

Nové perspektivy léčby osteoporózy

MUDr. Dana Michalská, Ph.D.

Osteocentrum, II. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

K úbytku kostní hmoty po menopauze přispívá jak zvýšená kostní resorpce (v důsledku deficitu estrogenů a deficitu vitamínu D u starších osob), tak s věkem klesající aktivita osteoblastů a snížení kostní novotvorby. Léky snižující resorpci kosti dokáží stabilizovat množství kostní hmoty, ale nestimulují kostní novotvorbu a nebrání ztrátě kvality kosti v důsledku stárnutí. Oproti tomu anabolické léky působící na osteoblasty zvyšují tvorbu a objem kostní hmoty. Nové antiresorpční léky se zaměřují jednak na účinné a reverzibilní ovlivnění osteoklastogeneze a aktivity osteoklastů (do této skupiny patří denosumab, protilátka proti aktivátoru receptoru nukleárního faktoru kappa B), jednak na selektivní potlačení aktivity osteoklastů bez průvodního útlumu aktivity osteoblastů (inhibitory katepsinu K, např. odanacatib, a inhibitory Src kinázy). Nové směry v anabolické léčbě osteoporózy zahrnují jednak použití faktorů s přímými osteoanabolickými vlastnostmi, jednak faktorů k neutralizaci antagonistů růstových faktorů. Wnt/ β -katenin signální cesta má ústřední roli v buněčné diferenciaci osteoblastů. Protilátky proti antagonistům Wnt, jako je sklerostin, jsou zatím nejdále ve vývoji a probíhají již klinické studie fáze II u lidí. Tato anabolická léčba má schopnost významně zvyšovat kostní hmotu, ale musí být ještě prokázána její dlouhodobá bezpečnost.

Klíčová slova: osteoporóza, denosumab, odanacatib, protilátka proti sklerostinu.

New perspectives of the treatment of osteoporosis

The bone loss after menopause contributes to increased bone resorption (due to estrogen deficiency and vitamin D deficiency in the elderly) and decreasing with age reduced activity of osteoblasts and bone formation. The agents that suppress bone resorption can stabilize bone mass, but do not stimulate bone formation and do not prevent loss of bone quality due to aging. In contrast, agents that target the osteoblast can increase bone formation and bone mass. Novel antiresorptive agents focus attention on effective and reversible effect on osteoclastogenesis and osteoclast activity (they include denosumab, an antibody for receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) or on selective suppression of osteoclast activity without attenuation of osteoblast activity (cathepsin K inhibitors, such as odanacatib, and Src kinase inhibitors). Novel anabolic therapies for osteoporosis may include the use of factors with direct anabolic properties for bone or the neutralization of growth factor antagonists. The Wnt/ β -catenin signaling pathway has a central role in osteoblastic cell differentiation. Antibodies to Wnt antagonists, such as sclerostin, are still far in the development and has been going phase II study in humans. Anabolic therapies have the potencial to enhance bone mass, but their long-term safety must be proven.

Key words: osteoporosis, denosumab, odanacatib, sclerostin antibody.

Interní Med. 2012; 14(8 a 9): 309–311

Cílem léčby osteoporózy je snížit riziko zlomenin, zachovat nebo zlepšit tělesnou zdatnost a kvalitu života. Různými farmakologickými opatřeními lze při osteoporóze příznivě ovlivnit progresi onemocnění. Antiresorpční léčba zpomaluje úbytek a zhoršování kvality kostní hmoty, důležité je ale včasné zahájení této léčby, aby se uchovalo co nejvíce kostní hmoty a předešlo první zlomenině. Osteoanabolická léčba navozuje tvorbu nové kostní hmoty a je indikována u nemocných s vysokým absolutním rizikem zlomenin nebo u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou, kde dochází k primárnímu útlumu kostní novotvorby. Základním principem moderní léčby postmenopauzální osteoporózy jsou různé zásahy do metabolismu osteoblastů a osteoklastů (10). První možností je odstranění základní příčiny vzniku tohoto onemocnění – cestou regulace poklesu koncentrace estrogenů. Je jí možné dosáhnout příslušnou hormonální suplementací, anebo pomocí selektivních modulátorů estrogenních receptorů. Druhá a rozhodující většina současných léčebných skupin ovlivňuje

