PTH (Паратиреоиден хормон) - различия в наличните на пазара имуноанализи - I част

Д-р М. Божилова, МДЛ Цибалаб ЕООД

1. Същност:

Паратиреоидният хормон (PTH, ПТХ) е полипептид, секретиран от главни клетки на паращитовидните жлези. Биологично активният хормон (PTH 1-84) се получава след две последователни скъсявания от –NH2 терминалния край:

Препро-PTH (115 АК) – 25 АК = **Про-PTH** (90 АК) – 6 АК = **PTH 1-84**

Биологичната активност се дължи на началната аминокиселинна (АК) последователност от 1-34.

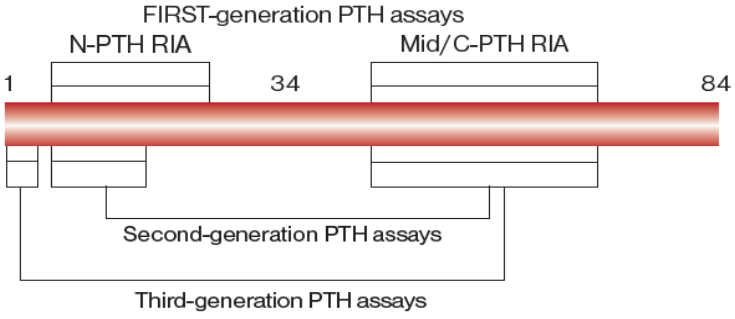
Секретиран в циркулацията, PTH има много кратък (<4 мин.) полуживот. Разгражда се в черния дроб до N- и C-терминални фрагменти. N- терминалните фрагменти са къси и се елиминират веднага през бъбрека. C-терминалните са многобройни (C 53-84; C 44-84; C 37-84; C 4-84; C 38-84; C 10-84; C 7-84; C 8-84; C 35-84; C 15-84), много по-дълги и се елиминират по-бавно. При нарушения в бъбречната функция полуживотът им се удължава още повече. Наличието на такъв голям брой фрагменти неминуемо влияе на имунологичните определяния на PTH. Това е проблемът при тестовете от 2-ра генерация. Определяният при тях т.нар. **„интактен“ PTH**, всъщност представлява сумата от **биоактивният 1-84 хормон** + множество фрагменти. В някои случаи, както е при пациентите на хемодиализа, фрагментите могат да достигнат 40-50% от „интактния” PTH.

2. Метод на определяне:

Хемилуминисцентен имунен анализ за определяне на **биологично активния PTH (1-84) - 3-та генерация.**

3. Клинично значение и информативно съдържание:

Напредъкът в химическата и молекулярната биология е довел до разработването на три поколения PTH анализи през последните 4 десетилетия.



- Първо поколение PTH анализи са въведени през 1963г. Те използват единично антитяло с епитопи в средата и C-терминалните участъци на PTH. Откриват множество PTH фрагменти заедно с PTH (1-84) и имат ограничено приложение.

- Второ поколение PTH анализи, навлизат през 1987г., определят т.нар. **"интактен" PTH**. Използват две различни антитела. Първото улавя С-терминалния участък на PTH (между 39-84 АК), а второто N-терминалния участък (между 13-34 АК). Тези тестове от второ поколение, обаче също реагират с големи PTH фрагменти, най-вече С7-84. Това е особено важно при пациенти на диализа, при които такива фрагменти се натрупват. Освен това, С7-84 фрагментите не са с инертени. Доказано е, че антагонизират калцемичните и костно-резорбиращи ефекти на PTH (1-84).
- Трето поколение PTH анализи е в ход от 1999г. При тях, използваното първо антитяло е идентично с това при анализите от второ поколение, но второто антитяло е специфично за началния N-терминален регион на хормона 1-4 или 1-5. Именно на това се дължи по-високата специфичност на трета генерация тестове: те определят само **биологично активния PTH (1-84)**, без да реагират кръстосано с множеството С-терминални отломки, получавани при разграждането му.

В таблицата са представени основните циркулиращи фрагменти на PTH и тяхното разпознаване чрез различни генерации анализи:

	1-ва генерация	**2-ра генерация**	**3-та генерация**
Най-чести идентификации	C-PTH, Mid-PTH	“Intact” PTH	BioIntact PTH
Налични методи	1960-1980 RIA конкурентен	1987- до сега IRMA, CLIA	1999- до сега IRMA, CLIA
1-84 PTH	Да	Да	Да
Не (1-84) PTH (най-вече С 7-84)	**Да**	**Да** (в различна степен)	**Не**
С- терминални фрагменти	Да	Не	Не
NH2-терминални фрагменти	Да	Зависи от епитопа на N-терминалното антитяло. Не, ако епитопът е проксимален (13-24). Да, ако епитопът е дистален (26-32) като Roche Elecsys PTH	Да
Окислени PTH форми	Да	Да	Да

* Фосфорилирани NH2-терминални фрагменти се повишават при паратиреоиден Са, рядко при тежък първичен хиперпаратиреоидизъм.
* Окислението на метионин на 8 и 18 позиция в PTH води до загуба на биологичната активност на хормона, но той остава разпознаваем от тестовете.

4. *Материал за изследване:*

Серум.

Библиография:

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Kidney Inc. 2009; 113:S1-S130; Moe S et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006;69:1945-1953;
Claudia G. et al. Parathyroid hormone - a critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol July 2014, 1333-1335;
H. Komaba et al. Critical issues of PTH assays in CKD. Bone 44 (2009) 666–670;
Moe SM, Sprague SM. Chapter 52: Mineral bone disorder in chronic kidney disease. In: Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed. 2007;
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: CKD-MINERAL AND BONE DISORDERS (CKD-MBD) Final Version (01/03/2015); Chauhan V et al, Current Concepts and Management Strategies in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder MPH South Med J. 2012;105(9):479-485.
Sturgeon CM et al, Perspective and priorities for improvement of parathyroid hormone (PTH) measurement – A view from the IFCC Working Group for PTH. Clin Chem Acta, Vol.467, April 2017: 42-47;
Cavalier E et al. Considerations in parathyroid hormone testing. CCLM Vol 53, Iss 12, Nov 2015
Cavalier E et al. Problems with the PTH assaysDifficultés de dosage de la PTH. Ann d'Endo, Vol 76, Iss 2, May 2015 128-133
Hecking M et al. Clinical evaluation of two novel biointact PTH(1–84) assays in hemodialysis patients. Clin Biochem Vol 45, Iss 18 December 2012, 1645-1651