

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ σΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

**Ευαγγελία Κασκάνη
Ρευματολόγος**



Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

- "Ορφανή" νόσος για πολλά χρόνια
- Εξελίσσεται σε νόσο με πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές στο μέλλον
- Τεράστια έρευνα σε βασικό και κλινικό επίπεδο από ερευνητικά κέντρα και βιομηχανίες
- Ποικίλα μονοπάτια και στόχοι για θεραπευτική παρέμβαση



Μονοπάτια και στόχοι μελλοντικής θεραπευτικής παρέμβασης

1. Η ρύθμιση της οστεοκλαστογένεσης και δραστηριότητας των οστεοκλαστών από τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς μέσω παραγόντων της οικογένειας TNF και των αντίστοιχων υποδοχέων
2. Τα μονοπάτια μετάδοσης σήματος για αυτούς τους μηχανισμούς
3. Η δράση ενζύμων από τους οστεοκλάστες στην διαδικασία της οστικής απορρόφησης
4. Η σημαντική επίδραση συγκεκριμένων γονιδίων στην οστική παραγωγή, όπως έχει μελετηθεί από την γενετική ανάλυση ορισμένων σπανίων συνδρόμων και από πειραματικές μελέτες

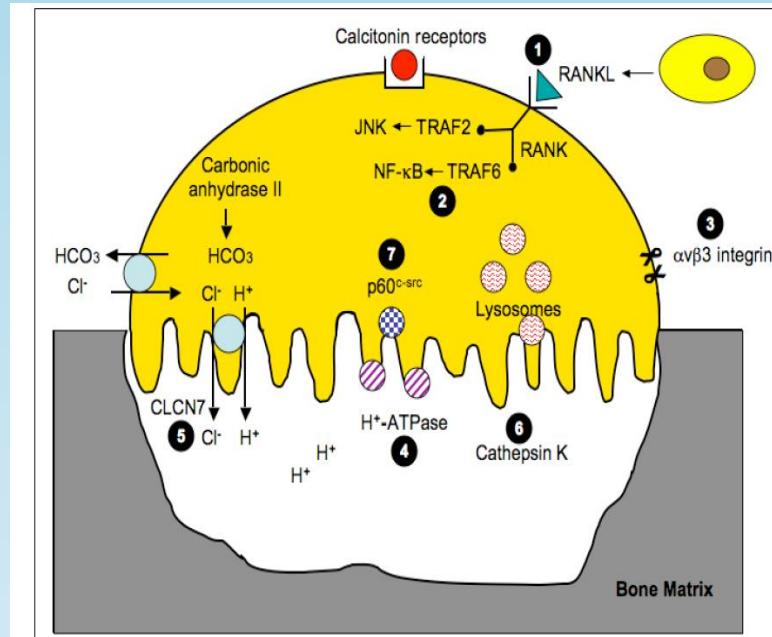


Fig. 1. Some current anti-resorptive drug development targets (highlighted as 1 to 7) indicated in the osteoclast. Targeting RANKL or its signaling (1 and 2) inhibits osteoclast formation and activity. Drug approaches through any of pathways 4 to 7 might inhibit bone resorption without an accompanying inhibition of bone formation.

Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

Νέα αντικαταβολικά φάρμακα

- **Κλασσικό μηχανισμό δράσης**
- **SERM's, (SARM's)**
- **Νέους μηχανισμούς δράσης**
- **Denosumab (MAb-RANKL)**
- **Glucagon-like peptide 2**
- **Integrin antagonists**
- **Cathepsin-k antagonists**

Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

Νέα αναβολικά φάρμακα

- **Κλασσικό μηχανισμό δράσης**
- **Amino-terminal fragments of PTH**
- **Νέους μηχανισμούς δράσης**
- **Calcium sensing receptor antagonists**
- **Sclerostin**
- **Activin inhibitors**

Νέα αντικαταβολικά φάρμακα

Κλασσικό μηχανισμό δράσης

SERM's

□ Raloxifene (1997-prevention, 1999-treatment)

- Αύξηση BMD
- Ελάττωση λιπιδαιμικού προφίλ
- Χωρίς επίδραση στο ενδομήτριο
- Ελάττωση κινδύνου διηθητικού Ca μαστού 76% - STAR trial-2006

