

Paratiroid Hormon İlişkili Protein

Fahrünisa CENGİZ*

Geliş Tarihi: 20.04.2000

Özet: Son zamanlarda, paratiroid hormon-ilişkili protein (PTHrP), çeşitli türlerde kötü huylu tümörlerin humoral hiperkalsemisinin en önemli nedenlerinden biri olarak teşhis edilmiştir. Bununla birlikte, bu hormonun memeli ve kuşların fizyoloji ve patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu, birçok endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları olduğu bildirilmektedir. PTHrP, paratiroid hormon ile aynı reseptörleri paylaşır. Bu reseptörler bir çok dokuda belirlenmiştir.

PTHrP şu yönüyle paratiroid hormona benzemez; paratiroid hormon (parathormon, PTH) paratiroid bezlerin ürünüdür. PTHrP ise meme bezlerini de kapsayan bir çok dokuda geniş dağılıma sahiptir. Paratiroid hormon ilişkili protein hem fetal hem de ergin, hemen hemen tüm dokuların ürünüdür ve parakrine / otokrine tarzda çeşitli fizyolojik işlevleri vardır. PTHrP önemli bir fetal büyüme faktörüdür, embriyonik ve ergin dokuların büyüme ve gelişiminde, kemik ve böbreklerde, hücrel farklılaşmada, düz kasların gevşemesinde, laktasyonda kalsiyum ve magnezyum taşınmasında önemli rolü olduğu bildirilmiştir.

Parathyroid Hormone-Related Protein

Summary: Recently, parathyroid hormone-related protein (PTHrP) was identified as one of the major causes of humoral hypercalcemia of malignancy in several species. However, this hormone has an important role in the physiology and pathophysiology of mammals and birds. Many endocrine, paracrine and autocrine functions are attributed to PTHrP. PTHrP shares the same receptor with parathormone. This receptor was isolated in many tissues.

Unlike parathyroid hormone (parathormone, PTH), a product of the parathyroid glands, parathyroid hormone-related protein has a wide distribution in tissues, including the mammary gland. Parathyroid hormone-related protein is a product of almost all normal tissues, both fetal and adult, and plays diverse physiologic roles in a paracrine / autocrine fashion. PTHrP was identified as a substance having an important fetal growth and development of both embryonic and mature tissues, in bone and kidney, in cellular differentiation, in smooth muscle relaxation, lactation and calcium and magnesium transport.

Giriş

Paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP) birçok türde kötü huylu tümörlerin humoral hiperkalsemisinin başlıca nedenlerinden biri olarak belirlenmiştir. Paratiroid hormona (Parathormon, PTH) benzer etkiler göstermesi nedeniyle 1987 yılında teşhis edilen bu peptid PTHrP, paratiroid hormonun sahip olduğu aminoasit dizilişine benzer özelliktedir. İnsanlarda PTHrP geni kompleks yapıdadır ve 139, 141 ve 173 amino

asit kapsayan aynı formu 3 peptidden meydana gelmiştir. Diğer türlerde PTHrP geninin daha basit yapıda ve genellikle tek bir formda olduğu bildirilmesine rağmen bazı türlerde amino asit dizilişleri belirlenmiş ve 111 amino asit tespit edilmiştir^{1,2}.

Bu hormonun memelilerin ve kanatlıların fizyoloji ve patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Birçok endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonlarda PTHrP'nin rolü olduğu bildirilmektedir. Parathyroid hormon, PTHrP ile aynı reseptörleri paylaşır. Bu reseptör

* Doç. Dr.; U.Ü. Vet. Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa-TÜRKİYE

birçok dokuda belirlenmiştir¹⁻³. Parathyroid hormon (PTH) ve PTHrP için reseptör G-protein bağlayan reseptörlerin alt familyasının üyesidir. Bu altfamilya kalsitonin, sekretin, vazoaaktif intestinal polipeptidler, glukagon ve ilişkili peptidler, büyüme hormonu salgılatıcı faktör ve hipofiz adenilat siklaz aktive eden peptidleri bağlayan reseptörleri kapsar¹⁻⁶.

