



# El receptor PTH/PTHrP: implicaciones biológicas

P. Ureña

Service de Néphrologie et Dialyse. Clinique de l'Orangerie, Aubervilliers. France.

## RESUMEN

Desde su descubrimiento en el año 1923, la hormona paratiroidea (PTH) era la única capaz de estimular la resorción ósea, la reabsorción tubular de calcio, la eliminación renal de fósforo y la síntesis de calcitriol. Sin embargo, en 1987 se identificó el PTHrP (PTH-related peptide), el cual ejerce la mayoría de las funciones biológicas de la PTH a través del mismo receptor. Ese receptor, PTH/PTHrP o PTH-R1, fue clonado en el 1992. Las dos moléculas, PTH y PTHrP se ligan a él con gran afinidad y estimulan un sistema de transducción que implica la activación de diferentes proteínas G, la fosfolipasa C y la adenilciclase. Un tercer miembro de la familia PTH, el TIP-39 (tuberoinfundibular peptide), se liga y activa otro receptor de la PTH, el PTH-R2. También, hay evidencias de la existencia de otros receptores de la PTH (PTH-R3, PTH-R4). Las mutaciones activadoras del PTH-R1 provocan la condrodisplasia metafisaria de tipo Jansen y las mutaciones inactivadoras son responsables de otra condrodisplasia rara, la enfermedad de Blomstrand y de ciertas encondromatosis. La expresión del PTH-R1 aumenta en el riñón y el hueso de ratas deficientes en vitamina D y en respuesta a las endotoxinas, la interleuquina-2, la dexametasona, la T3 y el TGF $\beta$ . Al contrario, la PTH, el PTHrP, la angiotensina-II, el IGF-1, la PGE $_2$ , la vitamina D y la insuficiencia renal crónica la disminuyen. En conclusión, las implicaciones biológicas del clonaje de los receptores de la PTH son innumerables. El hecho que el PTHrP y el PTH-R1 sean ubicuos y el hecho que hay varios fragmentos circulantes del PTHrP y de la PTH, supone la existencia de otros receptores específicos de esos fragmentos y por supuesto que el metabolismo mineral y óseo es mucho más complejo de lo imaginado.

**Palabras clave:** *Hormona paratiroidea. Péptido relacionado a la PTH o PTHrP. Receptor de la hormona paratiroidea. Osteodistrofia renal. Revisión.*

## THE RECEPTOR PTH/PTHrP RECEPTOR. BIOLOGICAL IMPLICATIONS

### SUMMARY

Since its discovery in 1923, the parathyroid hormone (PTH), was thought to be the sole hormone capable of stimulating bone resorption, renal tubular calcium reabsorption, calcitriol synthesis, and urinary excretion of phosphate. However, in 1987, the PTHrP (PTH-related peptide), was demonstrated to share most of the

**Correspondencia:** Dr. Pablo Ureña  
Service de Néphrologie et Dialyse  
Clinique de l'Orangerie  
11 boulevard Anatole France  
93300 Aubervilliers. France  
E-mail: purenat@fr.inter.net

*biological actions of PTH through the activation of the same receptor. This receptor was cloned in 1992 and named PTH/PTHrP receptor or PTH-R1. Both, PTH and PTHrP bind with great affinity to PTH-R1 and stimulate a signal transduction system involving different G-proteins, phospholipase C, and adenylate cyclase. A third member of the PTH family, the TIP-39 (tuberoinfundibular peptide), binds and activates another PTH receptor (PTH-R2). There is evidence for other PTH receptors, a PTH-R3, probably specific for PTHrP in keratinocytes, kidney, placenta and a PTH-R4 specific for C-terminal PTH fragments. Activating mutations in the PTH-R1 gene cause Jansen type metaphyseal chondrodysplasia, whereas inactivating mutations are responsible for Blomstrand type rare chondrodysplasia and enchondromatosis. The renal and bone PTH-R1 expression is upregulated in vitamin D deficient rats and by endotoxin, interleukin-2, dexamethasone, T3, and TGF $\beta$ . On the contrary, PTH, PTHrP, angiotensin-II, IGF-1, PGE $_2$ , vitamin D, and chronic renal failure decrease its expression. In conclusions, the biological implications of the identification and cloning of different PTH receptors are at their beginning. The almost ubiquitous distribution of PTHrP and PTH-R1, the numerous PTHrP and PTH fragments, let us suppose the existence of other PTH-related receptors, and a great complexity of the bone and mineral metabolism.*

