

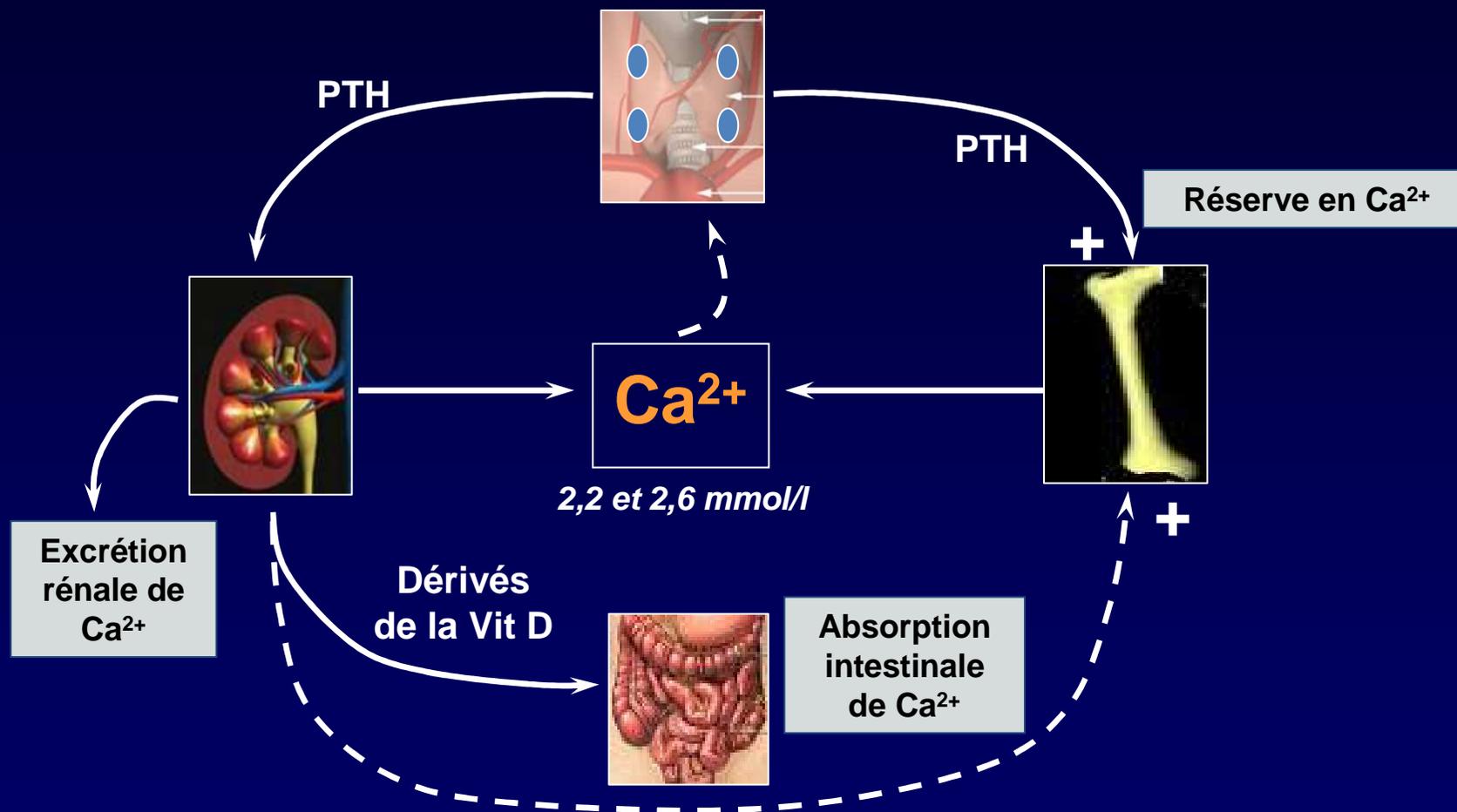


Le récepteur sensible au calcium (CaSR) structure, fonction biologique et rôle en pathologie

Romuald MENTAVERRI

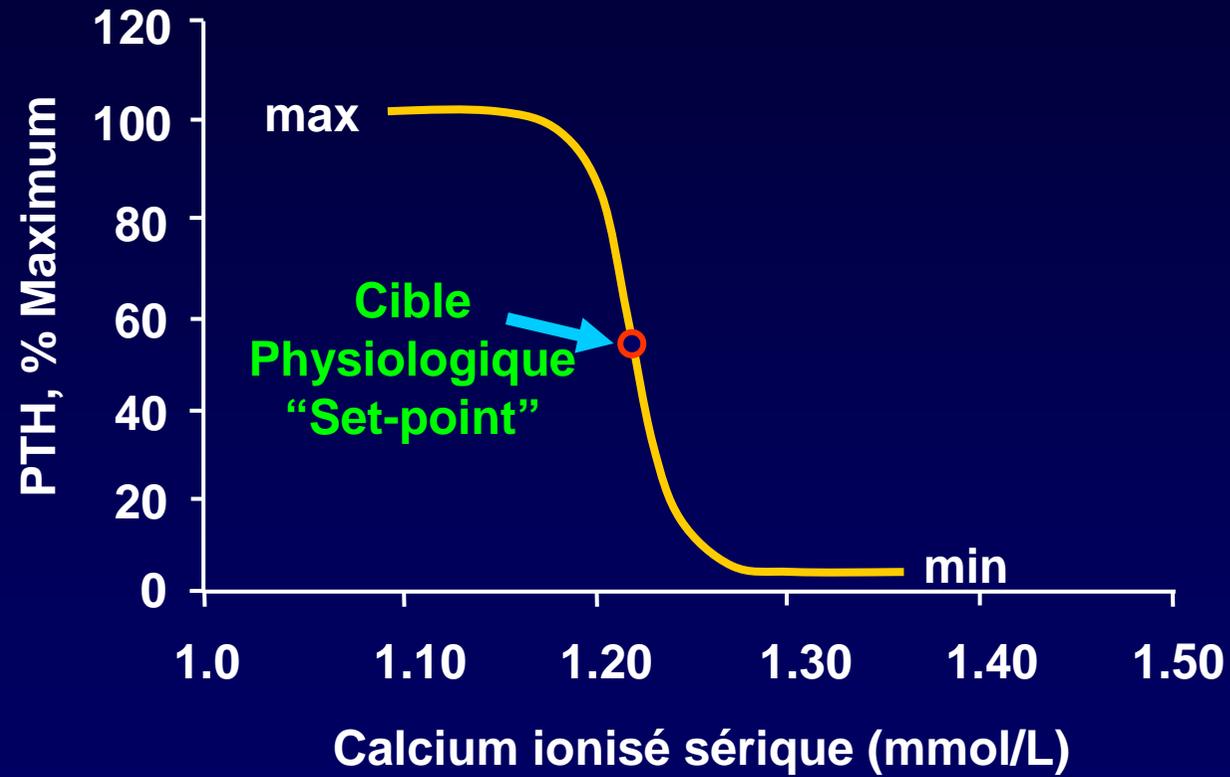
Maître de conférences en Biochimie
Université de Picardie Jules Verne

