L31 Anabolic treatment in osteoporosis – present and future

III Środkowo 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:85-86.

L31
ANABOLIC TREATMENT IN OSTEOPOROSIS – PRESENT AND FUTURE

Stepan J.
Institute of Rheumatology, Prague, Czech Republic

Key words: *osteoporosis, growth factors, fractures, parathyroid hormone, Wnt, sclerostin*

Anabolic drugs are aimed to promote the formation of new bone to restore bone structure that has previously been lost. This is achieved by stimulating production and activation of bone growth factors, or by extending the lifespan of osteoblasts. Normal roles of bone growth factors such as IGF-I, TGFbeta, FGFs and BMPs are exerted through finely controlled local events and their systemic administration inevitably gives rise to undesirable side effects. Both activation of bone formation and inhibition of osteoblast apoptosis is the case for PTH and PTHrP. PTH promotes differentiation of committed osteoblast precursors in the bone marrow and in lining cells, and increases the lifespan of mature osteoblasts and osteocytes by preventing apoptosis. The anabolic effectiveness of PTH requires an intermittent administration to achieve a rapid increase in PTH and a rapid decline to preexisting levels. This mode results in activation

of genes responding specifically to a transiently activated signaling system. On the other hand, if PTH plasma levels remain elevated for more than 4 hours, the dominant effect is stimulation of osteoclast formation and bone resorption overrides any anabolic response. PTH deposits new bone, increasing thickness of the trabeculae and cortex. Most of the increase in cortical and trabecular thickness induced by PTH is due to modeling and remodeling on the endocortical surface of the cortex and on either side of the trabeculae. Treatment with intermittent PTH reduced the risk of vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis, in male osteoporosis and the risk of vertebral fractures in glucocorticoid induced osteoporosis. Responses in BMD and bone markers are temporarily blunted when PTH is given to individuals treated with ALN. However, after 24 months of treatment, PTH(1-34) increased histomorphometric indices of remodeling similarly in our patients who stopped alendronate and in treatment-naive women. Actions similar to those of PTH may be exerted using injectable preparations of truncated forms of PTHrP (1-36), by cyclic analog of PTH(1-31), and by calcilytic agents (calcium receptor antagonists that substitute for calcium on the calcium sensing receptor of the parathyroid cell, which responds with PTH secretion). Other ways to anabolic therapies arise predominantly from discoveries through genetics. Activation of Wnt signaling can result in increased bone formation. For this signaling, the essential step is inhibition of GSK-3beta activity, allowing translocation of beta-catenin to the nucleus to control expression of canonical Wnt-responsive genes. However, new drugs emerging from manipulation of the Wnt canonical signaling pathway need data to ensure bone specificity and safety. This might be pursued by blockade of the sclerostin inhibition of Wnt signaling using a monoclonal antibody. Interestingly, PTH rapidly reduces sclerostin mRNA and protein production by osteoblasts. Thus, a transient reduction of sclerostin production by osteocytes in response to intermittent PTH could reduce osteoblast apoptosis. Stimulation of new bone formation can be also achieved using neutralizing anti-DKK1 monoclonal antibodies which block DKK1 inhibition of Wnt-signaling.

L31
ANABOLICZE LECZENIE OSTEOPOROZY – OBECNIE I W PRZYSZŁOŚCI

Stepan J.
Institute of Rheumatology, Prague, Czech Republic

Słowa kluczowe: *osteoporoza, czynniki wzrostu, złamania, hormon przytarczyc, Wnt, sklerostyna*

Leki anaboliczne pobudzają tworzenie nowej tkanki kostnej w celu uzupełnienia wcześniej utraconej struktury kostnej. Dzieje się to poprzez stymulację produkcji i aktywacji kostnych czynników wzrostu lub poprzez zwiększenie żywotności osteoblastów.
Normalna rola czynników wzrostu kości takich jak IGF-I, TGFbeta, FGFs i BMPs jest wykorzystywana w dokładnie kontrolowanych działaniach lokalnych i ich podawanie ogólne nieuchronnie zwiększa możliwość wystąpienia niepożądanych efektów ubocznych. Zarówno aktywacja kościotworzenia jak też inhibicja apoptozy osteoblastów należy do PTH oraz PTHrP. PTH pobudza różnicowanie prekursorów osteoblastów w szpiku kostnym oraz w komórkach wyścielających oraz zwiększa żywotność dojrzałych osteoblastów i osteocytów poprzez zapobieganie apoptozie. Efektywność anaboliczna PTH wymaga okresowego dawkowania w celu osiągnięcia szybkiego wzrostu PTH oraz szybkiego obniżenia do poprzednich poziomów. Schemat ten skutkuje aktywacją genów specyficznie odpowiedzialnych za krótkotrwale aktywowany system sygnalizacji. Z drugiej strony, jeśli poziom PTH w surowicy pozostanie podniesiony przez więcej niż 4 godziny, głównym efektem będzie stymulacja osteoklastów i resorpcja kości tłumiące jakiekolwiek efekty anaboliczne. PTH nawarstwia nową kość zwiększając grubość warstwy beleczkowej oraz korowej. Indukowane przez PTH zwiększenie grubości warstwy korowej i beleczkowej jest w dużej części spowodowane tworzeniem i przebudową na wewnętrznych powierzchniach części korowej oraz beleczkowej. Okresowa terapia PTH zmniejsza ryzyko złamań pozakręgowych u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w osteoporozie u mężczyzn a także złamań kręgowych w osteoporozie posterydowej. Odpowiedzi ze strony BMD oraz markerów kostnych są czasowo

przytłumione w przypadku stosowania PTH u pacjentów leczonych ALN. Jakkolwiek jednak po 24-ro miesięcznej terapii, PTH (1-34) zwiększyło wskaźniki histomorfometryczne przebudowy w podobnym stopniu u pacjentów, którzy zaprzestali terapii alendronianem oraz u kobiet w ogóle nie leczonych. Działania podobne do powodowanych przez PTH można uzyskać przy użyciu wstrzykiwanych preparatów okrojonych form PTHrP (1-36), cyklicznych analogów PTH(1-31) oraz substancji katalitycznych (antagoniści receptora wapniowego w zastępstwie wapnia w receptorze wapniowym komórek przytarczyc odpowiedzialnych za sekrecję PTH). Inne sposoby terapii anabolicznej powstają głównie poprzez odkrycia genetyczne. Aktywacja sygnalizacji WNT może skutkować zwiększeniem utkania kostnego. Dla tej sygnalizacji kluczowym krokiem jest inhibicja aktywności GSK-3beta, zezwalająca na translokację beta-katenin do jądra w celu kontroli ekspresji genów WNT-odpowiedzialnych. Jednak nowe leki pojawiające się wskutek manipulacji ścieżką sygnalizacyjną WNT potrzebują danych potwierdzających specyficzność kostną oraz bezpieczeństwo ich stosowania. Może to być przeprowadzone poprzez blokadę inhibicji sklerostyny w sygnalizacji WNT przy użyciu przeciwciała monoklonalnego. Co ciekawe, PTH błyskawicznie redukuje sklerostynę mRNA oraz produkcję białek przez osteoblasty. Zatem krótkotrwały redukcja produkcji skloerostyny przez osteocyty w odpowiedzi na okresową terapię PTH może z kolei hamować apoptozy osteoblastów. Stymulację nowego wzrostu kości można również osiągnąć poprzez użycie neutralizujących przeciwciał monoklonalnych anty-DKK1 które blokują inhibicję DKK1 w sygnalizacji WNT.