

Novosti u farmakološkom liječenju osteoporozne

Pharmacological Treatment of Osteoporosis: An Update

INES BILIĆ-ĆURČIĆ, SILVIJA CANECKI VARŽIĆ, EMA SCHÖNBERGER

Zavod za endokrinologiju, KBC Osijek; Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek

SAŽETAK Osteoporozna (OP) je kronična bolest kostiju koju karakterizira poremećena mikrostruktura koštane građe što vodi do smanjene koštane mase i povećanog rizika od prijeloma. Antiresorptivni lijekovi, posebice bisfosfonati, trenutno su prvi izbor u liječenju osteoporozne u većini zemalja. Međutim, oni imaju svoja ograničenja, što je potaknulo razvitak osteoanaboličkih lijekova kao što su teriparatid i romosozumab, no i oni imaju svoje štetne učinke. Ipak, neosporno je da korist lijekova za osteoporozu nadvladava potencijalne rizike. U bolesnika s visokim ili vrlo visokim rizikom od prijeloma mogu se razmotriti sekvencijalne ili kombinirane terapije s anaboličkim agensom kao početnim lijekom. S obzirom na rastuću prevalenciju osteoporozne ulažu se veliki naponi kako bi se razvili lijekovi sljedeće generacije s maksimalnom učinkovitosti i što prihvatljivijim sigurnosnim profilom. U postizanju ovoga cilja potrebno je što bolje razumijevanje uloga različitih signalnih putova u patogenezi osteoporozne. Najveći naponi uloženi su u razvitak lijekova koji utječu na modifikaciju Wnt signalnog puta koji mogu imati i antiresorptivno i/ili osteoanaboličko djelovanje ovisno na koju etapu, odnosno signalnu molekulu djelujemo.

KLJUČNE RIJEČI: osteoporozna, antiresorptivni lijekovi, anabolički lijekovi, Wnt signalni put, formiranje kosti

SUMMARY Osteoporosis (OP) is a chronic bone disease characterized by disturbed bone microarchitecture, which leads to reduced bone mass and increased risk of fractures. Antiresorptive drugs, especially bisphosphonates, are currently the first choice in the treatment of osteoporosis in most countries. However, their limitations prompted the development of osteoanabolic drugs such as teriparatide and romosozumab, with their own adverse effects. Still, it is undeniable that the benefits of antiosteoporosis drugs outweigh the potential risks. In patients at high or very high fracture risk, sequential or combination therapies with an anabolic agent as an initial agent may be considered. Due to the growing prevalence of osteoporosis, great efforts are being made to develop next-generation drugs with maximum effectiveness and an acceptable safety profile. Achieving this goal requires a better insight in different signaling pathways involved in the pathogenesis of osteoporosis. The greatest efforts have been made in the development of drugs that affect the modification of the Wnt signaling pathway, which can have anti-resorptive and/or osteoanabolic effects depending on the target signaling molecule.

KEY WORDS: osteoporosis, antiresorptive drugs, anabolic drugs, Wnt signaling pathway, bone formation

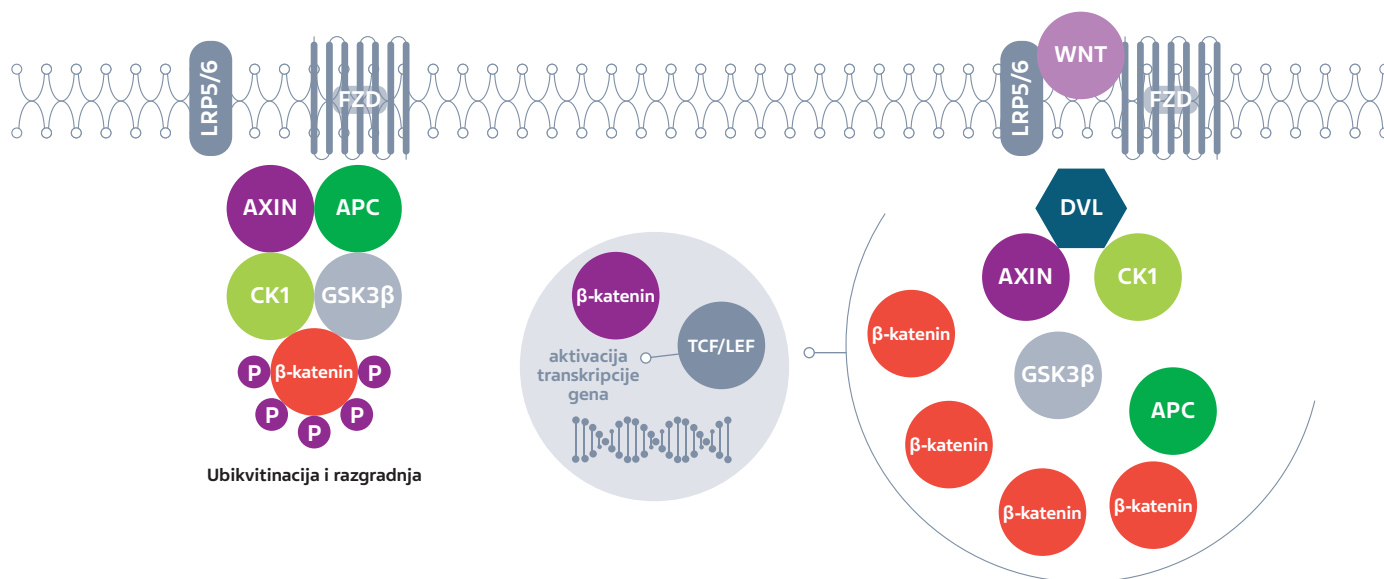


Uvod

Patogeneza osteoporozne (OP) može biti rezultat različitih čimbenika kao što su starenje, korištenje glukokortikoida i konzumacija alkohola. Starenje se često povezuje sa smanjenjem koštane mase, poremećenom koštanom mikroarhitekturom te povećanom incidencijom prijeloma, što predstavlja veliki izazov u pružanju zdravstvene skrbi (1, 2). U zdravoj kosti odvijaju se dva uravnotežena procesa: stvaranje i resorpcija kosti, odnosno koštana pregradnja. Dakle, u liječenju osteoporozne koriste se dvije osnovne vrste farmakoterapijskih opcija, antiresorptivne i osteoanabolične. Antiresorptivni lijekovi ostvaruju svoj učinak kroz ometanje normalne funkcije osteoklasta. Ova vrsta lijekova uključuje bisfosfonate, estrogen, selektivne modulator

