Redaktör: Kerstin Danielsson, e-post: nya.ron@lakartidningen.se

Utvärdering av skelettspecifika isoformer av alkaliskt fosfatas och andra biokemiska skelettmarkörer

Svensk frontlinjeforskning

Magnusson P, Sharp CA, Magnusson M, Risteli J, Davie MW, Larsson L. Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase isoforms.

Kidney International 2001;60:257-65

Patienter med kronisk njurinsufficiens löper risk att utveckla renal osteodystrofi och osteoporos. Renal osteodystrofi är ett samlingsnamn för ett antal olika men delvis relaterade skelettsjukdomar (t ex osteitis fibrosa och adynamisk skelettsjukdom) som uppträder som en konsekvens av kronisk njurinsufficiens. I benvävnaden finns särskilda celler som bildar ny benvävnad (osteoblaster) och andra celler som resorberar benvävnad (osteoklaster). Substanser som kan påvisas genom laboratorieanalyser och som speglar vad som händer i benvävnaden kallas biokemiska skelettmarkörer. Dessa kan klassificeras i två olika grupper, formations- och resorptionsmarkörer, vilka härrör från de bägge celltyperna osteoblaster och osteoklaster.

Som formationsmarkörer räknas typ I-prokollagena amino- och karboxylterminala propeptider (PINP och PICP), skelettspecifikt alkaliskt fosfatas (BALP) samt osteokalcin. Både PINP och PICP klyvs enzymatiskt extracellulärt utanför osteoblasten vid bildningen av typ I-kollagen, vilket utgör 90 procent av allt organiskt material i benvävnaden. BALP är ett enzym och glykoprotein som egentligen består av tre olika skelettspecifika isoformer (B/I, B1 och B2) som alla kan detekteras i serum från friska individer. BALP utövar sin funktion utanpå osteoblasternas cellmembran. Funktionen är inte helt klarlagd, men BALP verkar behövas för att initiera mineraliseringen (dvs slutfasen) av osteogenesen. Osteokalcin är en av de vanligaste icke-kollagena proteinerna i benvävnaden, och omkring 10 procent av allt nybildat osteokalcin frisätts till cirkulationen under mineraliseringen.

Som resorptionsmarkörer räknas den tartratresistenta fraktionen av surt fosfatas (isoform 5b) samt olika nedbrytningsprodukter härrörande från den amino- och karboxylterminala telopeptiden från typ I-kollagen i benvävnaden, såsom ICTP, CrossLaps (CTx) och NTx. Under resorptionen av benvävnadens organiska material frisätts även mindre molekyler som hydroxiprolin, pyridinolin och deoxipyridinolin. Numera kan alla resorptionsmarkörer analyseras i prov från både urin och serum.

I denna studie har vi studerat en panel av de allra senaste skelettmarkörerna, med speciellt fokus på fyra isoformer av BALP: tre tidigare kända och en av oss nyupptäckt isoform (B1x). Tjugo patienter med kronisk njursvikt under hemodialys (n=9) och peritoneal dialys (n=11) ingick i studien. Kontrollgruppen omfattade 153 friska individer. Serumprov analyserades med avseende på parathormon (PTH), formationsmarkörerna PINP, PICP, osteokalcin, fyra BALP-isoformer B/I, B1x, B1 och B2 (HPLC-teknik) samt de bägge resorptionsmarkörerna ICTP och CrossLaps. Varje BALP-isoform undersöktes även med tre kommersiellt tillgängliga analysmetoder för totalt BALP.

BALP-isoformspecifika skillnader påvisades mellan patienter med kronisk njursvikt och friska individer, framför allt för B/I och B2, $P < 0{,}05$ respektive $P < 0{,}01$. Skillnader som inte kunde detekteras med kommersiella analysmetoder. Noterbart var också att den nyupptäckta BALP-isoformen B1x påvisades hos 12 av 20 patienter (60 procent) men inte alls i kontrollgruppen. B1x har tidigare bara påvisats i human benvävnad, och B1x var den enda skelettmarkören som korrelerade med PTH. Förhöjda nivåer observerades även för de övriga skelettmarkörerna.

Framtida studier kommer att fokusera på frågeställningar såsom: Kan B1x som en markör av begynnande renal osteodystrofi jämföra sig med skelletthistomorfometri? Speglar B1x en specifik typ av renal osteodystrofi, t ex adynamisk skelettsjukdom? Kan B1x användas som en känslig markör för skelettpåverkan hos unga patienter med njursvikt?

Per Magnusson
Per.Magnusson@med.va.gov

Cyklin D1:s betydelse för paratyreoideatumörer – en musmodell

Hypokalcemi, hyperfosfatemi och vitamin D-brist är effektiva stimulatorer av paratyreoideacellsproliferation. Förutom fysiologiska stimuli krävs även genetiska förändringar för adenomutveckling. Vi känner idag till två specifika gener som har betydelse för adenombildning, nämligen onkgenen cyklin D1 och tumörsuppressorgenen MEN1. 20–40 procent av paratyreoideaadenom överuttrycker cyklin D1, vilket delvis beror på en translokation som placerar cyklin D1-genen framför parathormon(PTH)-genens regulatoriska enhet.

Imanishi och medarbetare genererade transgena möss som specifikt överuttryckte cyklin D1 genom en liknande translokation som tidigare beskrivits hos människa. Totalt framställdes sex transgena möss och avkommorna från tre av dessa möss följdes upp till 27 månader. De PTH-cyklin D1-transgena mössen utvecklade paratyreoideahyperplasi eller adenom och biokemiska parametrar som överensstämde med primär hyperparatyreoidism. Studien visar att cyklin D1-överuttryck kan vara startskottet för en ohämmad paratyreoideacellsproliferation som inte nödvändigtvis måste föregås av hyperplasi driven av fysiologiska stimuli. Dessutom var kalciumreceptorn på paratyreoideacellsytan nedreglerad sekundärt till cyklin D1-överuttrycket vilket innebär att defekt cyklin D1-uttryck påverkar kalciummetabolismen.

Studien fastställer definitivt cyklin D1:s betydelse för paratyreoideatumörer men flera frågor förblir obesvarade. Vilka ytterligare genetiska förändringar bidrar till adenombildning? Hur påverkar cyklin D1-överuttrycket vitamin D-receptorn och MEN1-genen? Denna musmodell torde även vara utmärkt för att studera PTHs inverkan på ben.

Pamela Correa
Pamela.Correa@kirurgi.uu.se

Imanishi Y, et al. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. J Clin Invest 2001; 107(9):1093-102