinaus ist in vielen Fällen auch die Expression des CaSR vermindert [8]. Im Großteil dieser Patienten sind keine Keimbahnmutationen des CaSR detektierbar, es gibt jedoch Genvarianten (Polymorphismen), die die Kalziumausscheidung, den Parathormon-Stoffwechsel, die Bildung von Nierensteinen und damit die Ausprägung der Erkrankung beeinflussen [9].

Dem sekundären Hyperparathyroidismus (sHPT) liegt meistens eine chronische Niereninsuffizienz zugrunde. In einem komplizierten multifaktoriellen Prozess kommt es durch eine reduzierte renale Phosphatausscheidung zu verminderter Kalziumabsorption, gesteigerter PTH-Sekretion und einer Hyperplasie der Epithelkörperchen. Die Hyperplasie der Nebenschilddrüse ist oft vom Abfall der CaSR-Expression begleitet. Allosterische Aktivatoren des CaSR (z. B. Cinacalcet HCl), werden mit Erfolg für die Behandlung des sHPT in Patienten mit Niereninsuffizienz, primärem Hyperparathyroidismus und vor allem bei Parathyroideakarzinomen eingesetzt.

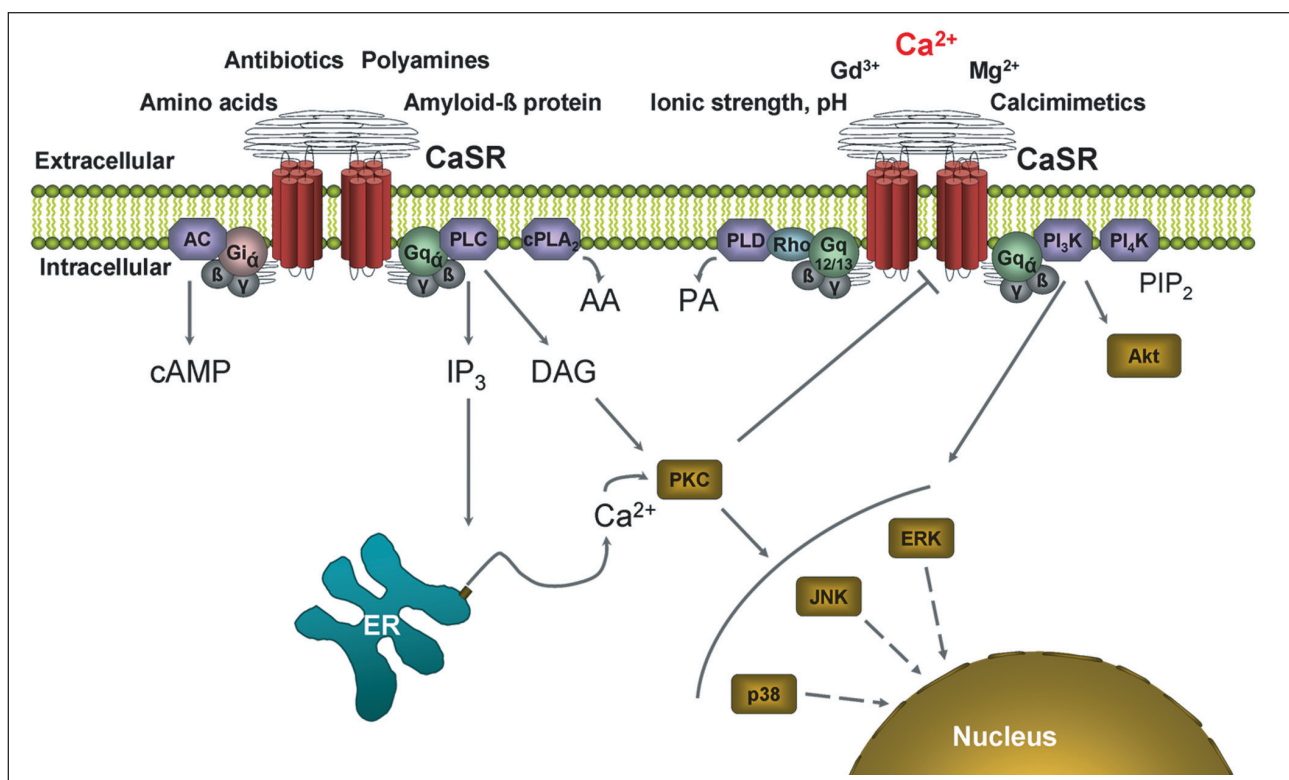


Abbildung 1: Signalwege über den Calcium-sensing Rezeptor (CaSR).

cAMP: zyklisches Adenosin-Monophosphat; AC: Adenylatzyklase; Rho: Rho-GTPasen; IP₃: Inositol-Trisphosphat; DAG: Diacylglycerol; PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; AA: Arachidonsäure; PA: Phosphatidinsäure; PLC: Phospholipase C; PLD: Phospholipase D; PKC: Proteinkinase C; JNK: c-Jun N-terminal-Kinase; ERK: Extracellular signal regulated Kinase; Akt: Proteinkinase B; PI₃K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; ER: endoplasmatisches Retikulum