chemickou cestou metabolismus kostních buněk. Typickým příkladem jsou aminobisfosfonáty, čistě chemické látky, které zablokují metabolismus osteoklastů. Třetí cestou je přímé ovlivnění buněk, kdy stimulujeme nebo inhibujeme jejich aktivitu. Do této skupiny léků patří teriparatid nebo parathormon, který přímo stimuluje osteoblasty ke zvýšené novotvorbě kosti.

Nové antiresorpční léky

Další oblastí možného léčebného zásahu jsou mezibuněčné signalizace. Již několik let známe význam signální dráhy RANK/RANKL/OPG při regulaci kostní remodelace. Osteoblasty produkují signální protein RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand), který, po navázání na příslušný receptor RANK na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů, stimuluje jejich diferenciaci a rovněž aktivitu zralých osteoklastů. Osteoblasty za normálních podmínek produkují další protein osteoprotegerin (OPG), přirozený inhibitor RANK ligandu, který může RANKL vyvázat ještě v mezibuněčném

prostoru do inaktivního komplexu a zabrzdit nástup kostní resorpce, přispívá tak k rovnováze přestavby kosti. Při poklesu koncentrace estrogenů produkují osteoblasty více RANKL než OPG, dochází tak ke zvýšené diferenciaci a aktivaci osteoklastů a ke zvýšené kostní resorpci a rozvíjí se postmenopauzální osteoporóza. Do této patologické kaskády můžeme v současné době zasáhnout pomocí nového léku denosumabu.

Denosumab

Denosumab je první plně humánní monoklonální protilátka, která se s vysokou specificitou a afinitou váže na RANKL, čímž napodobuje účinek OPG. Na rozdíl od OPG má ale mnohem delší poločas a v léčbě postmenopauzální osteoporózy postačí aplikace denosumabu v dávce 60 mg s.c. jednou za 6 měsíců. Denosumab je již plně používán v léčbě postmenopauzální osteoporózy, kde velmi účinně a reverzibilně blokuje kostní resorpci. U žen léčených denosumabem je po 36 měsících léčby snížené riziko nové zlomeniny o 68 %, riziko vzniku zlomeniny kyčle je

sníženo o 40 % a riziko jakékoliv osteoporotické zlomeniny o 20 % (3). U starších nemocných (≥ 65 let) a u pacientů se sníženou funkcí ledvin není třeba dávku upravovat. Před zahájením léčby je nutné upravit případnou hypokalcémii, v průběhu léčby je třeba zajistit dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Denosumab v dávce 120 mg s.c. podávaný jednou za 4 týdny v terapeutické indikaci prevence kostních příhod (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující radiační léčbu kostí či operaci kostí) u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí je nyní v ČR v procesu schvalování.

Odanacatib, selektivní inhibitor katepsinu K

Katepsin K je klíčový enzym při procesu kostní resorpce a jeho inhibice je novým léčebným cílem v léčbě osteoporózy. Katepsin K je proteolytický enzym, který odbourává organickou kostní matrix (zejména kostní kolagen) v průběhu osteoklastické kostní resorpce. Osteoklasty produkují katepsin K v inaktivní formě a k jeho aktivaci dochází až v kyselém prostředí resorpční lakuny pod osteoklastem. Inhibitory katepsinu K blokují aktivitu katepsinu v resorpční lakuně kostí (2). Ze studovaných inhibitorů katepsinu K vychází nejlépe odanacatib, vysoce selektivní a specifický inhibitor katepsinu K. Dosud byly publikovány dvě studie hodnotící účinnost a bezpečnost léčby tímto lékem. Ve studii fáze I se jednalo o randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studii u zdravých postmenopauzálních žen, jejímž cílem bylo určit nejvhodnější dávku léku. Testována byla týdenní dávka léku (5 mg, 25 mg, 50 mg a 100 mg) oproti denní dávce (0,5 mg, 2,5 mg a 10 mg), v obou případech byl lék podáván perorálně. Odanacatib měl dlouhý poločas rozpadu mezi 66–93 hodinami, maximum potlačení kostní resorpce bylo dosaženo po 3 až 5 dnech při týdenním užívání medikace a nezměnilo se až do další aplikace léku. Velmi důležitá byla skutečnost, že markery kostní novotvorby zůstaly nezměněny a byly shodné s hodnotami v placebové skupině. Tento odlišný účinek odanacatibu na kostní resorpci a novotvorbu kosti je zcela jedinečný ve srovnání se současně dostupnými antiresorpčními léky, kde dochází k současnému útlumu osteoresorpce i novotvorby kostí. Ve studii nebyly prokázány závažné nežádoucí účinky léčby (14). V klinické studii fáze II (dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované) byla testována u 399 postmenopauzálních žen (s T-skóre < -2 do $\geq -3,5$) týdenní dávka léku (3 mg, 10 mg, 25 mg nebo 50 mg 1x týdně) aplikovaná perorálně, základní

doba sledování byla 12 měsíců, poté byla studie prodloužena o 24 měsíců. Výsledky prokázaly na dávce léku závislý vzestup BMD ve všech vyšetřovaných oblastech skeletu. U postmenopauzálních žen léčených 24 měsíců dávkou 50 mg 1x týdně se zvýšila denzita v bederní páteři o 5,5 % a v celkovém proximálním femuru o 3,2 % (1). Po 36 měsících léčby byla denzita v bederní páteři zvýšena o 7,5 %, v celkovém proximálním femuru a v krčku kyčle o 5,5 %. Markery kostní resorpce byly sníženy na polovinu, ukazatele kostní novotvorby nebyly sníženy, ale mírně zvýšeny (oproti vstupním hodnotám o 18 %). Účinek léčby odanacatibem je reverzibilní: po vysazení léčby dochází k přechodnému zvýšení kostní resorpce a následnému poklesu BMD (4). V tomto roce by měly být známy výsledky klinická studie fáze III, jejímž primárním cílem je prokázání snížení rizika osteoporotických zlomenin, testován je odanacatib v dávce 50 mg 1x týdně oproti placebu.

Inhibitory Src kinázy

Src kináza je tyrozin kináza, jedná se o enzym, který hraje významnou roli v přežívání a aktivitě osteoklastů (7). Inaktivace Src u myši má za následek rozvoj osteopetrózy, což ukazuje na významnou úlohu Src při osteoklastické resorpci kosti. Osteoklast za této situace není schopen vytvořit zvlněný okraj nutný k resorpci kosti (13). Saracatinib je kompetitivní inhibitor Src kinázy, který potlačuje kostní resorpci in vitro. V klinické studii fáze I byl testován u zdravých mužů v dávce 60 až 250 mg perorálně (6). Saracatinib v závislosti na podané dávce snížil markery kostní resorpce a nebyly prokázány významné vedlejší účinky. Saracatinib se tak jeví jako nová možnost léčby osteoporózy v budoucnu, ale až po zhodnocení léku v klinických studiích fáze II a III, pokud prokáží účinnost a bezpečnost této léčby.

Nové osteoanabolické léky

Klíčovou roli v regulaci novotvorby kosti má signální cesta Wnt, která se uplatňuje v regulaci diferenciace mezenchymálních prekursorů ve zralé osteoblasty. Tato signální cesta je regulována sklerostinem a dalšími proteiny (např. Dickkopf 1, Dkk-1), které mohou antagonistizovat účinky růstových faktorů (obrázek 1). Sklerostin je sekrečním antagonistou Wnt signalizace a účinným inhibitorem osteoblastogeneze. Sklerostin kompetitivně s Wnt o LRP5 (lipoprotein receptor related protein) tlumí rekrutování nových osteoblastů a kompetitivně tlumí jejich proteosyntézu (9), je vytvářen převážně v osteocytech a jeho exprese zde významně kolísá po podání PTH nebo PTHrP (PTH related peptid) nebo při me-

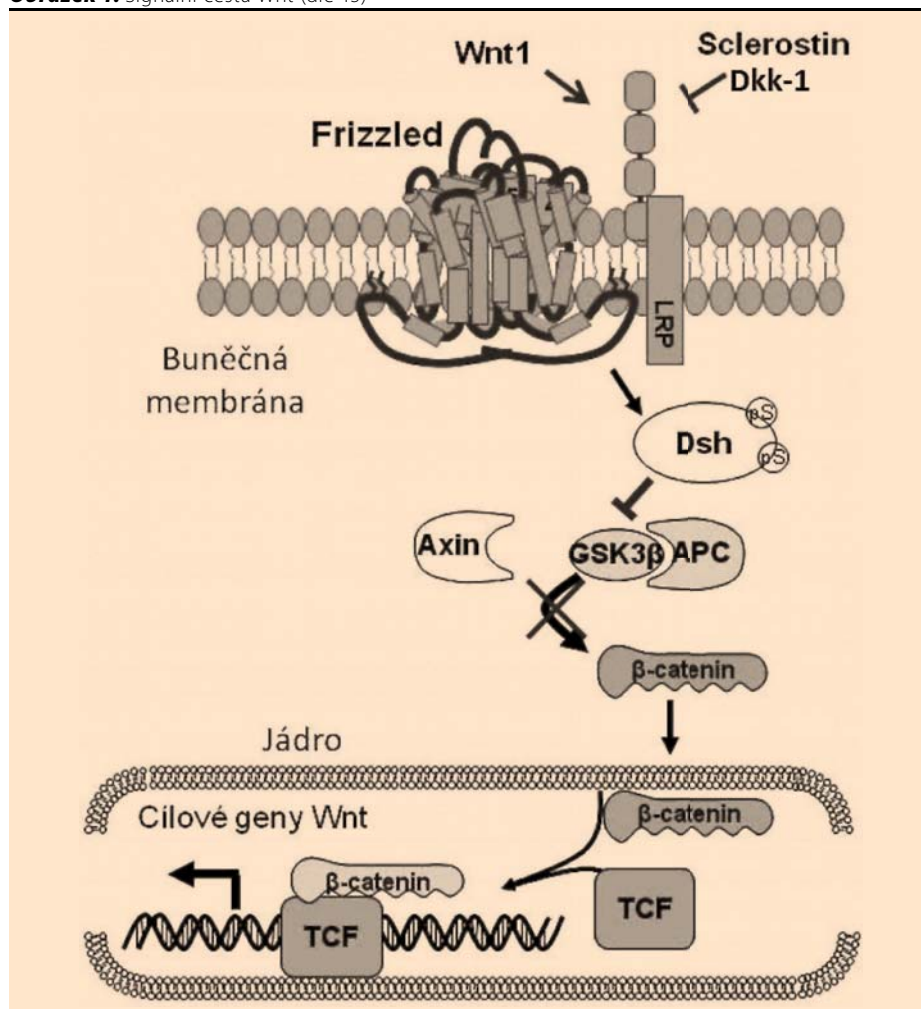
chanickém zatížení kosti (8,12). Osteocyty jsou kostní buňky, které rozpoznávají stupeň zatížení kosti. Produkce sklerostinu v osteocytech se zvyšuje, pokud kost není zatěžována a neplní svou mechanickou funkci. Oproti tomu při fyzické aktivitě se v zatěžované kosti tvoří méně sklerostinu a kostní hmota se zvyšuje.

Protilátka proti sklerostinu

Novým ověřeným způsobem osteoanabolické léčby je monoklonální protilátka proti sklerostinu. Monoklonální protilátka proti sklerostinu AMG 785 byla testována v randomizované, placebem kontrolované, klinické studii fáze I u 72 zdravých jedinců (78 % tvořily postmenopauzální ženy průměrného věku 49–55 let, zbytek byli muži průměrného věku 45–59 let), kterým byla aplikována 1 dávka AMG 785 nebo placebo (v poměru 3:1) podkožně (0,1, 0,3, 1, 3, 5 nebo 10 mg/kg) nebo intravenózně (1 nebo 5 mg/kg). Následné sledování trvalo 85 dní (11). Primárním cílem studie byla bezpečnost a snášenlivost léčby. Sekundárním cílem bylo sledování farmakokinetiky, markerů kostní remodelace a denzity kostního minerálu. Léčba AMG 785 byla dobře tolerována. V závislosti na podané dávce bylo pozorováno zvýšení markerů kostní novotvorby PINP (Procollagen type I N-terminal propeptid), kostní frakce ALP a osteokalcinu, současně došlo v závislosti na podané dávce ke snížení markerů kostní resorpce CTX, následkem čehož vzniká tzv. „anabolické okno“. Již 28. den po jednom injekčním s.c. podání monoklonální protilátky AMG 785 v dávce 10 mg/kg se zvýšil marker syntézy kolagenu (PINP) o 184 %, zatímco koncentrace markeru osteoresorpce CTX klesala po 14 dnech na polovinu. Po 84 dnech se BMD v bederní páteři zvýšila o 5,3 % a v proximálním femuru o 2,8 %. Po podání AMG 785 v dávce 5 mg/kg i.v. se po 14 dnech zvýšil marker novotvorby PINP o 167 % a marker kostní resorpce CTX se snížil o 49 %, po 84 dnech se denzita v bederní páteři zvýšila o 5,2 % a v proximálním femuru o 1,1 %. V současné době je monoklonální protilátka proti sklerostinu testována v klinické studii fáze II u postmenopauzálních žen s osteoporózou a dále je studován vliv na hojení zlomenin. Dlouhodobá bezpečnost léčby inhibitory sklerostinu u lidí musí být předmětem dalších klinických studií.

Inhibice Dkk-1

Dkk-1, který je stejně jako sklerostin endogenní inhibitor kostní novotvorby, byl testován u hlodavců, kde neutralizace jeho účinku vedla ke zvýšené novotvorbě kosti. U lidí nebyl účinek Dkk-1 dosud testován (5).

Obrázek 1. Signální cesta Wnt (dle 15)

Pro vytvoření poolu funkčních osteoblastů je nezbytná signální cesta Wnt. V této signální cestě se Wnt ligand váže na svůj transmembránový receptor (označovaný jako Frizzled), ale jen pokud tomu nebrání extracelulární a membránové inhibitory a pokud je současně přítomen potřebný koreceptor. K inhibitorům patří zejména proteiny sklerostin a Dkk1. Koreceptorem jsou lipoproteinreceptor related proteiny LRP 5 nebo 6. Vytvořeným komplexem Wnt-Frizzled-LRP5/6 je inhibována aktivita enzymu GSK-3β (kináza glykogen syntázy). GSK-3β pak nemůže fosforylovat β-catenin. Tím se zabrání proteosomální degradaci β-cateninu, ten se akumuluje v cytoplasmě a je translokován z cytoplazmy do buněčného jádra. V jádře se interakcí mezi β-cateninem a transkripčními faktory aktivuje specifická transkripce a exprese cílových genů. Mezenchymální buňky pak diferencují do linie osteoblastů, zvyšuje se produkce organické kostní matrix a také osteoprotegerinu

Kostní morfogenetický protein (Bone morphogenetic protein, BMP)

