

## Le peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP)

JP Barlet \*, MJ Davicco

INRA Theix, Unité métabolisme minéral et ostéogénèse,  
63122 St-Genès-Champagnelle, France

(Reçu le 20 juin 1990; accepté le 30 août 1990)

**Résumé** – Le PTHrP, responsable de l'hypercalcémie humorale maligne rencontrée dans certaines formes de cancers humains et animaux, présente de nombreuses analogies avec l'hormone parathyroïdienne quant à son mode d'action au niveau osseux et rénal. En outre, le PTHrP sécrété par les parathyroïdes fœtales stimule les transferts calciques placentaires chez la brebis gestante et paraît responsable du maintien du gradient calcique materno-fœtal. Sa présence dans la glande mammaire, le colostrum et le lait pourrait également lui conférer un rôle physiologique important dans la régulation de l'exportation du calcium par le lait et dans celle du métabolisme calcique du nouveau-né.

**calcium / fœtus / placenta / mamelle / colostrum / nouveau-né**

**Summary** — **Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP).** PTHrP, which causes humoral malignant hypercalcaemia in man and animals, acts on bone and kidney in a way similar to that of parathyroid hormone. PTHrP released by fetal parathyroid glands stimulates placental calcium transport in pregnant ewes and maintains the calcium gradient from the dam to its foetus. PTHrP, which is also present in the mammary gland, colostrum and milk, might play an important physiological role in regulating calcium secretion through milk and calcium metabolism in newborn animals.

**calcium / fetus / placenta / mammary gland / colostrum / newborn animal**

### INTRODUCTION

Dès 1941, Fuller Albright avait émis l'hypothèse selon laquelle certaines formes de cancers pourraient être le siège d'une production ectopique d'hormone parathyroïdienne (PTH), responsable de l'hypercalcémie les accompagnant. Il a fallu attendre plus de 40 ans (Mundy et Martin, 1982; Stewart *et al*, 1983) pour qu'il soit démontré qu'effectivement, un facteur d'origine tumorale, présentant certaines analogies avec la PTH, pourrait provoquer ces hypercalcémies malignes. Actuellement (Del-

mas, 1990) l'hypercalcémie humorale maligne (HHM) peut être définie comme résultant de la production par une tumeur d'un facteur systémique ou circulant, responsable de l'hypercalcémie, avec ou sans métastases osseuses.

### MISE EN ÉVIDENCE ET CARACTÉRISTIQUES BIOCHIMIQUES DE PTHrP

Le syndrome HHM présente certaines analogies avec l'hyperparathyroïdie (élévation de la calcémie, augmentation de l'excré-

\* Correspondance et tirés à part.

tion urinaire du 3'5' Adénosine monophosphate (AMPC) et de la réabsorption tubulaire du calcium, diminution de celle des phosphates (Stewart *et al*, 1987; Broadus *et al*, 1988; Orloff *et al*, 1989). Il s'en distingue par des concentrations plasmatiques (mesurées par dosage radio-immunologique) en PTH normales (Benson *et al*, 1974) ou faibles (Stewart *et al*, 1980), associées à de faibles taux de 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] circulante (Breslau *et al*, 1984; Yamamoto *et al*, 1987).

Récemment, un peptide présentant certaines analogies avec la PTH (*PTH-related peptide* ou PTHrP) a été isolé et purifié à partir d'une lignée de cellules tumorales pulmonaires humaines (Moseley *et al*, 1987). Le gène codant pour le PTHrP a été isolé et son expression étudiée (Suva *et al*, 1987). Il est localisé sur le chromosome 12, alors que celui codant pour la PTH est situé sur le chromosome 11 (Mangin *et al*, 1988). Ce gène contient 7 exons; comme dans le gène de PTH, chaque exon de celui du PTHrP code pour une région déterminée de la molécule, ce qui laisse supposer que les 2 gènes pourraient avoir une origine ancestrale commune (Ikeda *et al*, 1988a; Yasuda *et al*, 1989a).

Le PTHrP a été identifié dans divers types de tumeurs épidermoïdes (poumons, voies aérodigestives supérieures) rencontrées chez l'homme (Burtis *et al*, 1990; Vigneron et Orcel, 1990) et chez l'animal (Rosol et Capen, 1988) : souris (Gkonos *et al*, 1984), rat (Insogna *et al*, 1984) et chien [cancer des glandes périanales (Meuten *et al*, 1983) ou lymphosarcome (Weir *et al*, 1988)].

La molécule de PTHrP est plus longue que celle de PTH qui comporte 84 acides aminés (Brewer et Ronan, 1970). Trois séquences, respectivement de 139, 141 et 173 acides aminés ont été proposées. Ces

3 molécules dérivent du même gène et résultent de 3 épissures différentes au niveau de l'extrémité 3' de l'ARNm. Les 3 peptides ont la même séquence pour les 139 premiers acides aminés. Comme la molécule de PTH (Habener *et al*, 1979), celle du PTHrP est synthétisée sous forme de préprohormone (177 acides aminés). La scission du peptide signal a lieu au cours du processus d'excrétion. Cependant, l'homologie entre les 2 molécules hormonales est limitée à la région aminotermine : 8 des 13 premiers acides aminés sont identiques (Suva *et al*, 1987; tableau I). Ceci explique les actions biologiques voisines de ces 2 protéines. Les différences de structure portent essentiellement sur les régions N-terminales, d'où les différences de réactivité immunologique et l'impossibilité de détecter le PTHrP par dosage radio-immunologique de la PTH.

## ACTIONS DE PTHrP

L'os et le rein sont 2 organes cibles essentiels pour le PTHrP (Kemp *et al*, 1987).

