

8. OSTEOPOROSI E MALATTIE REUMATICHE: NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE *Up-to-date 2008*

Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie

*U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Pisa*

È ormai ampiamente documentata la frequente associazione tra malattie reumatiche (MR) e osteoporosi (OP) [1-3], grazie alla conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi che regolano la biologia del tessuto osseo, sia in condizioni fisiologiche [4] sia in particolari patologie. Nella Figura 1 sono elencati i principali fattori di rischio per osteoporosi nelle MR, in parte identificabili con quelli per OP primaria, in parte più specificamente associati alla malattia reumatica di per sé e al suo trattamento [3,5].

Nell'ambito di questi ultimi, il processo infiammatorio e quindi, sul piano clinico, l'attività di malattia appaiono essere fra i fattori più rilevanti in termini di alterazione dell'omeostasi scheletrica. Infatti negli ultimi 10 anni è andata evidenziandosi una complessa interazione, definita con il termine di "osteoinmunologia", fra cellule del sistema immunitario e cellule ossee [6]. Tale interazione si realizza, sia a livello dello scheletro sistemico sia in siti specifici come le articolazioni, attraverso segnali intracellulari, fattori di trascrizione, citochine, chinasi

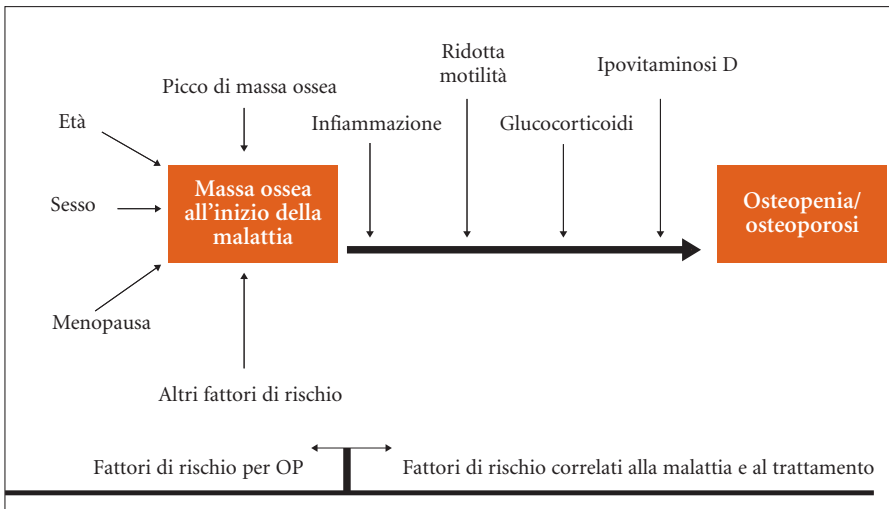


Figura 1. Principali fattori di rischio per osteoporosi nelle malattie reumatiche

e proteasi intracellulari e fattori di crescita [5-9]. Un ruolo cruciale nella biologia del riassorbimento osteoclastico, che caratterizza malattie del metabolismo osseo come l'OP primaria e alcune MR come l'artrite reumatoide (AR), è documentato per il segnale RANKL/RANK/OPG [6,9-11]. RANKL è una citochina chiave per la differenziazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti, espressa dalle cellule della linea osteoblastica; ha un recettore biologicamente attivo, che è RANK, e un recettore "trappola", OPG, che legandosi a RANKL ne previene l'interazione con RANK, e in tal modo inibisce l'attivazione osteoclastica. Nell'AR, prototipo delle artropatie infiammatorie croniche a patogenesi autoimmune, RANKL è espressa anche da linfociti T e B attivati e sinoviociti [6,12,13] e la sua espressione è stimolata da citochine proinfiammatorie (quali TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-23), presenti a elevata concentrazione sia nelle articolazioni infiammate sia a livello sistemico.

La modulazione del segnale RANKL/RANK/OPG con proteine di fusione di OPG o di RANK o con anticorpi inibenti RANKL ha dimostrato, nel modello animale, di essere in grado di prevenire la perdita di massa ossea sistemica (osteoporosi) e focale (erosioni articolari), confermando come il riassorbimento osteoclastico RANKL-mediato abbia un ruolo patogenetico che è comune a entrambi i processi [4,6,11]. Recentemente l'impiego clinico di un anticorpo monoclonale completamente umano (denosumab) che lega specificamente RANKL, inibendone l'attività, in donne in post-menopausa con ridotta densità minerale ossea (BMD) ha dato risultati significativi, in termini sia di incremento della BMD sia di riduzione dei marcatori del *turnover* osseo (BT), a 12 [14] e a 24 mesi [15] dall'inizio del trattamento, identificandosi pertanto come una nuova opportunità terapeutica nelle malattie del metabolismo osseo.