**Key words: Parathyroid hormone. Parathyroid hormone-related peptide. Parathyroid Hormone receptor. Renal osteodystrophy. Review.**

## INTRODUCCIÓN

La hormona paratiroidea (PTH) se fija y activa el receptor de tipo 1 (PTH-R1), el cual fue identificado y clonado por el equipo de H. Juppner en Boston en el año 1990<sup>1,2</sup>. Este es el principal receptor que utiliza la PTH para ejercer sus principales acciones biológicas, es decir la estimulación de la resorción ósea y del remodelado óseo, la reabsorción tubular de calcio, la eliminación renal de fósforo y la síntesis de calcitriol<sup>3</sup>. La fisiología simplista de esos años comenzó a complicarse a partir del año 1987 cuando un grupo de investigadores de la Universidad de Yale identificó el PTHrP, una proteína semejante a la PTH, responsable de los episodios hipercalcémicos observados en ciertos enfermos cancerosos<sup>4,5</sup>. El efecto hipercalcémico es debido a que el PTHrP también se fija y activa el mismo PTH-R1<sup>6</sup>. Además, recientemente se ha sugerido que el PTHrP es mucho más importante que la PTH en el desarrollo óseo embrionario<sup>7</sup>.

Un tercer miembro de la familia de la PTH y del PTHrP ha sido identificado recientemente, el TIP-39 (tuberoinfundibular peptide), el cual activa otro receptor de la PTH, el PTH-R2<sup>8,9</sup>. La expresión de este último predomina en el páncreas y en el hipotálamo. Las funciones fisiológicas del TIP-39 todavía son desconocidas, pero se le atribuye una función de inhibidor natural de la PTH puesto que se fija al PTH-R1 sin activarlo. Hay evidencias en favor de la existencia de otros receptores de la PTH, un tipo tres

(PTH-R3), probablemente específico del PTHrP en los queratinocitos, en el riñón y en la placenta<sup>7</sup>, y un tipo cuatro (PTH-R4) específico para los fragmentos C terminales de la PTH<sup>10</sup>.

El PTH-R1 ha sido el más estudiado de los tres receptores hasta ahora identificados. Se trata de una molécula de la familia de los receptores ligados a las proteínas G, los cuales tienen como características estructurales principales, siete regiones en forma de hélice, las cuales atraviesan la membrana celular, una región extracelular donde vienen a fijarse los agonistas y una región intracelular que sirve para transmitir el mensaje por medio de las proteínas G. Las dos moléculas, PTH y PTHrP se ligan con gran afinidad al PTH-R1 y estimulan un sistema de transducción que implica la activación de diferentes proteínas G, la fosfolipasa C y la adenilciclase<sup>2,11</sup>. El ARN mensajero y la proteína del PTH-R1 son casi ubicuos, pero su expresión principal se encuentra en el riñón, el hígado, el hueso, el pulmón, los testículos y la piel<sup>12,13</sup>. En el riñón, el ARN mensajero se localiza en la corteza y en la zona externa de la médula externa, no observándose expresión en la médula interna. En las zonas positivas, las células con PTH-R1 son los podocitos glomerulares, las células del túbulo contorneado proximal y las del túbulo contorneado distal<sup>14</sup>. En el hueso, los estudios de hibridación *in situ*, han mostrado que el PTH-R1 está únicamente presente en los condrocitos pre-hipertróficos del cartílago de crecimiento. La PTH como el

## ENFERMEDAD DE JANSEN

### Manifestaciones clínicas

Enanismo  
Deformaciones esqueléticas  
Osteoporosis

### Manifestaciones biológicas

Hiperparatiroidismo  
Hipercalcemia  
Hipercalciuria  
Hipofosfatemia  
con la PTH baja o indetectable