Comme l'injection de PTH, celle de PTHrP à l'animal induit une hypercalcémie et une hypophosphatémie (Rosol *et al*, 1988; Thompson *et al*, 1988). Les études histomorphométriques réalisées chez des souris (Rosol *et al*, 1988) ou des rats (Thompson *et al*, 1988) traités au PTHrP démontrent une augmentation de la résorption osseuse, dont l'intensité dépend de la dose, mais aussi de la formation osseuse. Cette augmentation est en contradiction apparente avec la diminution des concentrations plasmatiques d'ostéocalcine observée chez les patients souffrant d'HHM (De La Piedra *et al*, 1987). Cependant, les cytokines [Interleukine-1 (Sato *et al*, 1987); TGF- $\alpha$  (Kukreja *et al*, 1988)] inhibitrices de la formation osseuse, sécrétées

**Tableau I.** Analogies dans la séquence des treize premiers acides aminés entre les molécules du PTHrP et de la PTH humaine (hPTH), murine (rPTH) et bovine (bPTH) (d'après Moseley *et al*, 1987).

		Séquence aminée												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PTHrP	Ala	Val	Ser	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys
hPTH	Ser	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys
rPTH	Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys
bPTH	Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys

simultanément avec PTHrP par certaines formes de cancers, pourraient être responsables des baisses d'ostéocalcine plasmatique observées. Toutefois, les conséquences de l'hyperparathyroïdie et de l'HHM sur la formation osseuse sont différentes puisque le premier syndrome (au moins dans les cas modérés) est généralement associé à une augmentation de ce paramètre (Silverberg *et al*, 1989), alors que l'effet inverse est observé au cours du second (Stewart *et al*, 1982). Paradoxalement, la PTH est responsable d'un effet inhibiteur direct sur la synthèse collagénique (Raisz *et al*, 1979), alors que de faibles doses d'hormone ont un effet anabolisant osseux *in vivo* (Parsons *et al*, 1973) et *in vitro* (Canalis *et al*, 1989). Hock *et al* (1989) ont comparé les effets de l'injection quotidienne sous-cutanée de PTH (1-34) humaine (8 µg/100 g pendant 12 j) ou de PTHrP (1-34) (8, 16 et 32 µg/100 g pendant 12 ou 26 j) chez des rats Sprague-Dawley de 70-100 g. Le traitement PTH induit une augmentation du poids sec et du contenu en calcium et en hydroxyproline des tibias et des fémurs respectivement de 19%, 36% et 53%, et de 45% de la masse de l'os trabéculaire. Il faut administrer pendant le même temps 4 fois plus de PTHrP pour observer une augmentation de seulement 35% de ce dernier paramètre. Des travaux récents (Klein-Nulend *et al*, 1990) réalisés *in vitro* sur des calottes crâniennes de fœtus de rat démontrent que les fragments 1-34-N-terminaux des molécules de PTH ou PTHrP inhibent de la même façon l'incorporation de proline tritiée dans le collagène, et stimulent identiquement la résorption osseuse, la formation d'AMPc et la libération de prostaglandine E<sub>2</sub> dans le milieu de culture. Les modalités du traitement PTHrP semblent également influencer la réponse des cellules osseuses. L'incubation de calottes crâniennes de fœtus de rat en présence continue de PTHrP pendant 72 h dimi-

nue la synthèse collagénique, alors qu'un traitement identique appliqué pendant seulement 24 h, la stimule pendant les 48 h suivantes. Cet effet est indépendant des propriétés mitogéniques de l'hormone, puisque la stimulation de la synthèse d'ADN est bloquée par l'hydroxylurée, qui est sans effet sur celle de collagène. Par contre, l'addition d'un anticorps anti-IGF-I au milieu de culture bloque la stimulation de la synthèse de collagène, qui fait donc probablement intervenir une augmentation de la production d'IGF-I sous PTHrP (Canalis *et al*, 1990), comme sous PTH (Canalis *et al*, 1989). Ce résultat n'exclut d'ailleurs pas une stimulation possible de la production hépatique d'IGF-I par PTHrP comme par PTH (Coxam *et al*, 1990).

Selon l'hypothèse actuellement admise (Rodan et Martin, 1981) la PTH stimulerait la résorption osseuse en induisant la libération de cytokines par les ostéoblastes, lesquelles provoqueraient la formation et/ou l'activation des ostéoclastes (McSheeny et Chambers, 1986; Stewart *et al*, 1989). En effet, la PTH n'active pas directement les ostéoclastes, alors que les milieux de culture ostéoblastique sous PTH possèdent ce pouvoir activateur. De plus, la PTH stimule la libération de GM-CSF (*Granulocyte - Macrophage - Colony Stimulating Factor*) (Weir *et al*, 1989) qui induit la prolifération des précurseurs ostéoclastiques (Mac Donald *et al*, 1986). De même, *in vitro*, le PTHrP induit la formation et la libération par une lignée cellulaire ostéoblastique (SAOS-II) d'un peptide de 9 kDa, activateur des ostéoclastes (Morris *et al*, 1990).

Au niveau rénal, le PTHrP agit sur les tubules par un mécanisme apparemment identique à celui de PTH : il augmente la réabsorption tubulaire du calcium et diminue celle des phosphates (Bonjour *et al*, 1987; Pizurki *et al*, 1988; Shipley *et al*, 1988), en activant la production d'AMPc (Yamamoto *et al*, 1989).