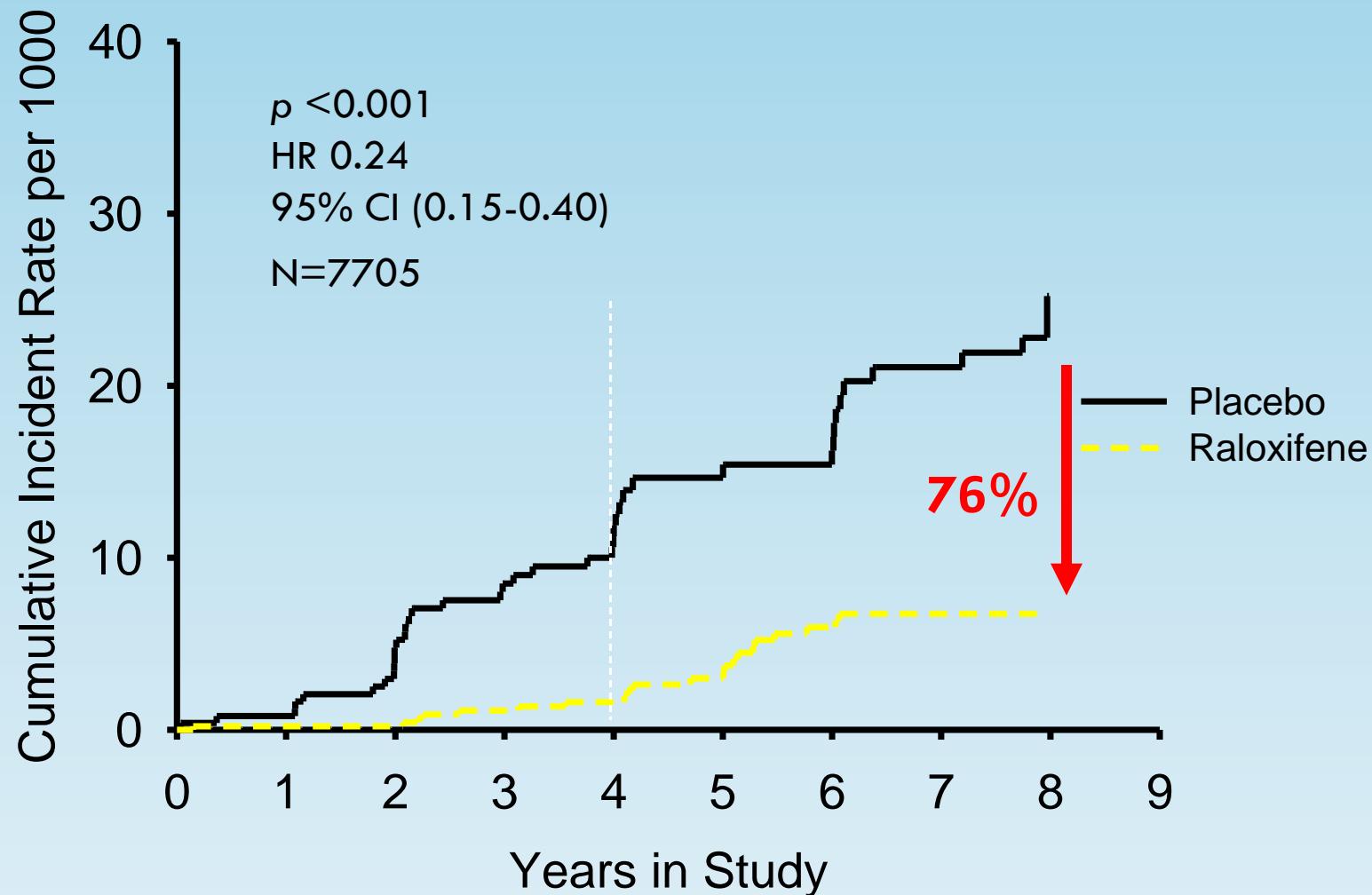
•**Lasofoxifene – LASO**

•**Bazedoxifene**

•**Arzoxifene**

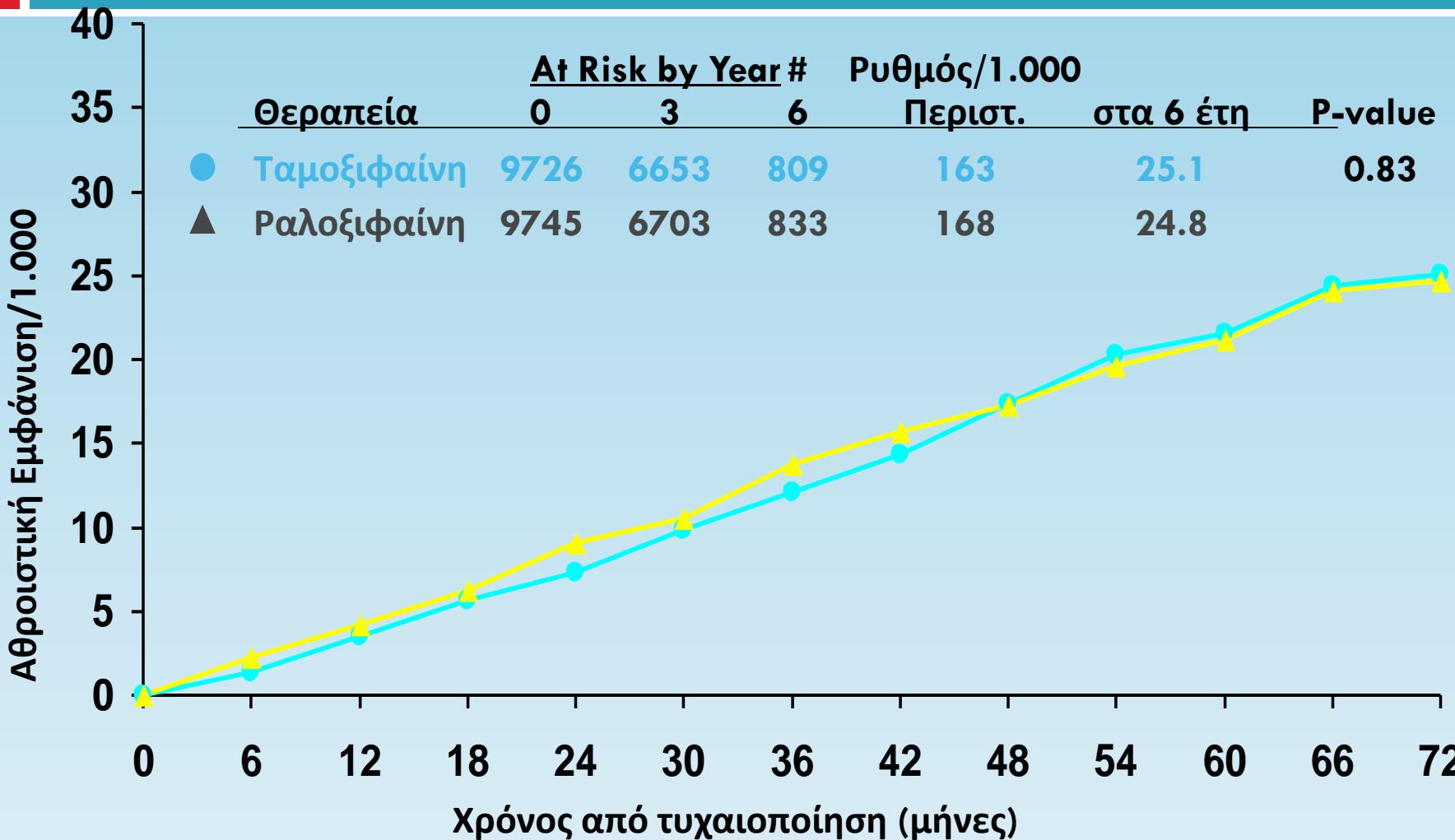
Επίδραση της ραλοξιφαΐνης στον (ER+) διηθητικό καρκίνο του μαστού (MORE +CORE) 8 έτη

All 7705 Randomized Participants in MORE



Μελέτη STAR

Εμφάνιση Διηθητικού Καρκίνου του Μαστού κατά την διάρκεια της μελέτης



Lasofoxifene - LASO (PEARL study : Postmenopausal Evaluation And Risk-reduction with LASO)

8.556 γυναίκες / χορήγηση 3 έτη

- PI vs Laso (0.25, 0.5mg/d)
- 0.25mg/d
- Μείωση # σπονδύλων κατά 31% ($P<0.002$)
- Μείωση κινδύνου ER+ Ca μαστού κατά 84%
- 0.5mg/d
- Μείωση # σπονδύλων κατά 42% ($P<0.002$) και των μη σπονδυλικών κατά 22% ($P=0.02$)
- Μείωση κινδύνου ΑΕ κατά 36% αλλά αύξηση κινδύνου VTE
- Μείωση κινδύνου ER+ Ca μαστού κατά 67%

Bazedoxifene

- 3-yr, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study
- 6847 healthy postmenopausal women with osteoporosis
- bazedoxifene 20 or 40 mg/d, raloxifene 60 mg/d, or placebo
- Bazedoxifene significantly improved BMD and reduced bone marker levels ($p < 0.001$ versus placebo)
- new vertebral fractures was significantly lower with bazedoxifene 20 mg (42%), , bazedoxifene 40 mg (37%) and raloxifene 60 mg (42%) compared with placebo ($p < 0.05$)

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Zanchetta JR, Vukicevic S, Valter I, de Villiers TJ, Ciesielska M, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing the incidence of nonvertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women at higher fracture risk. J Bone Miner Res. 2008 Sep;23(Suppl 1):S472.

Bazedoxifene

- Μελέτη Phase III / μετανάλυση

1.772 γυναίκες με neck T score ≤ -3.0 και/ή ≥ 1 μέτρια ή ≥ 2 ήπια σπονδυλικά #

- 20 mg showed a 50% and 44% reduction in nonvertebral fracture risk relative to placebo ($p = 0.02$) and raloxifene 60 mg ($p = 0.05$), respectively
- The incidence of vasodilatation, leg cramps, and venous thromboembolic events was higher with bazedoxifene and raloxifene compared with placebo.

J Bone Miner Res. 2008 Sep;23(Suppl 1):S472.

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.



Weight Conversion:

pound:

convert

Height Conversion:

inch :

convert

Country : Italy	Name / ID : <input type="text" value="mlc"/>	About the risk factors
Questionnaire:		
1. Age (between 40-90 years) or Date of birth	10. Secondary osteoporosis	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes
Age: <input type="text" value="68"/> Date of birth: <input type="text" value="Y: 1940 M: 5 D: 14"/>	11. Alcohol 3 more units per day	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes
2. Sex	12. Femoral neck BMD	<input type="button" value="Clear"/> <input type="button" value="Calculate"/>
<input type="radio"/> Male <input checked="" type="radio"/> Female	<input type="button" value="T-score"/> <input type="text" value="-2,1"/>	
3. Weight (kg)	BMI 23.7	
4. Height (cm)	The ten year probability of fracture (%)	
5. Previous fracture	with BMD	
6. Parent fractured hip	<input type="checkbox"/> Major osteoporotic 18	
7. Current smoking	<input type="checkbox"/> Hip fracture 3.5	
8. Glucocorticoids		
9. Rheumatoid arthritis		



OC35 - BAZEDOXIFENE REDUCES ALL CLINICAL FRACTURES AND MORPHOMETRIC VERTEBRAL FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN AT INCREASED FRACTURE RISK ASSESSED WITH FRAX®

E. McCloskey, H. Johansson, A. Oden, J.A. Kanis; WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, Sheffield, UK

- In patients with 10-year fracture probabilities at or above 17%
- significant decrease in the risk of all clinical fractures (the 80th percentile of risk)
- For morphometric vertebral fractures, bazedoxifene was associated with a significant decrease in risk with 10-year fracture probabilities above 7.3% (the 44th percentile of risk)
- Bazedoxifene (20 and 40mg doses combined) significantly decreases the risk of all clinical fractures and morphometric vertebral fractures in women at or above a FRAX® based fracture probability threshold**

Effects of Bazedoxifene on BMD and Bone Turnover in Postmenopausal Women: 2-Yr Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-, and Active-Controlled Study

Paul D Miller,¹ Arkadi A Chines,² Claus Christiansen,³ Hans C Hoeck,³ David L Kendler,⁴ E Michael Lewiecki,⁵ Grattan Woodson,⁶ Amy B Levine,² Ginger Constantine,² Pierre D Delmas

- **Materials and Methods:** 1434 γυναίκες/24 μήνες
- BMD T-score at the lumbar spine or femoral neck between −1.0 and −2.5 or clinical risk factors for osteoporosis
- five groups: bazedoxifene 10, 20, or 40 mg/d, placebo, or raloxifene 60 mg/d.
- BMD of the lumbar spine, hip, femoral neck, and femoral trochanter
- biomarkers of bone metabolism
- **Treatment with bazedoxifene prevented bone loss and reduced bone turnover equally as well as raloxifene and was generally well tolerated in postmenopausal women with normal/low BMD.**

OC26 - ARZOXIFENE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH NORMAL OR LOW BONE MASS

M. Bolognese¹, J. Krege², W. Utian³, R. Feldman⁴, S. Broy⁵, D. Meats², J. Alam², M. Lakshmanan², M. Omizo⁶;

- 24-month, Phase 3, doubleblind, multicenter trial of postmenopausal women
- Femoral neck or lumbar spine bone mineral density (BMD) T-score between -2.5 and 0
- arzoxifene 20mg/day (N=172) /placebo (N=159)
- **Conclusion: In postmenopausal women with normal to low bone mass, arzoxifene 20mg/day increased BMD at all sites(lumbar spine 3.2%, total hip 2.3%, femoral neck 2.1%, and trochanter 3.0% (p<0.001 for all comparisons)**
- **had a neutral effect on the uterus and endometrium**

OC30 - ARZOXIFENE VERSUS RALOXIFENE: 12-MONTH EFFECTS ON BONE MINERAL DENSITY, BONE TURNOVER MARKERS, AND SAFETY PARAMETERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

J. Zanchetta¹, S. Palacios², D. Cox³, J. Stock³, S. Dowsett³, D. Kendler³

- Phase 3, double-blind, 12-month study, arzoxifene 20mg/d(N=158)/raloxifene 60mg/d (N=162)

Percent change in BMD and bone turnover markers from baseline to endpoint

	Raloxifene 60mg/d	Arzoxifene 20mg/d
Lumbar spine BMD	1.66%	2.75%
Femoral neck BMD	0.46%	1.53%
Total hip BMD	0.82%	1.53%
CTX	-29.8%	-40.6%
PINP	-30.8%	-41.5%

Mean percent change in BMD and median percent change in bone markers are presented. CTX - C-telopeptide of type I collagen; PINP - N-terminal propeptide of type I procollagen. P<0.05 for all treatment group comparisons.