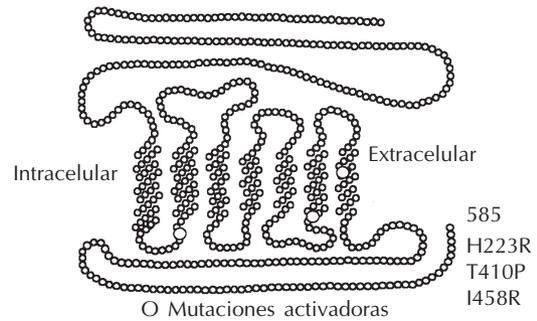
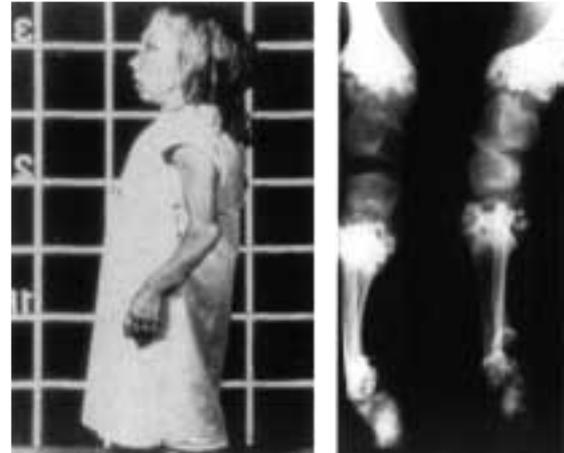


Fig. 1.—Enfermedad de Jansen.

PTHrP regulan en ese sitio la diferenciación y la apoptosis celular y el desarrollo normal del hueso endocondral en compañía de otras proteínas como el Ihh (indian hedgehog)<sup>15-18</sup>.

### ENFERMEDADES DETERMINADAS GENÉTICAMENTE

Varias mutaciones en el PTH-R1 han permitido aclarar el origen de ciertas enfermedades genéticas<sup>19</sup>. Las mutaciones activadoras del PTH-R1 provocan la condrodisplasia metafisaria de tipo Jansen (fig. 1)<sup>20</sup> y las mutaciones inactivadoras son responsables de otra condrodisplasia rara, la enfermedad de Blomstrand (fig. 2)<sup>21</sup> y de ciertas encondromatosis<sup>22</sup>.

La condrodisplasia metafisaria de Jansen es un enanismo con deformaciones esqueléticas y osteoporosis. Biológicamente, los enfermos presentan signos de hiperparatiroidismo con hipercalcemia, hipofosforemia, hipercalciuria y paradójicamente

una concentración de PTH casi indetectable en el suero. Las mutaciones ocurren generalmente en las regiones trans-membranales y activan constitutivamente y continuamente el PTH-R1. Esta activación constante se manifiesta en un retardo de maduración de los condrocitos pre-hipertróficos, una falta de apoptosis y la persistencia de células inmaduras dentro del hueso ya formado o mineralizado, dando así lugar a las deformaciones óseas y a la corta estatura. El mismo escenario se reproduce en los animales donde se superexpresa el PTHrP específicamente en los condrocitos, gracias al promotor del gen del colágeno de tipo II, y cuando se introduce el PTH-R1 mutado de la enfermedad de Jansen el cual está constantemente activado. En los dos casos se retarda la diferenciación de los condrocitos y la mineralización ósea, se suspende el fenómeno de apoptosis y se observan islotes de condrocitos inmaduros dentro del hueso mineralizado<sup>20,23</sup>.

Al contrario, en la enfermedad de Blomstrand y en la encondromatosis, las mutaciones ocurren en