Le mécanisme d'action du PTHrP au niveau cellulaire est encore mal connu. Sur des cellules rénales (lignée provenant du tubule proximal d'opossum) le PTHrP (1-34) augmente la concentration intracellulaire de calcium ionisé et d'AMPc, alors que le fragment 3-34 est dépourvu de toute activité (Yamamoto *et al*, 1989). De la même façon il augmente la concentration intracellulaire de calcium sur une lignée ostéoblastique (cellules ROS 17/28). L'effet est plus intense que celui observé avec la même dose de PTH murine ou humaine. L'augmentation de la longueur de la chaîne aminée du peptide augmente la durée de la réponse, alors qu'elle est sans effet sur l'activation de l'adényl-cyclase observée (Donahue *et al*, 1990). L'inhibition par le peptide synthétique (tyr<sup>34</sup>)-(7-34)-PTH-NH<sub>2</sub> (inhibiteur compétitif des effets de la PTH, Horiuchi *et al*, 1983) des effets du PTHrP observés *in vitro* au niveau rénal (Strewler *et al*, 1983) ou osseux (Shigeno *et al*, 1988) laisse penser que ces 2 peptides pourraient interférer au niveau du même récepteur. Cette hypothèse est renforcée par le fait que le (7-34)-PTHrP-NH<sub>2</sub> synthétique bloque également la stimulation de l'adényl-cyclase induite par la PTH et inhibe la liaison de l'hormone aux ostéoblastes et aux cellules rénales bovines (McKee *et al*, 1988). Cependant, contrairement au (tyr<sup>34</sup>)-(7-34)-PTH-NH<sub>2</sub>, le (7-34)-PTHrP-NH<sub>2</sub> possède certains effets potentialisateurs sur la production d'AMPc par les cellules osseuses. De plus, la synthèse de différentes séquences peptidiques a permis de démontrer que les effets synergiques ou antagonistes peuvent être induits et/ou potentialisés selon la séquence aminée synthétisée, étayant ainsi l'hypothèse selon laquelle la PTH et le PTHrP interagissent au niveau du (ou des) même(s) récepteur(s) (Caulfield *et al*, 1990).

## RÔLES PHYSIOLOGIQUES DE PTHrP

Chez les mammifères, la calcémie fœtale est supérieure à la calcémie maternelle (Garel, 1987). Les mécanismes endocriniens contrôlant la calcémie chez le fœtus sont encore mal connus. Chez le fœtus ovin (Garel *et al*, 1974) et bovin (Barlet *et al*, 1977) les concentrations plasmatiques en calcitonine sont supérieures à celles mesurées chez la mère. La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pourrait être partiellement responsable de ce gradient calcique fœto-maternel (Barlet *et al*, 1981; Care et Ross, 1984). En effet, 5-7 j après néphrectomie du fœtus ovin, le gradient disparaît, comme il le fait si on administre au fœtus un anticorps anti-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, et il réapparaît si on supplémente le fœtus néphrectomisé en 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Ross *et al*, 1980; Moore *et al*, 1985).

En ce qui concerne la PTH, les concentrations plasmatiques fœtales sont très faibles lorsqu'elles sont évaluées par dosage radio-immunologique, alors qu'elles sont supérieures aux concentrations maternelles lorsqu'elles sont mesurées par dosage biologique (Allgrove *et al*, 1985). Les parathyroïdes maternelles, bien qu'hyperactives pendant la gestation, ne sont pas responsables de ce gradient calcique fœto-maternel, qui n'est pas modifié par la parathyroïdectomie maternelle (Bourdeau *et al*, 1990). Par contre la parathyroïdectomie fœtale le supprime rapidement, mais la supplémentation du fœtus en PTH le restaure difficilement (Caple *et al*, 1989). L'ensemble de ces résultats permet de supposer qu'un facteur hypercalcémiant, possédant une activité biologique analogue à celle de la PTH, mais différent du point de vue immunologique, est sécrété par les parathyroïdes fœtales.

Rodda *et al* (1988) ont démontré qu'un facteur protéique possédant une activité

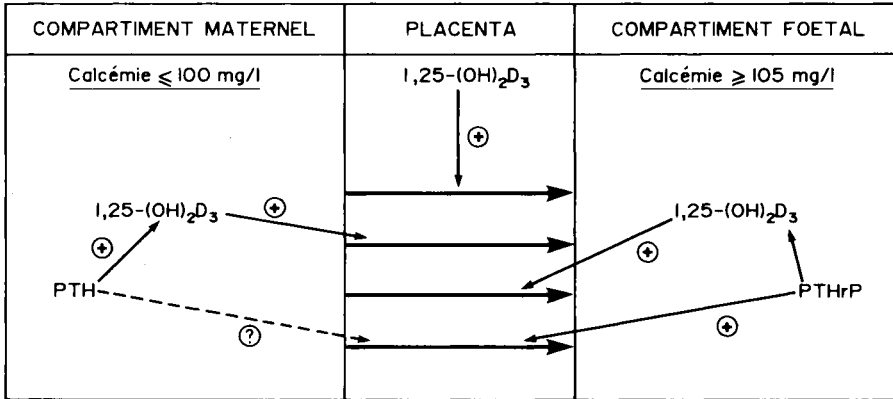
biologique (stimulation de l'adényl-cyclase) comparable à celle de la PTH sur une lignée de cellules ostéosarcomateuses (UMR 106-01) est présent dans les parathyroïdes ovines fœtales et maternelles, et également dans les membranes placentaires. Cette protéine possède des propriétés électrophorétiques identiques à celles du PTHrP, et son activité biologique peut être inhibée par un anticorps dirigé contre la séquence 1-16 du PTHrP. L'activité PTHrP des membranes placentaires est plus importante en milieu qu'en fin de gestation, mais l'activité la plus intense est présente dans les parathyroïdes fœtales. Un dosage radio-immunologique, basé sur un anticorps anti-PTHrP humain, a confirmé la présence d'une molécule immunologiquement identique au PTHrP dans les parathyroïdes des fœtus ovin et bovin, et dans les membranes placentaires ovine, bovine, porcine et humaine (Abbas *et al*, 1990).