re estrogenskih receptora (SERM), antitijela protiv liganada za receptor aktivatora nuklearnog faktora κ B (NF- κ B) (RANKL). Bisfosfonati, osim što imaju potencijal povećati koštanu mineralnu gustoću (BMD), mogu također i smanjiti otpornost kostiju na prijelome (3, 4). U osteoanaboličke lijekove ubrajaju se teriparatid, abaloparatid te najnoviji iz ove skupine romosozumab. Međutim, ostaje otvoreno pitanje njihove isplativosti, učinkovitost na prevenciju prijeloma kortikalne kosti, te potencijalni štetni učinci kao što su onkogeni potencijal te povećana incidencija kardiovaskularnih događaja (5 – 7). Sve je više dokaza koji ukazuju na kritičnu ulogu Wnt signalnog puta u stvaranju kostiju, a nove terapijske opcije mogu biti modificirajući inhibitori ili aktivatori ovog puta (8).

SLIKA 1. Aktivirani i neaktivirani kanonski Wnt signalni put



Receptori za Wnt-ove u kanonskom putu sastoje se od LRP-a, jednoprolazni transmembranski koreceptori 5/6 i FZD-a. U odsutnosti Wnt liganda, β -katenin se nalazi u sklopu multiproteinskoga kompleksa destrukcije koji sadrži axin, APC, CK1 i GSK3 β te se fosforilira s pomoću GSK3 β s naknadnom ubikvitinacijom i razgradnjom. Vežanjem Wnt liganda za FZD i LRP, aktivira se Dvl koji rastavlja kompleks destrukcije i inaktivira GSK3 β sprječavajući fosforilaciju β -katenina. Nefosforiliran β -katenin translocira se u jezgru i veže se s TCF/LEF-om što rezultira aktivacijom koaktivatora i indukcijom transkripcije Wnt ciljnih gena.

Kratice: LRP, protein povezan s receptorom za lipoprotein niske gustoće; FZD, transmembranski signalni receptor Frizzled; APC, adenomatozna polipoza coli; CK1, kazein kinaza 1; GSK3 β , glikogen sintaza kinaza 3 β ; Dvl, *dishevelled*; TCF/LEF, specifični faktor transkripcije za T-stanice/faktor povećanja limfoida

Wnt signalni put kao meta novih terapijskih opcija

Aktivacija Wnt signalnog puta

Wnt su izlučeni glikoproteini modificirani lipidima. Vežući se za svoje stanične površinske receptore, mogu djelovati preko kanonskoga ili nekanonskoga signalnog puta.

Kanonski Wnt signalni put

Receptori za različite Wnt-ove u kanonskom putu sastoje se od proteina niske gustoće povezanog s receptorom za lipo-protein (LRP), jednoprolazni transmembranski koreceptori 5/6 i sedam-transmembranski signalni receptor Frizzled (FZD) (9). Oni djeluju na kompleks destrukcije koji sadrži Axin, adenomatoznu polipozu coli (APC), kazein kinazu 1 (CK1) i glikogen sintaza kinazu 3 β (GSK3 β). U odsutnosti Wnt liganda, β -katenin se fosforilira s pomoću GSK3 β s naknadnom ubikvitinacijom i razgradnjom (10). Ako se Wnt ligand veže za receptor, *dishevelled* (Dvl) rastavlja kompleks destrukcije, sprječavajući fosforilaciju β -katenina. Nefosforiliran β -katenin nakuplja se u citoplazmi i translocira u jezgri pri čemu tvori nuklearni kompleks sa specifičnim faktorom transkripcije za T-stanice/faktor povećanja limfoida (TCF/LEF). Ovaj kompleks uzrokuje aktivaciju koaktivatora i indukciju transkripcije gena (11) (slika 1.).

Nekanonski Wnt signalni put

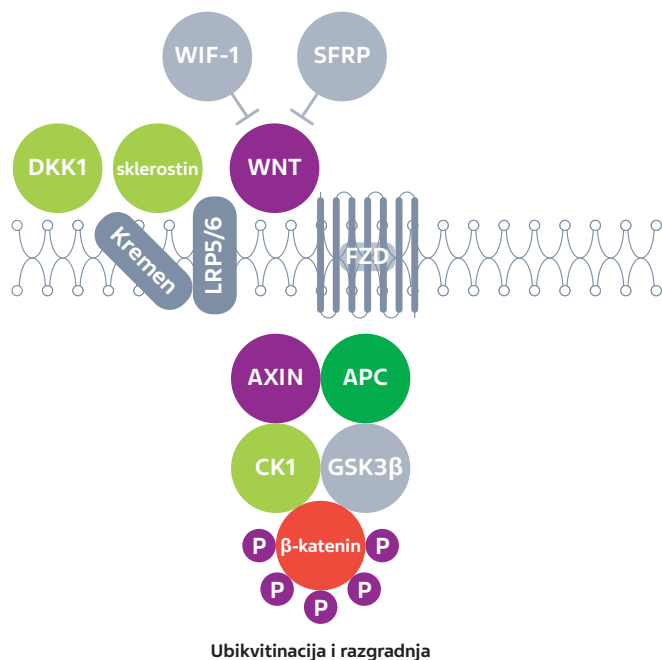
Nekanonski Wnt signalni put neovisan je o β -kateninu te umjesto toga djeluje aktiviranjem heterotrimernog G-proteina i protein kinaze C (PKC). Aktivacija navedenih proteina dovodi do inhibicije diferencijacije matičnih stromalnih

stanica (MSC) prema adipocitnoj lozi te regulacije stvaranja i resorpcije kostiju preko nuklearnog faktora aktiviranih T stanica (NFAT) (12). Nekanonska Wnt signalizacija također inducira Rhoor c-Jun N-terminalnu kinazu (JNK), promjene ovisne o aktinu citoskeleta, koji potiču faktore transkripcije Jun i Sp1 na modulaciju molekula uključenih u koštano pregradnju kao što su RANK i transkripcijski faktor 2 ovisan o Runt-u (Runx2) (13).