Un altro ben noto fattore di rischio per OP nelle MR (Figura 1) è ovviamente rappresentato dalla terapia con glucocorticoidi (GC) [1,3,5,16], utilizzati, per la loro potente attività antinfiammatoria e immunomodulatrice, in una elevata percentuale di pazienti. Gli effetti negativi dei GC, in termini di riduzione della BMD e aumentata incidenza di fratture, sono largamente documentati nelle MR [17,18], anche ai bassi dosaggi frequentemente utilizzati, per il possibile ruolo amplificatore che su tali effetti possono avere le citochine proinfiammatorie, espresse a elevate concentrazioni [5].

I meccanismi dell'osteoporosi indotta dai GC (GIO) sono complessi e probabilmente non ancora completamente noti [16,19], ma negli ultimi anni, accanto a effetti sistemici di tipo ormonale e metabolico, quelli diretti sulle cellule ossee si sono evidenziati come i più rilevanti (Figura 2).

Nell'ambito di questi ultimi, oltre a un rapido, ma solo iniziale stimolo sul riassorbimento osteoclastico, indotto sia dall'aumentata espressione di RANKL sia dalla ridotta espressione del suo recettore inattivante OPG [20], l'inibizione dell'attività osteoblastica e conseguentemente della formazione ossea, che permane invece per tutta la durata del trattamento, è oggi considerata il più rilevante degli effetti scheletrici dei GC [16,21]. Recenti studi hanno infatti documentato che i GC interferiscono con il segnale Wnt/ β -catenina, un importante segnale nella biologia del tessuto osseo, che incrementa la massa ossea [7], stimolando

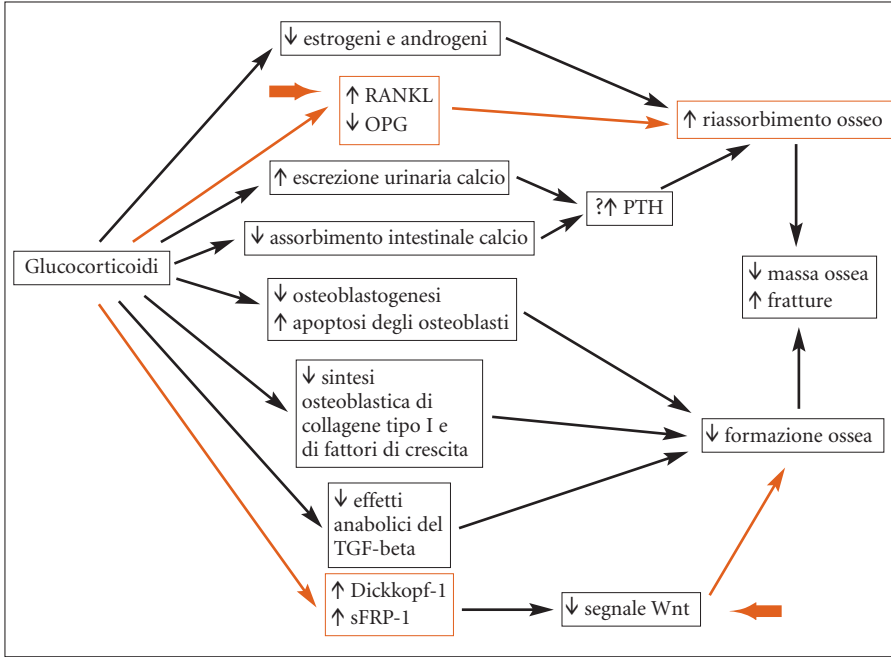


Figura 2. Fisiopatologia dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (Mod. da [16])

l'espressione di alcuni inibitori di tale segnale come le proteine Dickkopf-1 e sFRP-1 (Figura 2) [16,22]. Nella prevenzione della GIO dunque, alla luce di questo importante effetto antianabolico dei GC, appare molto attraente la possibilità di intervenire con un farmaco anabolico come il paratormone (PTH), in alternativa alla terapia antiassorbitiva con bisfosfonati (BF) che, al momento, rimangono i farmaci di prima scelta [16,19].

Un altro aspetto importante, emerso nell'ambito del rimodellamento osseo sia sistemico (OP primaria), sia focale (alcune MR quali AR e osteoartrosi), è l'intervento di proteasi della cisteina, le catepsine, fra cui di particolare rilievo è apparsa la catepsina K [23,24], responsabile del 90% dell'attività collagenasica degli osteoclasti. Recenti studi [8] hanno documentato un'aumentata espressione della catepsina K a opera di citochine proinfiammatorie come IL-1, IL-6, TNF- α , RANKL, e degli stessi GC, suggerendone l'importanza nelle artropatie croniche infiammatorie come l'AR [24]. La possibilità di poter intervenire con inibitori di tale catepsina appare dunque come un nuovo e interessante approccio terapeutico, in ambito di osteoporosi sia primaria sia associata a MR.