Selon Abbas *et al* (1989), contrairement aux séquences 1-84, 1-108 et 1-141, la séquence 1-34 du PTHrP humain synthétique (10 µg en 1 h) n'a pas d'effet significatif sur le gradient calcique fœto-maternel chez la brebis anesthésiée dont le placenta est perfusé *in situ*, après retrait du fœtus parathyroïdectomisé quelques jours auparavant. Selon ces auteurs, cette différence indiquerait que le PTHrP agirait au niveau placentaire par l'intermédiaire de récepteurs différents de ceux de la PTH, l'existence de ces derniers ayant été démontrée au niveau du placenta humain (Lafond *et al*, 1988). Nous avons cependant récemment démontré que l'injection de PTHrP (1-34) synthétique humain (6 nmol·j<sup>-1</sup> par fœtus, pendant 12 j), comme celle de PTH (1-34) bovine synthétique (même dose), administrée par voie jugulaire au fœtus ovin cathétérisé chroniquement *in utero*, augmentait significativement le transfert de calcium de la mère au

fœtus, transfert mesuré à l'aide de <sup>45</sup>Ca chez des fœtus de 118 j (Durand *et al*, 1983), selon une technique mise au point par Braithwaite *et al* (1970). Ces transferts (en nmol·j<sup>-1</sup> par kg de fœtus) sont respectivement 7,1 ± 0,5; 8,6 ± 0,4 et 10,1 ± 0,3 chez les animaux témoins, sous PTH et sous PTHrP. Les 2 traitements ayant un effet non différent en intensité et en durée sur l'élévation des concentrations plasmatiques fœtales en 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, l'effet plus marqué de PTHrP sur le transfert calcique placentaire pourrait résulter à la fois de l'influence de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Ross *et al*, 1980; tableau II) et d'une influence directe de PTHrP au niveau placentaire (Barlet *et al*, 1990). Les effets de PTHrP à ce niveau pourraient d'ailleurs être plus ou moins intenses selon l'espèce considérée et selon le type de placenta. Ainsi, sur le placenta de rat, le PTHrP (1-38) stimule la production d'AMPC sans influencer les transports de calcium ou de magnésium (Shaw *et al*, 1990).

Dans nos conditions expérimentales, la séquence 107-138 du PTHrP humain synthétique, utilisée à la même dose pendant le même temps, n'a pas eu d'effet significatif sur les transferts calciques placentaires (Barlet *et al*, 1990). Cependant, ce même peptide en traitement à court terme (50 µg par fœtus en 1 h) induit une hypophosphatémie fœtale significative, qui n'apparaît pas chez les fœtus recevant simultanément 100 µg de tyr<sup>34</sup>-PTH (7-34)-NH<sub>2</sub> (Davicco *et al*, 1990). L'ensemble de ces résultats indique que la région C-terminale de la molécule de PTHrP pourrait intervenir au niveau placentaire – directement ou indirectement par l'intermédiaire de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dont elle stimule la synthèse (Walker *et al*, 1990; tableau II) – alors que la partie NH<sub>2</sub> terminale exercerait ses effets au niveau rénal, au moins chez le fœtus. D'ailleurs, dans l'espèce humaine, les ARN messagers du PTHrP sont pré-

**Tableau II.** Diagramme récapitulatif de la régulation hormonale du maintien du gradient calcique materno-fœtal chez les ruminants domestiques. La 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) synthétisée au niveau rénal (maternel et fœtal) et placentaire stimule (+) les transferts de calcium de la mère au fœtus. Le PTHrP fœtal (et placentaire) les augmenterait à la fois directement et indirectement, en induisant la synthèse de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. La PTH maternelle agirait essentiellement de façon indirecte, par l'intermédiaire de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, bien que la présence de récepteurs de la PTH au niveau placentaire laisse envisager la possibilité (?) d'un effet direct.



sents dans les cellules de tous les tubules rénaux des fœtus de 12 semaines. Ils le sont essentiellement dans celles des tubules distaux de ceux de 24 semaines et sont absents des reins de nouveau-nés ou d'adultes. Ainsi, chez le fœtus dont les mécanismes de concentration de l'urine au niveau du tubule distal ne sont pas fonctionnels, le PTHrP pourrait jouer un rôle physiologique important au niveau rénal (Moniz *et al*, 1990).

L'une des adaptations néonatales les plus importantes est le passage d'une alimentation parentérale continue (assurée par la circulation placentaire et fœtale) chez le fœtus à une alimentation orale discontinue (assurée par l'ingestion lactée) chez le nouveau-né. Là encore le PTHrP joue peut-être un rôle physiologique important. L'éventualité d'une production de PTHrP au niveau de la glande mammaire est étayée par au moins 2 observations selon lesquelles une hypertrophie mam-

maire plus (Van Heerden *et al*, 1988) ou moins (Marx *et al*, 1977) importante pouvait être associée à une hypercalcémie et à une hypophosphatémie, sans augmentation des concentrations plasmatiques de PTH immunoréactive, la chirurgie plastique ramenant la calcémie et la phosphatémie à un niveau normal.

Chez la ratte, un ARNm de 1,5 kilobase codant pour PTHrP s'exprime au niveau de la glande mammaire. Il apparaît à la suite du stimulus de la tétée et disparaît ensuite rapidement (en 2-4 h) (Thiede et Rodan, 1988). La tétée provoque une hyperprolactinémie et l'apparition de cet ARNm au niveau de la glande mammaire. La bromocriptine bloque ces 2 phénomènes, alors que l'injection de prolactine à des rattes gestantes induit l'apparition de l'ARNm du PTHrP au niveau mammaire (Thiede, 1989). Ceci démontre que l'apparition de l'ARNm codant pour PTHrP au niveau de la glande mammaire est induite par la pro-

lactine. Si celle-ci possède un effet analogue au niveau placentaire, on peut alors concevoir qu'elle stimule les transferts de calcium de la brebis à son fœtus, non seulement par l'élévation des concentrations plasmatiques de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  qu'elle provoque (Barlet, 1985), mais également en induisant la synthèse de PTHrP au niveau des membranes placentaires.

