RANK LIGAND PATHWAY INHIBITION: NEW THERAPEUTIC OPTIONS

I Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 6-8.10.2005

Streszczenia:
Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2005, vol 7 (Suppl. 1), s106-108.

L43
RANK LIGAND PATHWAY INHIBITION: NEW THERAPEUTIC OPTIONS

Prof. Dr. med. Frank Buttgereit
Universitaetsmedizin Charite, Medizinische Universitaetsklinik m.S. Rheumatologie, Berlin, Germany

Keywords: ostoclast, osteoporosis, RANK/RANKL/OPG system, rheumatoid arthritis, bone erosions

Background
Last decade was marked by dynamic developments in the field of bone biology. Several key discoveries have been made and paved the way to new treatment options that may revolutionize the field of osteoporosis and other diseases including arthritis. The mechanistic background for these intriguing developments is that bone homeostasis depends on the balance between bone resorption (by osteoclasts) and bone formation (by osteoblasts). Excessive osteoclastic bone resorption is observed in diseases such as osteoporosis and arthritis. Therefore, the osteoclast represents an important target for developing novel therapeutic strategy for bone destructive diseases. In this regard, signaling through receptor activator of NF-kappaB ligand (RANK) has been recently shown to induce

osteoclast differentiation, activation and survival. RANK-ligand (RANKL) binds to its physiological receptor RANK thereby (i) promoting formation and growth of osteoclasts and (ii) inhibiting apoptosis of these cells. Osteoprotegerin (OPG) is known as a physiological decoy receptor to RANKL which antagonizes its effect. The balance between activities of RANKL and OPG is critical for bone remodeling.

Osteoporosis and other osteoclastic diseases

Postmenopausal osteoporosis is a chronic progressive disease where bone resorption exceeds formation. This results in decreased bone mass, deterioration of the microarchitecture and subsequently decreased bone strength and increased susceptibility to fracture, respectively. Also other osteopenic diseases are mediated by increased osteoclast activation. One important example is rheumatoid arthritis where the development of bone erosions is dependent upon RANKL action. Also in bone metastases, glucocorticoid induced bone loss and Paget’s disease RANKL is known to play a major role via stimulating osteoclasts.

Unmet needs in Osteoporosis

In Germany, approximately 4-6 million adults suffer from severe forms of osteoporosis imposing a significant financial burden of up to 3 billion Euros annually. Eight percent of women and 5% of men who are 50 – 79 years old suffer from at least one osteoporosis-related fracture. In 19% of the women and in 10% of the men bone fractures are supposed to result from osteoporosis (Zink et al., unpublished). This disease is therefore a tremendous burden for the modern society.

Safety and Compliance

Despite current treatment options the following unmet needs still exist: 1) improved safety profile, 2) improved efficacy profile and 3) convenient mode of administration. The data on compliance show that after a year of commencing bisphosphonate therapy, only 30% of patients continue the treatment (Bartl et al.).

RANK Ligand Pathway Inhibition

Preclinical and clinical data show that targeting RANKL is a

viable treatment option. After a single subcutaneous injection of a recombinant form of human OPG an accumulation of well-mineralized bone in mice is induced. No evidence of impaired mineralization with RANKL antagonism was reported (Caparelli, C). OPG also significantly improves femoral neck strength in rats (Ross, AB)

For clinical application in humans, RANKL pathway inhibition may be realized by antibodies against RANKL. Indeed, a fully human monoclonal antibody is currently being investigated. Phase I and II studies have been published already showing this treatment to be safe and generally well tolerated (Bekker, PJ). The pharmacokinetic data demonstrate that this antibody has a very long half-life. Using this approach RANKL inhibition was found to produce a dose-dependent, rapid (within 12 hours) and sustained inhibition of bone turnover as assessed by urinary N-telopeptide (uNTx)/creatinine ratio. The maximum mean decrease in uNTx/creatinine was approximately 80%, and duration of this effect was at least 6 months in healthy postmenopausal women.

Treatment Options

In conclusion, RANKL inhibition appears to be an exciting novel option in the treatment of osteoclast-mediated diseases. The data currently available demonstrate that modern approaches towards well defined biological targets may result in improving therapeutic options with increased safety profile, decreased number of adverse effects and significantly improved dosing regimen resulting in significantly improved compliance.

L43

INHIBICJA SZLAKU METABOLICZNEGO LIGANDU RECEPTORA RANK: NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Prof. Dr. med. Frank Buttgereit
Universitaetsmedizin Charite, Medizinische Universitaetsklinik m.S. Rheumatologie, Berlin, Niemcy

Słowa kluczowe: osteoklast, osteoporoza, RANK/RANKL/OPG system, reumatoidalne zapalenie stawów, ubytki kości