I tre articoli che analizzeremo prendono dunque in considerazione tre potenziali nuovi approcci terapeutici all'OP associata alle MR. Il primo [25] si riferisce a uno studio sull'impiego dell'anticorpo anti-RANKL in pazienti con AR; il secondo [26] a uno studio di confronto tra un BF, alendronato, e un trattamento anabolico, PTH, in pazienti con GIO; il terzo, infine [27], approfondisce il razio-

nale del possibile impiego di inibitori delle catepsine nell'OP primaria e in MR come l'AR e l'osteoartrosi.

Rassegna bibliografica

■ Effetti del trattamento con denosumab sul danno osseo erosivo, sulla densità minerale ossea e sul turnover osseo nell'artrite reumatoide

Questo studio valuta gli effetti di denosumab, anticorpo monoclonale completamente umano che lega specificamente RANKL, sul danno erosivo articolare, sulla BMD e sui marcatori del BT, in pazienti con AR, in cui è presente un esteso coinvolgimento scheletrico sistemico e focale [25]. Trattasi di uno studio randomizzato, controllato *vs* placebo, della durata di 12 mesi, in cui 227 pazienti con AR di tipo erosivo, di ambo i sessi, avevano ricevuto placebo, denosumab 60 mg o denosumab 180 mg per via sottocutanea (s.c.) ai tempi 0 e 6 mesi, in aggiunta a supplementazione giornaliera con calcio (0,5-1,0 g) e vitamina D (400-800 UI). Tutti i pazienti erano in trattamento stabilizzato con metotrexate e i GC erano consentiti, purché a un dosaggio ≤ 15 mg/die di prednisone equivalente. Il danno erosivo articolare è stato valutato con uno *score* derivato dall'esame di risonanza magnetica (MRI), al basale e a 6 mesi, e con uno *score* radiografico (Rx), secondo il metodo di Sharp modificato, differenziato in *score* totale, erosivo e riduzione dello spazio articolare, al basale, a 6 e a 12 mesi. La BMD è stata misurata, con metodica DXA a livello vertebrale (LS) e femorale, al basale e ogni 6 mesi, mentre i marcatori del BT sono stati misurati ai tempi 0, 1, 3, 6 e 12 mesi. Nella valutazione dei pazienti erano inclusi parametri clinici quali l'attività di malattia e la disabilità, oltre alla segnalazione di eventi avversi.

L'obiettivo primario dello studio era rappresentato dalla variazione dello *score* erosivo MRI dopo 6 mesi e gli obiettivi secondari erano costituiti dalle variazioni dello *score* Rx di Sharp, dei marcatori del BT e della BMD ai vari tempi di valutazione.

La Figura 3 mostra le variazioni dello *score* MRI a 6 mesi, significative *vs* placebo nel gruppo trattato con denosumab 180 mg. Nella Figura 4 sono riportate le variazioni a 12 mesi dello *score* Rx di Sharp modificato, differenziato in totale, erosivo e riduzione dello spazio articolare, che, se pure con differente significatività, evidenziano comunque una minore progressione del danno erosivo nel gruppo trattato con denosumab, nei confronti di placebo.

Nella Tabella 1 sono riportate le variazioni sieriche di CTX-I (marcatore di riassorbimento) e di PINP (marcatore di formazione) ai vari tempi di valutazione, che evidenziano una significativa riduzione del BT, rispetto al valore basale, con entrambe le posologie di denosumab (60 e 180 mg).

Nella Figura 5 sono riportate le variazioni a 12 mesi della BMD LS e femorale (collo) nel gruppo trattato con denosumab, tutte significative nei confronti di placebo. Nessuna differenza è invece emersa, rispetto a placebo, sui parametri di attività di malattia e di disabilità, come pure sull'incidenza di effetti collaterali.