De plus, le PTHrP est présent dans le lait humain, à des concentrations nanomolaires, 10 000–20 000 fois supérieures à celles mesurées simultanément dans le plasma maternel (Budayr *et al*, 1989), et toujours supérieures à celles notées dans le plasma de patients souffrant d'HHM ( $0,91 \pm 0,29$  ng/ml) (Henderson *et al*, 1990). PTHrP est d'ailleurs présent dans le lait aussi bien chez les Marsupiaux que chez les Euthériens. Parmi ceux-ci, c'est chez la ratte, la truie, la vache et la femme que les concentrations du lait en PTHrP sont les plus fortes, alors qu'elles sont plus faibles chez la souris et la bufflonne. Dans l'espèce porcine les concentrations en PTHrP sont 10 fois plus élevées le 14<sup>e</sup> j postnatal (où elles atteignent 50 ng/ml) qu'à la naissance (Thurston *et al*, 1990). Le rôle physiologique du PTHrP présent dans le lait est actuellement inconnu. Une observation permet de penser qu'il est important. En effet les concentrations en PTHrP des laits de remplacement pour bébés sont très inférieures à celles du lait naturel, et les problèmes d'hypocalcémie néonatale sont beaucoup plus importants chez les enfants nourris au biberon que chez ceux élevés au sein (Budayr *et al*, 1989). Ainsi, comme celui d'autres hormones contenues dans le colostrum et le lait (Koldovsky *et al*, 1989), le rôle physiologique du PTHrP au cours de la période périnatale pourrait être considérable, peut-être en modulant la sécrétion de calcitonine (Garel et Besnard, 1979).

De plus, le PTHrP pourrait exercer un rôle physiologique au niveau du tractus di-

gestif chez le fœtus et le nouveau-né, et même chez l'adulte. En effet l'ARNm codant pour PTHrP s'exprime normalement au niveau du foie du fœtus de rat (Ikeda *et al*, 1988b), de l'estomac du rat adulte (Yasuda *et al*, 1989b) chez lequel (Mok *et al*, 1988), comme chez le Porc (Mok *et al*, 1989) il induit un relâchement des fibres lisses du tractus digestif

En conclusion, actuellement le PTHrP est considéré comme jouant un rôle prépondérant dans le déterminisme des hypercalcémies, qu'il s'agisse d'hypercalcémie maligne rencontrée chez l'adulte ou d'hypercalcémie physiologique fœtale. Néanmoins, de nombreuses inconnues persistent, en particulier concernant la régulation de sa sécrétion (Deftos *et al*, 1990). Mais son rôle physiologique pourrait être primordial dans la régulation du métabolisme phosphocalcique des femelles des ruminants domestiques, lesquelles sont souvent simultanément gestantes et allaitantes. Chez celles-ci, au niveau du compartiment placentaire, il peut expliquer (au moins partiellement) le maintien du gradient calcique fœto-maternel. Au niveau mammaire, il régulerait l'exportation de calcium par le lait, où il est présent en grande quantité. Ceci lui permet sans doute de jouer également un rôle tout particulier dans la régulation du métabolisme phosphocalcique du nouveau-né.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient M<sup>me</sup> J Moinard pour l'aide efficace apportée à la préparation du manuscrit.

## RÉFÉRENCES

- Abbas SK, Pickard DW, Rodda CP, Heath JA, Hammonds RG, Wood WI, Caple IW, Martin TJ, Care AD (1989) Stimulation of ovine pla-



- cental calcium transport by purified natural and recombinant parathyroid hormone-related protein (PTHrP) preparation. *Q J Exp Physiol* 74, 549-552
- Abbas SK, Pickard DW, Illingworth D, Storer J, Purdie DW, Moniz C, Dixit M, Caple IW, Ebeling PR, Rodda CP, Martin TJ, Care AD (1990) Measurement of parathyroid hormone-related protein in extracts of fetal parathyroid glands and placental membranes. *J Endocrinol* 124, 319-325
- Allgrove J, Adami S, Manning RM, O'Riordan JLH (1985) Cytochemical bioassay of parathyroid hormone in maternal and cord blood. *Arch Dis Child* 60, 110-115
- Bader CA, Monet JD, Rivaille P, Gaubert CM, Moukhtar MS, Milhaud G, Funck-Brentano JL (1976) Comparative *in vitro* biological activity of 1-34 N-terminal synthetic fragments of human parathyroid hormone on bovine and porcine kidney membranes. *Endocr Res Com* 3, 67-186
- Barlet JP (1985) Prolactin and calcium metabolism in pregnant ewes. *J Endocrinol* 107, 171-175
- Barlet JP, Garel JM, Davicco MJ, Lefavre J, Dardillat C (1977) Calcium homeostasis in the fetus. *Acta Endocrinol suppl* 212, 343
- Barlet JP, NGuyen TM, Davicco MJ, Dardillat C, Lefavre J, Garabedian M (1981) Plasma levels of vitamin D metabolites in the bovine species during the perinatal period. *Reprod Nutr Dev* 21, 127-134
- Barlet JP, Davicco MJ, Coxam V (1990) Synthetic 1-34 parathyroid hormone-related peptide fragment stimulates calcium placental transfer in ewes. *J Endocrinol* 127, 33-37
- Benson RC, Riggs BL, Pickard BM, Arnaud CF (1974) Radioimmunoassay of parathyroid hormone in hypercalcemic patients with malignant disease. *Am J Med* 56, 821-826
- Bonjour JP, Rizzoli R, Hirschel-Scholz S, Caverzasio J (1987) Management of hypercalcemia in relation to pathophysiology. *Bone* 8, S29-S33
- Bourdeau A, Mangarella G, Thil-Trubet CL, Sachs C, Cournot G (1990) Bioactive parathyroid hormone in pregnant rats and fetuses. *Am J Physiol* 258, E549-E554
- Braithwaite GD, Glascock RF, Riazuddin Sh (1970) Calcium metabolism in pregnant ewes. *Br J Nutr* 27, 417-424
- Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh E, Frenkel EP, Pak CYC (1984) Hypercalcemia associated with increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D in three patients with lymphoma-associated hypercalcemia. *Ann Intern Med* 100, 1-6
- Brewer HB, Ronan R (1970) Bovine parathyroid hormone: amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 67, 1862-1869
- Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, Insogna KL, Weir EC, Burtis WJ, Stewart AF (1988) Humoral hypercalcaemia of cancer. *N Engl J Med* 319, 556-563
- Budayr AA, Halloran BP, King JC, Diep D, Nissensson RA, Strewler GJ (1989) High levels of a parathyroid hormone-like protein in milk. *Proc Natl Acad Sci USA* 86, 7183-7186
- Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrall RP, Olson BR, Wu TL, Mitnick MAE, Broadus AE, Stewart AF (1990) Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone related peptide in patients with humoral hypercalcemia of malignancy. *N Engl J Med* 322, 1106-1113
- Canalis E, Centrella M, Burch W, Mc Carthy TL (1989) Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 83, 60-65
- Canalis E, Mc Carthy TL, Centrella M (1990) Differential effects of continuous and transient treatment with parathyroid hormone related peptide (PTHrP) on bone collagen synthesis. *Endocrinology* 126, 1806-1812
- Caple IW, Heath JA, Pham TT, Mac Isaac RJ, Rodda CP, Farrugia W, Wark JD, Care AD, Martin TJ (1989) The role of the parathyroid glands, parathyroid hormone (PTH), parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and elevated plasma calcium in bone formation in fetal lambs. *J Bone Miner Res* 4 (suppl 1) s262
- Care AD, Ross R (1984) Fetal calcium homeostasis. *J Dev Physiol* 6, 59-66
- Caulfield MP, McKee R, Goldman RE, Thiede MA, Thompson DD, Fisher JE, Levy JJ, Sedor GJ, Horinchi N, Clemens TL, Rodan GA, Rosenblatt M (1990) Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): studies with synthetic peptides indicate that parathyroid hormone and PTHrP interact with the same receptor. *Int J Nuclear Med Biol* 17, 633-638