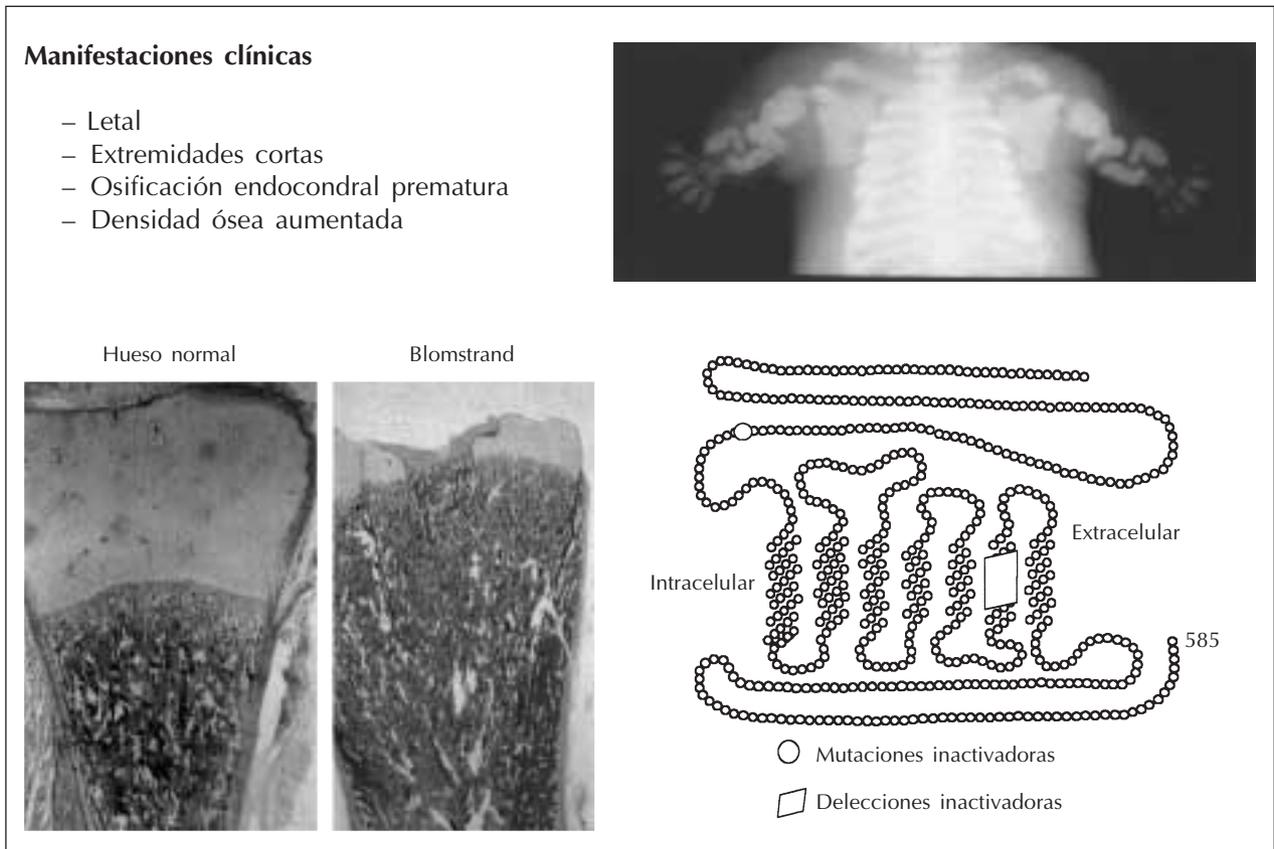


Fig. 2.—Enfermedad de Blomstrand.

el sexto dominio trans-membrana o en el sector extracelular e inactivan completamente el PTH-R1<sup>19,24</sup>. Los fetos mueren *in útero*, osificados. De hecho, esas mutaciones aceleran el proceso de maduración de los condrocitos pre-hipertrofos y el proceso de osificación endocondral. Los modelos animales han confirmado también esos cuadros clínicos. Así los ratones knock-out para los genes del PTH-R1 o de la proteína PTH-rP muestran el mismo fenotipo óseo que los enfermos con la condrodisplasia de Blomstrand. Lo que significa que en ausencia de PTHrP o del PTH-R1 los condrocitos no pueden proliferar normalmente e impiden el crecimiento normal óseo longitudinal. Los condrocitos se diferencian más rápido, comienzan a producir los componentes de la matriz extracelular precozmente, facilitan la mineralización ósea, y mueren de apoptosis prematura.

Además, es posible que algunos polimorfismos en el gen PTH-R1 puedan determinar la sensibilidad del riñón y del hueso a la acción catabólica o anabólica de la PTH<sup>25,26</sup>.

## ENFERMEDADES ADQUIRIDAS

Varias situaciones clínicas se asocian con una alteración funcional del PTH-R1, alteración que puede ser secundaria a la disminución de la expresión del ARNm/proteína o a un defecto en las vías de transducción de la señal intracelular. Así, la expresión del ARNm del PTH-R1 y de su proteína es regulada, por lo menos en los principales órganos sensibles a la acción de la PTH, por numerosos factores.

Por un lado, las endotoxinas, la interleuquina-2, la dexametasona, la T3, el FGF-2 (fibroblast growth factor-2) y el TGF $\beta$  (transforming growth factor-beta) estimulan positivamente la expresión del PTH-R1<sup>27,28</sup>. El hecho que la dexametasona lo regule de manera positiva en las células óseas es uno de los mecanismos por los cuales el tratamiento con esteroides de enfermedades inmunológicas y de trasplantes de órganos se complica con pérdida ósea. Igualmente, en los animales con déficit en vitamina D y sin insuficiencia renal, es común encontrar un PTH-R1 aumentado en el hueso y en el riñón<sup>29</sup>.

Por otro lado, la PTH, el PTHrP, la angiotensina-II, el IGF-1 (insulin growth factor-1), la PGE<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>), la vitamina D, la insuficiencia renal aguda y crónica disminuyen la expresión del PTH-R1. En la insuficiencia renal aguda (IRA), Soifer y cols., demostraron que el PTH-R1 disminuye en las células del túbulo contorneado proximal algunas horas después de una isquemia provocada, probablemente como consecuencia de un aumento en la producción de PTHrP. Lo cual hace pensar que el sistema PTH/PTHrP y su receptor podrían estar implicados en el proceso de reparación o agravación de la IRA<sup>30</sup>. El mismo sistema, actuando de manera paracrina o autocrina, y donde un exceso de producción de PTHrP provoca una disminución del PTH-R1 en las células vasculares, ha sido implicado en la fisiopatología de la hipertensión en las ratas SHR (spontaneously hypertensive rats)<sup>31</sup>.

De manera similar, en caso de insuficiencia renal crónica, el PTH-R1 disminuye progresivamente en el riñón paralelamente con la disminución de la filtración glomerular<sup>32,33</sup>. En el hueso, la disminución del PTH-R1 se asocia con una reducción de la altura de la zona ocupada por los condrocitos pre-hipertróficos, como lo han demostrado los estudios de hibridación *in situ*<sup>34</sup>. Estas alteraciones son en parte responsables de la resistencia del hueso a la acción hipercalcémica de la PTH y del retardo de crecimiento longitudinal en los niños urémicos<sup>32-35</sup>.

El nivel de expresión del PTH-R1 juega también un papel importante en la instauración de la enfermedad ósea adinámica (ABD) observada en ciertos enfermos urémicos. En un trabajo reciente, Picton y cols., demuestran, en un grupo de 13 enfermos dializados, una disminución de más de 70% de la expresión del PTH-R1 en las células óseas. Esta disminución se observa en todos los tipos de osteopatías urémicas, pero es mucho más importante en el hueso de los enfermos con una ABD<sup>36</sup>.

En cuanto a los receptores de los fragmentos C-terminales de la PTH, el equipo canadiense de d'Amour mostró recientemente que en los animales tiroparatiroidectomizados, el efecto hipercalcémico de la PTH (1-84) es bloqueado completamente cuando se administra conjuntamente con una concentración equimolar de PTH (7-84) o con una mezcla de fragmentos C-terminales de la PTH<sup>37</sup>. Igualmente, Bringhurst y cols., demuestran, en un modelo de células osteoblásticas de animales knock-out para el gen del PTH-R1, que la fijación del fragmento (19-84) de la PTH no puede desplazarse con cantidades crecientes del fragmento activo (1-34) de la PTH, lo que sugiere la existencia de un receptor específico de ese fragmento C-terminal de la PTH en las células óseas<sup>10</sup>.

---

### Tabla I. Implicaciones biológicas del receptor PTH-R1

---

Mutaciones genéticas activadoras del PTH-R1.  
— Condrosplasia de Jansen.

Mutaciones genéticas inactivadoras del PTH-R1.  
— Condrosplasia de Blomstrand.  
— Encondromatosis (Enfermedad de Ollier y Maffucci).

Polimorfismos genéticos determinando la sensibilidad renal y ósea a la PTH.

Alteración en la regulación del PTH-R1.  
— Corticoesteroides.  
— Insuficiencia renal crónica.  
— Insuficiencia renal aguda.  
— Enfermedad ósea adinámica.  
— Hipertensión arterial espontánea en ratas (SHR).

Acción de la PTH, el PTHrP o el TIP-39 sobre otros receptores de la PTH.  
— Receptor específico de los fragmentos C-terminales de la PTH.

---

## CONCLUSIÓN

Las implicaciones biológicas de la identificación y el clonaje de los receptores de la familia PTH son innumerables (tabla I). La distribución casi general y ubicua del PTHrP y del PTH-R1 así como de los diferentes fragmentos de esas moléculas, nos invitan a creer en la existencia de otros receptores y que la regulación del sistema mineral y óseo es mucho más compleja de lo que pensábamos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jüppner H, Abou-Samra A, Freeman M, Kong X, Schipani E, Richards J, Kolakowski L, Hock J, Potts J, Kronenberg H, Segre G: A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science* 254: 1024-1026, 1991.
- Abou-Samra A, Jüppner H, Force T, Freeman M, Kong X, Schipani E, Ureña P, Richards J, Bonventre J, Potts J, Kronenberg H, Segre G: Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 2732-2736, 1992.
- Ureña P, Abou-Samra A, Jüppner H, Kong X, Lee K, Bringhurst F, Segre G: Mode d'action de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et du peptide apparenté à la PTH (PTHrP) au niveau des organes cibles. *Annales d'Endocrinologie* 55: 133-141, 1994.
- Strewler G: The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 342: 177-185, 2000.
- Burtis W, Wu T, Bunch C, Wysolmerski J, Insogna K, Weir E, Broadus A, Stewart A: Identification of a novel 17,000-Dal-

- ton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem* 262: 7151-7156, 1987.
6. Orloff J, Wu T, Stewart A: Parathyroid hormone-like proteins: biochemical responses and receptor interactions. *Endocrine Reviews* 10: 476-495, 1989.
  7. Orloff J, Kats Y, Ureña P, Schipani E, Vasavada R, Philbrick W, Behal A, Abou-Samra A, Segre G, Jüppner H: Further evidence for a novel receptor for amino-terminal parathyroid hormone-related protein on keratinocytes and squamous carcinoma cell lines. *Endocrinology* 136: 3016-3023, 1995.
  8. Usdin T, Gruber C, Bonner T: Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. *J Biol Chem* 270: 15455-15458, 1995.
  9. Usdin T: Evidence for a parathyroid hormone-2 receptor selective ligand in the hypothalamus. *Endocrinology* 138: 831-834, 1997.
  10. Divieti P, John M, Jüppner H, Bringhurst F: Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption *in vitro* via actions independent of the type I PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 143: 171-176, 2002.
  11. Jüppner H: Functional properties of the PTH/PTHrP receptor. *Bone* 17: 395-425, 1995.
  12. Ureña P, Kong X, Abou-Samra A, Jüppner H, Kronenberg H, Potts J, Segre G: Parathyroid hormone (PTH) /PTH-related peptide (PTHrP) receptor mRNA are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology* 133: 617-623, 1993.
  13. Ureña P, Lee K, Weaver D, Kong X, Brown D, Bond A, Abou-Samra A, Segre G: PTH/PTHrP receptor mRNA expression as assessed by Northern blot and *in situ* hybridization. *J Bone Miner Res* 7: S118, 1992.
  14. Lee K, Brown D, Ureña P, Ardaillou N, Ardaillou R, Deeds J, Segre G: Localization of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor mRNA in kidney. *Am J Physiol* 270: F186-F191, 1996.
  15. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre G, Kronenberg H, Tabin C: Regulation of rate of cartilage differentiation by indian hedgehog and PTH-related protein. *Science* 273: 613-621, 1996.
  16. Lanske B, Karaplis A, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A, Karperien M, Defize L, Ho C, Mulligan R, Abou-Samra A, Jüppner H, Segre G, Kronenberg H: PTH/PTHrP receptor in early development and indian hedgehog-regulated bone growth. *Science* 273: 663-666, 1996.
  17. Lee K, Deeds J, Bond A, Jüppner H, Abou-Samra A, Segre G: *In situ* localization of PTH/PTHrP receptor mRNA in the bone of fetal and young rats. *Bone* 14: 341-345, 1993.
  18. Lee K, Deeds J, Segre G: Expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor messenger ribonucleic acids during fetal development of rats. *Endocrinology* 136: 453-463, 1995.
  19. Silve C: Récepteur PTH/PTHrP et maladies génétiques. *Médecine/Sciences* 15: 1310-1312, 1999.
  20. Schipani E, Kruse K, Jüppner H: A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science* 268: 98-100, 1995.
  21. Zhang P, Jobert A, Couvineau A, Silve C: A homozygous inactivating mutation in the parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor causing Blomstrand chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3365-3368, 1998.
  22. Hopyan S, Gokgoz N, Poon R, Gensure R, Yu C, Cole W, Bell R, Jüppner H, Andrulis I, Wunder J, Alman B: A mutant PTH/PTHrP type I receptor in enchondromatosis. *Nature Genetics* 30: 306-310, 2002.
  23. Weir E, Philbrick W, Amling M, Neff L, Baron R, Broadus A: Targeted overexpression of parathyroid hormone-related peptide in chondrocytes causes chondrodysplasia and delayed endochondral bone formation. *Proc Natl Acad Sci* 93: 10240-10245, 1996.
  24. Jüppner H, Gardella T, Lee C, Schipani E, Nussbaum S, Kronenberg H, Abou-Samra A, Segre G: Mapping of the ligand binding domain by using mutant PTH/PTHrP receptors. *J Bone Miner Res* 7: S93, 1993.
  25. Heishi M, Tazawa H, Matsuo T, Saruta T, Hanaoka M, Tsukamoto Y: A novel Van91 I polymorphism in the 1<sup>st</sup> intron of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide (PTHrP) receptor gene and its effect on the urinary cAMP response to PTH. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 23: 386-389, 2000.
  26. Minagawa M, Yasuda T, Watanabe T, Minamitani K, Takahashi Y, Goltzman D, White J, Hendy G, Kohno Y: Association between AAAG repeat polymorphism in the P3 promoter of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene and adult height, urinary pyridinoline excretion, and promoter activity. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1791-1796, 2002.
  27. Mannstadt M, Drüeke T: Récepteurs de l'hormone parathyroïdienne: du clonage aux implications physiologiques, physiopathologiques et cliniques. *Néphrologie* 18: 5-10, 1997.
  28. Ureña P, Iida-Klein A, Kong X, Jüppner H, Kronenberg H, Abou-Samra A, Segre G: Regulation of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor mRNA by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 cells and OK cells. *Endocrinology* 134: 451-456, 1994.
  29. Turner G, Coureau C, Risz Rabin M, Escoubet B, Hruby M, Walrant O, Silve C: Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptor messenger ribonucleic acid expression and PTH response in a rat model of secondary hyperparathyroidism associated with vitamin D deficiency. *Endocrinology* 136: 3751-3758, 1995.
  30. Soifer N, Van Why S, Ganz M, Kashgarian M, Siegel N, Stewart A: Expression of parathyroid hormone-related protein in the rat glomerulus and tubule during recovery from renal ischemia. *J Clin Invest* 92: 2850-2857, 1993.
  31. Massfelder T, Taesch N, Fritsch S, Eichinger A, Barthelmebs M, Stewart A, Helwig J: Type 1 parathyroid hormone receptor expression level modulates renal tone and plasma renin activity in spontaneously hypertensive rat. *J Am Soc Nephrol* 13: 639-648, 2002.
  32. Ureña P, Mannstadt M, Hruby M, Ferreira A, Segre G, Drüeke T: Down-regulation of the PTH/PTHrP receptor in uremia. *J Bone Min Metab* 12: S87-S90, 1994.
  33. Ureña P, Kubrusly M, Mannstadt M, Hruby M, TrinhTrangTan M, Silve C, Lacour B, Abou-Samra A, Segre G, Drüeke T: The renal PTH/PTHrP receptor is downregulated in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 45: 605-611, 1994.
  34. Ureña P, Ferreira A, Morieux C, Drüeke T, De Vernejoul M: PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2008-2016, 1996.
  35. Ureña P, Mannstadt M, Hruby M, Ferreira A, Schmitt F, Silve C, Ardaillou R, Lacour B, Abou-Samra A, Segre G, Drüeke T: Parathyroidectomy does not prevent the renal PTH/PTHrP receptor down-regulation in uremic rats. *Kidney Int* 47: 1797-1805, 1995.
  36. Picton M, Moore P, Mawer E, Houghton D, Freemont A, Hutchison A, Gokal R, Hoyland J: Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 58: 1440-1449, 2000.
  37. Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard J, Lepage R, D'Amour P: Synthetic carboxy-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTHrP-related peptide receptor. *Endocrinology* 142: 1386-1392, 2001.