BMPs jsou růstové faktory patřící do skupiny TGF-β, jsou zapojeny do množství procesů včetně zárodečného a postnatálního vývoje. BMPs stimulují tvorbu kosti a jsou používány v klinických studiích k lokálnímu hojení zlomenin. Na myších modelech s osteopenií/osteoporózou zvýšila intraperitoneální injekce rhBMP-2 počet dospělých mezenchymálních kmenových buněk, proliferaci a stupeň kostní novotvorby (17). Rolipram je specifický inhibitor fosfodiesterázy-4, který zvyšuje účinnost rhBMP-2. Současně zvyšuje hladiny cAMP v mozku a má silné antidepresivní vlastnosti. Lokálně aplikovaný rolipram zvyšuje schopnost rhBMP-2 stimulovat kostní novotvorbu, jak bylo prokázáno při měření

obsahu kostního minerálu ve vytvořené kosti u myší (16).

Závěr

Pokroky v oblasti molekulární biologie, které přinášejí lepší porozumění procesu kostní remodelace a biologie kosti, umožnily vývoj nových antiresorpčních i osteoanabolických léčiv. Ze skupiny antiresorpčních léčiv je inhibitor katepsinu odanacatib zatím nejdále ve fázi klinického zkoušení u lidí a ve srovnání se současnými antikatabolickými léčivy vyniká selektivním a reverzibilním útlumem osteoresorpce bez potlačení aktivity osteoblastů. Protílátka proti sklerostinu se jeví jako perspektivní anabolický lék osteoporózy

v budoucnosti, ve srovnání se současnou anabolickou léčbou deriváty PTH stimuluje selektivně kostní novotvorbu a mírně tlumí osteoresorpci.

Literatura

1. Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *Journal of Bone and Miner Res.* 2010; 5(5): 934–937.
2. Brömme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. *Expert opinion on Investigational Drugs.* 2009; 18(5): 585–600.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
4. Eisman J, Bone H, Hosking D, Duong L. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res.* 2011 Feb; 26(2): 242–251.
5. Grisanti M, Niu QT, Fan W, et al. Dkk-1 inhibition increases bone mineral density in rodents. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(Suppl 1): S25 (abstrakt).
6. Hannon RA, Clack G, Rimmer M, et al. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib on bone turnover in healthy men: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose phase I trial. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 463–471.
7. Horne WC, Sanjay A, Bruzzaniti A, Baron R. The role (s) of Src kinase and Cbl proteins in the regulation of osteoclast differentiation and function. *Immunol Rev.* 2005; 208: 106–125.
8. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone.* 2005; 37: 148–158.
9. Mao J, Wang J, Liu B, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. *Mol cell* 2001; 7: 801–809.
10. Palička V. Kudy se ubírá léčba osteoporózy. *Medical Tribune* 2010; č. 22.
11. Pathi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 19–26.
12. Robling AG, Bellido T, Turner CH. Mechanical stimulation in vivo reduces osteocyte expression of sclerostin. *J Musculoskelet neuronal Interact* 2006; 6: 354.
13. Soriano P, Montgomery C, Geske R, Bradley A. Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell.* 1991; 64: 693–702.
14. Stoch SA, Zajac S, Stone J, et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2009; 86(2): 175–182.
15. Štěpán J. Anabolická léčba osteoporózy. *Postgraduální medicína* 2011; 13(5): 570–575.
16. Tokuhara Y, Wakitani S, Imai Y, et al. Local delivery of rolipram, a phosphodiesterase-4-specific inhibitor, augments bone morphogenetic protein-induced bone formation. *J Bone Miner Res.* 2010; 28(1): 17–24.
17. Turgeman G, Zilberman Y, Zhou S, et al. Systemically administered rhBMP-2 promotes MSC activity and reverses bone and cartilage loss in osteopenic mice. *J Cell. Biochem* 2002; 86(3): 461–474.

Článek přijat redakcí: 3. 5. 2012
Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2012

MUDr. Dana Michalská, Ph.D.

Osteocentrum, II. interní klinika
1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 1, 128 21 Praha
d.michalska@post.cz