

Relacja z Konferencji-Kursu: „Wpływ hormonów na układ kostny. Aspekty molekularne i kliniczne”

W dniu 19 czerwca 2009 roku w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie odbyła się pierwsza Konferencja-Kurs zorganizowana przez Sekcję Endokrynologii Molekularnej Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, zatytułowana: „**Wpływ hormonów na układ kostny. Aspekty molekularne i kliniczne**”. Uczestnicy konferencji przybyli z ośrodków z całej Polski (poza Warszawą m.in. również z Gliwic, Krakowa, Radomia, Szczecina, Wrocławia i Zamościa) i mieli okazję wysłuchać trzech wykładów wygłoszonych w języku angielskim przez znakomitych specjalistów. Obrady rozpoczęło otwarcie — powitanie, wygłoszone przez Przewodniczącą Sekcji Endokrynologii Molekularnej PTE, prof. dr hab. n. med. Alicję Macke-Nauman, która podkreśliła udział 2 instytucji w organizacji Konferencji-Kursu wynikający między innymi z potrzeby łączenia nauk podstawowych i klinicznych. Następnie zaprosiła do przewodniczenia spotkania Prezesa PTE, prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Milewicza oraz Konsultanta Krajowego ds. Endokrynologii, prof. dr. hab. n. med. Janusza Naumana. Po krótkim słowie wstępnym, do wykładu pt.: *Pathophysiology of osteoporosis* przystąpił prof. dr hab. n. med. Roman Lorenc z Instytutu Biochemii i Medycyny Doświadczalnej Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, który w znakomity sposób przedstawił słuchaczom podstawy patofizjologii osteoporozy. O tym, jak istotnym problemem jest osteoporoza świadczy fakt, że prawie 80% pacjentów po złamaniu kości biodrowej nie wraca do pełni aktywności fizycznej. W wykładzie prof. Lorenc poruszył problem dynamiki metabolizmu masy kostnej, z uwypukleniem znaczenia szczytowej masy kostnej (*peak bone mass*). W szczególności podkreślił rolę czynników wpływających na rozwój osteoporozy: genetycznych (których wkład ocenia się na ok. 60%) oraz pozagenetycznych (m.in. aktywności fizycznej, odżywiania, przebytych chorób itd.), a także możliwość profilaktyki osteoporozy u osób ze zwiększonym ryzykiem genetycznym choroby.

Gościem specjalnym konferencji był prof. Graham R. Williams z *Imperial College of London* w Wielkiej Brytanii, który wygłosił wykład zatytułowany *Influence of*

thyroid hormones on skeleton. We wprowadzeniu do wykładu został podkreślony fakt, że tak zwany *set point* w osi podwzgórze–przysadka–tarczyca (HPT, *hypothalamus–pituitary–thyroid axis*) jest, podobnie jak osteoporoza, w około 60% determinowany czynnikami genetycznymi. Znaczenie hormonów tarczycy w rozwoju układu kostnego jest wyraźnie widoczne u dziecięcych pacjentów z hypotyreozą, której konsekwencją są zahamowanie wzrostu, opóźnienie wieku kostnego, zaburzenia w proporcjach ciała. Hypertyreoza u dzieci również skutkuje niskim wzrostem, lecz ma to związek z przyspieszeniem dojrzewania kości, czego konsekwencją jest rychle zahamowanie możliwości wzrostu. Mimo tych znanych od dawna obserwacji, mechanizm działania hormonów tarczycy w rozwoju układu szkieletowego pozostawał do niedawna nieznany. W trakcie wykładu prof. Williams przedstawił rolę hormonów tarczycy w rozwoju układu kostnego, opierając się na wynikach badań prowadzonych na myszach transgenicznych, pozbawionych aktywności genów kodujących receptor TSH, receptory hormonów tarczycy ($TR\alpha$, $TR\beta$) oraz jodotyroninowe dejodynazy typu 2 i 3, których aktywność jest odpowiedzialna za aktywację i deaktywację hormonów tarczycy. Wykazał, że główną rolę w regulacji metabolizmu kostnego odgrywa nie TSH, lecz receptory hormonów tarczycy, przy czym rola obu izoform ($TR\alpha$ i $TR\beta$) jest odmienna. Myszy pozbawione aktywności receptora $TR\alpha$ pozostają w stanie eutyreozy, któremu towarzyszy opóźnienie ossyfikacji, zwiększenie masy kostnej i osteoskleroza. Konsekwencją delecji receptora $TR\beta$ jest natomiast podwyższenie osoczowych stężeń tyroksyny (T_4), trijodotyroniny (T_3) i TSH, przysadkowa oporność na hormony tarczycy, a fenotyp kostny wykazuje osteoporozę. Tę różnicę w fenotypach obu mysich modeli tłumaczy odmienna funkcja receptorów TR. Izoforma $TR\beta$ jest odpowiedzialna za negatywną regulację ekspresji TSH w przysadce, a więc ma bezpośredni wpływ na funkcjonowanie osi HPT. Główną izoformą receptorów hormonów tarczycy w kościach jest $TR\alpha$. Delecja receptora $TR\alpha$ pozostaje bez wpływu na funkcjonowanie osi HPT dzięki obecności w przysadce izoformy $TR\beta$, która zawiaduje ekspresją TSH, a więc pośrednio i uwalnianiem hormonów tarczycy. Skutkiem tego są prawi-



Dyskusja panelowa, od lewej: prof. dr hab. n. med. Janusz Nauman, prof. dr hab. n. med. Roman Lorenc, prof. Graham R. Williams, prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab



Od lewej: prof. dr hab. n. med. Janusz Nauman, prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz, prof. Graham R. Williams

dłowe stężenia T_4 , T_3 i TSH w osoczu. Jednak brak $TR\alpha$ w kościach skutkuje stanem lokalnej hypotyreozy, którego konsekwencją jest opóźniona ossyfikacja i zaburzenia remodelowania kości. Fenotyp obserwowany u myszy z delecją receptora $TR\beta$ (przyspieszenie rozwoju szkieletu i osteoporoza) stanowi natomiast konsekwencją poważnego zaburzenia funkcjonowania osi HPT, podwyższonego stężenia osoczowej T_3 i zwiększonej aktywności receptora $TR\alpha$ w kościach.

Ostatni z trzech wykładów, zatytułowany: *Treatment of thyroid cancer with Thyroxine; implications for skeleton* („Leczenie raka tarczycy tyroksyną. Implikacje dla szkieletu”) został przedstawiony przez prof. dr hab. n. med. Barbarę Jarzab z Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii, Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach. Profesor Jarzab podkreśliła, jak istotne znaczenie ma wiedza na temat wpływu hormonów tarczycy na metabolizm kostny, biorąc pod uwagę stosowanie supresyjnych dawek L-tyroksyny w leczeniu chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC, *differentiated thyroid cancer*). W toku wykładu została przedyskutowana zasadność stosowania supresji TSH w zależności od molekularnego profilu raka (ekspresji receptora TSH), a także aktualne zalecenia europejskich i polskich towarzystw naukowych w tym zakresie. Profesor Jarzab podkreśliła konieczność zwracania uwagi na możliwe powikłania związane z leczeniem L-tyroksyną, wynikające z efektów działania tego hormonu nie tylko w kościach, ale i w sercu. Aktualne zalecenia Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych wskazują, że pełna supresja TSH jest konieczna tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy i z utrzymującymi się objawami choroby. Profesor Jarzab zwróciła uwagę na

problem braku rekomendacji dotyczących leczenia pacjentek po menopauzie, a także brak informacji o wpływie wcześniejszego suplementowania T_4 u dzieci, w sytuacji gdy DTC jest najczęstszym rakiem w tej ostatniej grupie pacjentów.

Po zakończeniu wykładów rozwinęła się żywa dyskusja, która była kontynuowana w ramach panelu, moderowanego przez prof. Janusza Naumana. W dyskusji wzięli udział wszyscy wykładowcy oraz uczestnicy konferencji. Szczególną uwagę zwrócono na potrzebę częstszej wymiany poglądów między badaczami zajmującymi się molekularnymi podstawami zaburzeń metabolizmu kostnego, a lekarzami mającymi bezpośredni kontakt z pacjentem. Tematem dyskusji były również między innymi kontrowersje związane ze stosowaniem bisfosfonianów w leczeniu przerzutów do kości.

W podsumowaniu relacji z konferencji nie może zabraknąć wzmianki o wspaniałej atmosferze spotkania i aktywnym uczestnictwie słuchaczy, którzy kierowali do wykładowców wiele pytań, również w czasie przeznaczonym na przerwę kawową.

Organizatorzy spotkania pragną serdecznie podziękować wszystkim wykładowcom za przyjęcie zaproszeń, Zarządowi PTE za sfinansowanie konferencji, a Dyrekcji Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie za udostępnienie pomieszczeń, rejestrację uczestników, przygotowanie Świadectw Uczestnictwa i przyznanie 5 punktów dydaktycznych, natomiast firmie Symposion za organizację Konferencji-Kursu.

Mamy szczerą nadzieję, że w przyszłym roku będziemy mogli być uczestnikami równie udanego spotkania.

Przewodnicząca Sekcji Endokrynologii Molekularnej PTE
Prof. dr hab. med. Alicja Macke-Nauman