L'homéostasie calcique



PTH: Hormone Parathyroïdienne

Sécrétion de PTH et calcémie



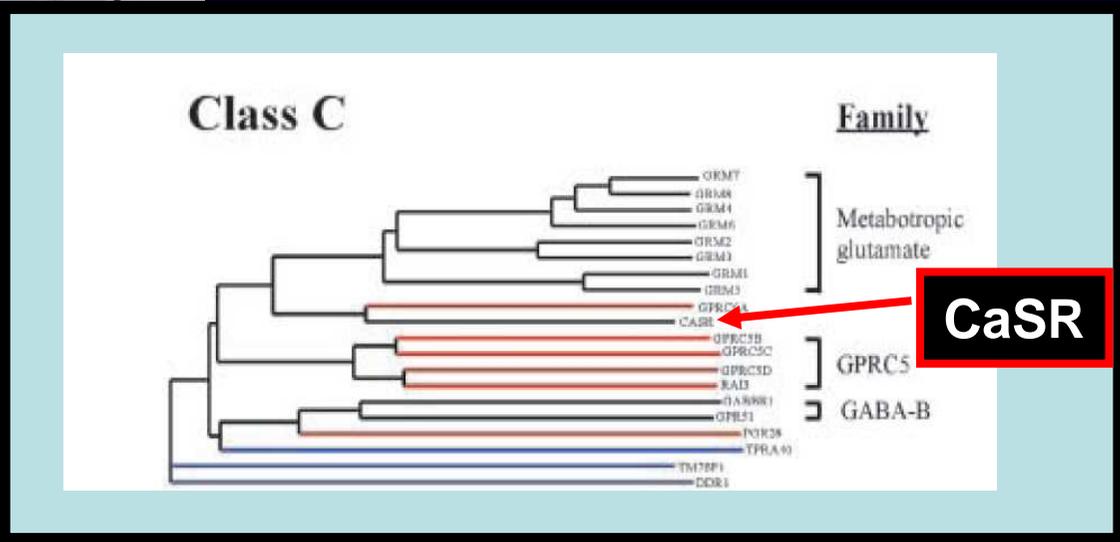
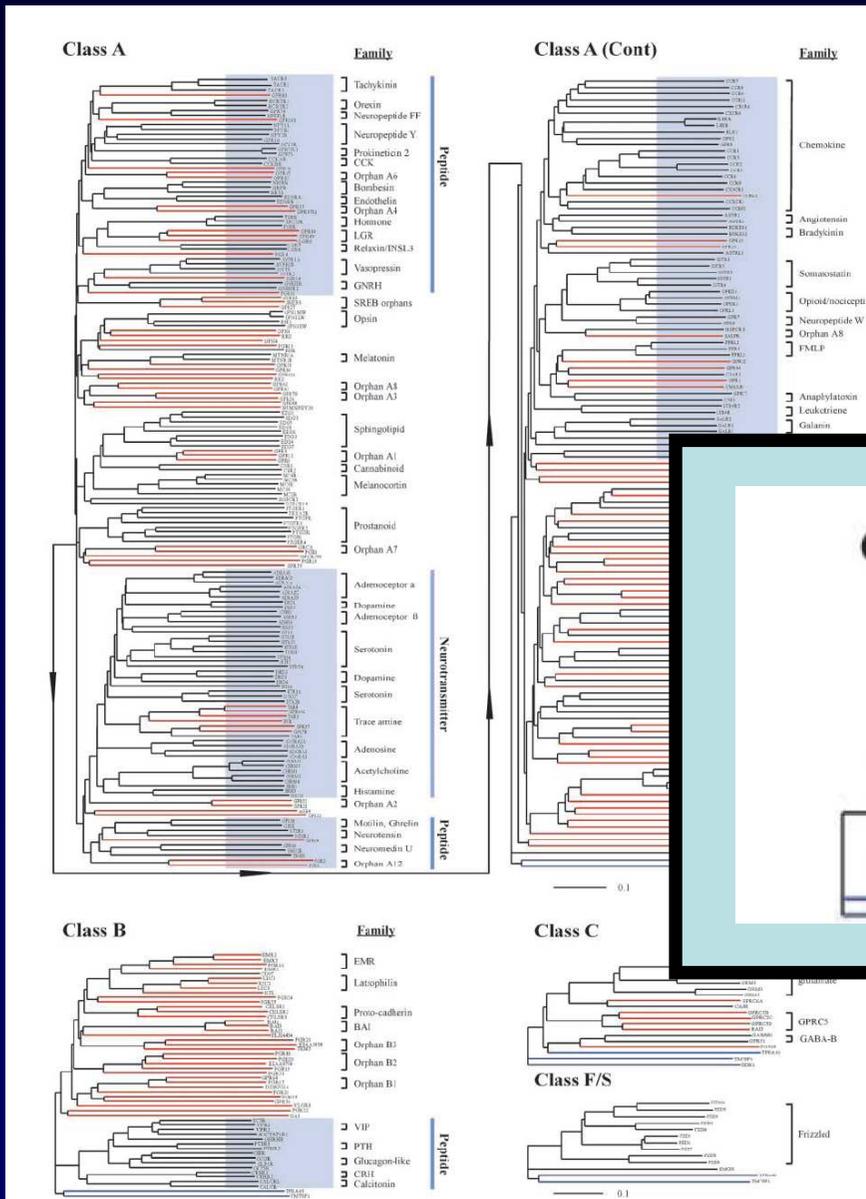
**Cloning and characterization
of an extracellular
Ca²⁺-sensing receptor
from bovine parathyroid**

Edward M. Brown*, **Gerardo Gamba†‡**,
Daniela Riccardi†, **Michael Lombardi†**,
Robert Butters*, **Olga Kifor***, **Adam Sun†‡**,
Matthias A. Hediger†, **Jonathan Lytton†**
& **Steven C. Hebert†**

Le récepteur sensible au calcium (CaSR)