Osteoanabolički učinak Wnt signalizacije

Wnt signalni put potiče anabolizam kostiju poticanjem diferencijacija osteoblasta, suzbijanjem osteoklastogeneze i sprječavanjem adipogeneze. Indukcija osteogeneze ostvaruje se kroz ekspresiju Wnt ciljnih gena kao što je Runx2, koji potiče diferencijaciju prekursora matičnih stromalnih stanica (MSC) u osteoblastičnu lozu (14). Remodeliranje kortikalne kosti povećano je zbog aktivacije osteoblasta i na kortikalnoj i trabekularnoj površini, dok aktivacija Wnt puta povećava glikolizu u osteoblastima, osiguravajući energiju potrebnu za sintezu kolagena i mineralizaciju matriksa (15). Nadalje, kanonska Wnt signalizacija inhibira resorpciju kosti povećanjem proizvodnje osteoprotegerina (OPG) (16). Studija na animalnom modelu pokazala je da je stvaranje kosti smanjeno kod miševa s nedostatkom FZD receptora ili β -kateninom iako proizvodnja OPG-a nije bila promijenjena, što vodi do zaključka da Wnt signalizacija može potisnuti osteoklastogenezu mehanizmom različitim od RANK/RANKL/OPG osi (17). Štoviše, čini se da kroz in-

SLIKA 2 . Inhibicija kanonskog Wnt signalnog puta



Wnt antagonisti kao što je WIF-1 veže se za Wnt ligand sprječavajući njegovo vezanje za ciljani receptor, a sFRP-ovi blokiraju Wnt signalizaciju interakcijom s Wnt ligandom ili FZD-om. DKK1 (spregnut s transmembranskim receptorom Kremen) i sklerostin inhibiraju kanonski Wnt signalni put vezanjem na LRP5/6. Kada je kanonski Wnt signalni put neaktivan, β -katenin se nalazi u sklopu multiproteinskog kompleksa destrukcije koji sadrži axin, APC, CK1 i GSK3 β te se fosforilira s pomoću GSK3 β što dovodi do ubikvitinacije i razgradnje β -katenina. Kratice: WIF-1, Wnt inhibirajući faktor 1; sFRP, proteini srodni Frizzled; FZD, transmembranski signalni receptor Frizzled; LRP5/6, protein povezan s receptorom za lipoprotein niske gustoće 5/6; DKK1, dickkopf srodan protein 1; APC, adenomatozna polipoza coli; CK1, kazein kinaza 1; GSK3 β , glikogen sintaza kinaza 3 β

dukciju fosforilacije β -katenina, sklerostin može potaknuti i adipogenezu (18, 19).

Antagonisti Wnt signalnog puta

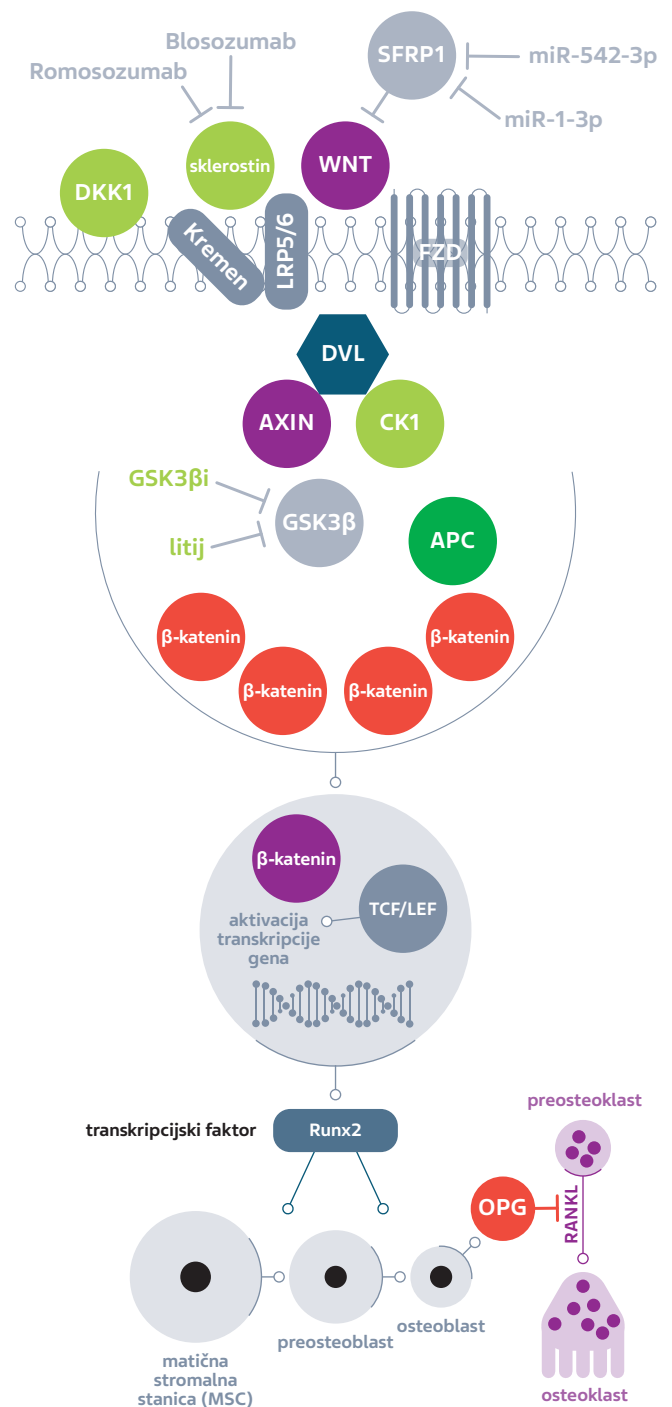
Inhibicija kanonskog Wnt signalnog puta može se ostvariti putem neutralizirajućih Wnt liganda ili blokirajući njihovo vezanje na receptor LRP/FZD (slika 2.). Wnt antagonisti kao što je Wnt inhibirajući faktor 1 (WIF-1) i proteini srodni *Frizzled* (sFRP), mamac receptori koji sadrže topive Wnt-vezujuće *frizzled* domene sprječavaju vezanje liganda na njihov srodni receptor. WIF-1 je strukturno sličan izvanstaničnom dijelu Derailed/Ryk klase transmembranskih Wnt receptora te potencijalno može inhibirati aktivnost Wnt-a tijekom diferencijacije i sazrijevanja osteoblasta (20). Međutim, prekomjerna ekspresija WIF-1 aktivira kanoničku Wnt signalizaciju i rezultira gubitkom potencijala samoobnavljanja hematopoetskih matičnih stanica, što ga ne čini optimalnom metom za regulaciju formiranja kosti (21). sFRP blokiraju Wnt signalizaciju interakcijom s Wnt ili FZD, no čini se da mogu imati dvojako djelovanje na kost. Prethodne su studije pokazale da je sFRP1 negativan regulator stvaranja spužvaste kosti, dok prekomjerna ekspresija sFRP4 u osteoblasti-