- Coxam V, Davicco MJ, Durand D, Bauchart D, Barlet JP (1990) Parathyroid hormone and calcitonin may modulate hepatic IGF-I production. *Acta Endocrinol* 123, 471-475
- Davicco MJ, Barlet JP, Coxam V (1990) Influence du peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) sur la calcémie et la phosphatémie du fœtus ovin. *Arch Int Physiol Biochim* 98, A144
- Deftos LJ, Hogue-Angeletti R, Chalberg C, Tu S (1990) PTHrP Secretion is stimulated by CT and inhibited by CgA peptides. *Endocrinology* 125, 563-565
- De La Piedra C, Toural V, Rapado A (1987) Osteocalcin and urinary hydroxyproline/creatinine ratio in the differential diagnosis of primary hyperparathyroidism and hypercalcaemia of malignancy. *Scand J Lab Invest* 47, 587-592
- Delmas PD (1990) Etiology and mechanisms of hypercalcaemia. CR 8<sup>e</sup> Coll Int Radio Immunol Lyon (25-27 avril 1990)
- Donahue HJ, Fryer MJ, Heath H (1990) Structure-function relationships of full-length recombinant parathyroid hormone-related peptide and its amino-terminal fragments: effects on cytosolic calcium ion mobilization and adenylate cyclase activation in rat osteoblast-like cells. *Endocrinology* 126, 1471-1477
- Durand D, Braithwaite GD, Barlet JP (1983) The effect of  $\alpha$ -hydroxycholecalciferol on the placental transfer of calcium and phosphate in sheep. *Br J Nutr* 49, 475-480
- Garel JM (1987) Hormonal control of calcium metabolism during reproductive cycle in mammals. *Physiol Rev* 67, 1-66
- Garel JM, Besnard P (1979) Milk factors controlling the plasma calcitonin level in the newborn rat. *Endocrinology* 104, 1617-1623
- Garel JM, Care AD, Barlet JP (1974) A radioimmunoassay for ovine calcitonin: an evaluation of calcitonin secretion during gestation, lactation and fetal life. *J Endocrinol* 62, 497-509
- Gkonos PJ, Hayes T, Burtis W, Jacoby R, McGuire J, Barou R, Stewart AF (1984) Squamous carcinoma model of human hypercalcaemia of malignancy. *Endocrinology* 115, 2384-2390
- Habener JF, Kronenberg H, Rich A, Potts JT (1979) Molecular mechanisms in the cellular synthesis and transport of parathyroid hormone. In: *Endocrinology of calcium metabolism*. (DH Copp, RV Talmage, eds), Excerpta Medica, Amsterdam, 281-290
- Henderson JE, Shustik C, Kremer R, Rabbani SA, Hendy GN, Goltzman D (1990) Circulating concentrations of parathyroid hormone-like peptide in malignancy and in hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 5, 105-113
- Hock JM, Fonseca J, Gunness-Hey M, Kemp BE, Martin TJ (1989) Comparison of the anabolic effects of synthetic parathyroid hormone-related protein (PTHrP) 1-34 and PTH 1-34 on bone in rats. *Endocrinology* 125, 2022-2027
- Horiuchi N, Holick MF, Potts JT, Rosenblatt M (1983) A parathyroid hormone inhibitor *in vivo*: design and biological evaluation of a hormone analog. *Science* 220, 1053-1055
- Ikeda K, Mangin M, Dreyer EB, Webb AC, Possilico JT, Stewart AF, Bauder NH, Weir EC, Insogna KL, Broadus AE (1988a) Identification of transcripts encoding a parathyroid hormone-like peptide in messenger RNAs from a variety of human and animal tumors associated with humoral hypercalcaemia of malignancy. *J Clin Invest* 81, 2010-2014
- Ikeda K, Weir EC, Mangin M, Dannies PS, Kinder B, Deftos LJ, Brown EM, Broadus AE (1988b) Expression of messenger ribonucleic acids encoding a parathyroid hormone-like peptide in normal human and animal tissues with abnormal expression in human parathyroid adenomas. *Mol Endocrinol* 2, 1230-1236
- Insogna KL, Stewart AF, Vignery AMC, Weir EC, Nammum PA, Baron RE, Kirkwood JM, Deftos LM, Broadus AE (1984) Biochemical and histomorphometric characterization of a rat model for humoral hypercalcaemia of malignancy. *Endocrinology* 114, 888-896
- Kemp BE, Mosely JM, Rodda CP, Ebeling PR, Wettenhall REH, Stapleton D, Diefenbach-Jagger H, Ure F, Michelangeli VP, Simmons HA, Raisz LG, Martin TJ (1987) Parathyroid hormone-related protein of malignancy: active synthetic fragments. *Science* 238, 1568-1570
- Klein-Nulend J, Fall PM, Raisz LG (1990) Comparison of the effects of synthetic human pa-