- **Conclusions:** In this study, arzoxifene treatment increased BMD and suppressed bone turnover to a greater extent than raloxifene, and resulted in a lower incidence of new/worsening hot flushes.

selective androgen receptor modulators (SARMs)

- SARMs have been demonstrated to have fewer clinical applications to date, but continue to be investigated for use in multiple disorders in which androgen receptor modulation is likely to be important
- SARMs are currently being investigated mostly for use in prostate cancer at different stages but hold promise for multiple other applications

Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

Νέα αντικαταβολικά φάρμακα

- *Κλασσικό μηχανισμό δράσης*
- *SERM's*
- *Νέους μηχανισμούς δράσης*
- **Denosumab (MAb-RANKL)**
- **Glucagon-like peptide 2**
- **Integrin antagonists**
- **Cathepsin-k antagonists**

Glucagon-like peptide 2

- Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) is a polypeptide hormone released from the intestinal mucosa in response to food intake
- Bone remodeling occurs according to a circadian rhythm, with bone resorption rising in the night
- The rhythm is affected by the rate of food intake, for example by nocturnal fasting
- Treatment with GLP-2 at bedtime results in a substantial reduction in the bone resorption that normally occurs overnight and does not seem to reduce bone formation, as evidenced by stable levels of osteocalcin

Glucagon-like peptide 2

- 120-day phase II trial of GLP-2 in 160 postmenopausal women
- increase in hip BMD
- reduction in the nocturnal rise in the concentration C telopeptide with no effect on osteocalcin

Henriksen DB et al. (2007) *GLP-2 significantly increases hip BMD in postmenopausal women: a 120-day study* 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research: 2007 September 16–20; Honolulu, HI

Henriksen DB et al. (2008) *GLP-2 acutely uncouples bone resorption and bone formation in postmenopausal women* 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research: 2008 September 12–16; Montréal, Québec, Canada

Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

Νέα αντικαταβολικά φάρμακα

- **Κλασσικό μηχανισμό δράσης**
- **SERM's**
- **Νέους μηχανισμούς δράσης**
- **Denosumab (MAb-RANKL)**
- **Glucagon-like peptide 2**
- **Integrin antagonists**
- **Cathepsin-k antagonists**

- $\alpha_v\beta_3$ integrin (vitronectin receptor)
- Genetically engineered mice with deleted genes for $\alpha_v\beta_3$ integrin develop osteopetrosis

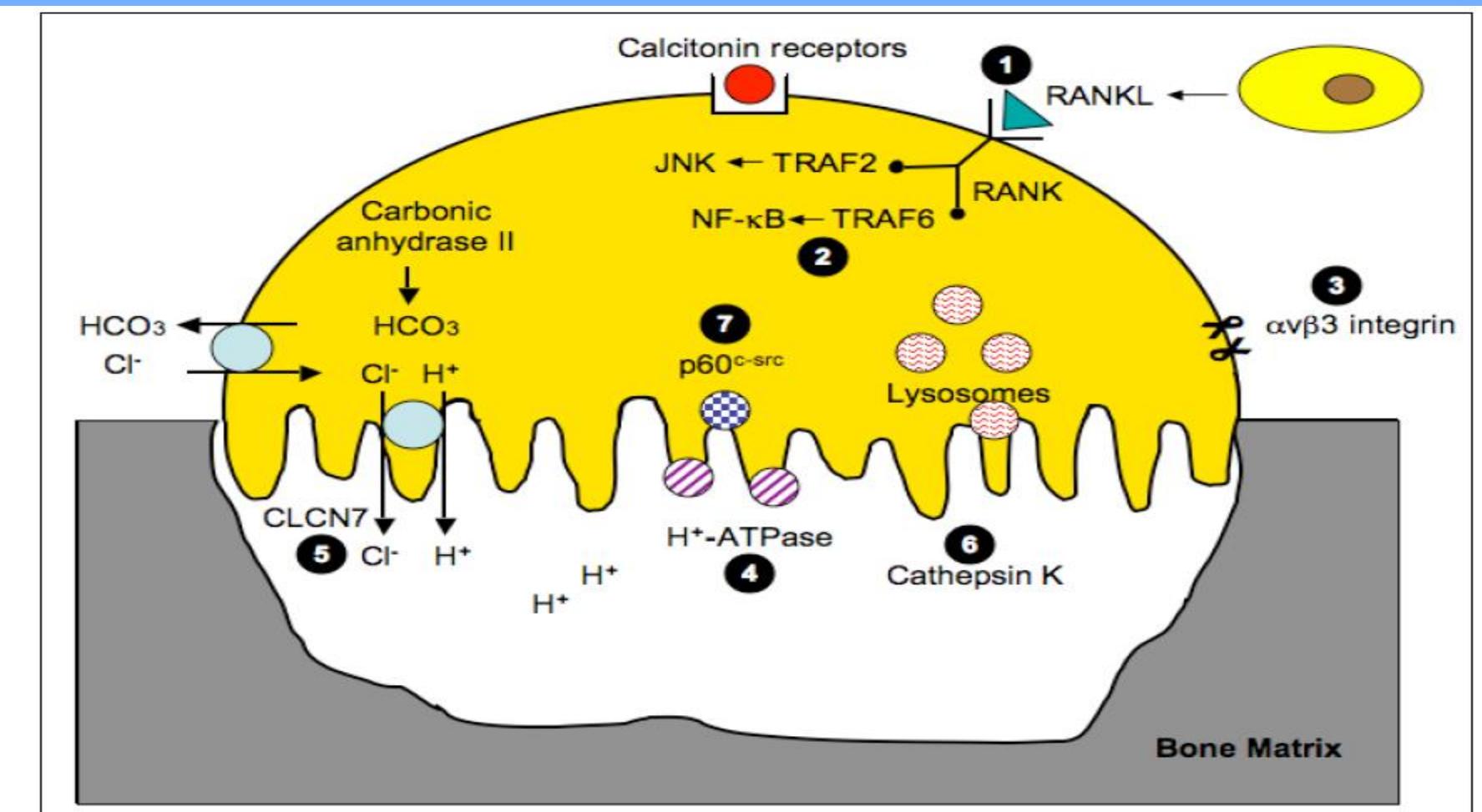


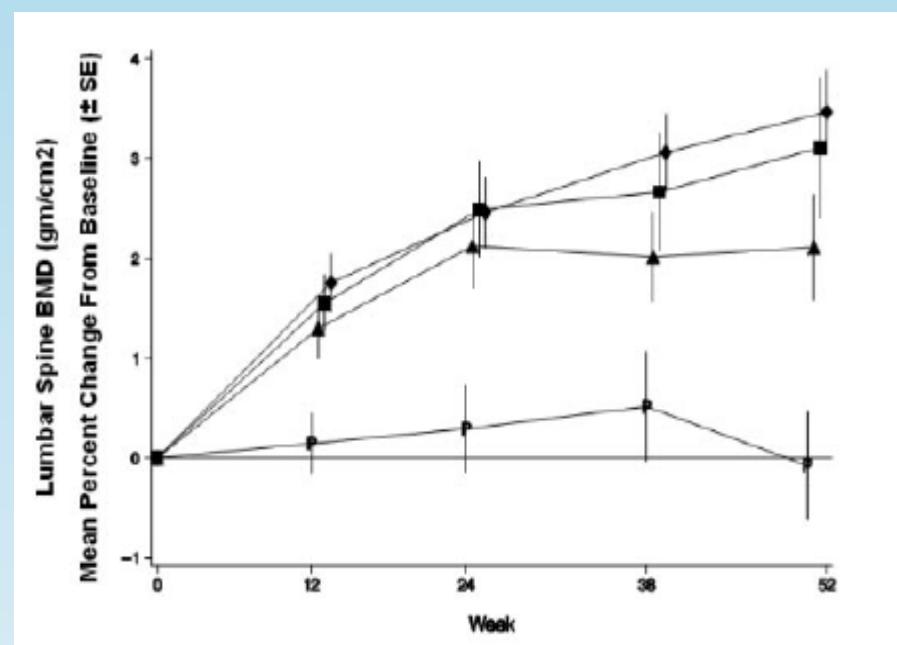
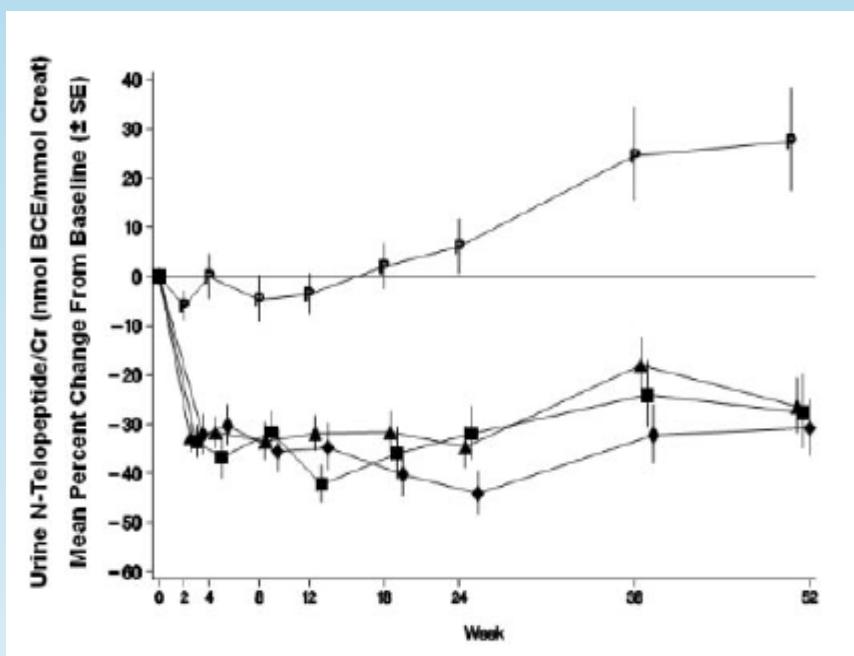
Fig. 1. Some current anti-resorptive drug development targets (highlighted as 1 to 7) indicated in the osteoclast. Targeting RANKL or its signaling (1 and 2) inhibits osteoclast formation and activity. Drug approaches through any of pathways 4 to 7 might inhibit bone resorption without an accompanying inhibition of bone formation.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΗΣ

- Ο υποδοχέας ανβ3 της ιντεγρίνης που παράγεται στους οστεοκλάστες διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στην οστεοκλαστική δραστηριότητα
- Πεπτίδια μικρού μοριακού βάρους δεσμευόμενα με τον ανβ3, αναστέλουν την οστική απορρόφηση
- ΜΚ0429 (Merck) έχει αποδείξει ευνοϊκή επίδραση στην οστική απώλεια από απώλεια οιστρογόνων σε πειραματικά μοντέλλα

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΗΣ ($\alpha_1\beta_3$),

12μηνη χορήγηση L-000845704 (ΜΚ 0429) σε δόση 100 ή 400mg once daily, 200mg twice daily p.os ή placebo σε 227 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση προκάλεσε αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ και μείωση NTX ούρων



Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

Νέα αντικαταβολικά φάρμακα

- **Κλασσικό μηχανισμό δράσης**
- **SERM's**
- **Νέους μηχανισμούς δράσης**
- **Denosumab (MAb-RANKL)**
- **Glucagon-like peptide 2**
- **Integrin antagonists**
- **Cathepsin-k antagonists**

ΚΑΘΕΨΙΝΕΣ-Cathepsin - K

- Ανήκουν στην ομάδα των πρωτεασών (υδρολύουν πεπτιδικούς αμιδικούς δεσμούς)
- Γνωστές και ως πρωτεΐνασες, πεπτιδάσες, πρωτεολυτικά ένζυμα
- Η Cathepsin – K ανήκει στις κυστεινικές πρωτεάσες
- Οι κυστεινικές πρωτεάσες είναι το ένα τέταρτο των πρωτεασών
- Η Cathepsin – K είναι η μόνη πρωτεάση που διασπά τους τριπλούς δεσμούς του κολλαγόνου σε μικρά πεπτίδια

Decreased Bone Turnover and Deterioration of Bone Structure in Two Cases of Pycnodysostosis The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(4):1538–1547

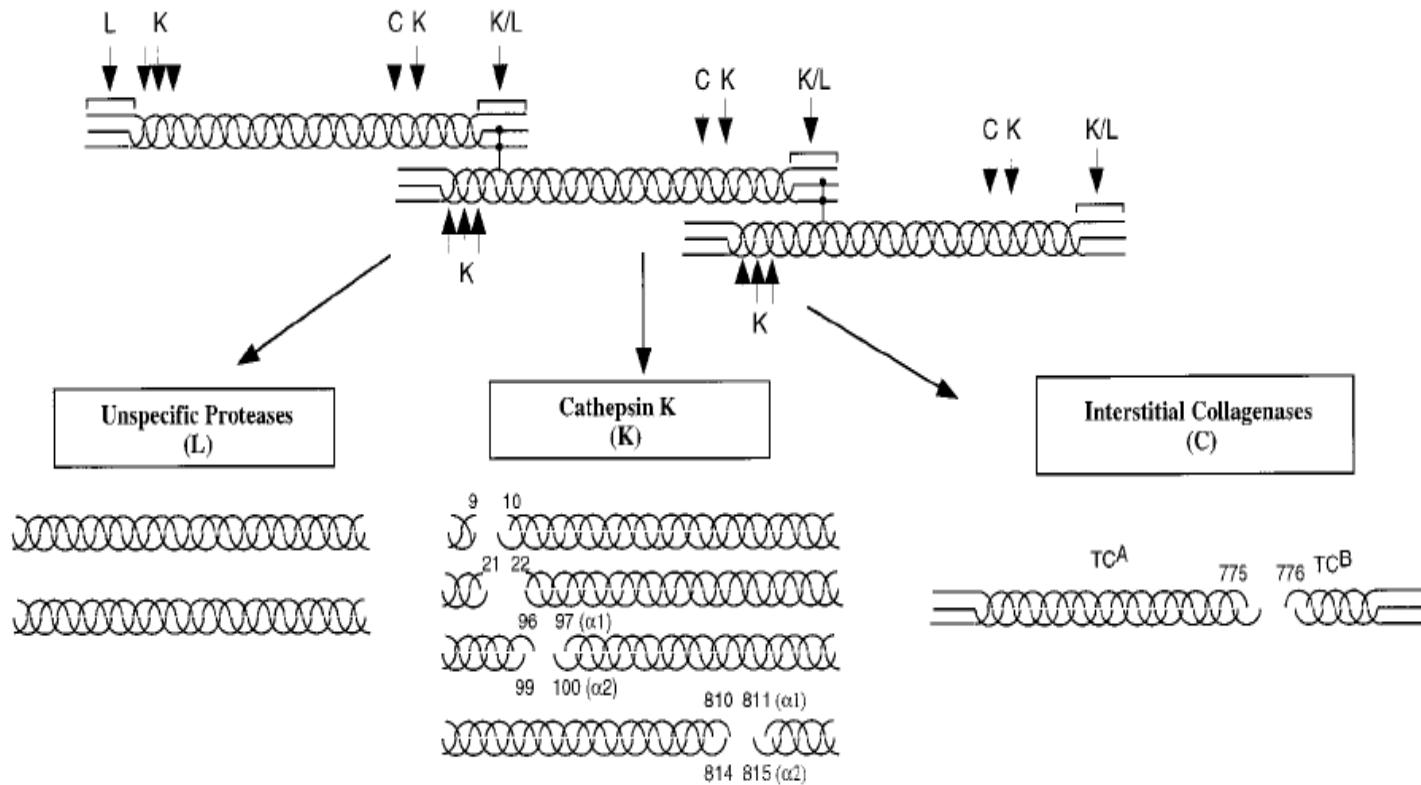
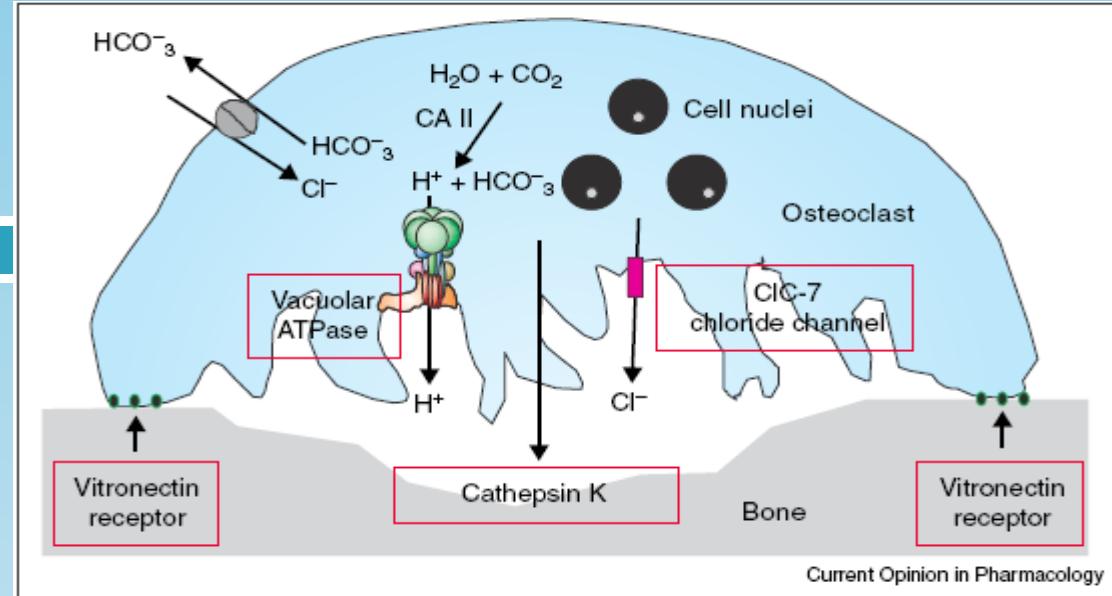


FIG. 3. Mechanism for proteolytic degradation of collagen in mammals. Type I collagen molecules consist of two $\alpha 1$ chains and one $\alpha 2$ chain associated in triple helix except at the ends (telopeptides). In the extracellular matrix, type I collagen molecules are cross-linked by pyridinoline and deoxypyridinoline involving the telopeptide region. Unspecific proteinases (L) including cathepsins L, B, and S cleave collagen molecules only in the telopeptides and not in the native triple helix, generating monomers of type I collagen. Interstitial collagenases (C), such as MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-13, and neutrophil elastase, cleave type I collagen within the native triple helix at a single site (between amino acids 775 and 776) generating the ^{3/4}N-terminal (TC^A) and ^{1/4}C-terminal (TC^B) fragments. Cathepsin K (K) cleaves collagen molecules both in the telopeptides and at multiple sites within the native triple helix, generating fragments of various sizes. Only the cleavage sites that were identified in this study by amino acid sequencing and ELISA for CTX are shown on the diagram. The numbering of the amino acids shown on the collagen fragments starts from the first GXY triplet of the triple helical domain. The abbreviations are the same as in Fig. 2.