PTH ve PTHrP genlerinin yapıları benzerdir ve bu iki genin genelde kalıtsal orijinli olduğu ve atasal genin duplikasyonu yoluyla ortaya çıktığına inanılır. Kötü huylu tümörlerle ilişkili hiperkalsemik hastalarda PTHrP'nin dolaşımdaki seviyelerini ölçmek için immunoradiometrik assay, radioimmunoassay gibi spesifik yöntemler kullanılmaktadır¹.

PTHrP geni kötü huylu tümörlerde bulunmasına rağmen bir çok ergin ve fetal normal dokuda da bulunduğu açıklanmıştır. Kötü huylu tümörlerin hiperkalsemisinde PTHrP klasik "endokrin" hormon gibi bir rol oynamasına rağmen, normal durumlarda parakrin ve otokrin fonksiyonları daha baskındır. Fizyolojik fonksiyonları düz kasların tonusunun düzenlenmesi (damar, bağırsak, uterus, safra kesesi); epithelyal kalsiyum taşınmasının düzenlenmesi (böbrek, plasenta, oviduct, meme bezleri); doku ve organların gelişiminin, başkalaşımının ve proliferasyonunun düzenlenmesi şeklinde sıralanabilir^{5,7,8}. Memeli ve kanatlı türlerinin ergin ve embriyonik dokularında yapılan çalışmalarda PTHrP geninin varlığı belirlenmiş ve gen yapısı analiz edilmiştir. PTHrP'nin memeli ve kanatlılarda intrakrin ve parakrin etkileri görülmekle birlikte, balıklarda dolaşımdaki yüksek seviyelerinin klasik endokrin hormon gibi görev yaptığı düşünülmektedir³⁻¹⁰.

PTHrP, paratiroid hormona benzer özellikler ve fonksiyonlar göstermesine rağmen paratiroid hormona şu yönüyle benzemez. Paratiroid hormon paratiroid bezler tarafından üretilir, PTHrP ise meme bezlerini de kapsayan bir çok dokuda üretilmektedir¹⁻⁶.

Gebelik ve Laktasyonda PTHrP'nin Rolü

Paratiroid hormon-ilişkili proteinin fetal paratiroid bezleri tarafından salındığı ve gebe koyunlarda plasental kalsiyum transferini uyurarak, anneden fütusa Ca geçişini sağladığı bildirilmektedir. PTHrP'nin meme bezlerinde, kolostrum ve sütte varlığı belirlenmiş ve süt yoluyla kalsiyum sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı, yeni doğanlarda kalsiyum metabolizmasında önemli olduğu vurgulanmıştır^{5,6,11}.

Gebelik esnasında meme bezlerinde PTHrP'nin mevcudiyeti düşüktür, doğumu takiben serum prolaktin seviyesinin yükselmesine cevap olarak bezlerde protein miktarları hızla artar. Büyük miktarlarda PTHrP süt içine salınır. Laktasyondaki meme bezlerinde PTHrP'nin lokal bir fonksiyonu olduğu ileri sürülmekte, keçilerde memebezleri yoluyla Ca sekresyonunu uyardığı bildirilmektedir. Laktasyondaki meme bezlerinde üretilen PTHrP'nin kalsiyum sekresyonunu uyardırmakla beraber bölgesel kan akışı üzerinde önemli etkisi olduğu ve bu nedenle laktasyon sırasında meme bezlerinde önemli görevler üstlendiği açıklanmaktadır¹¹.

Laktasyondaki kısraklarda yapılan çalışmalarda, PTHrP düzeyinin laktasyonun ikinci haftasında süte maksimum seviyeye ulaştığı ve laktasyonun sonuna kadar aynı oranda kaldığı bildirilmektedir¹². PTHrP, plasenta yoluyla Ca geçişini uyarır ve ana kanı ile fütüs arasındaki konsantrasyon gradientini korur. Hormon süte büyük miktarlarda bulunmasına rağmen laktasyondaki kesin fonksiyonu tam olarak tespit edilmemiştir. PTHrP'nin sütte magnezyum, fosfat ve kalsiyum sekresyonunu uyardığı ve meme bezlerinin gelişimini hızlandırdığı düşünülmektedir. Süt ineklerinde doğum sonrası parezisin pathogenezisinde PTHrP'nin rolü olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum homeostazisinde önemli bir rolü olduğu bildirilmesine rağmen, PTHrP'nin süt hummasının gelişimindeki rolü tam olarak açıklanmamıştır⁵⁻⁶.

Bilindiği gibi fütüsün büyümesi ve gelişimi için büyük oranda kalsiyuma ihtiyaç vardır, fütüsün artan kalsiyum ihtiyacı annenin kemiklerinden mobilize olan Ca ile ve büyük oranda da bağırsaklardan emilen kalsiyum ile sağlanmaktadır. Bu durumda da PTH ile 1,25 (OH) 2D arasındaki ilişki büyük öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda fetal mineral homeostazisinin korunmasında PTHrP'nin önemli görevleri olduğu bildirilmektedir. PTHrP'nin kemik ve böbreklerde çapraz kalsiyum akışını ve aktif plasental kalsiyum geçirimini düzenlediği ortaya konulmuştur. PTHrP'nin birincil olarak fetal paratiroid bezinden salgılandığı bildirilmesine rağmen plasentadan da salgılandığı görülmüştür. Plasenta yoluyla maternal dolaşıma geçen PTHrP'nin, PTH ile aynı reseptörleri paylaşarak kalsiyum homeostazisinde etkin bir rol oynadığı ileri sürülmektedir¹³. Koyunlarda yapılan denemelerde, PTHrP plasental Ca geçiriminin sürdürülmesinden sorumlu bir hormon olarak vurgulanmıştır. Fareler-

de yapılan çalışmada ise PTHrP'nin fetal Ca seviyeleri üzerine önemli bir etkisi olduğu ve bu hormonun eksikliğinde fetal dolaşımdaki iyonize Ca seviyelerinin önemli derecede düştüğü görülmüştür^{11,14}.

PTHrP'nin özellikle fötüs organlarının oluşumunda ve doku farklılaşmasında etkileri olduğu bildirilmektedir. PTHrP'nin deri, plasenta ve laktasyon sırasında meme bezlerinde sentezlendiği bilinmesine rağmen bu hücrelerde sentezlenmesi ve salınmasının düzenlenmesi hakkında bilinenler çok azdır. Laktasyondaki memelerin gelişiminde önemli bir faktör olan epidermal büyüme faktörünün PTHrP'nin üretimini uyardığı bildirilmiştir¹⁵.

PTHrP bir çok memeli sütünde tespit edilmiştir. Sığır, koyun ve insan sütlerinde sırasıyla 59.2, 74.1, 36.6 mikrogram/l olarak saptanmıştır. PTHrP memeli sütünde moleküler ağırlıkları farklı iki formda bulunmuştur. PTHrP (1-108)'in moleküler ağırlığı 17.5 kDa, PTHrP (1-141)'in ise 21,5 kDa olarak saptanmıştır. İneklere laktasyon süresince yapılan çalışmada sütle PTHrP ile Ca arasında önemli bir ilişki bulunmuş ve Friesian ve Jersey ineklerde bu bileşenlerin farklı olduğu görülmüştür. PTHrP miktarı ile total süt kalsiyumu arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Jerseylerde PTHrP düzeyi (52.6 mikrogram/l), Friesianlardan (41.8 mikrogram/l) önemli derecede yüksek bulunmuştur ($P<0.01$). Kalsiyum değerlerinin Jerseylerde 30.5 mmol/l, Friesianlarda ise 26.7 mmol/l olduğu saptanmış ve aradaki farkın önemli olduğu bildirilmiştir ($P<0.01$). Meme bezleri tarafından üretilen PTHrP'nin kandan süte Ca geçişinde etkin bir rol oynadığı kabul edilmiştir. Bu durumda, Jersey'lerin süt hummasına predizpoze bir hale geleceği ve PTHrP'nin süt hummasının oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir¹⁶.

Laktasyondaki ratlarda yapılan çalışmada PTHrP'nin meme epitel hücrelerinde cAMP (siklik Adenozin Monofosfat) yapımını uyardığı ve meme dokusu üzerinde otokrin ve parakrin bir fonksiyonu olduğu bildirilmiştir¹⁷. Ratlarda yapılan diğer bir çalışmada ise süt de PTHrP değeri laktasyonun 19. ve 21. günleri arasında maksimum düzeyde bulunmuş 4 ile 24 saat yavrular annelerinden ayrıldıkları zaman sütledeki PTHrP seviyesinin azaldığı görülmüştür. Süte geçen PTHrP'nin üretim ve sekresyonunun emme durumuyla ilişkili ve laktasyonun gelişimi ile değişebildiği vurgulanmıştır¹⁸.

Paratiroid hormon ilişkili proteinin plasma ve sütledeki seviyeleri gebeliğin çeşitli dönemlerinde ve laktasyondaki 3 ile 16 yaşlı 39 Brown-Swiss ve Red Holstays x Simental süt ineklerinde tespit edilmiştir. İneklere 18 tanesi iki gruba ayrılmış birinci ve ikinci gebelikte olanlar düşük parity (LPn=8), üçüncü ve daha fazla gebelikte yüksek parity (HPn=10) olarak gruplandırılmıştır. Buzağılamadan 5-15 gün önce ineklerden kan örnekleri, buzağılamadan sonra da kan ve süt örnekleri alınmıştır. Serum total ve iyonize Ca, süt Ca'yu tespit edilmiştir. Geçici olarak doğum sonrası total serum Ca'yu ve iyonize Ca miktarlarında azalma görülmüş, süt Ca'yu değişmemiştir. Plasma PTHrP yoğunluğu ineklerde 0.45-1.82 pmol/l değişim sınırlarında bulunmuştur. Kolostrum ve sütle ise PTHrP değerleri düşük pariteli ineklerde 3.25-4.69 nmol/l, yüksek paritelilerde ise 2.74-5.95 nmol/l olarak tespit edilmiştir. Süt PTHrP değerleri, HP ineklerde süt Ca yoğunluğu ile pozitif ilişkili olarak; LP ineklerde ise negatif ilişkili olarak bulunmuştur¹⁹.

Mide-Bağırsak Kanalı PTHrP'nin Rolü

PTHrP, kötü (habis) huylu tümörlerin humoral hiperkalsemisinden sorumlu bir faktör olarak belirlenmiş olmasına rağmen, hiperkalsemik olmayan gastrointestinal habis tümörlerde de varlığı bildirilmiştir. PTHrP ve onun reseptörü mRNA'nın varlığı yeni doğanların ve yetişkinlerin çeşitli dokularında da gösterilmiştir. PTHrP'nin fetal mide epitelyumunda başkalaşımı ve büyümeyi sağladığı ve parakrine / otokrine şekilde mide-bağırsakta kontraktıl aktiviteyi düzenleyen önemli bir gastrointestinal peptid olduğu düşünülmektedir. Eksojen olarak verilen PTHrP, mide-bağırsak liflerinde PTH/ PTHrP reseptörleri yoluyla gevşetici bir etki göstermektedir. Anormal kontraksiyonlara neden olan stresin, steroidler yoluyla PTHrP'nin baskılanmasıyla yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir²⁰.

Koyunlarda yapılan çalışmada PTH ve PTHrP'nin rumen ve retikulum kaslarında gevşetici bir etki gösterdiği ve her iki hormonun da retikulorumen hareketleri üzerinde duraksatıcı bir etki yaptığı bildirilmiştir. PTHrP'nin ruminal kan akışı üzerinde etkisi incelendiğinde önce geçici bir artış görülmüş ve sonra önemli derecede bir azalma olduğu açıklanmıştır. Retikulorumenal düz kaslarda PTH ve PTHrP reseptörlerinin uyarılması bu dokuların hareketlerini azalttığı ve süt inek-

lerinde görülen süt hummasına benzer bir etki oluşturduğu gözlenmiştir²¹.

Böbreklerde PTHrP'nin Rolü

PTH ve PTHrP'nin, PTH/PTHrP reseptörleri yoluyla böbreklerde benzer biyolojik etkiler gösterdiği bildirilmektedir. PTHrP'nin fizyolojik rolü hakkında bilinenler fazla değildir, genellikle otokrin ve parakrin tarzda etkili olduğu vurgulanmaktadır. Böbrek glomeruluslarında hem PTH/PTHrP reseptörlerinin, hem de PTHrP'nin bulunduğu açıklanmıştır. Böbrek glomeruluslarında PTH ve PTHrP'nin glomerular filtrasyon oranı ve renal kan akışı üzerine doğrudan etkili olduğu gösterilmiştir. PTHrP'nin böbreklerde önemli derecede etkili olduğu, glomerular kapillarlarda bazal lamina ve endotelyum arasında bulunan mesangial hücrelerde proliferatif bir etki gösterdiği bildirilmektedir. PTHrP'nin böbrek tubullerinde PTH'a benzer şekilde etki gösterdiği, tubular Ca geri emilimini arttırdığı ve tubular fosfat geri emilimini azalttığı görülmüştür^{13,22-24}.

Kemiklerde PTHrP'nin Rolü

Kemik metabolizması üzerine PTHrP'nin hem endokrin, hem de autocrine ve parakrin tarzda etkileri olduğu bildirilmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda embriyonik iskeletin gelişiminde ve fetal kemik metabolizmasının düzenlenmesinde PTHrP'nin gerekli olduğu ifade edilmektedir. PTHrP'nin, parathormona benzer şekilde hem kemiklerden kalsiyum ayrılmasını hem de kemik şekillenmesini uyardığı vurgulanmaktadır. Özellikle gebelik sırasında annenin kemiklerinden Ca mobilizasyonunu uyararak, fütusun artan Ca ihtiyacını sağlaması ruminantlarda yapılan çalışmalarda da ortaya konmuştur. Bu şekilde fütusun kıkırdak ve kemik sisteminin oluşumunda önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir^{13,23,25,26}.

Gebe kadınlarda yapılan çalışmada serum PTH seviyeleri gebe olmayan kadınlardan daha düşük, bununla beraber PTHrP seviyeleri benzer bulunmuştur. Gebelik sırasında, PTHrP'nin plasentadan Ca geçişinde etkin bir rol oynadığı ve bu şekilde iskeletin normal gelişimini sağladığı ifade edilmektedir²⁷. Farelerde yapılan denemelerde PTHrP'nin eksikliğinde, fütusta dolaşımdaki iyonize Ca seviyesinin önemli derecede düşük olduğu görülmüştür^{14, 25}.

Paratiroid Hormon İlişkili Protein'in Diğer Etkileri

PTHrP'nin özellikle fetal organogenesis ve doku farklılaşmasında etkili olduğu bildirilmektedir. PTHrP deri, plasenta, ve laktasyon sırasında meme bezlerinden sentezlendiği bilinmesine rağmen tümoral olmayan hücrelerden salınan ve sentezlenen PTHrP'nin düzenlenmesi hakkında bilinenler çok fazla değildir. Ratların meme epitelyal hücrelerinde yapılan çalışmalarda, laktasyonda meme bezlerinin gelişiminde önemli bir faktör olduğu ve epidermal büyüme faktörü yoluyla PTHrP'nin yapımının düzenlendiği görülmüştür. Epidermal büyüme faktörünün (EGF) zamana ve konsantrasyona bağlı bir şekilde immunoreaktif ve biyoaktif PTHrP'nin üretimini uyardığı bildirilmektedir. EGF, meme epitelyal hücrelerde PTHrP'nin üretimini artırıcı bir etki yapmaktadır^{15,28}.

Düz kasların aktivitesinin düzenlenmesinde, böbrek, plasenta, ovidukt ve meme bezlerinde Ca taşınmasının düzenlenmesinde, doku ve organlarda gelişme, başkalaşım ve proliferasyonun düzenlenmesinde fizyolojik fonksiyonları vardır⁴. Embriyonik ve ergin dokuların gelişimi ve büyümesinde, hücresele farklılaşmada, düz kasların gevşemesinde, laktasyonda Ca ve Mg taşınmasında, reproduktif aktivitenin sürdürülmesinde etkili olduğu görülmüştür^{8,9,23,26}.

PTHrP bir çok ergin ve fetal dokunun normal ürünü olduğu ve organogenezinin düzenlenmesinde otokrin ve parakrin tarzda etki gösterdiği bildirilmektedir. Koyun meme arterleri içine PTHrP'nin infüzyonu sonucu bezde kan akışının arttığı görülmüştür^{11,29}.

Ergin rat beyinde yapılan çalışmada hipotalamus, hippocampus, cerebral korteks, amygdala, ön hipofiz bezi, thalamus ve beyin bir çok bölgelerinde PTHrP genlerinin varlığı gösterilmiştir. Beynin çeşitli alanlarında PTHrP genlerinin varlığı ve onun reseptörlerinin merkezi sinir sisteminde neurotransmitter olarak görev yaptıkları sürülmektedir³⁰.

Sonuç olarak, PTH'dan farklı bir şekilde, PTHrP hem fetal hem de ergin tüm normal dokuların bir ürünüdür ve parakrine ve otokrine tarzda çeşitli fizyolojik görevleri vardır. Normal dokularda PTHrP genleri çok sayıda faktör tarafından etkilenir. PTHrP habis tümörlerde çok fazla miktarda üretilir ve dolaşıma verilir, PTH ve PTHrP için var olan genel reseptörleri etkiler ve kanserli hastalarda hiperkalsemiye neden olur.

Kaynaklar

1. KAISER, S.M.; GOLTZMAN, D.: Parathyroid hormone-related peptide. *Clin Invest Med.* 16 (5), 395-406 (1993).
2. MARTIN, T.J.; MOSELEY, J.M.; WILLIAMS, E.D.: Parathyroid hormone-related protein: hormone and cytokine. *J. Endocrinol.* 154,23-37 (1997).
3. INGLETON, P.M.; DANKS, J.A.: Distribution and functions of parathyroid hormone-related protein in vertebrate cells. *Int. Rev Cytol.* 166,231-80 (1996).
4. NISSENSON, R.A.; HUANY, Z., BLIND, E.; SHOBACK, D.: Structure and function of the receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone related protein. *Receptor* 3 (3),193-202 (1993).
5. RIOND, J.L.; KOCABAGLI, N.; TOROMANOFF, A.; WANNER, M.: Parathyroid hormone related-protein and calcium homeostasis. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 137 (4),117-23 (1995).
6. BARLET, J.P.; DAVICCO, M.J.: Parathyroid hormone-related peptide. *Reprod. Nutr. Dev.* 30 (6),639-51 (1990).
7. KLEIN, M.; WERYHA, G.; DOUSSET, B.; AUBERT, V.; KAMINSKY, P.; LECLERE, J.: Physiological role of PTHrP. *Ann Endocrinol.* 56 (3), 193-204 (1995).
8. PHILBRICK, W.M.; WYSOLMERSKI, J.J.; GALBRAITH, S.; HOLT, E.; ORLOFF, J.J.: Defining the roles of parathyroid hormone related protein in normal physiology. *Physiol Rev* 76 (1) : 127-73 (1996).
9. MOSELEY, J.M.; GLEESPIE, M. T.: Parathyroid hormone-related protein. *Crit Rev Clin Lab. Sci.* 32 (3), 299-343 (1995).
10. WYSOLMERSKI, J.J.; STEWART, A.F.: The physiology of parathyroid hormone-related protein: An emerging role as a developmental factor. *Annu Rev Physiol.* 60,431-60 (1998).
11. THIEDE, M.A.: Parathyroid hormone-related protein: a regulated calcium-mobilizing product of the mammary gland. *J. Dairy Sci.* 77 (7),1952-63 (1994).
12. CARE, A. D.; ABBAS, S. K.; OUSEY, J.; JOHNSON, L.: The relationship between the concentration of ionised calcium and parathyroid hormone-related protein [(PTHrP (1,34))] in the milk of mares. *Equine Vet J.* 29 (3), 186-9 (1997).
13. HOSKING, D.J.: Calcium homeostasis in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 45 (1), 1-6 (1996).
14. TUCCI, J.; HAMMOND, V.; SENIOR, P.V.; GIBSON, A.; BECK, F.: The role of fetal parathyroid hormone-related protein in transplacental calcium transport. *J. Mol Endocrinol.* 17 (2), 159-64 (1996).
15. FERRARI, S.L.; RIZZOLI, R.; BONJOUR, J.P.: Effects of epidermal growth factor on parathyroid hormone-related protein production by mammary epithelial cells. *J. Bone Miner Res.* 9 (5), 639-44 (1994).
16. LAW, F.M.; MOATE, P.J.; LAEVER, D.D.; DIEFENBACH, J.H.: Parathyroid hormone-related protein in milk and its correlation with bovine milk calcium. *J Endocrinol* 128 (1),21-6 (1991).
17. FERRARI, S.; RIZZOLI, R.; CHAPONNIER, C.; GABBIANI, G.; BONJOUR, J.P.: Parathyroid hormone-related protein increases cAMP production in mammary epithelial cells. *Am J. Physiol.* 264 (3), 471-5 (1993).
18. YAMAMOTO, M.; FISHER, J.E.; THIEDE, M.A.; CAULFIELD, M.P.; ROSENBLATT, M.; DUONG, L.T.: Concentrations of parathyroid hormone-related protein in rat milk change with duration of lactation and interval from previous suckling, but not with milk calcium. *Endocrinology* 130 (2), 741-7 (1992).
19. KOCABAGLI, N.; RIOND, J.L., SPICHIGER, U.E.; WANNER, M.: Parathyroid hormone-related protein and calcium homeostasis during the periparturient period of dairy cows. *Am J. Vet. Res.* 56 (3), 380-5 (1995).
20. ITO, M.; OHTSURU, A.: Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor in the gastrointestinal tract. *Nippon Rinsho.* 54 (4), 1104-8 (1996).
21. CARE, A.D.; ABBAS, S.K.; HARMEYER, J.; BOIVIN, R.: The relaxant effects of parathyroid hormone (1-34) and parathyroid hormone-related protein (1-34) on ovine reticulo-ruminal smooth muscle in vivo. *Exp. Physiol.* 84 (4). 665-75 (1999).
22. BOSH, R.J.; RODRIGUEZ, P.D.; BOVER, J.; RODRIGUEZ, P.M.: Parathyroid hormone-related protein: roles in the glomerulus. *Exp. Nephrol.* 7 (3): 212-6 (1999).
23. LAW, F.; FERRARI, S.; RIZZOLI, R.; BONJOUR, J.P.: Parathyroid hormone-related protein and calcium phosphate metabolism. *Pediatr. Nephrol.* 7 (6), 827- 833 (1993)
24. GUISE, T.A.; MUNDY, G.R.: Physiological and pathological roles of parathyroid hormone-related peptide. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 5 (4). 307-15 (1996).
25. ROUFFET, J.; BARLET, J.P.: Parathyroid hormone related peptide (PTHrP) and bone metabolism. *Arch Physiol. Biochem.* 103 (1),3-13 (1995).
26. IKEDA, K.: Molecular biology of parathyroid hormone-related peptide. *Nippon Rinsho.* 53 (4), 835-43 (1995).

27. SEKI, K.; WADA, S.; NAGATA, N.; NAGATA, I.: Parathyroid hormone-related protein during pregnancy and the perinatal period. *Gynecol Obstet Invest*, 37 (2), 83-86 (1994).
28. WYSOLMERSKI, J.J.; PHILBRICK, W.M.; DUNBAR, M.E.; LANSKE, B.; KRONENBERG, H.; BROADUS, A.E.: Rescue of the parathyroid hormone-related protein knockout mouse demonstrates that parathyroid hormone-related protein is essential for mammary gland development. *Development*, 125 (7), 1285-94 (1998).
29. LANSKE, B.; KRONENBERG, H.M.: Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and parathyroid hormone (PTH) /PTHrP receptor. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 8 (3-4), 297-320 (1998).
30. WEAVER, D.R.; DEEDS, J.D.; LEE, K.; SEYRE, G.V.: Localization of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor mRNAs in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*, 28 (2), 296-310 (1995).