- rathyroid hormone (PTH) (1-34)-related peptide of malignancy and bovine PTH-(1-34) on bone formation and resorption in organ culture. *Endocrinology* 126, 223-227
- Koldovsky O, Bedrick A, Rao RK (1989) Physiological functions of human milk hormones. *Acta Paediatr Scand suppl* 351, 94-96
- Kukreja SC, Shevrin DH, Wimbiscus SA, Ebeling PR, Danks JA, Rodda CP, Wood WI, Martin TJ (1988) Antibodies to parathyroid hormone-related protein lower serum calcium in athymic mouse models of malignancy associated hypercalcemia due to human tumors. *J Clin Invest* 82, 1798-1802
- Lafond J, Auger D, Fortier J, Brunette MG (1988) Parathyroid hormone receptor in human placental syncytiotrophoblast brush border and basal plasma membranes. *Endocrinology* 123, 2834-2840
- Mac Donald BR, Mundy GR, Clark S, Wang EA, Kuehl TH, Stanley ER, Roodman GD (1986) Effects of human recombinant CSF-GM and highly purified CSF-1 on the formation of multinucleated cells osteoclast characteristics in long-term bone marrow cultures. *J Bone Miner Res* 1, 227-233
- Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, Posillico JT, Ikeda K, Weir EC, Stewart AF, Bander NH, Milstone L, Barton DE, Francke U, Broadus AE (1988) Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 597-607
- Marx SJ, Zusman RK, Uniker VO (1977) Benign breast dysplasia causing hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol & Metab* 45, 1049-1052
- McKee RL, Goldman ME, Caulfield MP, DeHaven PA, Levy JJ, Nutt RF, Rosenblatt M (1988) The 7-34 fragment of human hypercalcemia factor is a partial agonist-antagonist for parathyroid hormone stimulated cAMP production. *Endocrinology* 122, 3008-3010
- McSheehy PMJ, Chambers TJ (1986) Osteoblast-like cells in the presence of parathyroid hormone release soluble factor that stimulates osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 119, 1654-1659
- Meuten DJ, Segré GV, Capen CC, Kociba GJ, Voelkel EF, Levine L, Tashjian AH, Chew DJ, Nagode LA (1983) Hypercalcaemia in dogs with adenocarcinoma derive from apocrine glands of the anal sac. *Lab Invest* 48, 428-435
- Mok LLS, Cooper CCW, Thompson JC (1988) Relaxation of rat gastrointestinal smooth muscle by parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 2, 329-336
- Mok LLS, Cooper CW, Thompson JC (1989) Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein inhibit phasic contraction of pig duodenal smooth muscle. *Proc Soc Exp Biol Med* 192, 337-340
- Moniz C, Dixit M, Burton P, Knight D, Nicolaidis K, Tzannatos C, Malik A, Banga JP, McGregor AM (1990) Parathyroid hormone related peptide in human fetal renal calcium homeostasis. *J Endocrinol* 124, (suppl) 95
- Moore ES, Langman CB, Favus MJ, Coe FL (1985) Role of fetal 1,25-dihydroxyvitamin D production in intrauterine phosphorus and calcium homeostasis. *Pediatr Res* 19, 566-569
- Morris CA, Mitnick ME, Weir EC, Horowitz M, Kreider BL, Insogna KL (1990) The parathyroid hormone-related protein stimulates human osteoblast-like cells to secrete a 9,000 dalton bone-resorbing protein. *Endocrinology* 126, 1783-1785
- Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger HD, Wetenhall REH, Kemp BE, Suva LJ, Rodda CP, Ebeling PR, Hudson PJ, Zajac JD, Martin TJ (1987) Parathyroid hormone-related protein purified from a human cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 5048-5051
- Mundy GR, Martin TJ (1982) The hypercalcaemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 31, 1247-1277
- Orloff JJ, Wu TL, Heath HW, Brady T, Brines ML, Stewart AF (1989) Characterization of canine renal receptors for the PTH-like protein associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem* 264, 6097-6103
- Parsons JA, Darby AJ, Reit B (1973) Anabolic effect of parathyroid hormone studied by chronic infusion to dogs. *In: Endocrinology 1973. Proc 4th Int Symp* (S Taylor, ed) W Heinemann Medical Books Ltd, London, 255-260
- Pizurki L, Rizzoli R, Caverzasio J, Mundy G, Bonjour JP (1988) Factor derived from human lung carcinoma associated with hy-