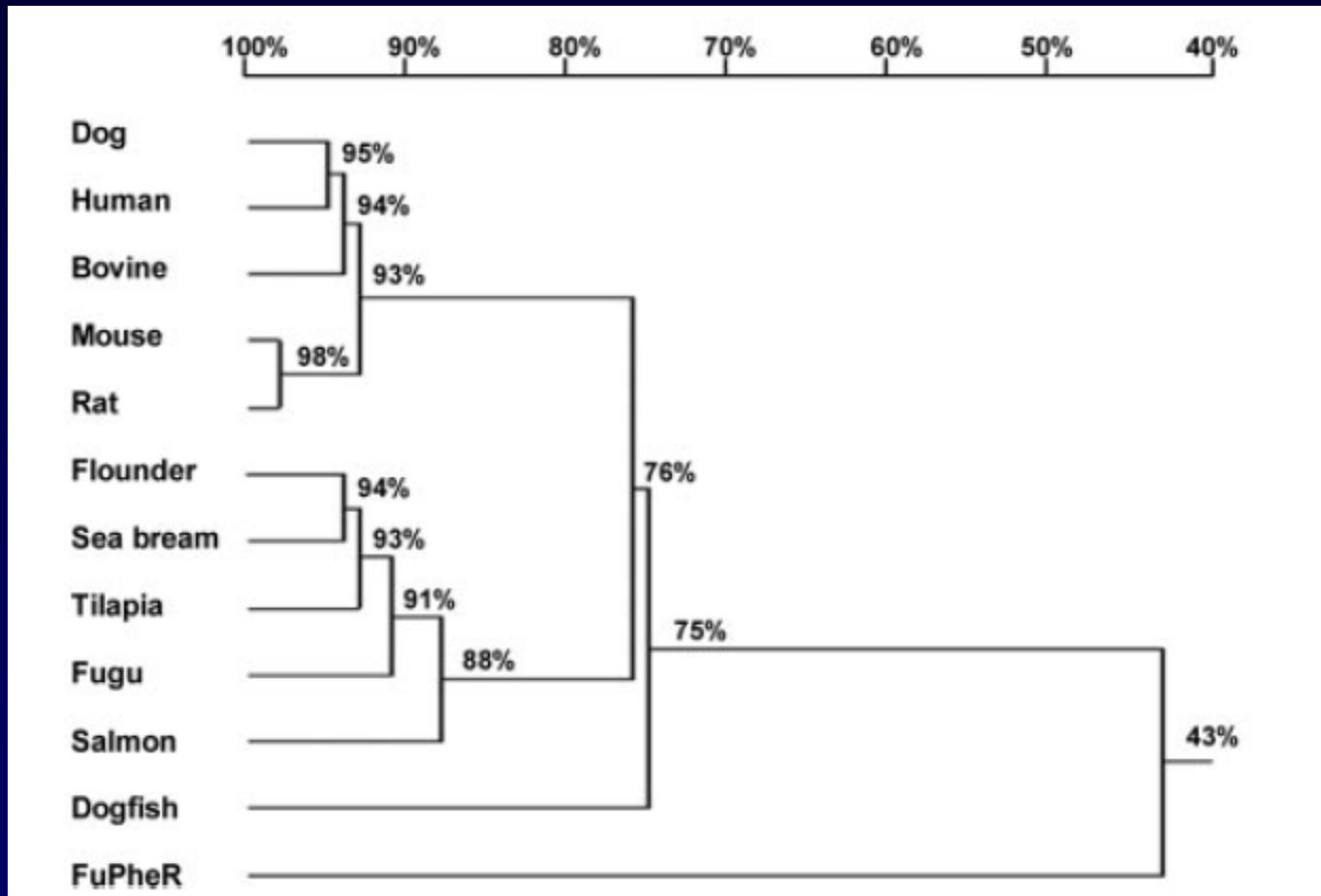
- Récepteurs couplés aux protéines G

- grande diversité de voies de signalisation intracellulaires

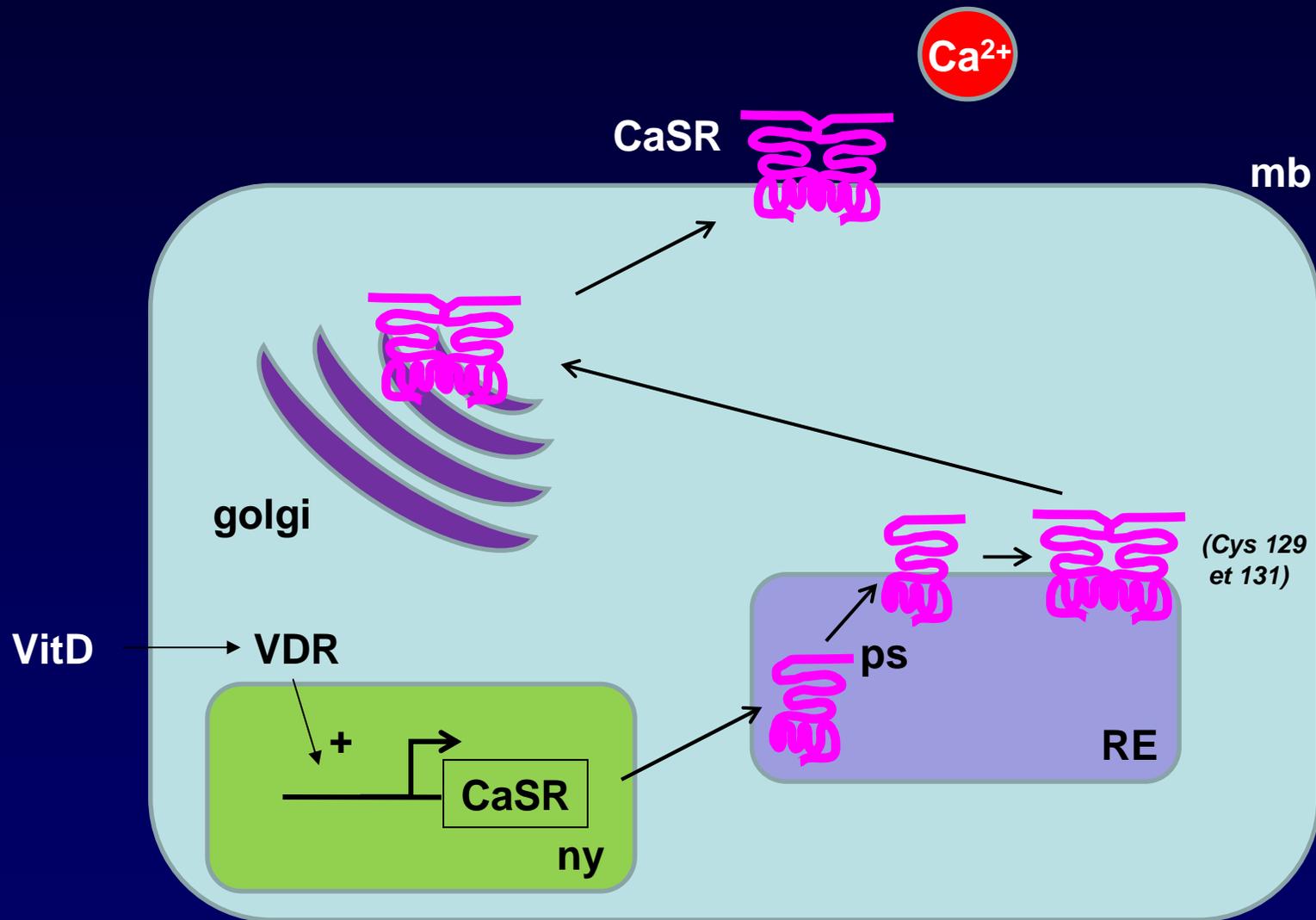


Vassilatis et al. PNAS, 100: 4903-4908 (2003)

Homologie selon les espèces

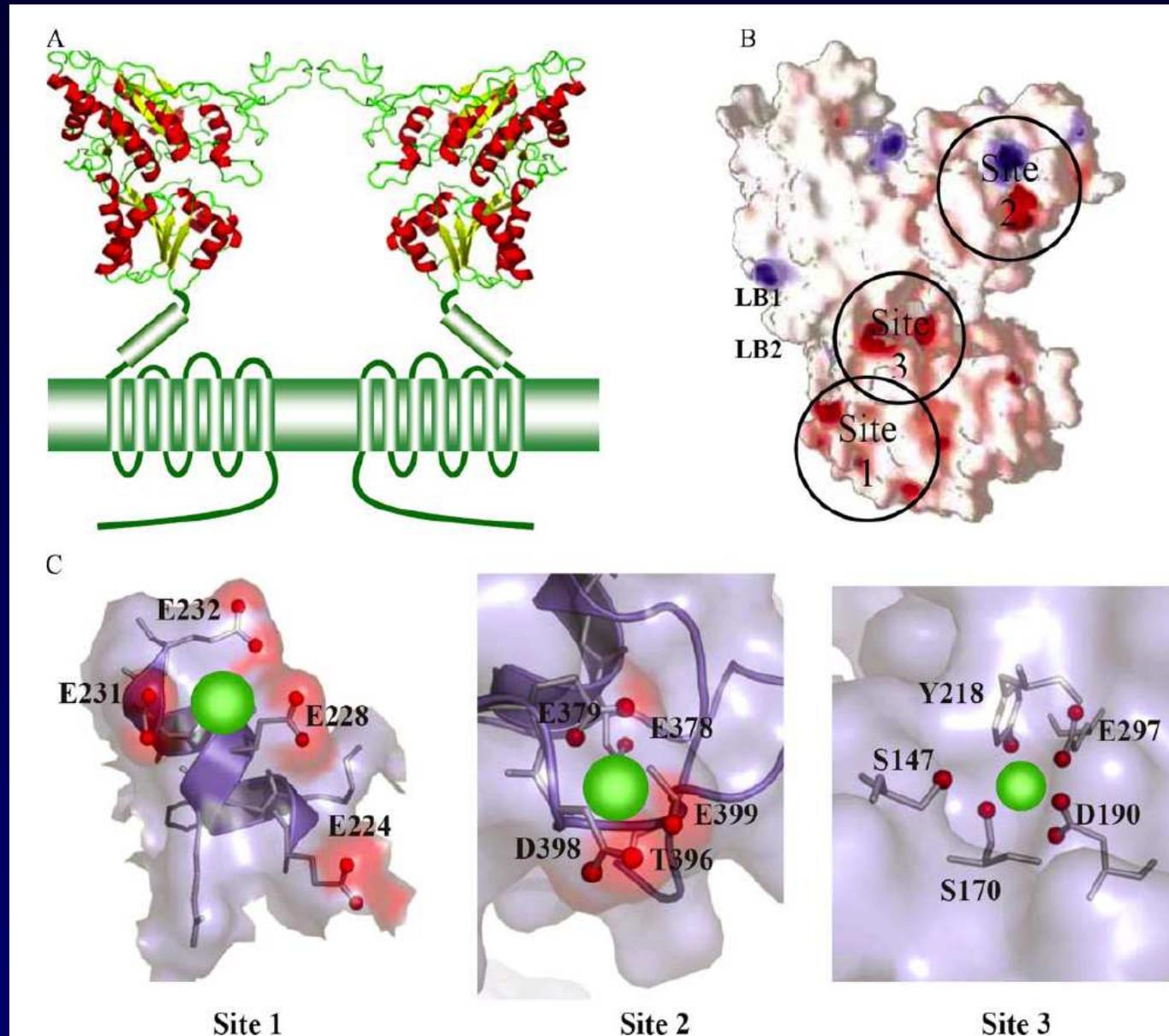


Transcription, traduction et modifications post-transcriptionnelles



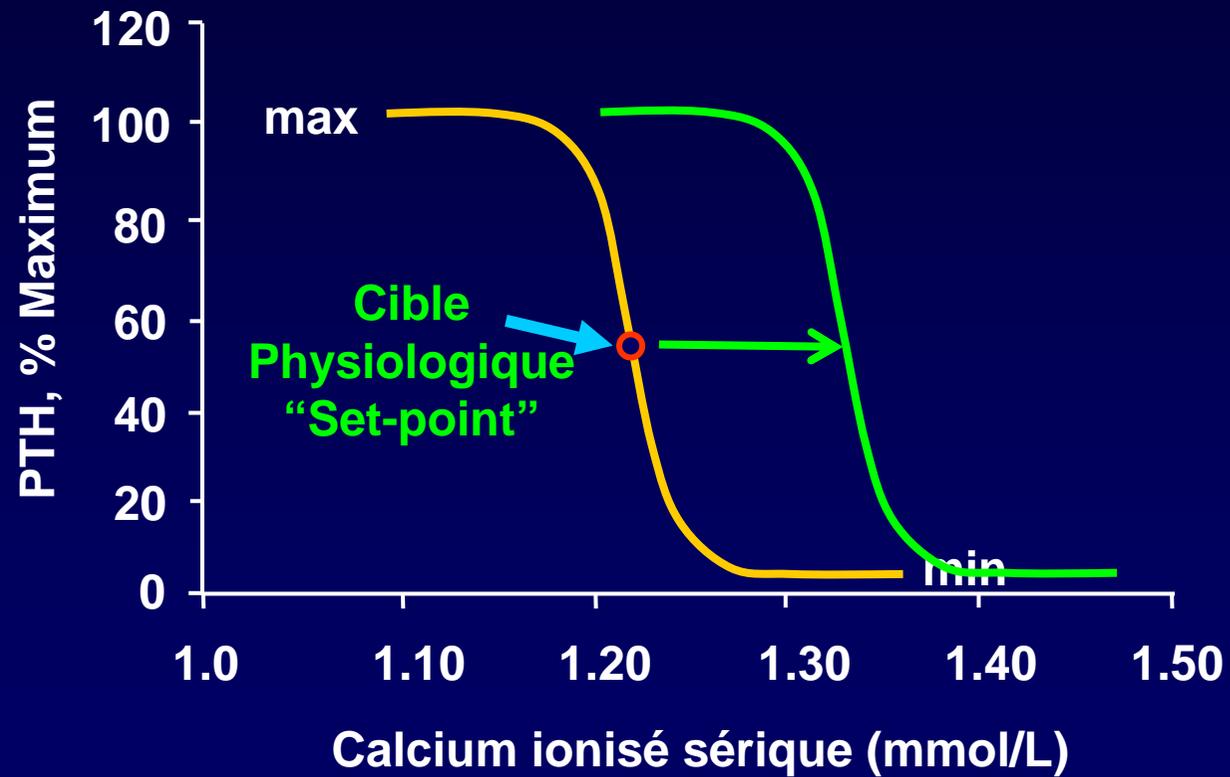
Dionée attrape-mouche

Sites de fixation du calcium



Situation clinique

Mutations « perte de fonction »



Situation clinique

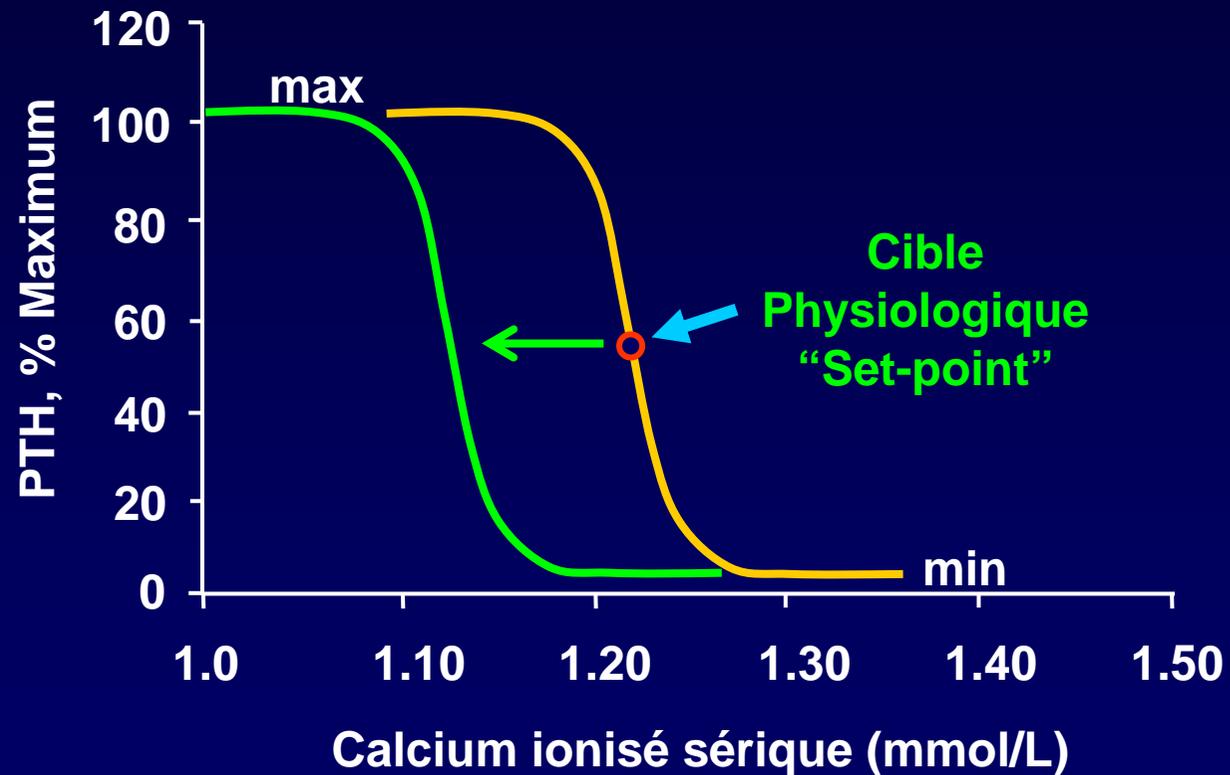
Mutations « perte de fonction »

- **Familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia (FHH)**
 - *Asymptomatique*
 - *Hypercalcémie, hypermagnésémie*
 - *PTH normale, légèrement élevée*

- **Neonatal Severe Hyperparathyroidism (NSHPT)**
 - *forme homozygote (rare)*
 - *Hypercalcémie extrême*
 - *modifications osseuses*
 - *désordres neurodéveloppementaux*
 - *fatale (++)*

Situation clinique

Mutations « gain de fonction »



Situation clinique

Mutations « gain de fonction »

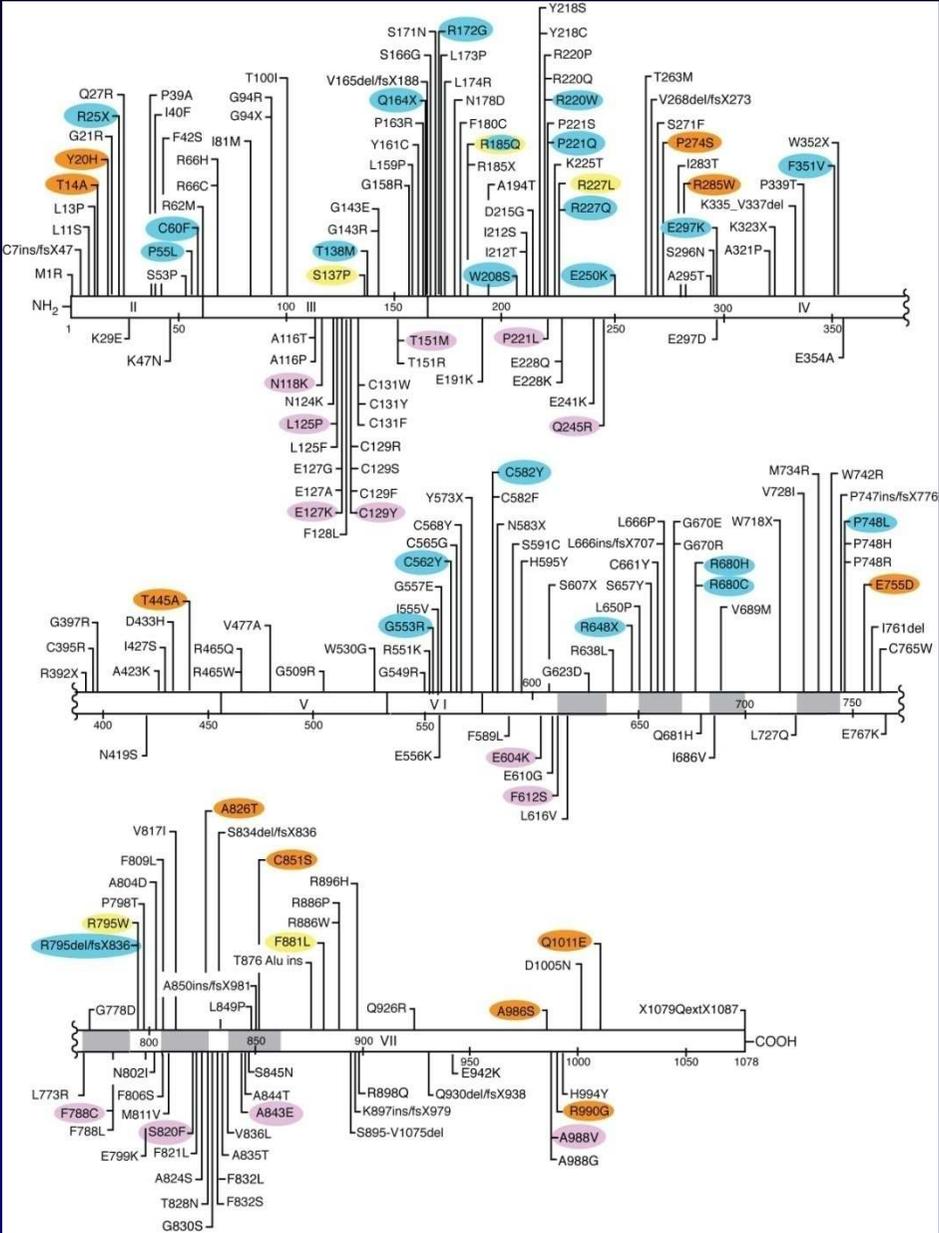
- Autosomal Dominant Hypocalcemia (ADH)
 - *Baisse de la sécrétion de PTH*
 - *Hypercalciurie*
 - *Hypocalcémie modérée*
 - *Néphrocalcinose*
 - *calculs rénaux*

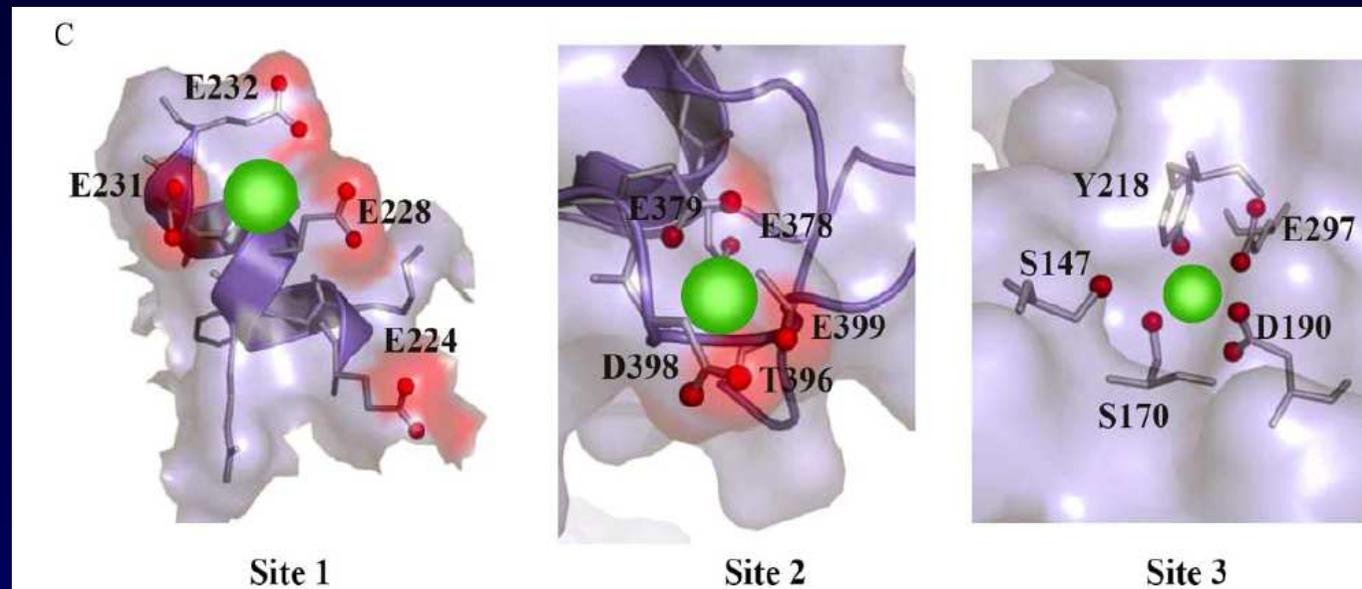
Mutations



<http://www.casrdb.mcgill.ca/>

| | |
|-------------------|--|
| Recurrent | |
| FHH | |
| ADH | |
| Dominant-negative | |
| Polymorphisms | |





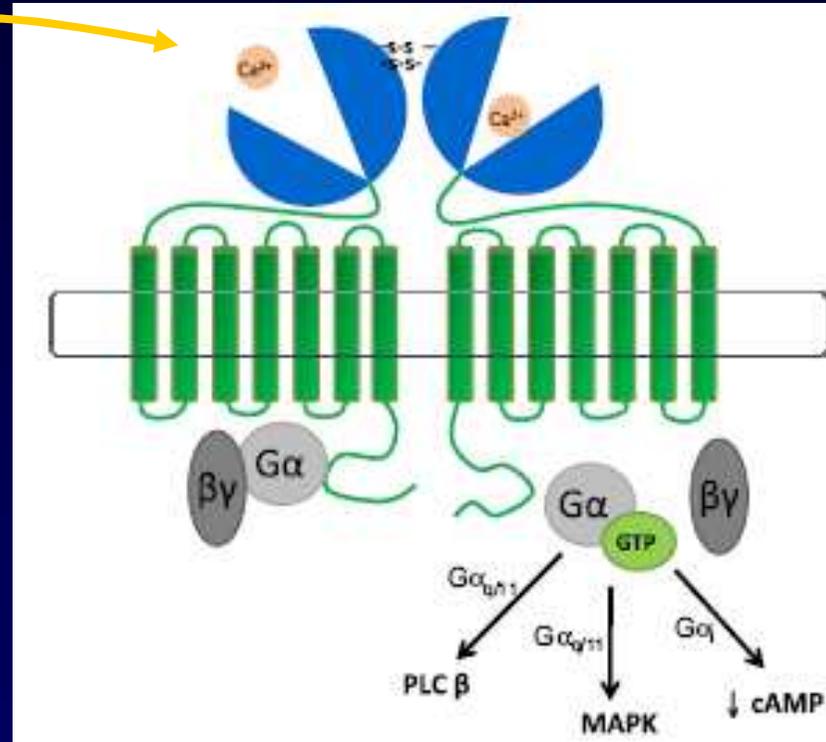
Predicted Ca^{2+} binding sites and their corresponding mutations in diseases. NA, not applicable

| Predicted sites | Residues | Disease-related mutations | |
|-----------------|---|--|---|
| | | Site mutations | Environmental mutations |
| Site 1 | Glu-224, -228, -229, -231, -232 | <i>NSPHT</i> : D215G <i>ADH</i> : E228Q | <i>NSPHT</i> : Y218G/S, R220W/Q, P221S, R227L/Q, E250K <i>ADH</i> : P221L, Q245R |
| Site 2 | Glu-378, Glu-379, Thr-396, Asp-398, Glu-399 | NA | <i>FHH/NSPHT</i> : C395R |
| Site 3 | Ser-147, Ser-170, Asp-190, Tyr-218, Glu-297 | <i>FHH/NSPHT</i> : S147A, S170A, D190K, Y218S, E297K | <i>FHH/NSPHT</i> : S137P, T138M, E191K, D215G, R220W/Q, P221S <i>ADH</i> : T151M |

Modulateurs du CaSR

Agonistes

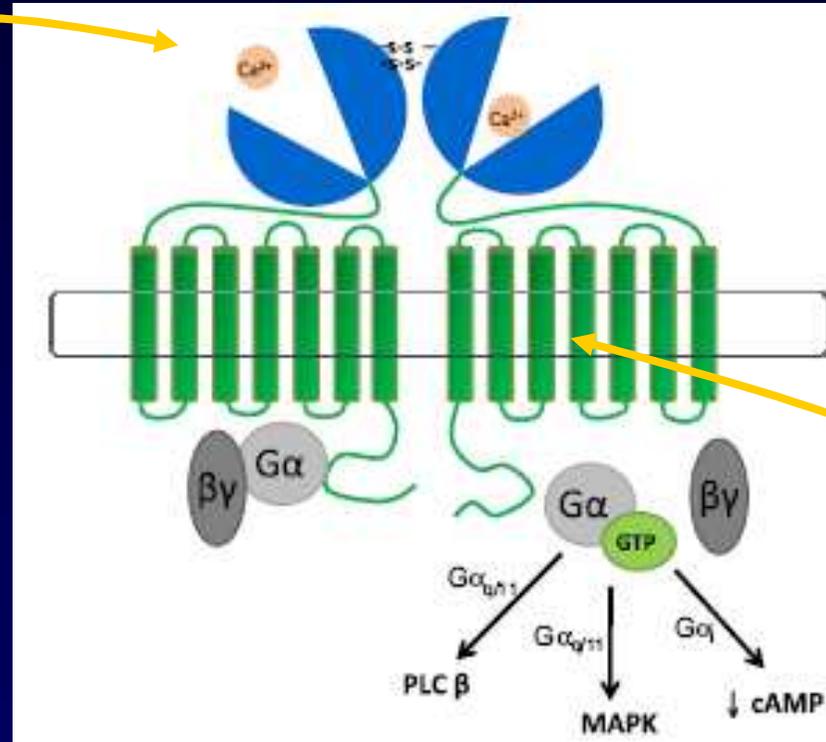
- ♦ **Ions Di et trivalents**
(Mg²⁺, Sr²⁺, Cd²⁺, La³⁺, Gd³⁺, Ni²⁺, Zn²⁺)
- ♦ **polyamines**
(spermine, spermidine)
- ♦ **Acides Aminés**
(Phe, Trp, Tyr...)
- ♦ **Aminoside** (néomycine)



Modulateurs du CaSR

Agonistes

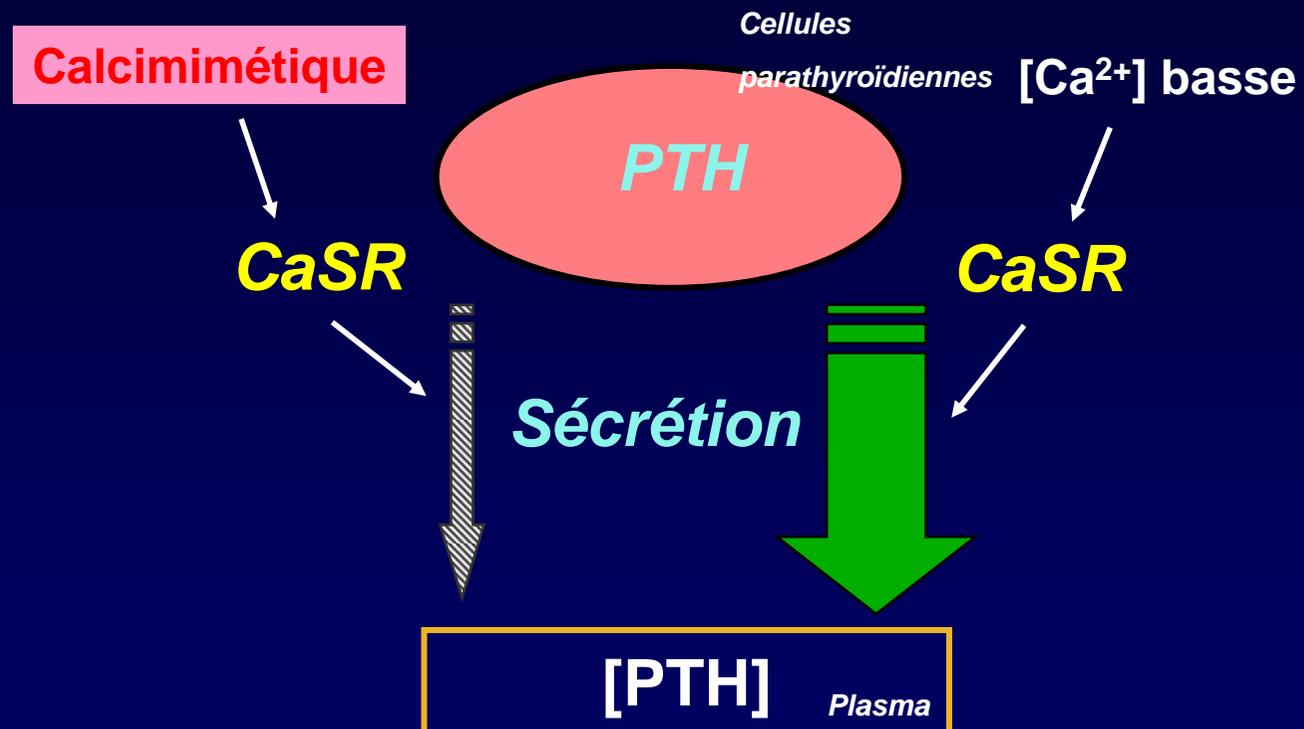
- ♦ **Ions Di et trivalents**
(Mg²⁺, Sr²⁺, Cd²⁺, La³⁺, Gd³⁺, Ni²⁺, Zn²⁺)
- ♦ **polyamines**
(spermine, spermidine)
- ♦ **Acides Aminés**
(Phe, Trp, Tyr...)
- ♦ **Aminoside** (néomycine)



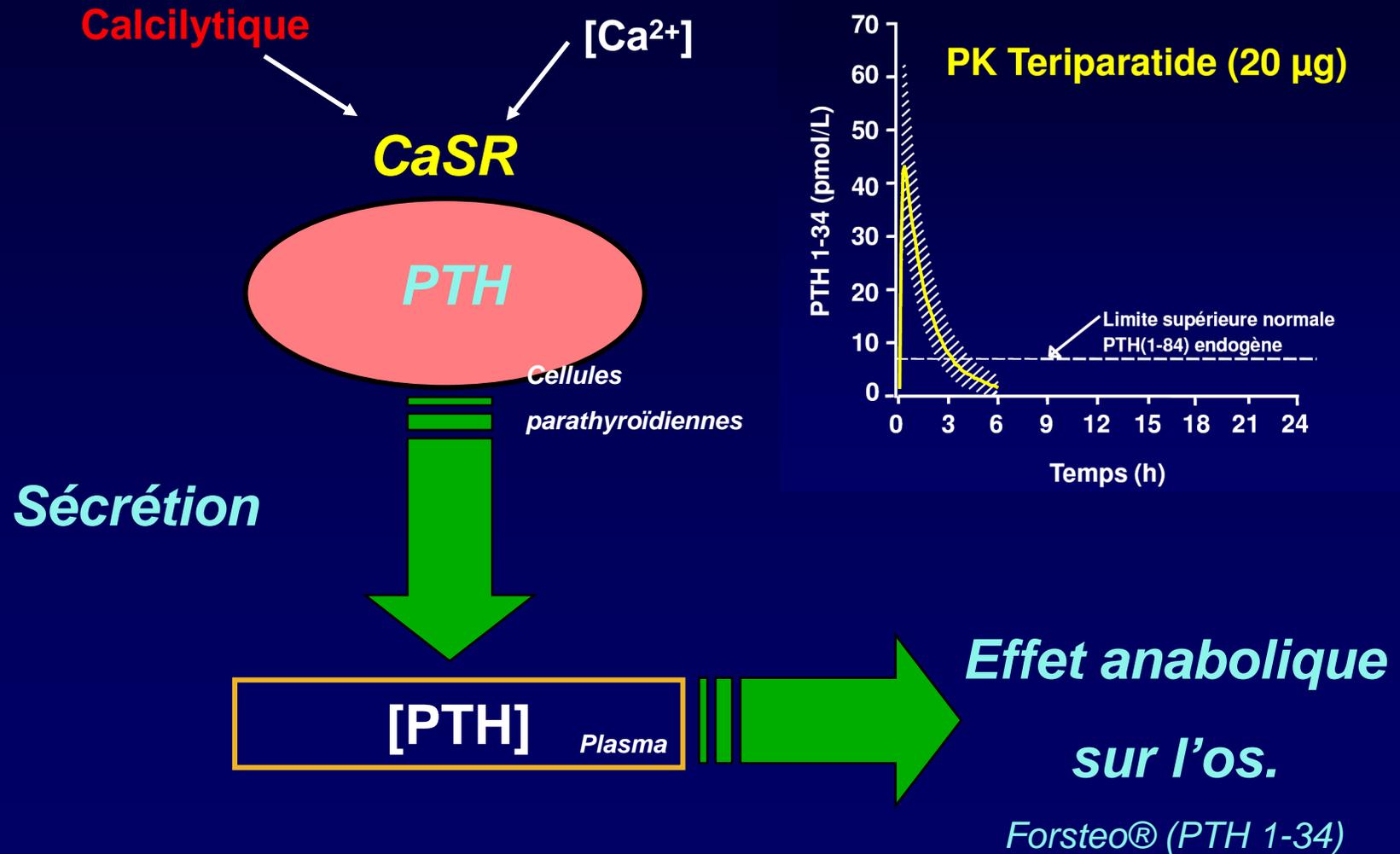
Modulateurs allostériques

- ♦ **Co-agonistes = Calcimimétiques** (NPS R-568, NPS R-467)
- ♦ **Co-antagonistes = Calcilytiques** (NPS 2143, Calhex 231)

PTH, homéostasie calcique et CaSR



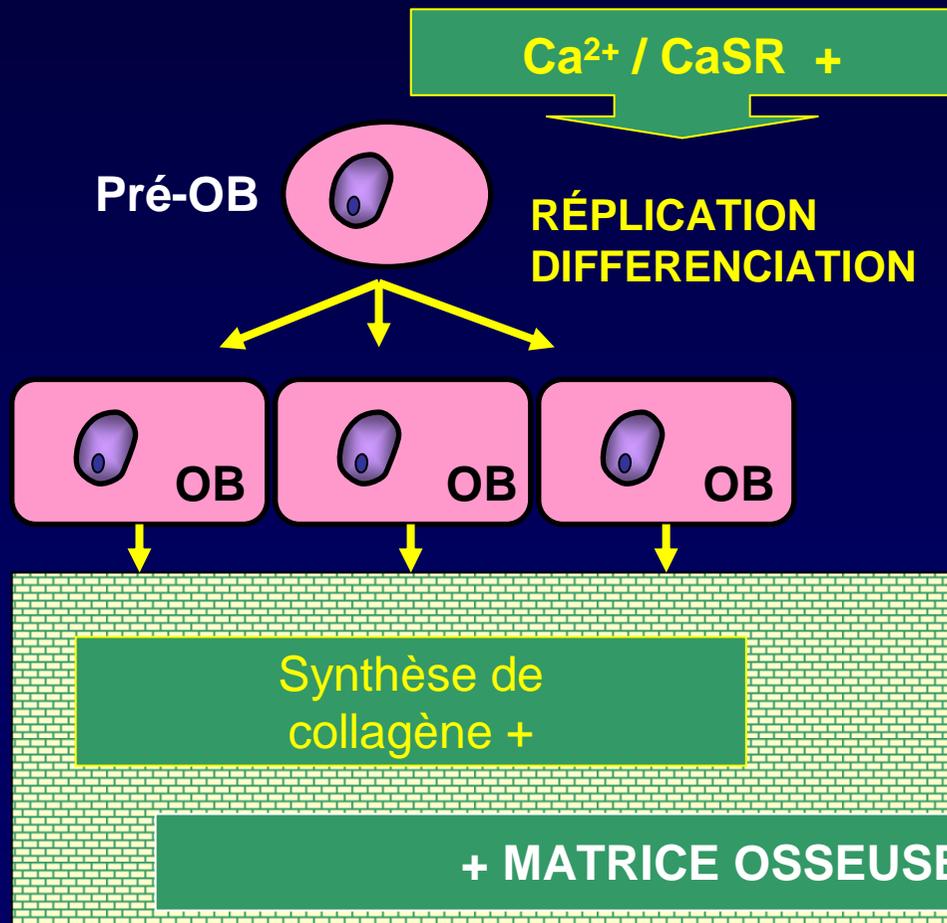
Calcilytiques et prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose ?



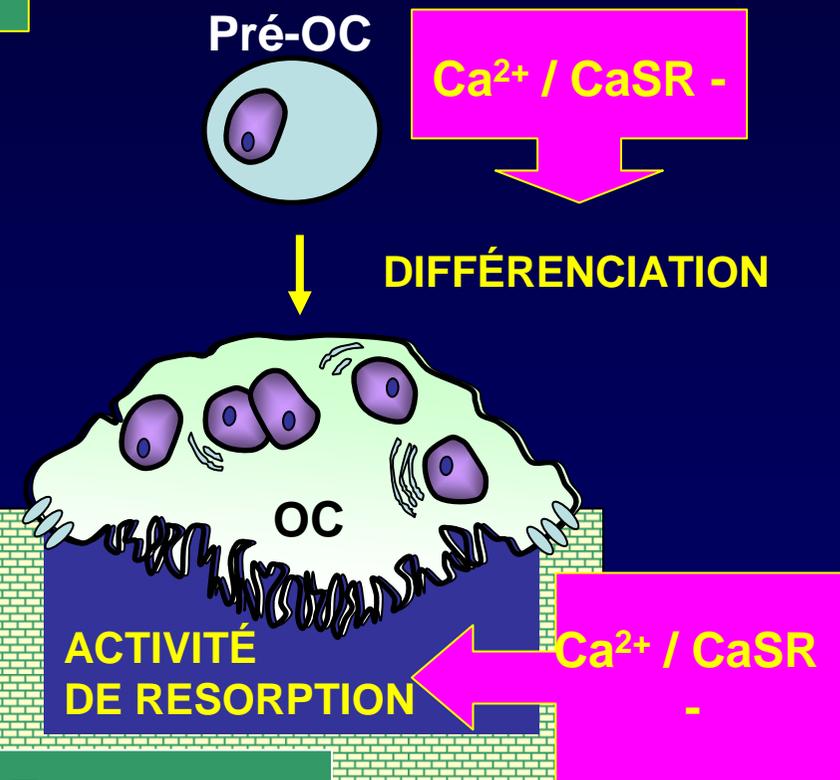
CaSR et cellules osseuses

CaSR et cellules osseuses

Formation osseuse



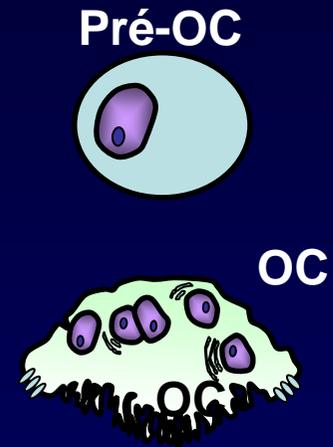
Résorption osseuse



Effets antirésorptif et ostéoformateur du Ranélate de Strontium (PROTELOS®).

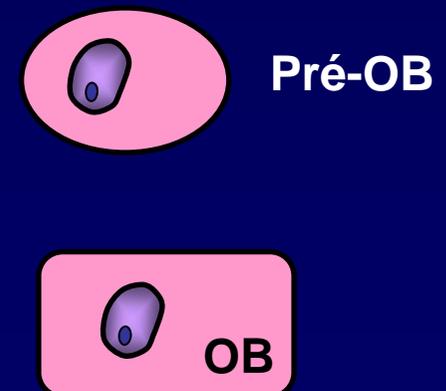
Résorption osseuse

- Inhibe la différenciation ostéoclastique
- Inhibe la résorption osseuse
- Stimule l'apoptose des ostéoclastes



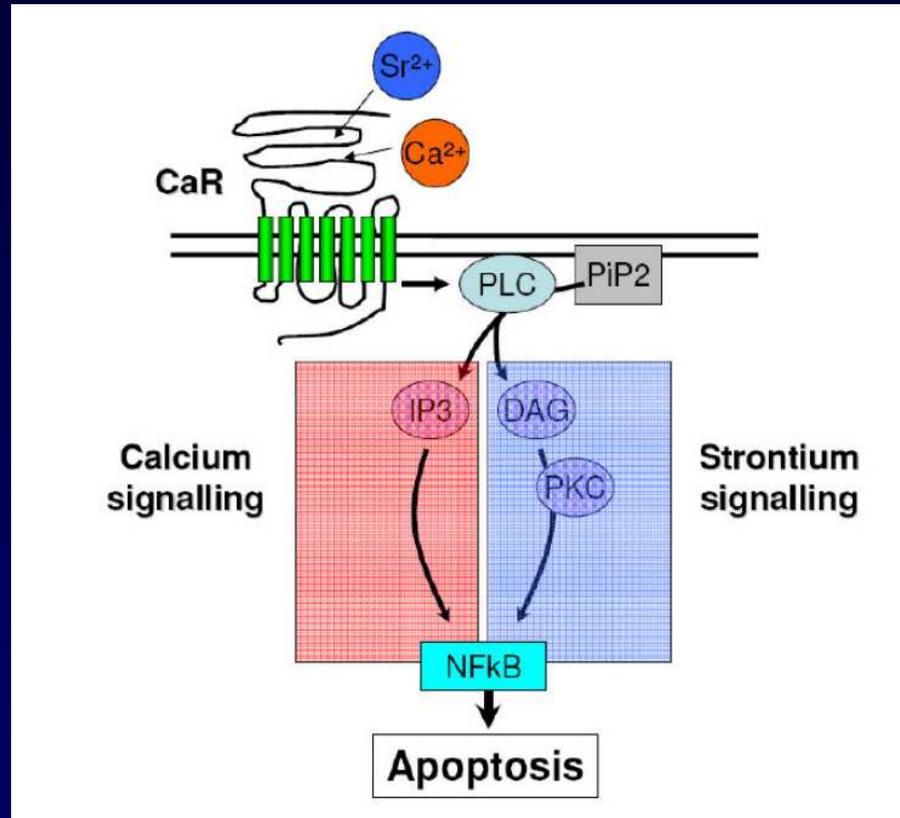
Formation osseuse

- Stimule la prolifération des précurseurs ostéoblastiques
- Stimule la différenciation ostéoblastique



Strontium exerce ses effets en présence du calcium

- effet cumulatif sur l'apoptose des ostéoclastes



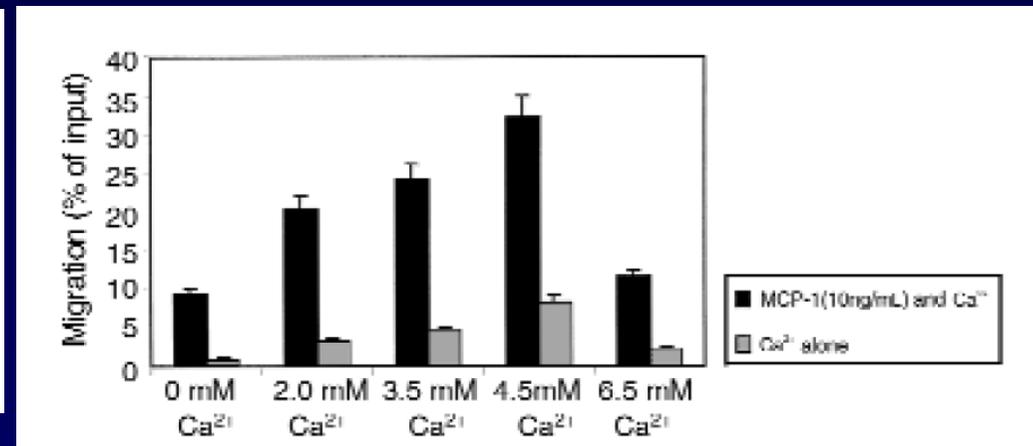
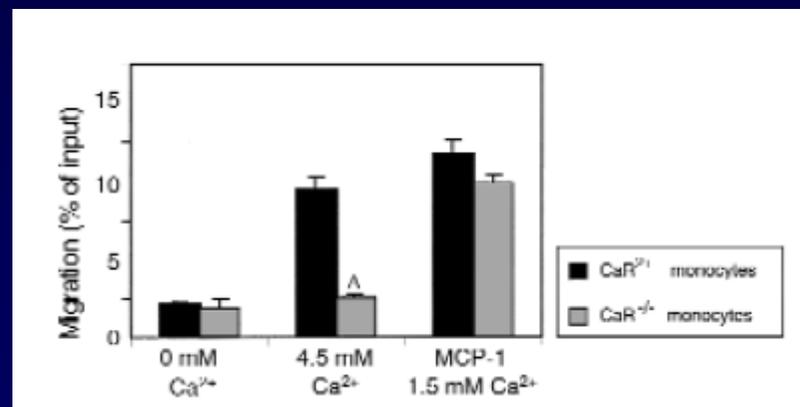
Les effets du Sr^{2+} renforceraient ceux exercés par le Ca^{2+} au sein du tissu osseux.

CaSR et migration cellulaire

CaSR et migration cellulaire

Extracellular calcium elicits a chemokinetic response from monocytes in vitro and in vivo

Ivona T. Olszak,¹ Mark C. Poznansky,¹ Richard H. Evans,¹ Douglas Olson,¹ Claudine Kos,² Martin R. Pollak,² Edward M. Brown,³ and David T. Scadden¹



Stimulée par:

- NPS R-467

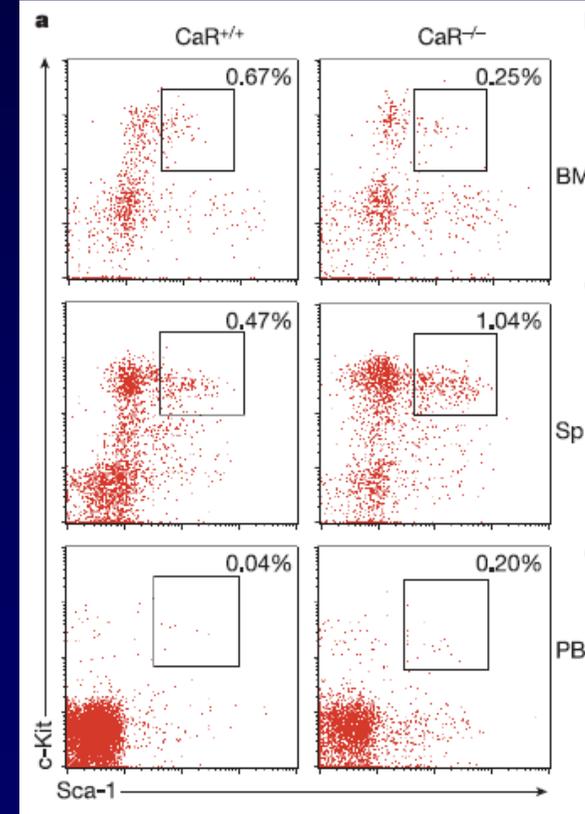
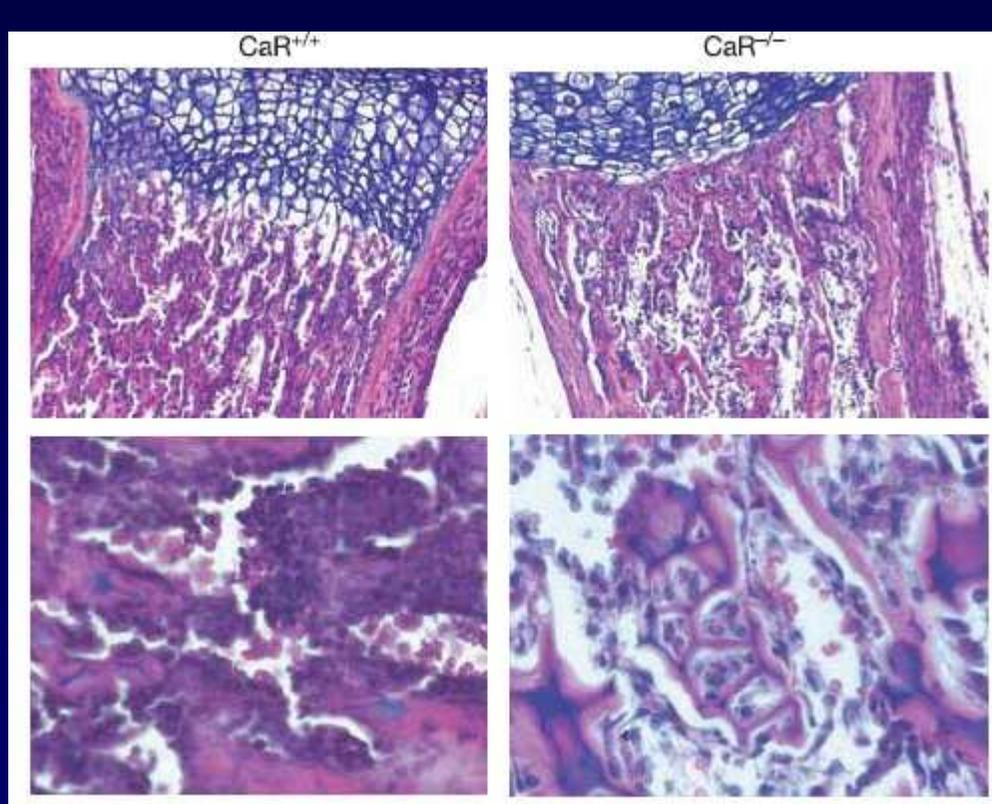
Inhibée par:

- PTX

CaSR et migration cellulaire

Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium-sensing receptor

Gregor B. Adams^{1,3}, Karissa T. Chabner^{1,3}, Ian R. Alley^{1,3}, Douglas P. Olson¹, Zbigniew M. Szczepiorkowski^{1,2,†}, Mark C. Poznansky¹, Claudine H. Kos⁴, Martin R. Pollak⁴, Edward M. Brown⁵ & David T. Scadden^{1,3}

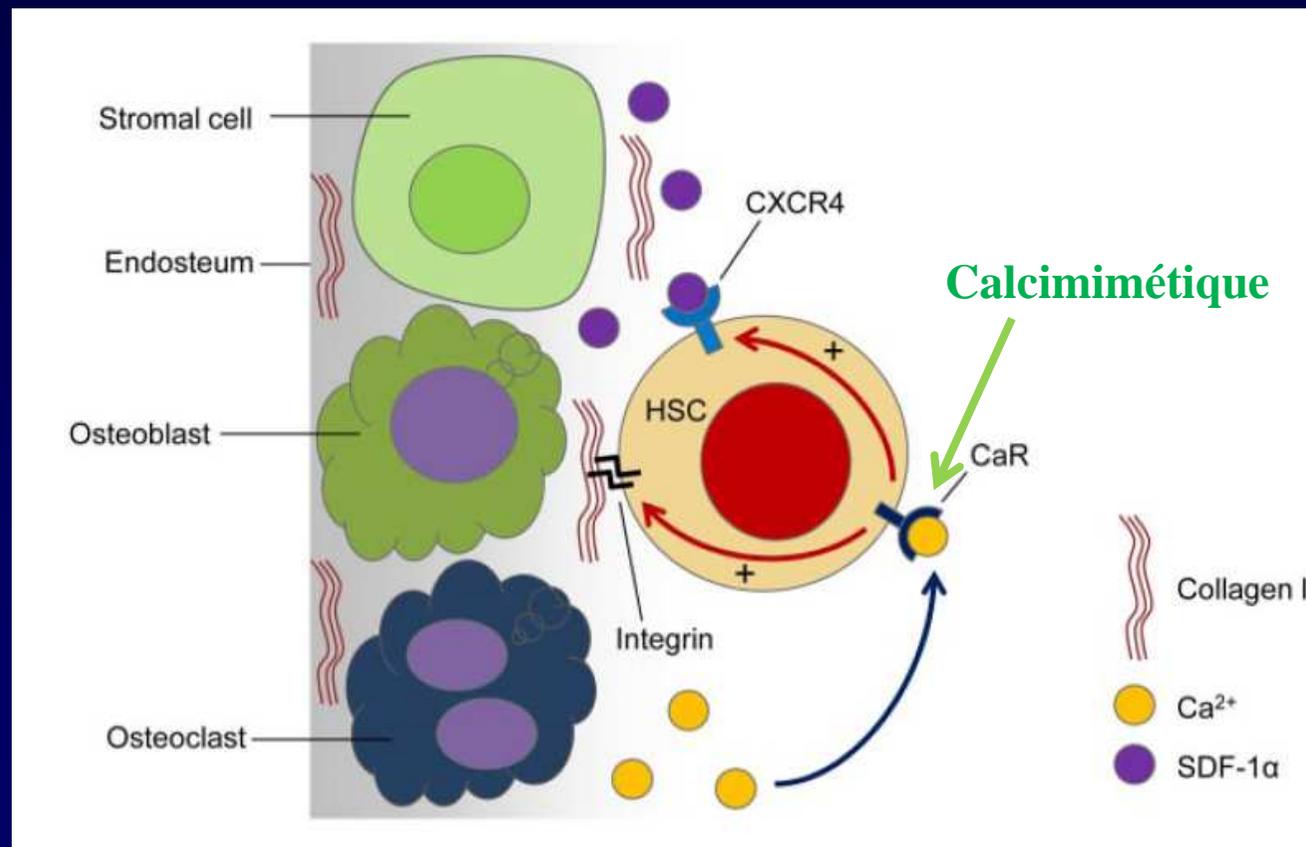


Adams G et al. *Nature*, 439: 599-603 (2006)

Pharmacologic modulation of the calcium-sensing receptor enhances hematopoietic stem cell lodgment in the adult bone marrow

Ben S. Lam,¹ Cynthia Cunningham,¹ and Gregor B. Adams¹

(*Blood*. 2011;117(4):1167-1175)

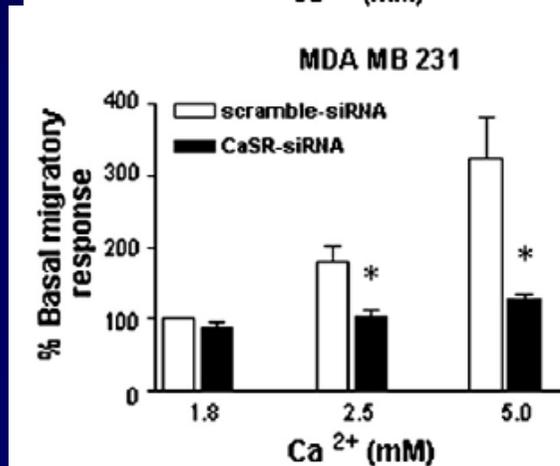
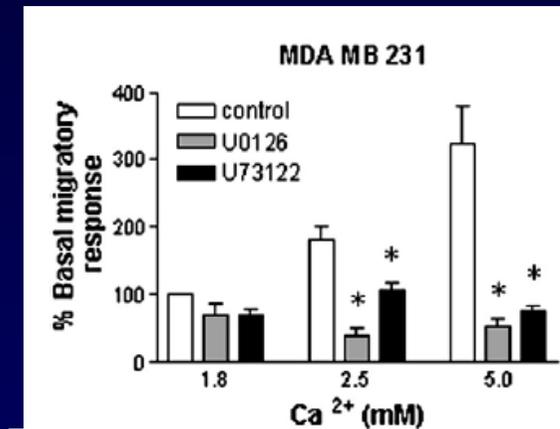
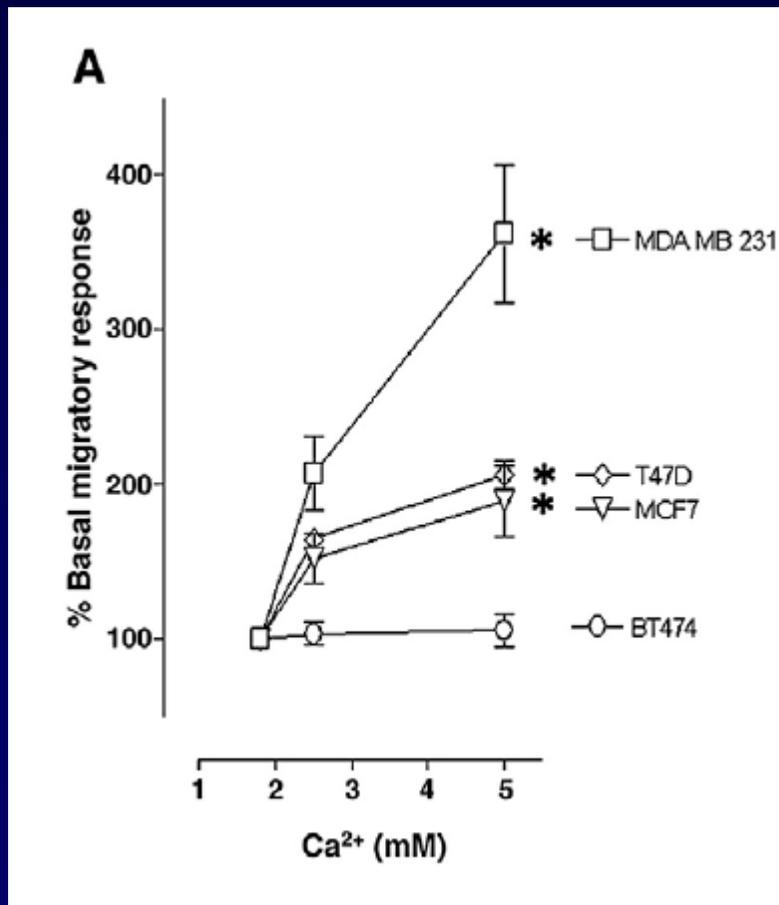


Research Article

Extracellular calcium promotes the migration of breast cancer cells through the activation of the calcium sensing receptor

Zuzana Saidak*, Cedric Boudot, Rachida Abdoune, Laurent Petit, Michel Brazier, Romuald Mentaverri, Said Kamel

INSERM ERI-12 EA 4292, University of Picardie Jules Verne, 1 Rue des Louvels, Amiens 80037, France



CONCLUSION

- ❑ **CaSR: expression ubiquitaire**
variété des réponses biologiques
= implications physiopathologiques +++
- ❑ **Thérapeutique en développement**