

NOVEL THERAPIES OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

V Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 20-21.09.2013

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2013, vol 15 (Suppl. 2).str 39

L01

NOVEL THERAPIES OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Papapoulos S.

Department of Endocrinology & Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Keywords: calcium sensing receptor, cathepsin K, PTHrP, sclerostine

During the past few years there have been significant developments in the pharmacotherapy of osteoporosis. These developments were paralleled by significant progress in our understanding of the local regulation of bone metabolism. Particularly, studies of human and animal genetics have led to identification of novel, more specific, signaling pathways in bone cells that can provide targets for new therapeutics for osteoporosis. Such novel targets in osteoclasts include, among others, RANKL and cathepsin-K. A fully human monoclonal antibody to RANKL (denosumab) was shown to significantly decrease the risk of osteoporotic fractures with a favorable safety profile leading to its approval worldwide for the treatment of osteoporosis. Cathepsin-K inhibitors have been evaluated in phase 2 studies and one of them (odanacatib) is currently in phase 3 clinical development. The PTH paradigm illustrated the possibility of stimulating bone formation in osteoporotic patients and opened the way for the

development of bone forming agents and novel forms of PTH or PTHrP are at different stages of clinical development. A particularly interesting approach has been the development of molecules that antagonize the calcium sensing receptor of the parathyroid cells and stimulate PTH secretion (calcilytics). The recognition of the central role of the Wnt signaling pathway in bone formation provided a number of attractive targets for the development of bone building pharmaceuticals. For example, inhibition of this pathway by blocking the action of sclerostin represents a very promising novel approach to stimulate bone formation in patients with osteoporosis. These new developments may allow in the future tailoring pharmacotherapy to the specific needs and pathophysiological profile of the individual patient. However, apart from establishing the efficacy of these new molecules a critical issue for their introduction into clinical practice will be their tolerability and safety profile.

L01

NOWE TERAPIE OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ

Papapoulos S.

Department of Endocrinology & Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Słowa kluczowe: receptory wykrywające wapń, katepsyna K, peptyd PTH-podobny (PTHrP), sklerostyna

W ciągu ostatnich kilku lat nastąpił znaczący rozwój w farmakoterapii osteoporozy. Równolegle wystąpił znaczny postęp w zrozumieniu regulacji metabolizmu kostnego. Przede wszystkim, badania z dziedziny genetyki zwierząt i człowieka doprowadziły do identyfikacji nowych, bardziej szczegółowych, szlaków sygnałowych w komórkach kości, które mogą wskazać cele dla nowych terapii osteoporozy. Owe nowe cele w osteoblastach to m.in. RANKL i katepsyna-K. W pełni ludzkie monoklonalne przeciwciało RANKL (denosumab) okazało się znacznie zmniejszać ryzyko złamań osteoporotycznych bez obniżenia bezpieczeństwa, co doprowadziło do jego włączenia do wachlarza terapii osteoporozy na całym świecie. Inhibitory katepsyny-K zostały ocenione w badaniu fazy 2. i jedno z nich (*odanacatib*) jest obecnie poddane badaniu fazy 3. Paradygmat PTH obrazował możliwość stymulowania kościotworzenia u pacjentów z osteoporozą i

otworzył drogę do rozwoju leków kościotworzących, a nowe formuły PTH lub PTHrP znajdują się na różnych etapach rozwoju klinicznego. Szczególnie interesujące jest opracowanie cząsteczek antagonizujących receptory wapniowe w komórkach przytarczyc, które stymulują wydzielanie PTH (*calcilytics*). Walidacja czołowej roli szlaku sygnałowego Wnt w kościotworzeniu pozwoliła na stworzenie szeregu atrakcyjnych celów dla rozwoju farmaceutyków wspomagających odbudowę kości. Na przykład hamowanie tego szlaku przez blokowanie działania sklerostyny stanowi bardzo obiecujące nowe podejście w leczeniu osteoporozy. Te przełomowe rozwiązania mogą w przyszłości umożliwić dobieranie farmakoterapii do indywidualnych potrzeb i profilu patofizjologicznego danego pacjenta. Jednak poza ustaleniem skuteczności nowych cząsteczek, najważniejsze dla ich wprowadzenia do praktyki klinicznej, będzie zbadanie ich tolerancji i profilu bezpieczeństwa.