

L28 LATEST RESULTS IN PRECLINICAL STUDIES ON THE RANK–RANKL/OSTEOPROTEGERINE PATHWAY

III Śródkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 24-26.09.2009

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2009, vol 11 (Suppl. 2), s:81-82.

L28

LATEST RESULTS IN PRECLINICAL STUDIES ON THE RANK–RANKL/OSTEOPROTEGERINE PATHWAY

Rizzoli R.

Division of Bone Diseases, WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention, Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

The Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB (RANK) (NFkappaB is a transcription factor) and its ligand (RANKL), together with osteoprotegerin (OPG), are central to bone remodelling processes. In particular, RANKL is essential for differentiation, activation and survival of osteoclasts, while OPG, a physiological inhibitor of RANKL, blocks bone resorption. Thus, an increase in the RANKL:OPG ratio leads to an imbalance in bone remodelling in favour of resorption, with subsequent structural deterioration, decreased bone strength and increased fracture risk. Disruption of the RANK–RANKL/OPG pathway is implicated in bone loss in several diseases, including osteoporosis, rheumatoid arthritis and cancer-related bone loss. Therefore, there is a rationale for

treatments that restore the effective RANKL:OPG ratio. Modulation of the RANK–RANKL/OPG pathway has been investigated in several animal studies.

In healthy rats and monkeys, an increase in OPG levels leads to decreased osteoclast numbers, resulting in increased bone mass and improved bone strength. In ovariectomised or orchietomised rats, inhibition of RANKL with recombinant OPG prevents bone loss, and similar results have been demonstrated in a rat model of glucocorticoid-induced osteoporosis. Furthermore, recombinant OPG treatment in rats with inflammatory arthritis reduces osteoclast numbers and prevents reductions in bone mineral density and joint destruction. No effect of OPG on inflammation is observed, confirming that the beneficial effects of recombinant OPG are specific to bone. Recombinant OPG has also been investigated in experimental models of cancer-related bone loss, such as a mouse model of bone metastasis, in which OPG inhibits osteolysis and decreases skeletal tumour burden. Similarly, OPG treatment in a mouse model of multiple myeloma decreases tumour burden and increases survival.

Denosumab is a fully human monoclonal antibody to human RANKL that mimics the effects of OPG, but has a longer half-life. As denosumab has no biological activity in rodents, knock-in mice were created expressing a chimeric human/mouse RANKL. The pharmacodynamic profiles of denosumab and human OPG-Fc were evaluated in wild-type mice and those expressing the RANKL chimera. In young wild-type mice, as expected, denosumab has no effect on bone resorption or bone mass. In young chimeric mice, however, denosumab decreases bone resorption and increases bone mass of both cortical and trabecular compartments, with responses to denosumab similar or greater than those to human OPG-Fc. Bone turnover is also reduced, and bone volume and trabecular thickness increased, in elderly female chimeric mice. In old ovariectomised cynomolgous monkeys, 15-months of high-dose denosumab treatment is associated with reduced bone turnover, and increased bone mass and strength compared with monkeys receiving vehicle. No significant changes in bone material properties are observed.

In conclusion, data from animal models show that modulation of the RANK–RANKL/OPG pathway, using recombinant

OPG or the RANKL-specific monoclonal antibody denosumab, can reduce bone resorption and increase bone mass. Agents that inhibit RANKL therefore have a potential therapeutic role in several diseases associated with increased bone resorption.

L28

OSTATNIE WYNIKI PRZEDKLINICZNYCH BADAŃ NAD UKŁADEM RANK-RANKL/OSTEOPROTEGERYNA

Rizzoli R.