■ Der CaSR außerhalb der Kalziumhomöostase

Der CaSR ist im Menschen ubiquitär exprimiert und wurde sowohl im gesunden Gewebe (Haut, Herz-Kreislauf-System, Gehirn, Pankreas und Gastrointestinaltrakt) als auch in verschiedenen Tumoren nachgewiesen [10]. Entlang des gesamten Gastrointestinaltraktes, von den Geschmacksknospen in der Zunge bis zum Dickdarm exprimiert, beteiligt sich der CaSR im „Nährstoff-Sensing“, reguliert die Freisetzung verschiedener gastrointestinaler Hormone (Gastrin, Cholecystokinin), hemmt die Flüssigkeitssekretion und stimuliert die Zelldifferenzierung. Außerdem ist der CaSR auch an Reproduktion und embryonaler Entwicklung beteiligt, wo er unter anderem in der Plazenta den Ca^{++} -Transport von der Mutter zum Fötus [11] reguliert.

Der CaSR ist, wie oben bereits angeführt, nicht nur in die Kalziumhomöostase, sondern auch in verschiedenste andere zelluläre Prozesse maßgeblich involviert:

1. Unterstützung der Knochenbildung durch Förderung der Osteoblastendifferenzierung
2. Hemmung der Zellteilung und Steigerung der Differenzierung intestinaler Epithelzellen durch Hemmung des Wnt-Signalweges
3. Öffnung Ca^{++} -sensitiver Kaliumkanäle in vaskulären Endothelzellen
4. Regulation der Kardiomyozyten-Funktion durch IP_3 -abhängige Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration

Bei Dysfunktion des CaSR kommt also nicht nur die Regulation der Kalziumhomöostase aus dem Gleichgewicht, sondern mangelhafte Knochenbildung, Herzfunktionsstörungen oder erhöhte Tumorprogression können als Folge auftreten.

Rezente Daten weisen darauf hin, dass die Expression des CaSR in manchen Tumoren (Parathyroidea, Kolon) verloren geht. Während der CaSR in diesen Geweben die Funktion eines Tumorsuppressors innezuhaben scheint, lassen neueste Erkenntnisse darauf schließen, dass der gleiche Rezeptor im Brust- und Prostatagewebe die Rolle eines Onkogens hat. Diese Hypothese wird von der Beobachtung abgeleitet, dass hochmetastasierende Brust- und Prostatakrebszellen mehr CaSR exprimieren als die gesunden Zellen der entsprechenden Gewebe. Es wurde gezeigt, dass die Aktivierung des CaSR in manchen Mamma- und Prostatakarzinomzellen zur Freisetzung eines parathormonähnlichen Proteins („Parathormon-related Protein“ [PTHrP]) führt, das maßgeblich an der Ausbildung der Tumorhyperkalzämie beteiligt ist. Zurzeit wird vermutet, dass PTHrP auch in der von Brust- und

Prostatakrebszellen ausgehenden Knochenmetastasierung eine wichtige Rolle spielt.

Auf die Relevanz des CaSR bei Pankreatitis, bei Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen und Bluthochdruck, bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen (Morbus Alzheimer) wird hier nicht eingegangen, da diesbezüglich erst kürzlich detaillierter berichtet wurde [9].

■ Zusammenfassung und Ausblick

Der CaSR ist ein molekularer Sensor für freies ionisiertes Kalzium und spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Kalziumhomöostase. In vielen verschiedenen Geweben exprimiert, ist der CaSR an der Steuerung einer Vielzahl unterschiedlichster zellulärer Prozesse einschließlich Proliferation und Differenzierung involviert, wodurch seine Dysfunktion weitreichende Effekte nach sich zieht.

Für die Zukunft ist zu hoffen, dass die Aufklärung und Charakterisierung seiner ligandenspezifischen Wirkungsmechanismen neue, ungeahnte therapeutische Möglichkeiten für allosterische Aktivatoren und Inhibitoren des CaSR eröffnen.

Literatur:

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–80.
2. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995; 270: 12919–25.
3. Janicic N, Soliman E, Pausova Z, et al. 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.
4. Mamillapalli R, VanHouten J, Zawalich W, et al. Switching of G-protein usage by the calcium-sensing receptor reverses its effect on parathyroid hormone-related protein secretion in normal versus malignant breast cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 24435–47.
5. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F485–F499.
6. Chang W, Tu C, Chen TH, et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal* 2008; 1: ra1.
7. Thakker RV. Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Calcium* 2004; 35: 275–82.
8. Corbetta S, Mantovani G, Lania A, et al. Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 339–48.
9. Ward BK, Magno AL, Walsh JP, et al. The role of the calcium-sensing receptor in human disease. *Clin Biochem* 2012; 45: 943–53.
10. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81: 239–97.
11. Riccardi D, Kemp PJ. The calcium-sensing receptor beyond extracellular calcium homeostasis: conception, development, adult physiology, and disease. *Ann Rev Physiol* 2012; 74: 271–97.

Korrespondenzadresse:

Assoc.-Prof. Univ.-Doz. Mag. Dr. Enikő Kallay
 Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: enikoe.kallay@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung