



## EDITORIALES

# *Etiopatogenia del hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: implicaciones de los cambios moleculares en el fracaso terapéutico*

I. Santamaría y J. B. Cannata

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

### IMPORTANCIA DE LOS CAMBIOS MOLECULARES EN EL DESARROLLO DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO REFRACTARIO

En la insuficiencia renal crónica, la hipocalcemia, la deficiencia en vitamina D y la retención de fosfato estimulan no sólo la síntesis y secreción de PTH, sino también la proliferación e hiperplasia de las células paratiroides<sup>1,2</sup>. Sin embargo, se desconocen la mayoría de los procesos implicados en la patogenia y desarrollo de esta lesión. Histopatológicamente, se observa una progresión de hiperplasia difusa a nodular, constando cada nódulo de un único tipo celular con un potencial proliferativo agresivo<sup>3</sup>. Las investigaciones clínicas y fisiopatológicas sugieren que la hiperplasia nodular puede derivar en tumores neoplásicos y que el origen clonal de cada nódulo es independiente<sup>4</sup>. Todo esto parece indicar que en el hiperparatiroidismo secundario las glándulas paratiroides crecen en un principio de forma difusa y policlonal, para luego dar lugar a nódulos de origen monoclonal y proliferación autónoma. De esta forma, la hiperplasia nodular sería una neoplasia paratiroidea nodular<sup>5</sup>, hecho que explicaría que los pacientes con este tipo de lesión sean refractarios a tratamiento médico y necesiten llegar a la cirugía para que el tejido hiperplásico nodular sea extirpado, con objeto de evitar la aparición de recidivas.

Todo lo referido refleja las dificultades del manejo del hiperparatiroidismo secundario del paciente con insuficiencia renal crónica y anima a emprender estudios destinados específicamente a conocer los procesos moleculares que llevan a las glándulas a las situaciones de monoclonalidad y autonomía observadas en hiperparatiroidismos secundarios severos. El punto de partida para este análisis debería tomar como referencia la aparición y desarrollo del hiperparatiroidismo primario, así como los avances sobre crecimiento tumoral, situaciones en las que coexisten fenómenos comunes con el hiperparatiroidismo secundario severo, como son la independencia y autonomía morfológica y funcional, como también los fenómenos de proliferación no controlada. Tomando como referencia la aparición y desarrollo del hiperparatiroidismo primario, así como los conocimientos sobre crecimiento tumoral, habrá que analizar los parámetros comunes con el fin de establecer los cambios a nivel molecular en las células que les llevan a un crecimiento agresivo y a una independencia y autonomía en su función.

### FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides, a través de la secreción de parathormona (PTH), regulan las concentraciones de calcio sérico y el metabolismo óseo<sup>6</sup>. En respuesta, los niveles de calcio sérico regulan la secreción de hormona paratiroidea, la cual, junto con la forma activa de la vitamina D (calcitriol) son las principales reguladoras de la homeostasis del calcio. En el hueso, la parathormona estimula la liberación de calcio y fosfato, mientras que en el riñón estimula la resorción de calcio e inhibe la resorción de

**Correspondencia:** Dr. Jorge Cannata Andía  
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral  
Instituto Reina Sofía de Investigación  
Hospital Central de Asturias  
C/ Julián Clavería, s/n  
33006 Oviedo  
E-mail: metoseo@hca.es

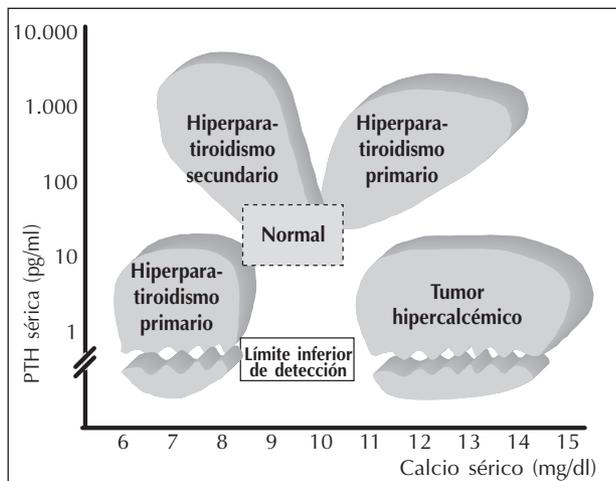


Fig. 1.—Alteraciones de las glándulas paratiroides en función de los niveles de PTH y calcio sérico. El hiperparatiroidismo secundario puede evolucionar a terciario, donde la glándula se vuelve refractaria a los niveles de calcio y vitamina D, pero manteniendo una alta producción de hormona, tal y como ocurre en el hiperparatiroidismo primario. (Modificado de Marx SJ y cols., 2000)

fosfato. Además, la PTH estimula la actividad del enzima 1  $\alpha$ -hidroxilasa, favoreciendo así la síntesis de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, que promueve la absorción intestinal de calcio y fosfato. El resultado de estas acciones PTH-dependientes es el aumento en los niveles de calcio sérico y el descenso en sangre de los niveles de fosfato<sup>1</sup>.

La regulación de la actividad de las glándulas paratiroides se realiza a tres niveles distintos y con la intervención de diferentes factores; fallos a nivel de cualquiera de estos controles serán la causa de las alteraciones más comunes de las glándulas paratiroides, como son el hipoparatiroidismo, donde los niveles de PTH son inusualmente bajos y el hiperparatiroidismo, con niveles de PTH circulante elevados<sup>7</sup>.

Dentro de este último debemos distinguir entre hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por elevados niveles de PTH que coexisten con elevaciones de calcio sérico. Por el contrario, en el hiperparatiroidismo secundario, los niveles de PTH responden a la variación de sus reguladores calcio, fosfato y calcitriol, suponiendo una situación reversible. Por último, el hiperparatiroidismo terciario, definido como un hiperparatiroidismo secundario autónomo e irreversible, se observa en pacientes con un mayor tiempo en diálisis, así como en aquellos con un trasplante renal exitoso en el que, pese a la normalización de casi todas las funciones, las glándulas paratiroides siguen manifestando un cierto

grado de autonomía, debido a la no involución total de las mismas<sup>8,9</sup> (fig. 1).

A esta última situación se llega por un estímulo mantenido de la glándula paratiroides, en el que intervienen sensores y receptores, la mayoría de ellos de reciente descripción y caracterización. La concentración de calcio sérico regula la secreción aguda de PTH por la interacción con un receptor-sensor de calcio ubicado en la superficie de las células paratiroides. Por otra parte, la síntesis de parathormona a medio-largo plazo depende tanto del calcio como del fósforo y la vitamina D, la cual actúa a través de un receptor nuclear específico. En cuanto a la regulación a largo plazo, donde ya aparecen procesos de hipertrofia e hiperplasia de la glándula que llevan a un aumento del tamaño de ésta, los efectores son los mismos, pero hasta el momento, la hiperfosforemia parece ser el más importante. Si bien esta proliferación de células paratiroides es en un principio policlonal, este crecimiento se va haciendo luego monoclonal, característico de las formas severas y autónomas de hiperparatiroidismo. De hecho, más del 70% de las lesiones paratiroides definidas como hiperplasias esporádicas, son de origen monoclonal<sup>10</sup>.

### CAMBIOS MOLECULARES EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza, habitualmente, por altos niveles de hormona paratiroidea en suero, así como por altas concentraciones circulantes de calcio. Este hiperparatiroidismo primario está generalmente causado por un adenoma benigno monoclonal de la glándula paratiroides<sup>11</sup>. Se trata de una alteración endocrina bastante común, especialmente en mujeres, con una prevalencia de alrededor del 2,1% en mujeres postmenopáusicas<sup>12</sup>. Independientemente de su origen, el hiperparatiroidismo primario presenta un incremento de la proliferación de las células paratiroides y una hipersecreción de hormona independiente de calcio. En los procesos de hiperparatiroidismo primario están establecidos los acontecimientos genéticos que llevan a las glándulas a un crecimiento monoclonal en situaciones de hiperplasia<sup>13</sup>. Las mutaciones en el gen MEN1, un gen supresor de tumores, desencadena el cambio hacia crecimiento monoclonal y adenomas<sup>14-17</sup>. La acumulación de estas mutaciones junto con reordenadores en el gen PRAD1, que codifica la ciclina D1, así como en otros genes supresores de tumores, como el gen del retinoblastoma, darán lugar al desarrollo de carcinomas monoclonales en un alto

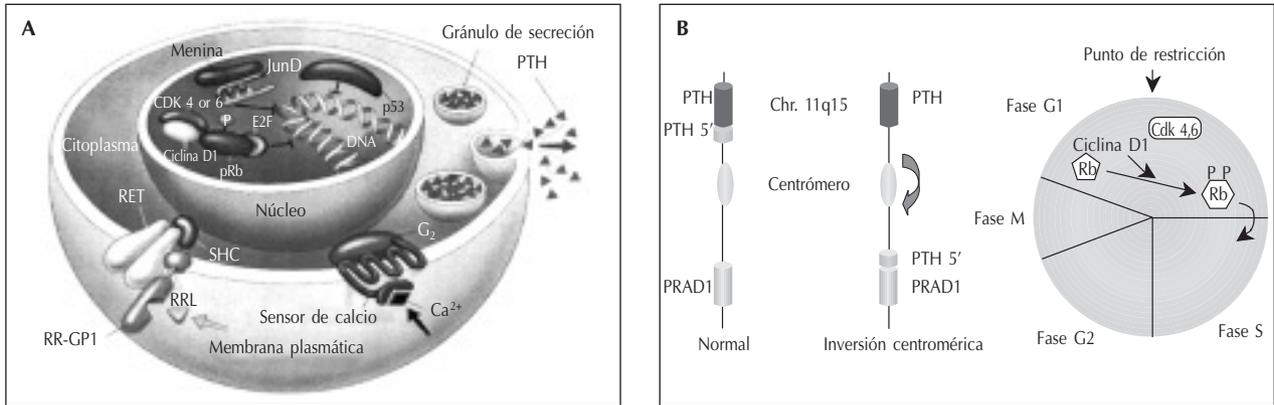


Fig. 2.—A) Proteínas que producen hiperfunción de las glándulas paratiroides cuando sus genes están mutados. (Modificado de Marx SJ y cols., 2000.) y B) Representación de la inversión PRAD1-PTH y papel de la ciclina D1 en la regulación del ciclo celular. (Modificado de Carling, 2001.)

porcentaje de los casos<sup>18-22</sup>. En la figura 2A podemos ver reflejados algunos de los elementos que intervienen en la etiopatogenia del hiperparatiroidismo primario y en su evolución. La proteína menina, codificada por el gen MEN1, es la encargada de unir y dimerizar factores de transcripción de la familia jun; mutaciones en el gen MEN1 desencadenarán un aumento en los niveles transcripcionales al dejar los factores de transcripción jun disponibles para unirse al ADN, con todo lo que ello conlleva para la célula paratiroidea y la producción de PTH. Por otro lado, la ciclina D1 regula la fase G1 del ciclo celular, donde la célula está a la espera de señales que induzcan o no su división mitótica. Inversiones pericéntricas que colocan el gen PRAD1 bajo la influencia de un promotor fuerte, como puede ser la región reguladora del gen que codifica para PTH, producen una elevada sobreexpresión de ciclina D1 en las células paratiroides. La unión de un exceso de ciclina D1 con kinasas ciclinD-dependientes induce la hiperfosforilación de la proteína del retinoblastoma, lo que lleva a su inactivación y con ello a la entrada irreversible de la célula en fase S de síntesis, una vez superado el control de división celular que supone la proteína del retinoblastoma en su forma activa (fig. 2B).

Estas alteraciones en genes implicados en la regulación del ciclo celular consiguen la proliferación descontrolada de las células sin necesidad de que éstas alcancen un fenotipo maligno. Además la reducida expresión por condicionantes genéticos del sensor de calcio y receptor de vitamina D se baraja también como factor que modula la progresión del hiperparatiroidismo primario<sup>23-25</sup>.

#### HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y SU EVOLUCIÓN A TERCIARIO: UNA DILATADA EXPERIENCIA, PERO UN ESCASO CONOCIMIENTO DE LOS MECANISMOS MOLECULARES

Prácticamente todos los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen, en algún momento de su evolución, algún grado de hiperparatiroidismo secundario. A pesar de los progresos en el manejo médico de estos pacientes, muchos siguen desarrollando enfermedad ósea progresiva, a la que en los últimos años se han añadido las alteraciones derivadas del incremento de calcificaciones vasculares y valvulares que condicionan la morbimortalidad de estos pacientes. Todas estas alteraciones se inician en la etapa prediálisis y progresan y se agravan en los años de diálisis. La mayoría de los estudios demuestran que la severidad e irreversibilidad del hiperparatiroidismo secundario guarda una relación directa con el tiempo de diálisis. Si bien en teoría, tras restaurar la función renal normal con un trasplante funcionante las glándulas hiperplásicas deberían involucionar y acercarse mucho a su estado y función normales, esto sólo ocurre al nivel deseado en un grupo de pacientes, mientras otros continúan presentando niveles anormalmente elevados de hormona paratiroidea, precisando algunos de la reducción quirúrgica de la paratiroides<sup>26,27</sup>. Esta serie de eventos demuestra que en una proporción muy elevada de casos, el fracaso terapéutico está asociado a que el tratamiento médico se inicia en etapas avanzadas de la enfermedad. De esta forma, la recuperación del control funcional de la glándula paratiroides sólo podría ser parcial, debido a una serie de cambios

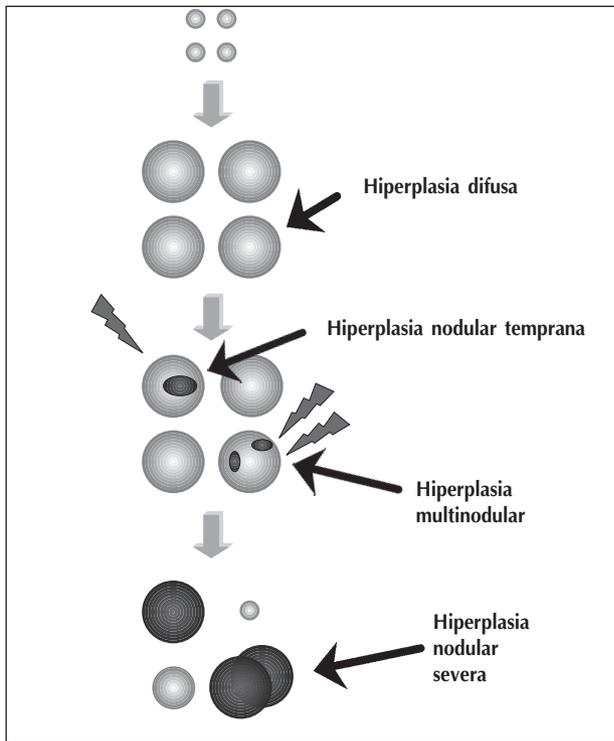


Fig. 3.—Hipótesis de la evolución del crecimiento de las glándulas paratiroides y su relación con las alteraciones genéticas.

morfológicos, estructurales, genéticos y bioquímicos, que seguramente ocurren en cascada y que a diferencia del hiperparatiroidismo primario desconocemos en su casi totalidad<sup>28</sup>.

Histopatológicamente, la hiperplasia difusa se caracteriza por un incremento en el número de células parenquimales, conservando una arquitectura lobular normal, mientras que la hiperplasia nodular presenta nódulos celulares rodeados de bandas fibrosas<sup>29</sup>. Todos los nódulos analizados presentan monoclonalidad celular. Cualquier mutación o reordenación génica sobre oncogenes o genes supresores de tumores que de alguna forma promueva la proliferación celular, daría una ventaja selectiva de crecimiento a la célula afectada, creando el germen de la monoclonalidad en la glándula. La monoclonalidad podría así surgir en una o varias glándulas, con mayor probabilidad en aquellas en proliferación acelerada, dando lugar a los nódulos paratiroides.

Si definimos el término de alteración genética como el cambio o cambios que determinan el paso de un estado de la glándula paratiroides a otro, podríamos diseñar un modelo teórico de la evolución del hiperparatiroidismo secundario (fig. 3). En este modelo, podemos definir la hiperplasia difusa como

aquella en la que la alteración genética no ha ocurrido todavía, debiéndose la hiperplasia a factores externos, y donde, al menos teóricamente, la glándula tiene la capacidad de revertir completamente desde la perspectiva morfológica, molecular y funcional. En el siguiente estadio, poco después de que haya ocurrido la alteración, encontraríamos nodularidad temprana embebida en hiperplasia difusa. Si la alteración ocurre en varias células, éstas proliferarán de forma agresiva y encontraremos diversos nódulos en la misma glándula. Si la alteración ocurre en una única célula, la glándula se agranda de forma homogénea, pero monoclonalmente.

Hasta ahora, el análisis de los factores que intervienen en la evolución del hiperparatiroidismo secundario ha demostrado que los genes implicados en la génesis y evolución de hiperparatiroidismo primario no parecen condicionar la aparición de monoclonalidad en el hiperparatiroidismo secundario<sup>30,31</sup>. De esta forma y en contraste con lo observado en el hiperparatiroidismo primario, no se ha encontrado pérdida de heterocigosidad representativa en 11q13, donde se localiza el gen MEN1<sup>32,33</sup>, ni sobreexpresión de ciclina D1<sup>34</sup>. Los únicos hechos conocidos en la aparición de autonomía en la glándula hiperplásica son los descensos de los niveles, tanto de sensor de calcio como de receptor de vitamina D, lo que explica su comportamiento refractario a tratamiento, así como la correlación entre autonomía e irreversibilidad de hiperplasia en la glándula con aparición de nódulos monoclonales.

Estudios recientes han mostrado la gran acumulación de anomalías en forma de ganancias o pérdidas de material genético en hiperplasias secundarias de origen renal, diferentes a las encontradas en hiperparatiroidismo primario<sup>35,36</sup>. Estas anomalías incluyen aberraciones numéricas (pérdida del cromosoma 22 y ganancia del cromosoma 5) así como otras muchas alteraciones recurrentes en las glándulas analizadas (Afonso S., comunicación personal). Muchas de las zonas alteradas contienen genes supresores de tumores y oncogenes que podrían de una forma u otra estar implicados en la aparición de nodularidad, tal y como ocurre en el hiperparatiroidismo primario<sup>37,38</sup>. En cualquier caso, estos resultados sugieren que la aparición de monoclonalidad en el hiperparatiroidismo secundario podría tener un origen más poligénico que en el hiperparatiroidismo primario, pero en última instancia, la génesis de esta alteración podría asentarse en una ventaja selectiva de unas células frente a otras.

Los estudios de aberraciones cromosómicas han mostrado que tanto el gen que codifica el sensor de calcio<sup>39</sup> como el receptor nuclear de la vitamina D<sup>40</sup>, que en un principio se barajaban como proba-

bles desencadenantes de la aparición de nódulos, no se localizan en las regiones cromosómicas afectadas por aberraciones recurrentes. Estos datos, podrían, sugerir que el descenso de los niveles de expresión de estos genes sería posterior a la aparición de nodularidad, como ya han indicado los trabajos que han estudiado mutaciones o pérdidas alélicas en dichos genes en pacientes con hiperparatiroidismo terciario<sup>41</sup>. De esta forma es probable que la aparición de nodularidad sea más precoz de lo que imaginábamos, precediendo de un modo silencioso a la aparición de autonomía y resistencia a tratamiento, momento en el que descubrimos el problema desde el punto de vista clínico.

Cualquier avance en este campo nos permitirá comprender mejor los procesos determinantes de aparición de nódulos paratiroides en pacientes con insuficiencia renal crónica o transplantados. Además, en los casos de autotrasplante glandular, nos podría permitir conocer mejor, en función de marcadores moleculares del tejido, su riesgo de recidiva cuando se practican paratiroidectomías totales. Hoy en día, la elección del material a autotrasplantar se hace únicamente en función de parámetros histológicos, siendo el porcentaje de recidivas muy elevado. Descubrir marcadores moleculares involucrados en las fases iniciales de esta cascada permitiría tomar decisiones más precoces y objetivas, disminuyendo el porcentaje de fracasos terapéuticos con los fármacos activos de los que disponemos en la actualidad.

## AGRADECIMIENTOS

Los estudios sobre osteodistrofia renal e hiperparatiroidismo secundario han sido parcialmente financiados por los proyectos FIS 00/0008-02, 01/0294 y la Sociedad Española de Nefrología. Íñigo Santamaría es titular de un contrato de investigación FIS (00/3161).

## BIBLIOGRAFÍA

- Drueke TB.: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 11: 1141-1152, 2000.
- Slatoplosky E, Dusso A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl.* 73: S14-9, 1999.
- Tominaga Y: Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 14: 63-65, 1999.
- Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, Nagasaka T, Haba T, Uchida K, Numano M, Tanaka Y, Takagi H: Clonal analysis of nodular parathyroid hyperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 20: 744-750, 1996.
- Chudek J, Ritz W, Kovacs G: Genetic abnormalities in parathyroid nodules of uremic patients. *Clin Cancer Res* 4: 211-214, 1998.
- Jüppner H, Brown EM, Kronenberg HM: Parathyroid hormone. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p. 80-87, 1999.
- Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343, 1863-1875, 2000.
- Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 14, 342-346, 2000.
- Locatelli F, Cannata JB, Drüeke TB, Hörl W, Fouque D, Heimbürger O, Ritz E: Management of calcium-phosphate metabolism derangement in chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002 (en prensa).
- Miedlich S, Krohn K, Lamesch P, Müller A, Paschke R: Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 143: 47-54, 2000.
- Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Drueke TB: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 95: 2047-2053, 1995.
- Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Akerstrom G, Ljunghall S: Population-based health screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 121: 287-294, 1997.
- Carling T: Molecular pathology of parathyroid tumors. *Trends Endocrinol Metab* 12: 53-58, 2001.
- Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Skarulis MC, Doppman JL, Alexander RH, Kim YS, Saggat SK, Lubensky IA, Zhuang Z, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Somatic mutations of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet* 16: 375-378, 1997.
- Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *PNAS* 98: 1118-1123, 2000.
- Miedlich S, Krohn K, Lamesch P, Müller A, Paschke R: Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 143: 47-54, 2000.
- Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, Saggat S, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ, Burns AL: Menin interacts with the API transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell* 96: 143-152, 1999.
- Cryns VL, Thor A, Xu HJ, Hu SX, Wierman ME, Vickery AL Jr, Benedict WF, Arnold A: Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *New Engl J Med* 330: 757-761, 1994.
- Dotzenrath C, Teh BT, Farnebo F, Cupisti K, Svensson A, Toell A, Goretzki P, Larsson C: Allelic loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene: a marker for aggressive parathyroid tumors? *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3194-3196, 1996.
- Mallya SM, Arnold A: Cyclin D1 in parathyroid disease. *Front Biosci* 5: 367-371, 2000.
- Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, Schipani E, Mallya S, Papanilolaou A, Kifor O, Tokura T, Sablosky M, Ledgard F, Cronowicz G, Wang TC, Schmidt EV, Hall C, Brown EM, Bronson R, Arnold A: Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. *J Clin Invest* 107: 1093-102, 2001.
- Hinds PW, Dowdy SF, Eaton EN, Arnold A, Weinberg RA: Function of a human cyclin gene as an oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 709-713, 1994.