ma smanjuje koštanu masu (22, 23). S druge strane, delecija sFRP4 smanjuje debljinu kortikalne kosti, moguće aktiviranjem nekanonske signalizacije (24), što znači da je potrebno precizno određivanje terapijskih koncentracija sFRP prije provođenja daljnjih ispitivanja. DKK1 i sklerostin blokiraju Wnt/ β -kateninski put vezanjem na LRP5/6. DKK1 je glikoprotein koji proizvode osteociti i osteoblasti i sadrži domene bogate cisteinom koje se mogu vezati na LRP5/6. DKK1 spregnut s transmembranskim receptorom Kremen formira kompleks s LRP-om kako bi se inhibirala Wnt signalizacija (slika 2.). Nadalje, DKK1 sprječava stvaranje osteoblasta iz MSC-a i diferencijaciju osteoblasta posredovanu Wnt-om. Povećana proizvodnja RANKL-a i smanjena proizvodnja OPG-a posredovana DKK1-om uzrokuje neto gubitak koštane mase (25). Sklerostin se uglavnom ekspresira na osteocitima, a njegovo vezanje na LRP5/6 inhibira stvaranje i potiče resorpciju kosti (26). Osim toga, sklerostin inhibira stvaranje kosti posredovano osteoblastima i povećava resorpciju kosti posredovanu osteocitima kao i razgradnju kosti poticanjem proizvodnje RANKL-a i smanjenjem OPG-a (27). Pokazano je da i mehanički stres može djelovati kao aktivator Wnt puta suprimirajući ekspresiju sklerostina, dok pojačana ekspresija sklerostina u neopterećenim koštanim segmentima vodi do gubitka koštane mase (28). Također, jedan od mehanizama odgovornih za anabolički učinak intermitentne primjene PTH na kost jest inhibicija ekspresije sklerostina (29).

Lijekovi s modulirajućim učinkom na Wnt signalni put

Romosozumab, humanizirano IgG2 monoklonsko protutijelo koje neutralizira sklerostin, odobren je od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) i Europske medicinske agencije (EMA) za liječenje osteoporoze. Nekoliko istraživanja pokazuje da terapija istim vodi do značajnog povećanja BMD-a i smanjenja novih vertebralnih i nevertebralnih prijeloma (30). Međutim, romosozumab nije poboljšao ishode vezane uz cijeljenje prijeloma kuka (31). Kako su anabolički učinci antisklerostinske terapije kratkotrajni, za pretpostaviti je da bi povremeno i kratkotrajno liječenje romosozumabom moglo biti jednako učinkovito kao kontinuirani tretman tijekom 12 mjeseci (32, 33). U nedavno provedenim kliničkim ispitivanjima pokazano je da je održavanje poboljšano BMD-a moguće postići sekvencijalnom terapijom romosozumabom nakon čega slijedi denosumab (34 – 36). Unatoč ovim evidentnim prednostima novoga terapijskog agensa koje je pokazano i u ispitivanju STRUCTURE gdje je romosozumab pokazao superioran učinak u odnosu na teriparatid u pogledu povećanja koštane mase i snage (37), postoje i sumnje na štetne učinke na kardiovaskularni sustav te se romosozumab ne preporučuje bolesnicima s prethodnim infarktom miokarda ili drugim kardiovaskularnim događajima (38). Dvije metaanalize pokazale su nedosljedne rezultate u

SLIKA 3. Lijekovi s učinkom na Wnt signalni put



Romosozumab, humanizirano IgG2 monoklonsko protutijelo, i blosozumab neutraliziraju sklerostin što rezultira aktivacijom Wnt signalnog puta. Lijekovi temeljeni na ciljnoj miRNA tehnologiji, miR-542-3p i miR-1-3p, učinak na aktivaciju Wnt signalnog puta ostvaruju inhibirajući SFRP1 ekspresiju. Litij, primjerice u obliku LiCl-a, kao i različiti GSK3βi također mogu aktivirati kanonski Wnt put jer inaktivacijom GSK3β dolazi do stabilizacije i aktivacije β-katenina i TCF/LEF-ovisne transkripcije gena. Ekspresija Wnt ciljnih gena kao što je Runx2 omogućuje proizvodnju Runx2 transkripcijskog faktora koji potiče diferencijaciju MSC-a u preosteoblaste, odnosno osteoblaste. Osteoblasti stvaraju OPG koji blokira stvaranje osteoklasta inhibicijom vezanja RANKL na RANK i tako inhibira resorpciju kosti.

Kratice: LiCl, litijev klorid; GSK3βi, glikogen sintaza kinaza 3β inhibitor; TCF/LEF, specifični faktor transkripcije za T-stanice/faktor povećanja limfoida; SFRP1, proteini srodni Frizzled 1; Runx2, transkripcijski faktor povezan s Runt 2; MSC, matične stromalne stanice; OPG, osteoprotegerin; RANKL, ligand receptora aktivatora nuklearnog faktora kapa-B; RANK, receptor aktivator nuklearnog faktora kapa-B

smislu povećanja kardiovaskularnog rizika (39, 40). Jedno od objašnjenja je da sustavna blokada sklerostina utječe na proces remodeliranja u kardiovaskularnom sustavu, dok se sklerostin eksprimira u vaskularnim glatkim mišićima aorte gdje može inhibirati proces ateroskleroze posredovan angiotenzinom II (41, 42).

Što se tiče duljine trajanja liječenja romosozumabom, isto je ograničeno na 12 mjeseci. Naime, u kliničkim ispitivanjima drugi ciklus liječenja romosozumabom imao je slične učinke kao tretman u prvoj godini (43). Međutim, povećanje BMD-a bilo je manje od onih uočenih tijekom prve godine (34, 35). Blosozumab, još jedno protutijelo protiv sklerostina, također ima dobru podnošljivost u završenim ispitivanjima faze 1 i faze 2, a uočeno povećanje BMD-a ovisno je o dozi (44, 45).

Kada govorimo o modalitetima liječenja za osteoporozu, ne treba zanemariti važnost fizikalne terapije. Naime, u animalnom modelu kombinacija mehaničkog opterećenja i protutijela na sklerostin dovela je do veće stope koštane formacije nego svaka komponenta zasebno (46).

Jedna od mogućih terapijskih opcija jest i monoklonsko protutijelo za DKK1. Njegova primjena dovela je do poboljšanja BMD-a kod ovarijektomiranih glodavaca, dok je samo minimalno poboljšanje primijećeno u ovarijektomiranih majmuna (46, 47). Dizajnirano je i posebno, bispecifično antitijelo usmjereno na sklerostin i na DKK-1 koje pokazuje značajnije poboljšanje BMD-a u odnosu na monoprotutijela u ovarijektomiranih štakora (48). Međutim, daljnja klinička ispitivanja obustavljena su zbog nespecifičnih učinaka inhibitora DKK1 na stanice različitih tumora.

Trenutno se ispituju i različiti sustavi isporuke farmakoterapijskih agensa kao što su nanočestice mezoporoznog silicijevog dioksida (MSNs) napunjenih osteostatinom i sklerostin siRNA, koje vode do pojačane ekspresije osteogenih gena te do poboljšanja koštane mikroarhitekture (47).

Također, različiti fitokemijski spojevi, kao što su Wedelolactone, ursolična kiselina, Baicalin i Aspp049, mogu pojačati Runx2 ekspresiju, fosforilaciju GSK3β i nuklearnu translokaciju β-katenina, dakle, pospješiti diferencijaciju osteoblasta i stvaranje kostiju (55). Ipak, nedostatak koštano tkivne specifičnosti te potencijalni štetni učinci izvan ciljnog tkiva sprječavaju daljnji razvoj GSK3β inhibitora za liječenje osteoporozе (56).

Nama dobro poznati lijek, litij koji inhibira GSK3β, može aktivirati Wnt-β-katenin put. U miševa tretiranih litijevim kloridom (LiCl) potaknuto je stvaranje nove kosti, smanjio se rizik prijeloma, ali nije bilo utjecaja na resorpciju kosti (49). Novorazvijeni inhibitor GSK3β brzo je povećao broj osteoblasta i smanjio broj osteocita, što je rezultiralo značajnim povećanjem volumena kosti, broja i debljine trabekula (50), dok je LY294002, inhibitor fosfatidilinozitol-3-kinaza-protein kinaznog B (PI3K-AKT) signalnog puta, inhibirao diferencijaciju osteocita. Međutim, i LiCl i LY294002 su viso-

ko toksični u konvencionalnim terapijskim dozama (51) te je moguće kombinirati niske doze LiCl i LY294002 koje ne samo da potiču stvaranje kosti i inhibiraju koštanu resorpciju nego su i učinkovitije u liječenju osteoporoze u odnosu na svaki spoj zasebno (52).

Jedna od novijih terapijskih opcija jesu lijekovi temeljeni na ciljnoj microRNA (miRNA) tehnologiji, kao što su miR-542-3p i miR-1-3p koji inhibiraju sFRP1 ekspresiju i induciraju diferencijaciju osteoblasta (53, 54). Na temelju ovih otkrića terapija temeljena na ciljnoj miRNA za sFRP-ove vjerojatno će postati novi pristup liječenja osteoporoze (slika 3.).

Uloga koštanih morfogenetskih proteina u farmakoterapiji osteoporoze

Wnt signalni put je također pod utjecajem koštanih morfogenetskih proteina (BMP) koji pripadaju TGF- β superobitelji. Među njima BMP-2 pojačava ekspresiju Runx2 kroz Smad put, te sprječava razgradnju β -katenina što uzrokuje aktivaciju Wnt signalnog puta, s posljedičnim povećanjem koštane formacije (55). Signalni put može se aktivirati u osteoblastima različitim čimbenicima rasta. Prethodne studije pokazale su da AKT može tvoriti kompleks s BMP-2, te da su potaknuti nizvodni signali bitni regulatori enhondralne osifikacije i diferencijacije osteoblasta (56). Osim toga, fosforilacija AKT putem uzvodne mTORC2 kinaze može izazvati nakupljanje β -katenina u citoplazmi i jezgri (57). Pokazano je da miR-483-5p aktivira fosfatidilinositol 3-kinaza (PI3K)/protein kinaza B (AKT) (PI3KAKT) signalni put te utječe negativno na vitalnost stanica, sa značajnim smanjenjem regulacije ekspresije OPG, Runx2 i BMP2. Dosljedno, LY294002 i miR-483-5p inhibitor poništavaju ove učinke i povećavaju BMD (58). Štoviše, interakcija mitogenom-aktiviranog protein kinaznog (MAPK) puta s Wnt signalizacijom regulira preživljavanje i apoptozu osteocita, te pojačava ekspresiju BMP-2 i formiranje kosti (59, 60). Također, adenzin monofosfatom aktivirana protein kinaza (AMPK) može aktivirati kanonski Wnt signalni put i pojačati ekspresiju BMP-2 (61). Dakle, ciljanim djelovanjem na ekspresiju BMP, poglavito BMP-2 mogu se ostvariti modulacijski učinci na Wnt signalni put koji bi u konačnici doveli do razvitka novih lijekova za osteoporozu.

Antiresorptivni lijekovi u razvoju – uloga molekula uključenih u proces resorpcije Howship-ove lakune

Katepsin K, primarna cistein proteaza koju luči zreli osteocit, sudjeluje u razgradnji kolagena I i drugih koštanih proteina matriksa (62). Zapažanja iz različitih životinjskih modela pokazala su da inhibiranje katepsina K smanjuje osteoklastičnu razgradnju i povećava stvaranje kosti (63, 64). Također, selektivni inhibitori katepsina K, kao što su Odanacatib (65, 66), ONO-5334 (67) i MIV-711 (68, 69) smanjuju resorpciju

ju kosti i kontinuirano povećavaju BMD, no zbog štetnih događaja, posebice moždanog udara, daljnji je razvoj ograničen (70). Čini se da nedostatak katepsina K može poremetiti krvno moždanu barijeru preko AKT-mTOR-VEGF signalnog puta, uzrokujući neurološki deficit i apoptozu neurona (71). Drugi problem je brzi gubitak učinka nakon prestanka liječenja (72). Druga ciljna molekula jest kloridni kanal-7 (ClC-7) koji koegzistira s katepsinom K te djeluju sinergistički u naboranoj stijenci osteocita. Oštećenje ClC-7 rezultira teškom osteoporozom, vjerojatno zbog defekta u razgradnji kosti uzrokovanog nemogućnošću zakiseljavanja zone brtvljenja (73). Neočekivano, ClC-7 inhibitor, N53736, pokazao je dugoročni antiresorptivni učinak u ovarijektomiranih (OVX) štakora (74). Drugu terapijsku opciju predstavlja inhibicija integrina $\alpha\beta3$ koji posreduje u vezanju osteocita za koštane proteine matriksa, te je ključna stepenica u procesu koštane razgradnje. U različitim životinjskim modelima inducirane osteoporoze, antagonisti $\alpha\beta3$ integrina kao što su L-000845704 i HSA-ARLDDL značajno povećavaju BMD (75 – 77). Osim toga, dualno specifični protein, čimbenik stimulacije kolonije makrofaga (M-CSF_{RGD}), može inhibirati oba, i c-FMS i $\alpha\beta3$ integrin, na taj način inhibirajući aktivnost osteocita (78). Stoga farmakoterapijsko ciljanje molekula u blizini resorpcijske lakune svakako jest jedna od vrijednih opcija koju treba razmotriti u budućnosti.

Zaključak

Unatoč dokazanoj biokemijskoj i kliničkoj učinkovitosti etabliranih farmakoterapijskih opcija, upotreba lijekova za liječenje osteoporoze je u opadanju. Jedan od mogućih razloga svakako jesu potencijalne nuspojave ili strah od njih kao što su osteonekroza čeljusti uz bisfosfonate, fibrilacija atrijske i kardiovaskularni štetni događaji uz romosozumab. Stoga i nadalje postoji potreba za razvitkom novih lijekova s povoljnijim sigurnosnim profilom, a koji bi bili jednako ili više učinkoviti. Napredak u razjašnjavanju staničnih i molekularnih regulatornih mehanizama pregradnje kostiju koji su gore navedeni mogli bi značajno ubrzati postizanje ovoga cilja. S obzirom na velika otkrića postignuta u polju moderne genetike, možda postoje učinkovitiji načini u potrazi za novim ciljnim molekulama. Međutim, osim štetnih učinaka i nedostataka dugoročnih podataka o prijelomima niska svijest javnosti pridonijela je smanjenju upotrebe lijekova protiv osteoporoze. Podizanjem javnozdravstvene svijesti i edukacijama o probiru, prevenciji i liječenju osteoporoze, kao i točnim opisom nuspojava možemo utjecati na povećanje propisivanja ovih lijekova. Također su nam potrebni novi farmakološki pristupi s povoljnim sigurnosnim profilom, bez štetnih učinaka, s jednostavnim režimom doziranja te dugoročnom učinkovitosti na smanjenje stope prijeloma.

LITERATURA

1. Tatangelo G, Watts J, Lim K i sur. The Cost of Osteoporosis, Osteopenia, and Associated Fractures in Australia in 2017. *J Bone Miner Res*. 2019 Apr;34(4):616-625. doi: 10.1002/jbmr.3640.
2. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
3. Russell RG, Xia Z, Dunford JE i sur. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Nov;1117:209-57. doi: 10.1196/annals.1402.089.
4. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol*. 2021 May;178(9):1891-1906. doi: 10.1111/bph.15024.
5. Martin TJ. Parathyroid Hormone-Related Protein, Its Regulation of Cartilage and Bone Development, and Role in Treating Bone Diseases. *Physiol Rev*. 2016 Jul;96(3):831-71. doi: 10.1152/physrev.00031.2015.
6. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ i sur; ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 16;316(7):722-33. doi: 10.1001/jama.2016.11136. Erratum in: *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):442.
7. Fuggle NR, Cooper C, Harvey NC i sur. Assessment of Cardiovascular Safety of Anti-Osteoporosis Drugs. *Drugs*. 2020 Oct;80(15):1537-1552. doi: 10.1007/s40265-020-01364-2.
8. Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone. *J Intern Med*. 2015 Jun;277(6):630-49. doi: 10.1111/joim.12368.
9. Ng LF, Kaur P, Bunnag N, Suresh J, Sung ICH, Tan QH, Gruber J, Tolwinski NS. WNT Signaling in Disease. *Cells*. 2019 Aug 3;8(8):826. doi: 10.3390/cells8080826.
10. Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*. 2012 Jun 8;149(6):1192-205. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.012.
11. Tolwinski NS, Wieschaus E. A nuclear escort for beta-catenin. *Nat Cell Biol*. 2004 Jul;6(7):579-80. doi: 10.1038/ncb0704-579.
12. Kohn AD, Moon RT. Wnt and calcium signaling: beta-catenin-independent pathways. *Cell Calcium*. 2005 Sep-Oct;38(3-4):439-46. doi: 10.1016/j.ceca.2005.06.022.
13. Amjadi-Moheb F, Akhavan-Niaki H. Wnt signaling pathway in osteoporosis: Epigenetic regulation, interaction with other signaling pathways, and therapeutic promises. *J Cell Physiol*. 2019 Jan 28. doi: 10.1002/jcp.28207.
14. Davis LA, Zur Nieden NI. Mesodermal fate decisions of a stem cell: the Wnt switch. *Cell Mol Life Sci*. 2008 Sep;65(17):2658-74. doi: 10.1007/s00018-008-8042-1.
15. Karner CM, Long F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts. *Cell Mol Life Sci*. 2017 May;74(9):1649-1657. doi: 10.1007/s00018-016-2425-5.
16. Boyce BF, Xing L, Chen D. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling. *Cell Metab*. 2005 Dec;2(6):344-5. doi: 10.1016/j.cmet.2005.11.011.
17. Albers J, Keller J, Baranowsky A i sur. Canonical Wnt signaling inhibits osteoclastogenesis independent of osteoprotegerin. *J Cell Biol*. 2013 Feb 18;200(4):537-49. doi: 10.1083/jcb.201207142.
18. Fairfield H, Rosen CJ, Reagan MR. Connecting Bone and Fat: The Potential Role for Sclerostin. *Curr Mol Biol Rep*. 2017 Jun;3(2):114-121. doi: 10.1007/s40610-017-0057-7.
19. McDonald MM, Reagan MR, Youlten SE i sur. Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma. *Blood*. 2017 Jun 29;129(26):3452-3464. doi: 10.1182/blood-2017-03-773341.
20. Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Oct;9(10):575-83. doi: 10.1038/nrendo.2013.154.
21. Schaniel C, Sirabella D, Qiu J, Niu X, Lemischka IR, Moore KA. Wnt-inhibitory factor 1 dysregulation of the bone marrow niche exhausts hematopoietic stem cells. *Blood*. 2011 Sep 1;118(9):2420-9. doi: 10.1182/blood-2010-09-305664.
22. Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci*. 2003 Jul 1;116(Pt 13):2627-34. doi: 10.1242/jcs.00623.
23. Nakanishi R, Akiyama H, Kimura H i sur. Osteoblast-targeted expression of Sfrp4 in mice results in low bone mass. *J Bone Miner Res*. 2008 Feb;23(2):271-7. doi: 10.1359/jbmr.071007.
24. Chen K, Ng PY, Chen R i sur. Sfrp4 repression of the Ror2/Jnk cascade in osteoclasts protects cortical bone from excessive endosteal resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul 9;116(28):14138-14143. doi: 10.1073/pnas.1900881116.
25. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK i sur. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 2009 Jan 15;113(3):517-25. doi: 10.1182/blood-2008-03-145169.
26. Li X, Zhang Y, Kang H i sur. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*. 2005 May 20;280(20):19883-7. doi: 10.1074/jbc.M413274200.
27. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Clinical advantages and disadvantages of anabolic bone therapies targeting the WNT pathway. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):605-623. doi: 10.1038/s41574-018-0087-0.
28. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA i sur. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem*. 2008 Feb 29;283(9):5866-75. doi: 10.1074/jbc.M705092200.
29. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone*. 2013 Jun;54(2):250-7. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.016.
30. McClung MR, Grauer A, Boonen S i sur. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014 Jan 30;370(5):412-20. doi: 10.1056/NEJMoa1305224.
31. Schemitsch EH, Miclau T, Karachalios T i sur. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Romosozumab for the Treatment of Hip Fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Apr 15;102(8):693-702. doi: 10.2106/JBJS.19.00790.
32. Chavassieux P, Chapurlat R, Portero-Muzy N i sur. Bone-Forming and Antiresorptive Effects of Romosozumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Bone Histomorphometry and Microcomputed Tomography Analysis After 2 and 12 Months of Treatment. *J Bone*

- Miner Res. 2019 Sep;34(9):1597-1608. doi: 10.1002/jbmr.3735.
33. Saag KG, Petersen J, Brandi ML i sur. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
34. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A i sur. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1397-1406. doi: 10.1002/jbmr.3452.
35. Kendler DL, Bone HG, Massari F i sur. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int*. 2019 Dec;30(12):2437-2448. doi: 10.1007/s00198-019-05146-9.
36. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M i sur. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3):419-428. doi: 10.1002/jbmr.3622.
37. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB i sur. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6.
38. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S i sur. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Sep 1;103(9):3183-3193. doi: 10.1210/jc.2017-02163.
39. Bovijn J, Krebs K, Chen CY i sur. Evaluating the cardiovascular safety of sclerostin inhibition using evidence from meta-analysis of clinical trials and human genetics. *Sci Transl Med*. 2020 Jun 24;12(549):eaay6570. doi: 10.1126/scitranslmed.aay6570.
40. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, Ji L. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115121. doi: 10.1016/j.bone.2019.115121.
41. Krishna SM, Seto SW, Jose RJ i sur. Wnt Signaling Pathway Inhibitor Sclerostin Inhibits Angiotensin II-Induced Aortic Aneurysm and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Mar;37(3):553-566. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308723.
42. Asadipooya K, Weinstock A. Cardiovascular Outcomes of Romosozumab and Protective Role of Alendronate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Jul;39(7):1343-1350. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312371.
43. McClung MR, Bolognese MA, Brown JP i sur. A single dose of zoledronate preserves bone mineral density for up to 2 years after a second course of romosozumab. *Osteoporos Int*. 2020 Nov;31(11):2231-2241. doi: 10.1007/s00198-020-05502-0.
44. McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2014 Apr;29(4):935-43. doi: 10.1002/jbmr.2092.
45. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T i sur. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2015 Feb;30(2):216-24. doi: 10.1002/jbmr.2351.
46. Glantschnig H, Scott K, Hampton R i sur. A rate-limiting role for Dickkopf-1 in bone formation and the remediation of bone loss in mouse and primate models of postmenopausal osteoporosis by an experimental therapeutic antibody. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Aug;338(2):568-78. doi: 10.1124/jpet.111.181404.
47. Li X, Grisanti M, Fan W i sur. Dickkopf-1 regulates bone formation in young growing rodents and upon traumatic injury. *J Bone Miner Res*. 2011 Nov;26(11):2610-21. doi: 10.1002/jbmr.472.
48. Florio M, Gunasekaran K, Stolina M i sur. A bispecific antibody targeting sclerostin and DKK-1 promotes bone mass accrual and fracture repair. *Nat Commun*. 2016 May 27;7:11505. doi: 10.1038/ncomms11505.
49. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Reduced relative risk of fractures among users of lithium. *Calcif Tissue Int*. 2005 Jul;77(1):1-8. doi: 10.1007/s00223-004-0258-y.
50. Amirhosseini M, Madsen RV, Escott KJ, Bostrom MP, Ross FP, Fahlgren A. GSK-3 β inhibition suppresses instability-induced osteolysis by a dual action on osteoblast and osteoclast differentiation. *J Cell Physiol*. 2018 Mar;233(3):2398-2408. doi: 10.1002/jcp.26111.
51. Huang HJ, Chen SL, Chang YT, Chyuan JH, Hsieh-Li HM. Administration of *Momordica charantia* Enhances the Neuroprotection and Reduces the Side Effects of LiCl in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2018 Dec 3;10(12):1888. doi: 10.3390/nu10121888.
52. Bai J, Xu Y, Dieo Y, Sun G. Combined low-dose LiCl and LY294002 for the treatment of osteoporosis in ovariectomized rats. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jun 13;14(1):177. doi: 10.1186/s13018-019-1210-1.
53. Claudel M, Jouzeau JY, Cailotto F. Secreted Frizzled-related proteins (sFRPs) in osteo-articular diseases: much more than simple antagonists of Wnt signaling? *FEBS J*. 2019 Dec;286(24):4832-4851. doi: 10.1111/febs.15119.
54. Gu H, Shi S, Xiao F i sur. MiR-1-3p regulates the differentiation of mesenchymal stem cells to prevent osteoporosis by targeting secreted frizzled-related protein 1. *Bone*. 2020 Aug;137:115444. doi: 10.1016/j.bone.2020.115444.
55. Wu M, Chen G, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res*. 2016 Apr 26;4:16009. doi: 10.1038/boneres.2016.9.
56. Ulici V, Hoenselaar KD, Agoston H i sur. The role of Akt1 in terminal stages of endochondral bone formation: angiogenesis and ossification. *Bone*. 2009 Dec;45(6):1133-45. doi: 10.1016/j.bone.2009.08.003.
57. Rybchyn MS, Slater M, Conigrave AD, Mason RS. An Akt-dependent increase in canonical Wnt signaling and a decrease in sclerostin protein levels are involved in strontium ranelate-induced osteogenic effects in human osteoblasts. *J Biol Chem*. 2011 Jul 8;286(27):23771-9. doi: 10.1074/jbc.M111.251116.
58. Zhao F, Xu Y, Ouyang Y i sur. Silencing of miR-483-5p alleviates postmenopausal osteoporosis by targeting SATB2 and PI3K/AKT pathway. *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb 17;13(5):6945-6956. doi: 10.18632/aging.202552.