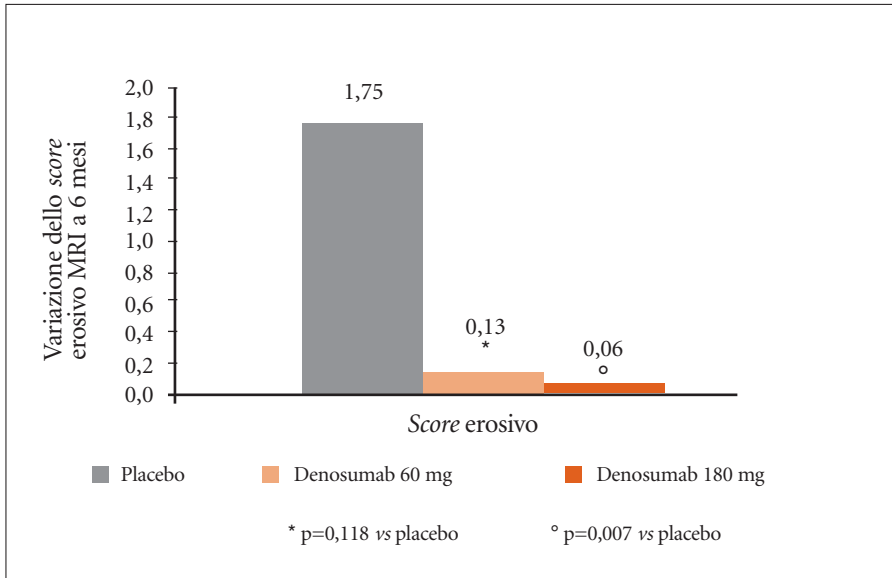


Figura 3. Variazioni a 6 mesi dello *score* erosivo valutato con MRI nei pazienti con AR, trattati con placebo, denosumab 60 mg e denosumab 180 mg (Mod. da [25])

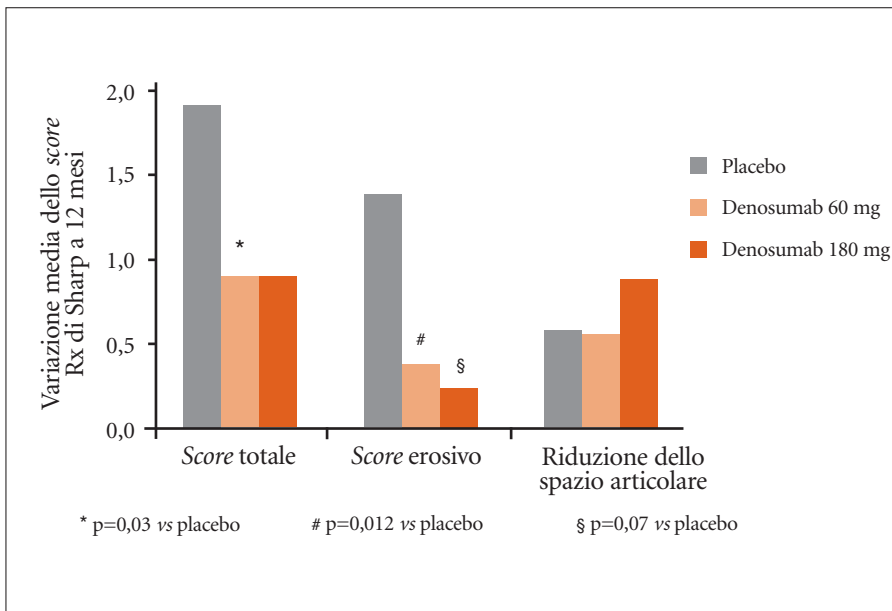


Figura 4. Variazioni a 12 mesi dello *score* Rx di Sharp, differenziato in totale, erosivo e riduzione dello spazio articolare, nei pazienti con AR trattati con placebo, denosumab 60 mg e denosumab 180 mg (Mod. da [25])

Tabella 1. Variazioni a 3, 6 e 12 mesi di CTX-I (marcatore di riassorbimento) e di PINP (marcatore di formazione) (Mod. da [25])

Marcatore	Placebo (n=71)	Denosumab 60 mg (n=70)	Denosumab 180 mg (mg=71)
CTX-I sierico			
3 mesi	0,30±51,55	-74,23±18,43	-72,71±17,92
6 mesi	1,64±53,86	-36,28±46,43	-55,14±37,85
12 mesi	-11,90±51,55	-36,96±47,04	-44,99±56,83
PINP sierico			
3 mesi	-6,64±31,21	-55,45±19,86	-50,77±26,81
6 mesi	-16,42±39,15	-45,69±27,23	-35,60±111,44
12 mesi	-13,97±36,84	-27,48±47,84	-44,42±19,40