23. Nagasaka S, Ishikawa S, Matoba H, Kubota K, Murakami T, Saito T: Vitamin D receptors and hyperparathyroidism. *Nat Med* 2: 834, 1996.
24. Carling T, Ridefelt P, Hellman P, Juhlin C, Lundgren E, Akersstrom G, Rastad J: Vitamin D receptor gene polymorphism and parathyroid calcium sensor protein (CAS/GP330) expression in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 22, 700-706, 1998.
25. Jofré R, Menárguez J, Polo JR, Arribas B, Cristóbal E, López-Gómez JM: Valderrábano F. The vitamin D receptor gene polymorphism and parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1336-1337, 1999.
26. Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB: Management of secondary hyperparathyroidism: the gap between diagnosis and treatment. The Renal Osteodystrophy Multicenter Enquiry. *Am J Med Sci* 320, 107-111, 2000.
27. Hercz G: Regulation of bone remodeling: impact of novel therapies. *Semin Dial* 14: 55-60, 2001.
28. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG: Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg* 227: 878-886, 1998.
29. Tominaga Y, Sato K, Tanaka Y, Numano M, Uchida K, Takagi H: Histopathology and pathophysiology of secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *Clin Nephrol* 44 Supl. 1: S42-S47, 1995.
30. Shan L, Nakamura Y, Nakamura M, Yokoi T, Kakudo K: Genetic alterations in primary and secondary hyperparathyroidism. *Pathol Int* 48: 569-574, 1998.
31. Shan L, Nakamura Y, Murakami M, Nakamura M, Naito A, Kawahara K, Utsunomiya H, Mori I, Kakudo K: Clonal emergence in uremic parathyroid hyperplasia is not related to MEN1 gene abnormality. *Jpn J Cancer Res* 90: 965-969, 1999.
32. Falchetti A, Bale AE, Amorosi A, Bordini C, Cicchi P, Bandini S, Marx SJ, Brandi ML: Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 139-144, 1993.
33. Forsberg L, Villablanca A, Valimaki S, Farnebo F, Farnebo LO, Lagercrantz S, Larsson C: Homozygous inactivation of the MEN1 gene as a specific somatic event in a case of secondary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 145: 415-420, 2001.
34. Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, Haba T, Otsuka S, Ichimori T, Yamada K, Numano M, Tanaka Y, Takagi H: Expression of PRAD1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int* 55: 1375-1383, 1999.
35. Palanisamy N, Imanishi Y, Rao PH, Tahara H, Chaganti RS, Arnold A: Novel chromosomal abnormalities identified by comparative genomic hybridization in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1766-1770, 1998.
36. Inagaki C, Dousseau M, Pacher N, Sarfati E, Druke TB, Gogusev J: Structural analysis of gene marker loci on chromosomes 10 and 11 in primary and secondary uremic hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 13: 350-357, 1998.
37. Malachi T, Zevin D, Gafter U, Chagnac A, Slog H, Levi J: DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int* 44: 385-389, 1993.
38. Druke TB: Genetic aspects of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am J Kidney Dis* 38: S143-146, 2001.
39. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, Maeda S, Kitazawa R: Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 58: 1980-1986, 2000.
40. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G: Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 54: 1704-1713, 1998.
41. Brown SB, Brierley TT, Palanisamy N, Salusky IB, Goodman W, Brandi ML, Druke TB, Sarfati W, Urena P, Chaganti RS, Pike JW, Arnold A: Vitamin D receptor as a candidate tumor-suppressor gene in severe hyperparathyroidism of uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 868-872, 2000.