Cathepsin - K



Current Opinion in Pharmacology

- ❖ Εκφράζεται στους οστεοκλάστες
- ❖ Στην φάση της οστικής απορρόφησης σε όξινο περιβάλλον διασπά κυρίως το κολλαγόνο τύπου I, την οστεοποντίνη και οστεονεκτίνη
- ❖ Η αναστολή της Cathepsin – K φαίνεται να έχει μικρότερη επίδραση στην σύνδεση οστικής απορρόφησης και παραγωγής από ότι τα διφωσφονικά με αποτέλεσμα μικρότερη επίδραση στην αναστολή της οστικής παραγωγής

Cathepsin K Inhibitors: Their Potential as Anti-Osteoporosis Agents. (2004) D.N.Deaton, S Kumar - Progress in Medicinal Chemistry – Vol. 42

ΠΥΚΝΟΔΥΣΟΣΤΩΣΗ

- Μετάλλαξη του γονιδίου της cathepsin K που προκαλεί ανεπάρκεια
- Σπάνια αυτοσωματική νόσος που προκαλεί οστεοπέτρωση
- αυξημένη ΒΜΔ, ευθραυστότητα, κοντό ανάστημα, δυσμορφία κρανίου

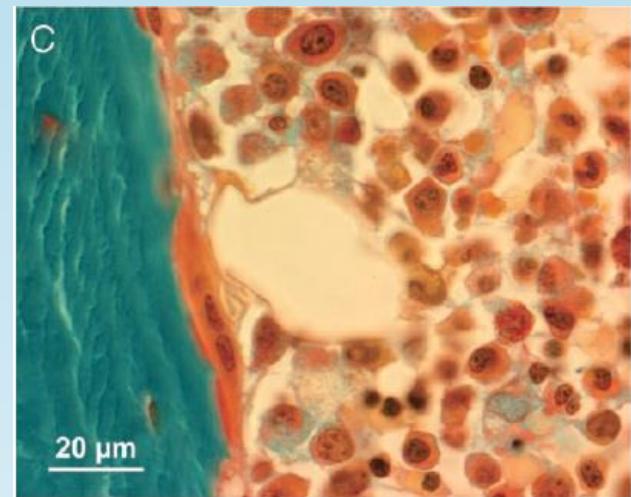
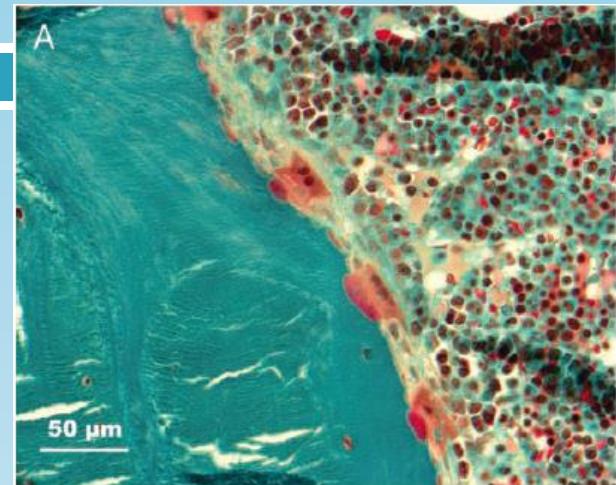


Figura 4. Caso 2: A - Radiografia do crânio em perfil. B - Radiografia de mão e punho esquerdos.



ΠΥΚΝΟΔΥΣΟΣΤΩΣΗ

- Οστεοκλάστες με μεγάλες κυττοπλασματικές κύστεις
 - δεν μπορούν να διασπάσουν το κολλαγόνο της θεμέλιας ουσίας
 - Το βάθος της κοιλότητας απορρόφησης είναι σημαντικά ελαττωμένο
 - Σοβαρή σκληροστέωση
 - Αύξηση του πάχους των κρυστάλλων (*low bone turnover*)
 - Διαταραχή της οργάνωσης του σπογγώδους οστού



Αναστολείς cathepsin K

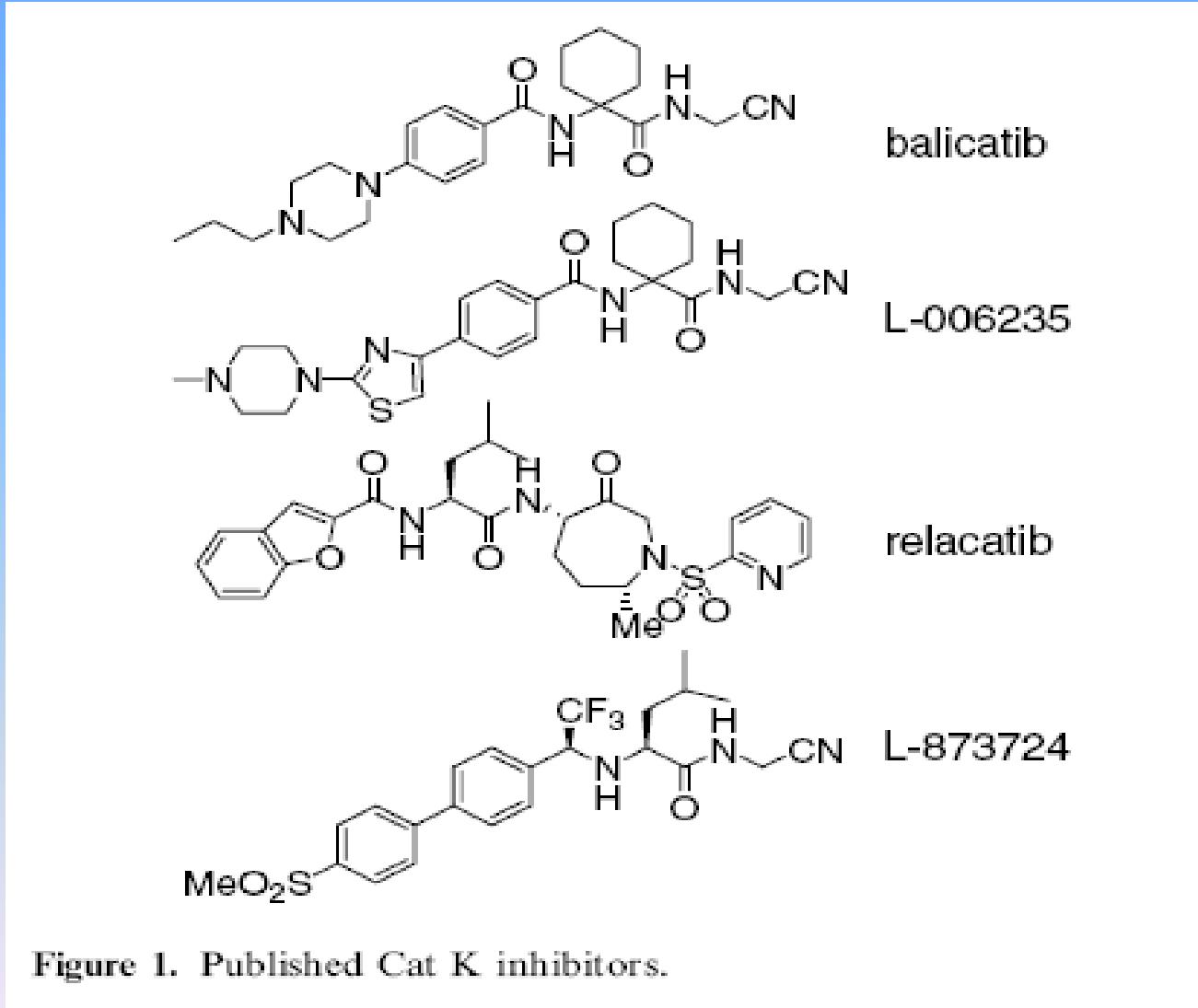


Figure 1. Published Cat K inhibitors.

Αναστολείς cathepsin K

□ **odanacatib (MK-0822) and balicatib (AAE581)**, have demonstrated pharmacodynamic activity based on reductions in bone resorption markers and increases in BMD in humans

balicatib,

- multicenter, randomized, placebo-controlled, 12-month study
- 675 postmenopausal women (mean age 62 years) with LS BMD *T-score less than -2*, were treated with 5, 10, 25, or 50 mg balicatib daily or placebo
- Balicatib increased LS BMD $P < 0.0005$ for the 10, 25, and 50 mg groups vs. placebo
- Balicatib also increased hip BMD $P < 0.0005$ for the 10, 25, and 50 mg groups vs. placebo)
- A dose-dependent reduction in bone resorption markers with little effect on serum bone-formation markers were observed
- A higher incidence of skin adverse experiences was observed. A small number of patients experienced scleroderma/morphea-like skin changes which improved after discontinuing therapy

Adami, S. et al. Effect of one year treatment with the cathepsin-K inhibitor, Balicatib, on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 21, S24 (2006).

odanacatib

- A multicenter, randomized, placebo-controlled trial
- 12 months of dosing in 399 postmenopausal women
- BMD (mean *T*-scores ≤ -2.0 and ≥ -3.5) at *LS*, femoral neck, trochanter, or total hip
 - dose-dependent increases in BMD from baseline
- The highest dose of odanacatib evaluated (50 mg) resulted in a 3.4% increase in LS BMD, a 2.5% increase in femoral neck BMD, and a 58% reduction in uNTx/Cr
- Odanacatib was shown to be generally safe and well tolerated with no dose-related trends in adverse experiences
- Rash was reported in 8.4 and 3.8% of those in the placebo and 50-mg arms, respectively

Bone, H.G. et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of a cathepsin K inhibitor in the treatment of postmenopausal women with low BMD one-year results. *J. Bone. Miner. Res.* S37 (2007).

odanacatib

24-month results of a randomized controlled trial

- increases in spine and hip density (5.5% and 3.2%, respectively).
- Urine N-telopeptide of type I collagen (uNTX) and bone-specific alkaline phosphatase (BSAP) decreased 52% and 13%, respectively, in patients on odanacatib
- These findings suggest that odanacatib produces less inhibition of bone formation than seen with current antiresorptive therapies.
- The safety profile of odanactib was generally favorable, with no dose-related trends in adverse experiences
- Preliminary transiliac biopsies (N=27) indicated no significant effect on bone remodeling at 24 months.

□ McClung M et al. (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of odanacatib (MK-822) in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: 24-month results 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research: 2008 September 12–16; Montréal, Québec, Canada

□ OC47 - RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED STUDY OF ODANACATIB (MK-822) IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH LOW BONE MINERAL DENSITY: Results AT 24 MONTHS C. Roux¹, A. Santora², J. Eisman³, H. Bone⁴, M. McClung⁵, R. Recker⁶, N. Verbruggen⁷, C. Hustad², C. Dasilva², D. Kimmel Osteoporos Int (2009) 20 (Suppl 1):S5–S22

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Cathepsin - K

- Cathepsin K seems to play a pivotal role in modulating bone turnover, and longterm deficiency seems to have severe repercussions on bone strength
- This fact should be taken into account when cathepsin K antagonists are considered as therapeutic agents to treat metabolic bone diseases such as osteoporosis
- *Decreased Bone Turnover and Deterioration of Bone Structure in Two Cases of Pycnodysostosis The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(4):1538–1547*

Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

Νέα αναβολικά φάρμακα

- **Κλασσικό μηχανισμό δράσης**
- **Amino-terminal fragments of PTH**
- **Νέους μηχανισμούς δράσης**
- **Calcium sensing receptor antagonists**
- **Sclerostin**
- **Activin inhibitors**

Amino-terminal fragments of PTH

- Cyclic PTH1–31 has been hypothesized to produce a more anabolic profile than PTH1–34 or PTH1–84
- PTH1–31 at doses that provide a good bone-formation response, decrease bone resorption
- A 12-month phase II dose-ranging trial in postmenopausal women demonstrated an increase in lumbar spine BMD of 11%
- Selected amino acid substitutions at various positions in PTH1–28 have been shown to increase the activity of this hormone, suggesting that more-potent PTH ligands might be available

MacDonald B et al. (2008) An active controlled, non-inferiority study to compare the effect of ZT-031 with alendronate on the incidence of new vertebral fractures: the PACE (cyclic PTH and alendronate comparative efficacy) study 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research:2008 September 12–16; Montréal, Québec, Canada

Okazaki M et al. (2008) Identification and optimization of residues in PTH and PTHrP that determine altered modes of binding to the PTH/PTHrP receptor. 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research:2008 September 12–16; Montréal, Québec, Canada

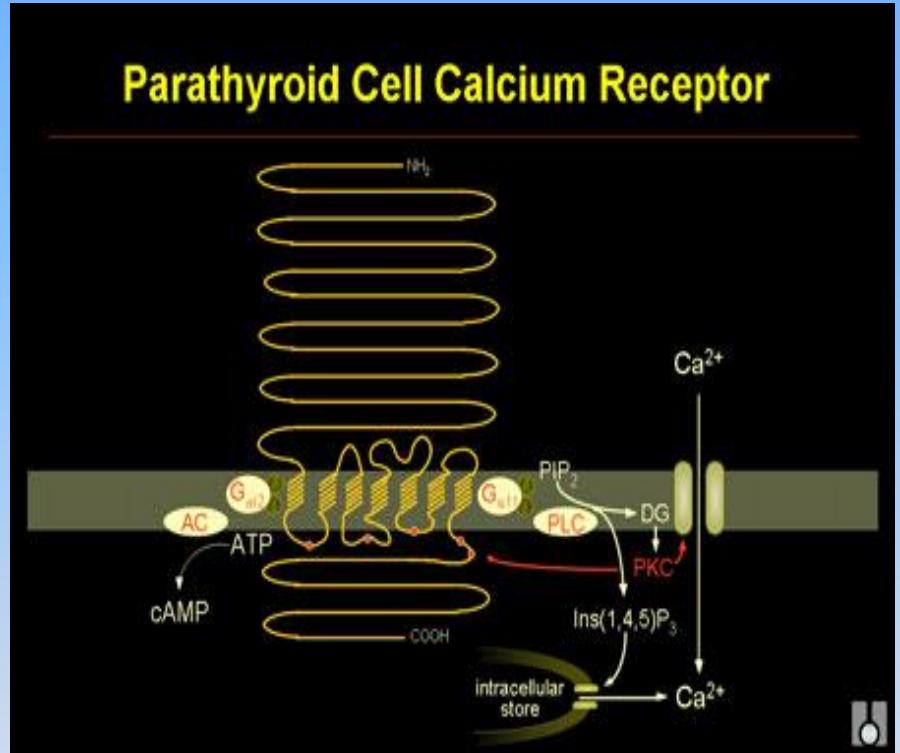
Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

Νέα αναβολικά φάρμακα

- **Κλασσικό μηχανισμό δράσης**
- Amino-terminal fragments of PTH
- **Νέους μηχανισμούς δράσης**
- Calcium sensing receptor antagonists
- Sclerostin
- Activin inhibitors

Υποδοχέας ασβεστίου (calcium-sensing receptor [CaR])

- Είναι ένας G-πρωτεινικά-δεσμευμένος υποδοχέας της επιφάνειας των κυττάρων που ανιχνεύει απειροελάχιστες αλλαγές της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό
- Ασκεί δράση στους παραθυρεοειδείς αδένες, στα C κύτταρα του θυρεοειδούς στον νεφρό και στο έντερο ρυθμίζοντας την ομοιοστασία του ασβεστίου



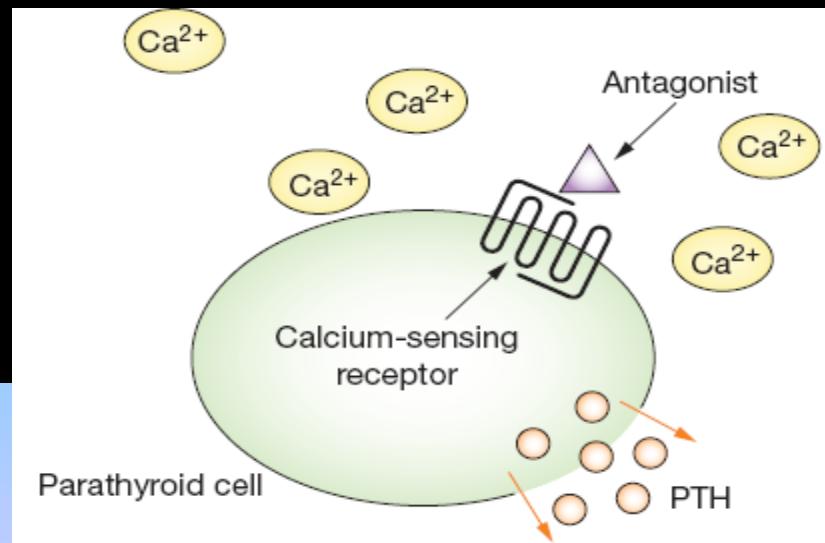
Στα οστά ρυθμίζει την οστική παραγωγή και απορρόφηση

Τροποποιητές του υποδοχέα ασβεστίου (calcium-sensing receptor [CaR]modulators)

- **Positive allosteric modulators—calcium sensing-receptor agonists termed calcimimetics**, such as cinacalcet—are used to lessen PTH secretion in patients with renal disease and hyperparathyroidism
- **Negative allosteric modulators—calcium-sensing-receptor antagonists termed calcilytics**—are in development for the treatment of osteoporosis

Parathyroid Calcium Receptor: Novel Drug Target

Drug	Effect	Therapeutic Potential
Calcimimetic	↓ PTH	hyperparathyroidism
Calcilytic	↑ PTH	osteoporosis



Calcilytics

- Negative allosteric modulators calcium-sensing-receptor antagonists termed calcilytics are in development for the treatment of osteoporosis
- These agents block the function of calcium-sensing receptors, resulting a PTH pulse with each dose
- Calcilytics can be administered orally and would, therefore, remove the need for daily injections associated with teriparatide administration

Calcilytics

- Calcilytics must meet several important requirements before they can be useful as anabolic agents
- They must stimulate the release of sufficient PTH
- Anabolic action requires a short half-life and transient activation of the receptor
- The molecule should not exhaust the parathyroid gland, which would result in hyperplasia

Calcilytics

- In rats the calcilytic ronacaleret has a short half-life and produces a PTH response
- Increases both cortical and trabecular bone
- Increases in markers of osteoblast function such as propeptide of type I procollagen, osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase equivalent to those seen with teriparatide
- A dose-ranging clinical trial of ronacaleret in humans was discontinued due to a poor effect on BMD

**MERCK & CO., INC. AND JAPAN TOBACCO INC. SIGN LICENSING AGREEMENT
FOR NOVEL OSTEOANABOLIC DRUG CANDIDATE TO TREAT OSTEOPOROSIS**

Whitehouse Station, N.J. and Tokyo, Japan,

September 25, 2008 –

- JTT-305 is an investigational oral calcium sensing receptor (CaSR) antagonist**
- Is currently being evaluated by in Phase II clinical trials in Japan for its effect on increasing bone density and is in Phase I clinical trials outside of Japan**

Μελλοντικές θεραπείες στην οστεοπόρωση

Νέα αναβολικά φάρμακα

- *Κλασσικό μηχανισμό δράσης*
- Amino-terminal fragments of PTH
- *Νέους μηχανισμούς δράσης*
- Calcium sensing receptor antagonists
- **Sclerostin**
- Activin inhibitors

SCLEROSTIN AND WNT SIGNALING—THE PATHWAY TO BONE STRENGTH

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(12):6741–6743
Copyright © 2005 by The Endocrine Society*

Wnt γονίδια

- Η ονομασία προκύπτει από το γονίδιο *wingless* της *drosophila* και το γονίδιο *int*, που εντοπίζεται στα ποντίκια
- Μεγάλη γονιδιακή οικογένεια εξωκυττάριων γλυκοπρωτεινών πλουσίων σε κυστείνη
- Κωδικοποιούν πρωτεΐνες εμπλεκόμενες στην κυτταρική ανάπτυξη, τον οστικό μεταβολισμό και στην εμφάνιση νοσημάτων

Wnt γονίδια

- Η παρουσία στογ εξωκυττάριο χώρο των Wnt πρωτεινών προάγει την σύνδεση των μεμβρανικών υποδοχέων frizzled (Fz) και lipoprotein-receptor-related protein 5/6 (LRP5/6) μεταξύ τους
- Αποτέλεσμα της σύνδεσης των frizzled (Fz) και LRP5/6 πρωτεινικών υποδοχέων είναι η αναστολή της φωσφορυλίωσης και συνεπώς εγδοκυττάρια συσσώρευση β-κατενίνης η οποία μεταφερόμενη στον κυτταρικό πυρήνα προάγει την μεταγραφή γονιδίων απαραίτητων για την οστική παραγωγή
- Επι απουσίας των Wnt πρωτεινών η β-κατενίνη φωσφορυλιώνεται και διασπάται και δεν προάγει την μεταγραφή γονιδίων απαραίτητων για την οστική παραγωγή