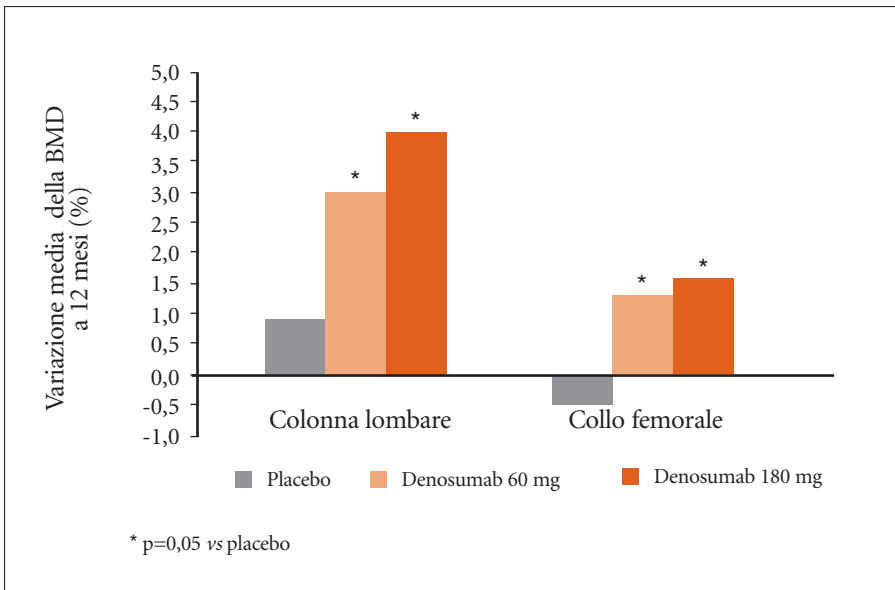


Figura 5. Variazioni a 12 mesi della BMD misurata alla colonna lombare (LS) e al femore (collo) nei pazienti trattati con placebo, denosumab 60 mg e denosumab 180 mg (Mod. da [25])

Commento

I risultati dell'impiego di denosumab in pazienti con AR evidenziano una riduzione significativa della progressione del danno erosivo articolare, documentata già dopo 6 mesi dallo *score MRI* e dopo 12 mesi da quello Rx di Sharp. L'impiego

di tale farmaco trova il suo razionale proprio nel ruolo chiave di RANKL sul riassorbimento osteoclastico, sia focale (erosioni e danno osteoarticolare) sia sistemico (OP e aumentata incidenza di fratture), presente nell'AR; l'effetto ottenuto, che risulta essere più rilevante di quello emerso da un altro recente studio che ha valutato, sempre in pazienti con AR, l'efficacia antierosiva di un BF (acido zoledronico) [28], ne rappresenta la conferma. Le conseguenze dell'inibizione di RANKL da parte di denosumab risultano pertanto di maggiore impatto sul rimodellamento osseo rispetto a quelle derivanti dall'utilizzo di un BF, la cui azione è prevalentemente diretta sull'osteoclasto, effettore finale del processo riassorbitivo. A livello sistemico denosumab determina, a 12 mesi, incrementi di BMD lombare e femorale significativi nei confronti di placebo. L'evidenza di effetti di denosumab sia localizzati (minore progressione del danno erosivo) sia sistemici (incremento della BMD) conferma come il segnale RANKL/ RANK/OPG abbia un ruolo patogenetico che è condiviso da entrambi i processi. L'incremento di BMD emerso in questo studio è di minore entità rispetto a quello ottenuto con denosumab in pazienti in post-menopausa con ridotta BMD [14,15]; questo è probabilmente da ricondursi alla diversità dei due tipi di popolazioni (OP primaria e OP associata a MR) e al fatto che alcune delle pazienti con AR non necessariamente erano osteopeniche, mentre alcune di esse, con OP post-menopausale o indotta da GC, erano già in trattamento con antirassorbitivi come i BF. Nessun effetto diretto è stato invece dimostrato per denosumab sui parametri di attività di malattia e disabilità. Questo aspetto accomuna denosumab ai BF [28] e lo differenzia invece dai farmaci "di fondo" o DMARD (*disease modifying anti-rheumatic drugs*), anche se la ridotta progressione del danno articolare rappresenta comunque, almeno nel lungo termine, un sicuro miglioramento della disabilità e più in generale della qualità di vita del paziente.

In conclusione, i risultati di questo studio, ottenuti con due somministrazioni s.c. di denosumab a distanza di 6 mesi l'una dall'altra, ci sembrano molto rilevanti anche in termini di aderenza al trattamento, oltre che di efficacia. I pazienti con MR croniche come l'AR, soprattutto se, come in questo studio, la malattia è attiva e quindi aggressiva, sono infatti, nella stragrande maggioranza dei casi, costretti ad assumere più farmaci, talvolta in somministrazioni giornaliere, come FANS, GC e alcuni DMARD. Pertanto la disponibilità di un farmaco efficace sia sul danno articolare sia sulla OP sistemica, e che si somministra a scadenze semestrali, rappresenta una ulteriore opportunità di cui i prossimi studi dovranno meglio chiarire il profilo costo/beneficio.