59. Chen M, Qiao H, Su Z, Li H, Ping Q, Zong L. Emerging therapeutic targets for osteoporosis treatment. *Expert Opin Ther Targets*. 2014 Jul;18(7):817-31. doi: 10.1517/14728222.2014.912632.
60. Pan BL, Tong ZW, Li SD i sur. Decreased microRNA-182-5p helps alendronate promote osteoblast proliferation and differentiation in osteoporosis via the Rap1/MAPK pathway. *Biosci Rep*. 2018 Dec 21;38(6):BSR20180696. doi: 10.1042/BSR20180696.
61. Zhao J, Yue W, Zhu MJ, Sreejayan N, Du M. AMP-activated protein kinase (AMPK) cross-talks with canonical Wnt signaling via phosphorylation of beta-catenin at Ser 552. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Apr 23;395(1):146-51. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.03.161.
62. Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun 14;7(8):447-56. doi: 10.1038/nr-rheum.2011.77.
63. Duong LT, Crawford R, Scott K i sur. Odanacatib, effects of 16-month treatment and discontinuation of therapy on bone mass, turnover and strength in the ovariectomized rabbit model of osteopenia. *Bone*. 2016 Dec;93:86-96. doi: 10.1016/j.bone.2016.09.012.
64. Duong LT, Pickarski M, Cusick T i sur. Effects of long term treatment with high doses of odanacatib on bone mass, bone strength, and remodeling/modeling in newly ovariectomized monkeys. *Bone*. 2016 Jul;88:113-124. doi: 10.1016/j.bone.2016.04.024.
65. Langdahl B, Binkley N, Bone H i sur. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res*. 2012 Nov;27(11):2251-8. doi: 10.1002/jbmr.1695.
66. Statham LA, Aspray TJ. Odanacatib: the best osteoporosis treatment we never had? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Dec;7(12):888-889. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30348-1.
67. Engelke K, Nagase S, Fuerst T i sur. The effect of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 on trabecular and cortical bone in postmenopausal osteoporosis: the OCEAN study. *J Bone Miner Res*. 2014 Mar;29(3):629-38. doi: 10.1002/jbmr.2080.
68. Lindström E, Rizoska B, Henderson I i sur. Nonclinical and clinical pharmacological characterization of the potent and selective cathepsin K inhibitor MIV-711. *J Transl Med*. 2018 May 9;16(1):125. doi: 10.1186/s12967-018-1497-4.
69. Conaghan PG, Bowes MA, Kingsbury SR i sur. Disease-Modifying Effects of a Novel Cathepsin K Inhibitor in Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Jan 21;172(2):86-95. doi: 10.7326/M19-0675.
70. McClung MR, O'Donoghue ML, Papapoulos SE i sur; LOFT Investigators. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: results of the LOFT multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial and LOFT Extension study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Dec;7(12):899-911. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30346-8.
71. Zhao R, He XW, Shi YH i sur. Cathepsin K Knockout Exacerbates Haemorrhagic Transformation Induced by Recombinant Tissue Plasminogen Activator After Focal Cerebral Ischaemia in Mice. *Cell Mol Neurobiol*. 2019 Aug;39(6):823-831. doi: 10.1007/s10571-019-00682-8.
72. Eastell R, Nagase S, Small M i sur. Effect of ONO-5334 on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the OCEAN study. *J Bone Miner Res*. 2014 Feb;29(2):458-66. doi: 10.1002/jbmr.2047.
73. Kornak U, Kasper D, Bösl MR i sur. Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell*. 2001 Jan 26;104(2):205-15. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00206-9.
74. Schaller S, Henriksen K, Sveigaard C i sur. The chloride channel inhibitor NS3736 [corrected] prevents bone resorption in ovariectomized rats without changing bone formation. *J Bone Miner Res*. 2004 Jul;19(7):1144-53. doi: 10.1359/JBMR.040302. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1378.
75. Murphy MG, Cerchio K, Stoch SA, Gottesdiener K, Wu M, Recker R; L-000845704 Study Group. Effect of L-000845704, an alphaVbeta3 integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):2022-8. doi: 10.1210/jc.2004-2126.
76. Lin TH, Yang RS, Tu HJ i sur. Inhibition of osteoporosis by the alphaVbeta3 integrin antagonist of rhodostomin variants. *Eur J Pharmacol*. 2017 Jun 5;804:94-101. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.019.
77. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1045-1052. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.093.
78. Zur Y, Rosenfeld L, Keshelman CA i sur. A dual-specific macrophage colony-stimulating factor antagonist of c-FMS and alphaVbeta3 integrin for osteoporosis therapy. *PLoS Biol*. 2018 Aug 24;16(8):e2002979. doi: 10.1371/journal.pbio.2002979.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

izv. prof. dr. sc. Ines Bilić-Ćurčić, dr. med.
Zavod za endokrinologiju, KBC Osijek
Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek
e-mail: ibcurcic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

1. kolovoza 2022./August 1, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. rujna 2022./September 22, 2022