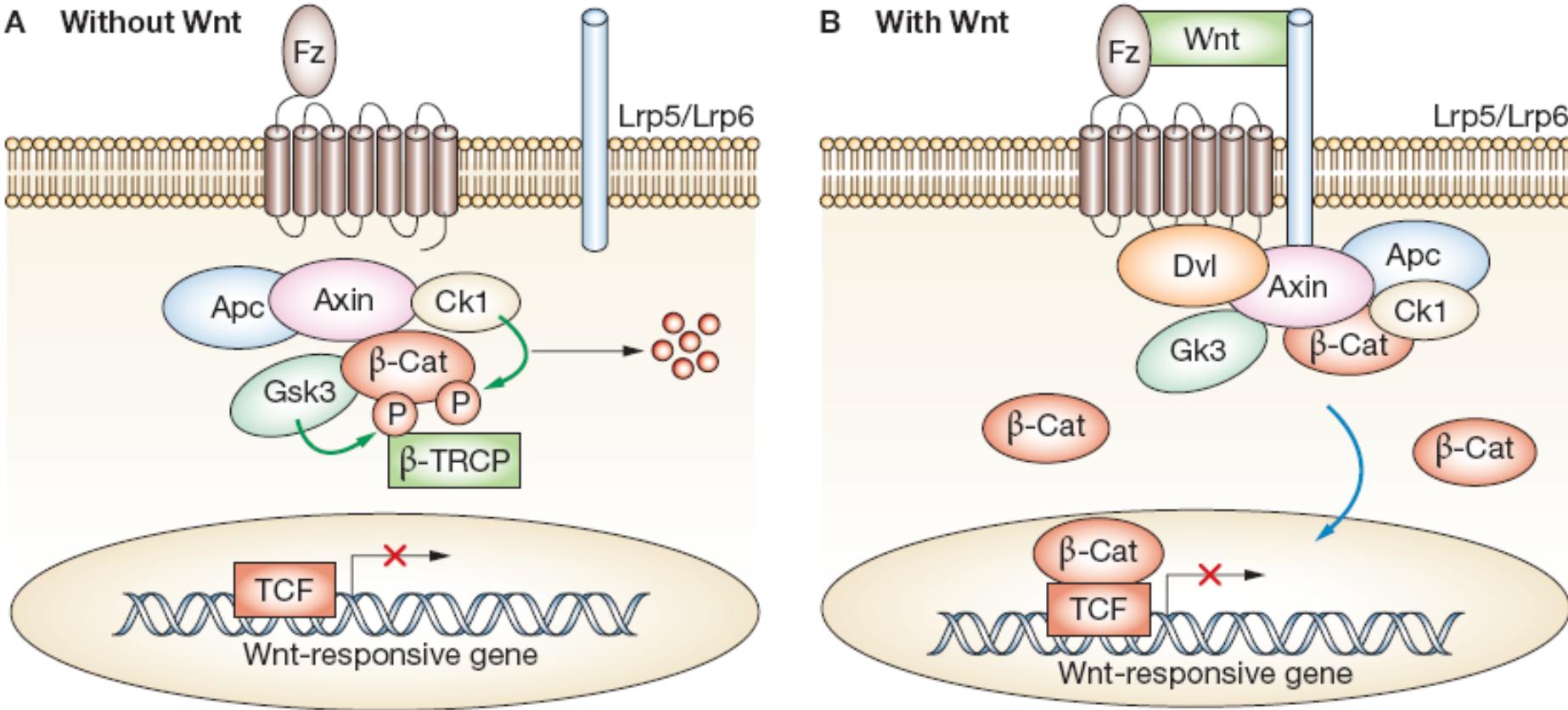


Figure 4 Simplified view of Wnt and beta-catenin signaling. **(A)** Without Wnt, the scaffolding protein axin assembles a protein complex, beta-catenin is phosphorylated, ubiquitinated and degraded by the proteasome. **(B)** With Wnt, beta-catenin is not phosphorylated, and is instead translocated to the nucleus where it binds to the TCF transcription factor, activating Wnt-responsive genes. Two membrane proteins, Fz and LRP5/6, can associate in the presence of Wnt, which leads to formation of the protein scaffolding complex, accumulation or degradation of β -catenin, and gene transduction. Abbreviations: Apc, antigen presenting cell; β -Cat, beta-catenin; β -TRCP, transducin repeat-containing protein; Ck1, casein kinase 1; Dvl, disheveled; Fz, frizzled protein; Gsk3, glycogen synthase kinase 3; LRP, lipoprotein-receptor-related protein; TCF, T-cell factor. Reproduced with permission of the Company of Biologists.

Εξωκυττάριες πρωτεΐνες που αναστέλλουν το Wnt
μονοπάτι οδηγώντας σε μείωση της οστικής παραγωγής

- **Serum frizzled-related proteins:** αναστέλλουν τον frizzled
- **Wnt inhibitory factors:** αναστέλλουν τον Wnt
sFRP (secreted Frizzled related protein) :
υποδοχέας που ενώνεται με τη Wnt
- **Αναστολή του LRP5/6**
Sclerostin
Dkk (Dickkopf = thick head)

Wnt pathway

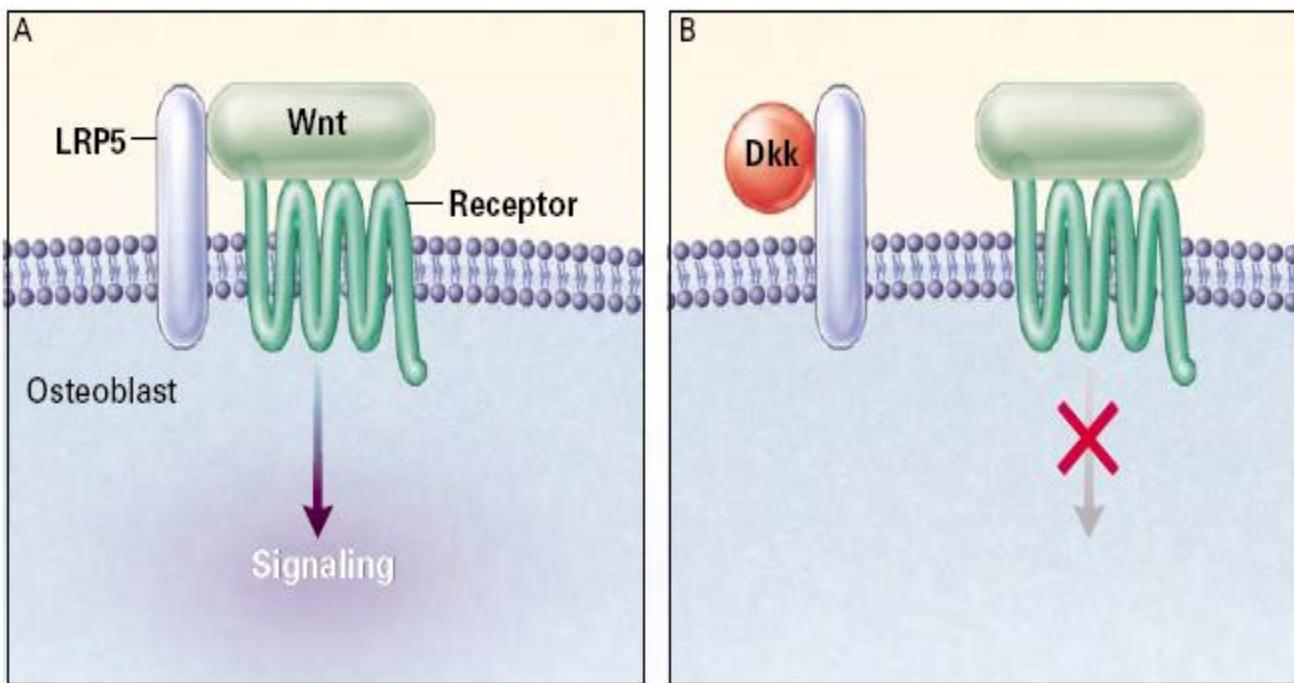


Figure 1. Prevention of Wnt Signaling by the Binding of Dickkopf (Dkk) Proteins to Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 (LRP5).

In the absence of Dkk proteins, Wnt binding to its receptor and to its coreceptor, LRP5, activates intracellular signaling (Panel A). In the presence of Dkk proteins, the formation of an active signaling complex does not occur (Panel B).