■ Teriparatide o alendronato nella osteoporosi indotta da glucocorticoidi

Questo studio randomizzato controllato mette a confronto un BF, alendronato (ALN) 10 mg/die, e il ricombinante umano 1-34 del PTH, teriparatide (TPTD) 20 µg/die, in 428 pazienti di ambo i sessi in trattamento cronico con GC e con OP o osteopenia, quest'ultima accompagnata da almeno una frattura da fragilità; tutti i pazienti avevano ricevuto una supplementazione giornaliera con calcio

(1000 mg) e vitamina D (800 UI) [26]. Lo studio, della durata di 18 mesi, aveva come obiettivo primario le variazioni di BMD a livello vertebrale (LS), mentre gli obiettivi secondari erano rappresentati dalle variazioni della BMD del femore totale (FT) e dei marcatori di BT, dalla comparsa di nuove fratture e dagli eventuali eventi avversi.

Al basale e a 18 mesi, e in caso di comparsa di sintomi suggestivi di una nuova frattura o al momento della eventuale interruzione dello studio, è stata eseguita una radiografia del tratto toraco-lombare: le radiografie sono state valutate in sequenza "in cieco" da radiologi indipendenti.

La Figura 6 mostra le variazioni della BMD LS, già significative fra i due trattamenti dopo 6 mesi, e che risultano a 18 mesi di $+7,2\pm 0,7\%$ per TPTD e di $+3,4\pm 0,7\%$ per ALN; per quanto riguarda la BMD FT l'incremento, seppur minore per entrambi i trattamenti, risulta significativamente diverso nei due gruppi a 12 mesi e 18 mesi.

Per ciò che riguarda i marcatori del BT, nel gruppo trattato con TPTD si ha un incremento già a 1 mese del marcatore di neoformazione PINP, così come di quello di riassorbimento CTX-I, con un picco a 6 mesi; nel gruppo trattato con ALN entrambi i marcatori si riducono a 1 mese e rimangono a basso livello fino a 18 mesi.

Si sono registrate 10 nuove fratture vertebrali, di cui 4 di grado severo, in 10 pazienti trattati con ALN, e 1 nuova frattura vertebrale, di grado moderato, in 1 paziente trattato con TPTD; il numero di nuove fratture non vertebrali non è significativamente differente tra i due gruppi (8 con ALN e 12 con TPTD).

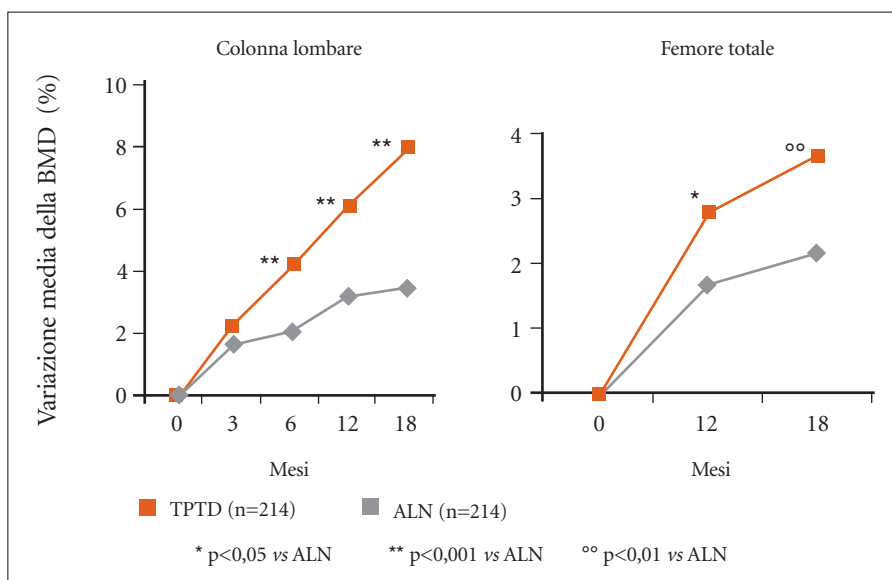


Figura 6. Variazioni della BMD misurata alla colonna lombare e al femore totale nei pazienti trattati con alendronato e teriparatide (Mod. da [26])

Gli eventi avversi risultano comparabili nei due gruppi, con una maggiore incidenza di nausea nei pazienti trattati con TPTD; questo gruppo presenta anche valori significativamente più elevati, almeno in un controllo, del calcio sierico, peraltro in assenza di sintomatologia clinica.

Commento

In questo studio di confronto diretto ALN/TPTD in pazienti con GIO, per oltre il 75% rappresentati da soggetti con MR, TPTD è risultato più efficace in termini sia di incremento di BMD (lombare e femorale) sia di comparsa di nuove fratture vertebrali. A proposito di queste ultime, peraltro, bisogna sottolineare che il numero troppo basso degli eventi (11 fratture complessivamente) pone qualche riserva sulla rilevanza clinica del risultato.