- percalcemia mimics the effects of parathyroid hormone on phosphate transport in cultured renal epithelia. *J Bone Miner Res*, 3 341-346
- Raisz LG, Lorenzo J, Gworek S, Kream B, Rosenblatt M (1979) Comparison of the effects of a potent synthetic analog of bovine parathyroid hormone with native bPTH-(1-84) and synthetic bPTH-(1-34) on bone resorption and collagen synthesis. *Calcif Tissue Int* 29, 215-218
- Rodan GA, Martin TJ (1981) Role of osteoblasts in humoral control of bone resorption. A hypothesis. *Calcif Tissue Int* 33, 349-351
- Rodda CP, Kubota, Health JA, Ebeling PR, Moseley JM, Care AD, Caple IW, Martin TJ (1988) Evidence for a novel parathyroid hormone-related protein in fetal lamb parathyroid glands and sheep placenta: comparisons with a similar protein implicated in humoral hypercalcaemia of malignancy. *J Endocrinol* 117, 261-271
- Rosol TJ, Capen CC (1988) Pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *Domest Anim Endocrinol* 5, 1-22
- Rosol TJ, Capen CC, Horst RL (1988) Effects of infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-40) in nude mice: histomorphometric and biochemical investigations. *J Bone Miner Res* 3, 699-706
- Ross R, Care AD, Taylor CM, Pelc B, Somerville BA (1980) Perinatal 1,25-dihydroxycholecalciferol in the sheep and its role in the maintenance of the transplacental calcium gradient. *J Endocrinol* 87, 17-18
- Sato K, Fujii Y, Ono M, Nomura H, Shizume K (1987) Production of interleukin 1,  $\alpha$ -like factor and colony-stimulating factor by a squamous cell carcinoma of the thyroid (T<sub>3</sub> M-5) derived from a patient with hypercalcaemia and leucocytosis. *Cancer Res* 47, 6474-6480
- Shaw AJ, Sibley CP, Mughal MZ (1990) Effect of parathyroid hormone related peptide (1-38) on cAMP release and maternal fetal transfer of calcium and magnesium by the *in situ* perfused rat placenta. *J Endocrinol* 124, (suppl) 97
- Shigeno C, Yamamoto I, Kitamura N, Noda T, Lee K, Sone T, Shiomi K, Ohtaka A, Fujii N, Yajima H, Konishi J (1988) Interaction of human parathyroid hormone-related peptide with parathyroid hormone receptors in clonal rat osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 263, 18369-18377
- Shipley PJ, Shevrin DH, Kukreja SC (1988) Increased renal calcium reabsorption in an animal model of hypercalcaemia of human malignancy. *J Bone Miner Res* 3, 355-360
- Silverberg SJ, Shane E, De La Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV, Lindsay R, Clemens T, Bizelikian JP (1989) Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 4, 283-288
- Stewart AF, Horst R, Deftos L, Cadman EC, Lang R, Broadus A (1980) Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia. *N Engl J Med* 303, 1377-1383
- Stewart AF, Insogna KL, Goltzman D, Broadus AE (1983) Identification of adenylate cyclase-stimulating activity and cytochemical glucose-6-phosphate-dehydrogenase stimulating activity in extracts of tumors from patients with humoral hypercalcaemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 80, 1454-1458
- Stewart AF, Vignery A, Silverglate A, Ravin ND, Livolsi V, Broadus AE, Baron R (1982) Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcemia of malignancy: uncoupling of bone cell activity. *J Clin Endocrinol Metab* 55, 219-223
- Stewart AF, Wu T, Goumas D, Burtis WJ, Broadus AE (1987) N-terminal amino acid sequence of the two novel tumor-derived adenylate-cyclase-stimulating proteins: identification of parathyroid hormone-like and parathyroid hormone-unlike domains. *Biochem Biophys Res Commun* 146, 672-678
- Stewart AF, Elliot J, Burtis WJ, Wu T, Insogna KL (1989) Synthetic parathyroid hormone-like protein-(1-74): biochemical and physiological characterization. *Endocrinology* 124, 642-648
- Strewler GJ, Williams RD, Nissenson RA (1983) Human renal carcinoma cells produce hypercalcemia in the nude mouse and a novel protein recognized by parathyroid hormone receptors. *J Clin Invest* 71, 769-774
- Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, Hammonds RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, Rodda CP, Kemp BE, Rodriguez H, Chen EY, Hudson PJ, Martin TJ, Wood WI (1987) A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 237, 893-896

- Thiede MA (1989) The mRNA encoding a parathyroid hormone-like peptide is produced in mammary tissue in response to elevations in serum prolactin. *Mol Endocrinol* 3, 1443-1447
- Thiede MA, Rodan GA (1988) Expression of a calcium mobilizing parathyroid hormone-like peptide in lactating mammary tissue. *Science* 242, 278-280
- Thompson DD, Seedor JG, Fisher JE, Rosenblatt M, Rodan GA (1988) Direct action of the parathyroid-like human hypercalcemic factor on bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 5673-5677
- Thurston AW, Cole JA, Hillman LS, Im JH, Thorne PK, Krause WJ, Jones JR, Eber SL, Forte LR (1990) Purification and properties of parathyroid hormone-related peptide isolated from milk. *Endocrinology* 126, 1183-1190
- Van Heerden JA, Gharib H, Jackson IT (1988) Pseudohyperparathyroidism secondary to gigantic mammary hypertrophy. *Arch Surg* 123, 80-85
- Vigneron AM, Orcel P (1990) Le peptide hypercalcémiant d'origine tumorale. *Presse Med* 19, 891-893
- Walker AT, Stewart AF, Korn EA, Shiratori T, Mitnick MA, Carpenter TO (1990) Effect of parathyroid hormone like peptides on 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in rodents. *Am J physiol* 258, E297-E303
- Weir EC, Norrdin RW, Matus RE, Brooks M, Broadus AE, Mitnick M, Johnson SD, Insogna KL (1988) Humoral hypercalcemia of malignancy in canine lymphosarcoma. *Endocrinology* 122, 602-608
- Weir EC, Insogna KL, Horowitz MC (1989) Osteoblast-like cells secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in response to parathyroid hormone and lipopolysaccharide. *Endocrinology* 124, 899-904
- Yamamoto I, Kitamura N, Aoki J, Kawamura J, Dokoh S, Morita R, Torizuka K (1987) Circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in patients with renal cell carcinoma associated hypercalcemia and rarely suppressed. *J Clin Endocrinol Metab* 64, 175-179
- Yamamoto Y, Fukase M, Fujii Y, Fujita T (1989) The effects of human parathyroid hormone-related peptide on cytosolic free calcium and cAMP production in opossum kidney cells. *Bone Miner* 7, 221-231
- Yasuda T, Banvill D, Hendy GN, Goltzman D (1989a) Characterization of the human parathyroid hormone-like peptide gene. Functional and evolutionary aspects. *J Biol Chem* 264, 7720-7725
- Yasuda T, Banvill D, Rabbani SA, Hendy GN, Goltzman D (1989b) Rat parathyroid hormone-like peptide: comparison with the human homologue and expression in malignant and normal tissue. *Mol Endocrinol* 3, 518-525