Division of Bone Diseases, WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention, Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Szwajcaria

Aktywator receptora czynnika KappaB (RANK) (NFkappaB jest czynnikiem transkrypcyjnym) I jego ligand (RANKL), razem z osteoprotegeryną (OPG) są kluczowe w procesie przebudowy kości. RANKL w szczególności jest najważniejszy w różnicowaniu, aktywacji i przeżyciu osteoklastów, podczas gdy OPG, fizjologiczny inhibitor RANKL, blokuje resorpcję kości. Zatem wzrost stosunku RANKL/OPG prowadzi do zaburzenia równowagi pomiędzy przebudową kości i jej resorpcją z równoczesnym uszkodzeniem struktury, obniżoną wytrzymałością kości i zwiększonym ryzykiem złamania. Zaburzenie w układzie RANK-RANKL/OPG jest postrzegane jako przyczyna utraty kości w niektórych chorobach włączając osteoporozę, RZS oraz nowotworowy ubytek kości. Zatem racjonalnym wydaje się stosowanie leczenia przywracającego odpowiedni stosunek RANKL/OPG. Modułacje układu RANK-RANKL/OPG były opisywane w kilku badaniach przeprowadzanych na zwierzętach.

U zdrowych szczurów i małp, wzrost poziomów OPG prowadzi do zmniejszenia liczby osteoklastów skutkując zwiększoną masą kostną oraz zwiększoną wytrzymałością kości. U szczurów z usuniętymi jajnikami lub jądrami, inhibicja RANKL rekombinowaną OPG przeciwdziała utracie masy kostnej oraz podobne działanie prezentowane było u szczurów z osteoporozą indukowaną przez glikokortykosterydy. Co więcej terapia rekombinowaną OPG u szczurów z zapaleniem stawów redukuje liczbę osteoklastów i przeciwdziała zmniejszeniu gęstości

mineralnej kości oraz destrukcji stawów. Nie zaobserwowano wpływu OPG na stan zapalny, potwierdzając tym samym, że korzystne działanie OPG jest specyficzne dla tkanki kostnej. Działanie rekombinowanej OPG było również badane na eksperymentalnych modelach utraty masy kostnej związanej z rakiem takich jak mysz z nowotworem kości, u której OPG zahamowała osteolizę i zmniejszyła niszczące szkielet efekty guza. Podobny efekt dało zastosowanie OPG w przypadku myszy ze szpiczakiem mnogim zwiększając jednocześnie przeżycie.

Denosumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym dla ludzkiego RANKL naśladującym działanie OPG lecz mającym dłuższy okres półtrwania. Ponieważ denosumab nie wykazuje biologicznej aktywności u gryzoni do badania stworzono myszy zmodyfikowane genetycznie poprzez ekspresję chimerycznego ludzko-mysiego RANKL. Profile farmakodynamiczne denosumabu i ludzkiej OPG-Fc były oceniane na myszach naturalnych oraz na tych z ekspresją chimery RANKL. U myszy naturalnych, tak jak się spodziewano, denosumab nie miał żadnego wpływu na resorpcję kości czy jej masę. Jednak u młodych myszy chimerycznych denosumab zmniejszył resorpcję kości i zwiększył masę kostną części gąbczastej i korowej w stopniu porównywalnym lub większym niż prezentowany przez ludzką OPG-Fc. U starszych żeńskich myszy chimerycznych zredukowany również został obrót kostny a objętość kości i grubość warstwy gąbczastej wzrosły. U starych owariotomizowanych małp *cynomolgus*, 15-sto miesięczna terapia wysokimi dawkami denosumabu była związana ze zmniejszonym obrotem kostnym i zwiększoną masą i wytrzymałością kostną w porównaniu z małpami otrzymującymi podłoże. Nie zaobserwowano istotnych zmian w cechach materiałowych kości.

Podsumowując, dane z modeli zwierzęcych wskazują, że modulacja układu RANK-RANKL/OPG przy użyciu rekombinowanej OPG lub RANKL-specyficznego przeciwciała monoklonalnego denosumabu, może redukować resorpcję kości i zwiększać jej masę. Środki hamujące RANKL mogą zatem pełnić rolę terapeutyczną w niektórych schorzeniach związanych ze zwiększoną resorpcją kości.