Nel complesso, comunque, TPTD sembra offrire vantaggi rispetto ad ALN, almeno in questa tipologia di pazienti in trattamento con GC e ad alto rischio di frattura, sia per la malattia di base (come detto, MR per oltre il 75%, di cui quasi il 50% rappresentate da AR) sia per la presenza di preesistenti fratture (27% vertebrali e oltre 40% non vertebrali).

La maggiore efficacia dimostrata nello studio da un trattamento anabolico (TPTD) nei confronti di un trattamento antiassorbitivo (ALN) trova peraltro il suo razionale fisiopatologico nel ruolo centrale che l'inibizione della formazione ossea ha nella patogenesi della GIO. Ci sembra infatti importante segnalare la recente individuazione di un ulteriore meccanismo di controllo, da parte del PTH, sulla formazione ossea. Questo meccanismo, che vede il coinvolgimento del segnale Wnt/ β -catenina, si identifica nell'inibizione, da parte del PTH, della sclerostina [29], una proteina espressa dagli osteociti, che al pari di Dickkopf-1 e sFRP-1 è un importante antagonista di tale segnale. L'inibizione della sclerostina, amplificando l'effetto anabolico del PTH [29], non può che potenziare l'efficacia di tale approccio terapeutico nella GIO.

Pertanto, sebbene a tutt'oggi gli antiassorbitivi (BF) siano identificati come i farmaci di prima scelta nella prevenzione e terapia della GIO, in quei pazienti ad alto rischio, come quelli con MR e/o quelli con GIO associata a frattura, la disponibilità di un trattamento più "aggressivo" sul profilo fisiopatologico, come quello con PTH (TPTD), ci sembra clinicamente molto rilevante. Ovviamente saranno necessari ulteriori studi per valutare più estensivamente, oltre agli effetti sulla BMD e sulle fratture, l'incidenza di eventi avversi e l'aderenza al trattamento in soggetti "impegnati" e politrattati come sono i pazienti con MR.

■ Ruolo delle catepsine nell'osteoporosi e nell'artrite: razionale per lo sviluppo di nuovi trattamenti

Questo articolo prende in esame il ruolo delle catepsine S e K, la prima coinvolta preferenzialmente nella risposta immune antigene-specifica, la seconda specificamente nel rimodellamento osteo-cartilagineo, ipotizzando per entrambe il

ruolo di *target* farmacologico nelle malattie che coinvolgono l'apparato scheletrico come l'OP e nelle MR come l'AR e l'osteoartrosi (OA) [27].

Nella parte iniziale del lavoro vengono analizzati i meccanismi patologici, la prevalenza e il trattamento di tali malattie. Per ciò che riguarda l'AR si sottolinea il fatto che i farmaci più comunemente utilizzati, come i FANS e alcuni DMARD (almeno quelli convenzionali), sono privi di reali effetti sulla progressione delle erosioni; tali effetti caratterizzano invece l'uso dei più recenti DMARD, i cosiddetti "biologici" (come gli inibitori del TNF- α), a fronte peraltro di conseguenze rilevanti sul piano clinico come l'aumentato rischio di infezioni. Da qui la necessità di identificare nuovi trattamenti capaci di arrestare il danno articolare, ma con un migliore profilo di sicurezza. Successivamente viene analizzato il ruolo delle catepsine S e K, ma, per brevità e per il tema specifico affrontato in questo capitolo, commenteremo solo la parte dell'articolo che fa riferimento a quest'ultima.

La catepsina K è costitutivamente e selettivamente espressa negli osteoclasti, ma la sua presenza è documentata, seppure in concentrazioni più basse, anche in tessuti come cute, cuore, polmone e intestino. Nell'AR la catepsina K è inoltre espressa, a elevate concentrazioni, nei fibroblasti sinoviali e nei macrofagi delle articolazioni interessate dal processo infiammatorio, e la sua espressione è ulteriormente stimolata dalle citochine proinfiammatorie (TNF- α , IL-1, IL-6) presenti nel *milieu* artritico (Figura 7).