Editorials

REGULATION OF BONE FORMATION AND VISION BY LRP5
The New England Journal of Medicine 2002

Αναστολή του LRP5/6

- **Sclerostin** : συνδέεται με το Irp5/6
- **Dkk (Dickkopf = thick head)** : αναστέλλει την δράση του Irp5/6



Εξωκυττάριες πρωτεΐνες που
αναστέλλουν το Wnt μονοπάτι

□ Γονιδιακή εξάλειψη των
ανωτέρω αναστολέων ή
αντισώματα έναντι αυτών
αυξάνουν το Wnt μονοπάτι και
συνεπώς την οστική παραγωγή

SCLEROSTIN

- Εκφράζεται από τα ώριμα οστεοκύτταρα (**SOST gene**)
- Μέσω αναστολής του μονοπατιού Wnt αναστέλλει την ωρίμανση και δραστηριότητα των οστεοβλαστών και επιφανειακών κύτταρων (**lining cells**)
- Ελέγχει την έκταση της παραγωγής οστού ώστε να αποφευχθεί ανεξέλεγκτη αύξηση οστού (**σκληροστέωση**)

Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation – 2005 Faseb Journal

sclerostin

- Τα οστεοκύτταρα παράγοντας sclerostin καταστέλλουν τα πρόδρομα οστικά κύτταρα
- Σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του σκελετού, μετά από εφαρμογή δυνάμεων
- Όταν οι δυνάμεις γίνονται ισχυρές, δημιουργούνται οστικές βλάβες, ακολουθούμενες από οστική απορρόφηση
- Ακολουθεί απόπτωση των οστεοκυττάρων με αποτέλεσμα να μην παράγεται σκληροστίνη
- Έτσι τα κύτταρα που βρίσκονται στην επιφάνεια του οστού διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, ικανούς να παράγουν νέο οστούν

Sclerosteosis

- human disease of high bone mass, is the result of a homozygous mutation in the *SOST* gene, which encodes *sclerostin*
- A deficiency of sclerostin results in increased Wnt signaling and high bone mass
- in the skull causes entrapment of cranial nerves and increased intracranial pressure, which can subsequently lead to stroke
- Heterozygous mutations in the *SOST* gene result in moderate increases in bone mass and fewer skeletal complications

Gardner JC et al. (2005) Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6392–6395

Αντίσωμα έναντι sclerostin (Antisclerostin antibody)

- Antisclerostin antibody increased bone formation and decreased bone resorption in distal tibial metaphyseal trabecular bone in ovariectomized (OVX) rats
- Antisclerostin antibody increased BV/TV at all doses (2.5, 5, 10, and 25 mg/kg)
- Διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε αναστροφή των ευεργετικών αποτελεσμάτων

Li X, Chen HY, Warmington K, Liu XQ, Niu QT, Thway T, Stouch B, Grisanti M, Tan H, Simonet WS, Paszty C, Jee WS, Ke HZ. Anti-sclerostin antibody increases bone formation and decreases bone resorption in distal tibial metaphyseal trabecular bone in ovariectomized rats. J Bone Miner Res. 2008 Sep;23(Suppl 1):S120-121.

Αντισώμα έναντι sclerostin (Antisclerostin antibody)

- In postmenopausal women, a single subcutaneous dose of an antibody to sclerostin resulted
- 60–100% increase in propeptide of type I procollagen at day 84 of treatment
- no increase in serum C-telopeptides,
- 6% increase in lumbar spine BMD

Padhi D et al. (2007) Anti-sclerostin antibody increases markers of bone formation in healthy postmenopausal women .29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research: 2007 September 16–20; Honolulu, HI

dickkopf-1

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

MAY 16, 2002

NUMBER 20



HIGH BONE DENSITY DUE TO A MUTATION IN LDL-RECEPTOR-RELATED PROTEIN 5

LYNN M. BOYDEN, PH.D., JUNHAO MAO, PH.D., JOSEPH BELSKY, M.D., LYLE MITZNER, M.D., ANITA FARHI, R.N.,
MARY A. MITNICK, PH.D., DIANQING WU, PH.D., KARL INSOGNA, M.D., AND RICHARD P. LIFTON, M.D., PH.D.

- gain-of-function mutation in LRP5receptor causes an autosomal dominant disorder characterized by high bone density
- These mutations impair binding of dickkopf-1 toLRP5/6 and permit increased Wnt signaling and bone formation
- Antibodies against dickkopf-1 prevent binding of dickkopf-1 to LRP5/6 and increase bone mass, volume and formation in rodents
- Antibodies to dickkopf-1 could be used as an anabolic agent for the treatment of patients with low bone mass

Activin inhibitors

- Activin binds to activin receptor IIA and is a negative regulator of bone mass, acting as an essential cofactor for osteoclastogenesis
- Fibrodysplasia ossificans is caused by missense mutations in activin receptor IA and leads to increased BMP signaling

Activin inhibitors

- A fusion protein (ACE-011) has the capacity to bind to activin and prevent receptor binding
- This antibody has been shown to increase bone mass in monkeys (>70% increase in trabecular bone mass, as determined by quantitative CT)
- Administration of a single dose of the fusion protein to 48 postmenopausal women resulted in an increase in levels of bone-specific alkaline phosphatase and a decrease in C-telopeptides

Fajardo RJ et al. (2008) ACE-011, a soluble activin receptor type IIA fusion protein increases BMD and improves microarchitecture in cynomolgus monkeys [abstract #1230]. Presented at the 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research: 2007 September 16–20; Honolulu, HI

Ruckle J et al. (2007) A single dose of ACE-011 is associated with increases in bone formation and decreases in bone resorption markers in healthy postmenopausal women [abstract #1132]. Presented at the 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research: 2007 September 16–20; Honolulu, HI

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Νέα SERMs :ισοδύναμη ή ισχυρότερη δράση από την ραλοξιφαίνη/επίδραση σε μη σπονδυλικά κατάγματα
- Νέοι αντικαταβολικοί παράγοντες με διαφορετικούς τρόπους δράσης με στόχο την ικανοποιητική αναστολή της οστικής απορρόφησης με διατήρηση της οστικής παραγωγής (Glucagon-like peptide 2,Cathepsin-k antagonists)
- Νέοι αναβολικοί παράγοντες με ισχυρή αναβολική δράση και μικρότερη επίδραση στην οστεοκλαστική δραστηριότητα (νέα μόρια PTH, calcium sensing antagonists) ή αμιγή επίδραση σε μονοπάτια οστικής παραγωγής (μονοπάτι WNT, αναστολή sclerostin, DKK, activin inhibitors)

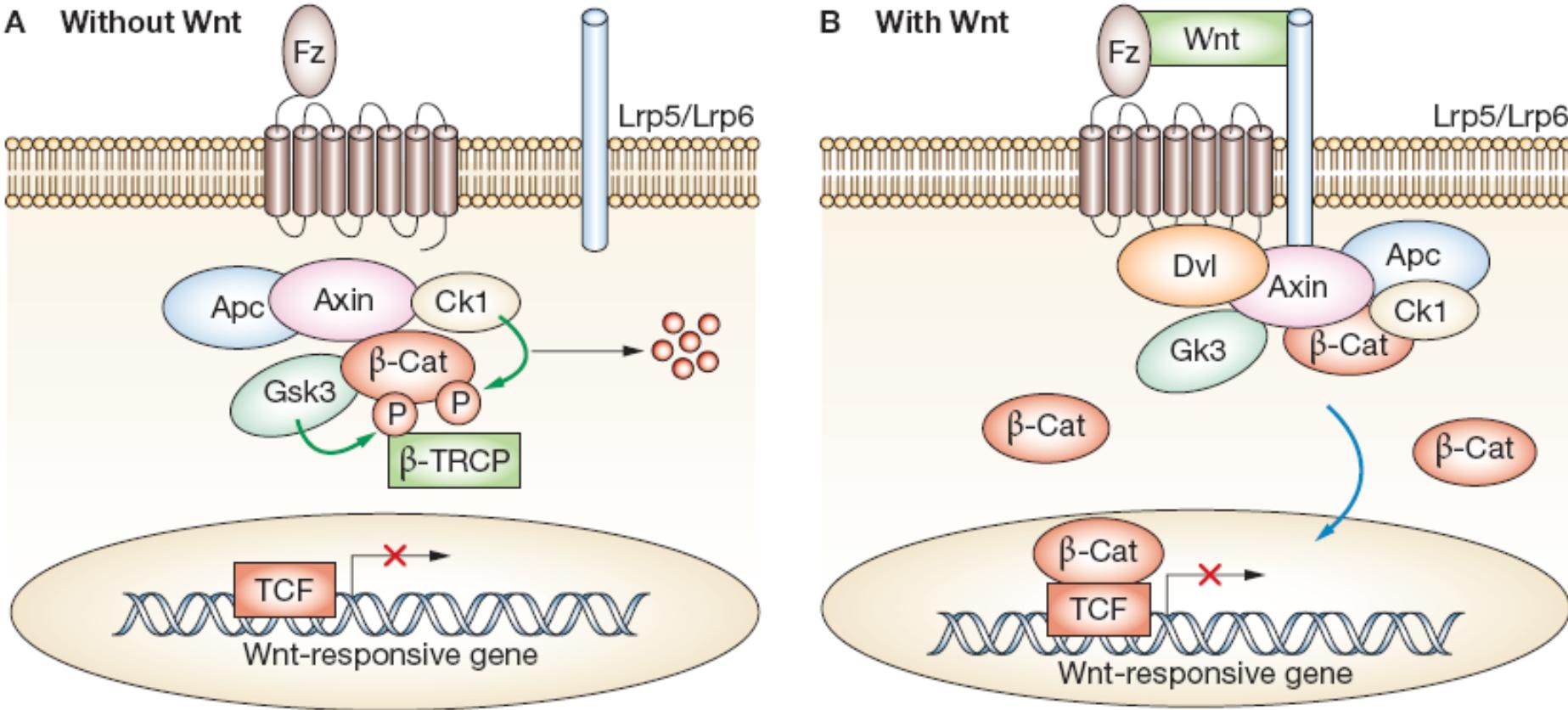


Figure 4 Simplified view of Wnt/beta-catenin signaling. (A) Without Wnt, the scaffolding protein axin assembles a protein complex. Beta-catenin is phosphorylated, ubiquitinated and degraded by the proteasome. (B) With Wnt, beta-catenin is not phosphorylated and is instead translocated to the nucleus where it binds to the TCF transcription factor, activating Wnt-responsive genes. Two membrane proteins, Fz and LRP5/6, can associate in the presence of Wnt, which leads to formation of the protein scaffolding complex, accumulation or degradation of β-catenin, and gene transduction. Abbreviations: Apc, antigen presenting cell; β-Cat, beta-catenin; β-TRCP, transducin repeat-containing protein; Ck1, casein kinase 1; Dvl, disheveled; Fz, frizzled protein; Gsk3, glycogen synthase kinase 3; LRP, lipoprotein-receptor-related protein; TCF, T-cell factor. Reproduced with permission of the Company of Biologists.

EYXAPIZTO