Wprowadzenie

W ostatnim dziesięcioleciu dokonano znaczących odkryć w dziedzinie biologii kości. Dokonano kilku kluczowych odkryć, które umożliwiły opracowanie nowych opcji terapeutycznych w dziedzinach osteoporozy i innych chorób m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów. Mechanizm tych interesujących odkryć polega na ujawnieniu, że homeostaza kości polega na równowadze pomiędzy resorpcją (przez osteoklasty) i kościotworzeniem (przez osteoblasty). Intensywna resorpcja kości poprzez osteoklasty jest obserwowana w takich chorobach jak osteoporoza i reumatoidalne zapalenie stawów. W tym świetle osteoklast jest ważnym celem dla wypracowania nowych potencjalnych terapii w utracie kości. W ostatnim czasie dowiedziono, że aktywacja receptora RANK (aktywator receptora NF-kappaB ligand) jest odpowiedzialna za dyferencjację, aktywację i przeżycie osteoklasta. Ligand receptora RANK (RANKL), który łączy się ze swoim fizjologicznym receptorem RANK powoduje (i) wzrost i formowanie dorosłych osteoklastów oraz, (ii) inhibicję apoptotycznej śmierci tych komórek. Osteoprotegeryna (OPG) jest białkiem, którego rolą jest łączenie się z Ligandem RANK i hamowanie jego efektu. Równowaga pomiędzy Ligandem receptora RANK i Osteoprotegeryną jest krytyczna dla procesu przebudowy kości.

Osteoporoza i inne choroby mediowane przez osteoklasty

Osteoporoza pomenopauzalna jest przewlekłą chorobą, gdzie resorpcja kości przeważa nad jej bodową. Taki stan prowadzi do niskiej gęstości kości, pogorszonej mikroarchitektury i w rezultacie do zmniejszenia jej odporności mechanicznej i zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia złamań. Również inne choroby, w których występuje utrata kości są powodowane przez zwiększoną aktywność osteoklastów. Jednym z przykładów jest Reumatoidalne Zapalenie Stawów, gdzie rozwój erozji w stawach jest spowodowany przez zwiększone ilości RANKL. Także w chorobie przerzutowej kości, osteoporozie posteroidowej oraz

chorobie Pageta, RANKL odgrywa istotną rolę w stymulacji osteoklastów.

Nierozwiązane potrzeby w osteoporozie

W Niemczech, około 4-6 milionów dorosłych osób cierpi na ciężkie formy osteoporozy, co powoduje znaczne obciążenie finansowe systemu medycznego sięgające 3 miliardów Euro. 8% kobiet i 5% mężczyzn w wieku 50 – 79 lat doznaje co najmniej jednego złamania kości. U 19% kobiet i 10% mężczyzn złamania te są spowodowane przez osteoporozę. (Zink et al. niepublikowane dane). Chroba jest więc wielkim obciążeniem społecznym.

Bezpieczeństwo i systematyczność stosowania leków

Mimo istnienia wielu możliwości terapeutycznych istnieje szereg nierozwiązanych problemów: 1) profil bezpieczeństwa, 2) efektywność leczenia i 3) łatwość stosowania leku. Dane dotyczące zgodności z zaleceniami przyjmowania leku. Dane systematyczności stosowania dowodzą, że po roku od rozpoczęcia leczeniem bisfsfonianami, tylko 30% pacjentów kontynuuje leczenie (Bartl et al.).

Inhibicja Szlaku Metabolicznego Ligandu Receptora RANK

Badania przedkliniczne i kliniczne dowodzą, że RANKL jako adres terapii jest racjonalnym kierunkiem działań. Po pojedynczym podskórnym podaniu ludzkiej rekombinowanej OPG stwierdzana jest akumulacja dobrze mineralizowanej kości. Nie stwierdzono zaburzeń jakości kości przy hamowaniu szlaku RANKL (Caparelli, C). OPG również znacznie poprawia wytrzymałość szyjki kości udowej u szczurów. (Ross, AB)

W zastosowaniach klinicznych, inhibicja szlaku RANKL może być dokonywana przez podawanie przeciwciał przeciwko RANKL. W istocie, obecnie prowadzone są badania nad w pełni ludzkim, monoklonalnym przeciwciałem przeciw ludzkiemu RANKL. Opublikowane zostały badania Fazy I i II, które wskazują, że leczenie taką substancją biologiczną jest bezpieczne i ogólnie dobrze tolerowane. (Bekker, PJ). Dane farmakokinetyczne wykazały, że przeciwciała takie mają niezwykle długi czas półtrwania w surowicy krwi. Również inhibicja szlaku RANKL powoduje zależą od dawki, szybką (w ciągu 12 godzin) i

długotrwałą supresję przebudowy kości mierzoną przez stosunek N-Telopeptydu do Kreatyniny (uNTx). Maksymalna supresja przebudowy kości wynosiła około 80% wartości wyjściowych i utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy u zdrowych kobiet po menopauzie.

Możliwości terapeutyczne

Reasumując, inhibicja szlaku RANKL wydaje się być nową i obiecującą opcją w wypracowaniu potencjalnych terapii w chorobach przebiegających z nadmierną aktywacją osteoklastów. Obecnie dostępne dane wykazują, że nowoczesne sposoby terapii celowanej w kierunku cytokin mogą spowodować opracowanie leków o znacznie poprawionym profilu bezpieczeństwa, zmniejszoną ilością efektów niepożądanych i znacznie ulepszonych możliwościach systematycznego stosowania.