Pur essendo dunque in massima parte responsabile del riassorbimento del collagene di tipo I, che rappresenta il 90% della matrice organica ossea, la cate-

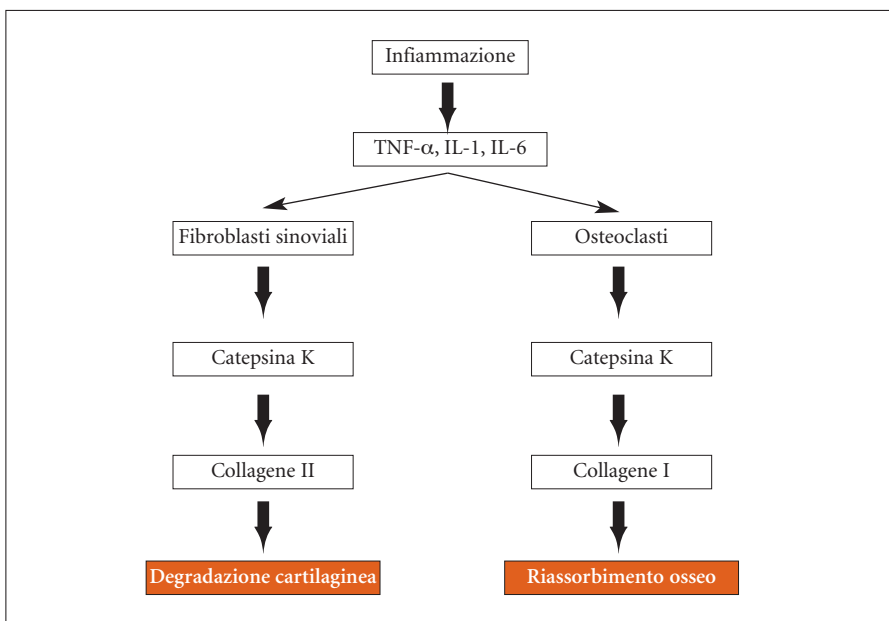


Figura 7. Effetti della catepsina K sul riassorbimento osseo e sulla degradazione cartilaginea nell'AR (Mod. da [27])

psina K è anche responsabile del riassorbimento del collagene di tipo II, rappresentato soprattutto nella cartilagine articolare. Pertanto la sua aumentata espressione proprio nelle cellule implicate nel riassorbimento della matrice ossea (osteoclasti) e osteo-cartilaginea (fibroblasti, condrociti) ne identifica il ruolo nella riduzione di massa ossea dell'OP e nelle alterazioni osteo-cartilaginee dell'AR e dell'OA.

Studi preclinici hanno evidenziato, nei modelli cellulari, una inibizione del riassorbimento osteoclastico a opera di inibitori specifici della catepsina K, con accumulo di fibrille di collagene non digerite all'interno delle cellule. Nel modello umano, il ruolo cruciale dell'enzima nel riassorbimento osseo è chiaramente confermato dal fenotipo che caratterizza clinicamente il deficit congenito di catepsina K, la picnodisostosi. In questa malattia autosomica recessiva, a carattere sclerosante osseo, gli osteoclasti e i fibroblasti presentano all'interno dei lisosomi un accumulo di fibrille di collagene non digerite.

La possibilità di inibire la catepsina K ha indotto alcune aziende farmaceutiche del settore a sviluppare farmaci da utilizzare nel trattamento di pazienti con AR e OA. Tuttavia i vari inibitori sintetizzati hanno presentato non pochi problemi in termini di affinità, specificità e reversibilità dell'inibizione. La catepsina K appartiene infatti a una famiglia di 11 proteasi cisteiniche, molto simili strutturalmente, alcune delle quali con funzioni fisiologiche importanti a livello dei vari organi e tessuti in cui sono presenti. Pertanto un inibitore della catepsina K efficace, e nel contempo ben tollerato, deve avere una elevata affinità, ossia essere in grado di colpire il suo enzima *target* proprio nella cellula specifica (osteoclasto, fibroblasto sinoviale, condrocita), e la sua inibizione deve essere reversibile. Molti degli inibitori sintetizzati, essendo risultati privi di tali caratteristiche, sono rimasti nella fase preclinica degli studi oppure, dopo il loro impiego clinico, sono stati tolti dal commercio per l'elevata incidenza di eventi avversi. Alcuni inibitori hanno invece dato risultati preliminari incoraggianti, sia negli studi preclinici sia in quelli clinici, prospettandone l'utilizzo come nuovo trattamento dell'OP primaria e di MR come AR e OA.

Commento

L'impiego clinico di alcuni di questi inibitori che, avendo determinato un'inibizione poco selettiva e non reversibile, è stato seguito dall'insorgenza di effetti collaterali anche importanti (quali infezioni respiratorie e manifestazioni sclerodermiche localizzate) è stato dunque interrotto. Ci sembra pertanto importante segnalare i risultati, recentemente presentati da McClung e coll. all'ECTS 2008 di Barcellona [30], dell'impiego di un inibitore selettivo della catepsina K, odanacatib (ODN), in 399 donne in post-menopausa con bassa BMD.

Lo studio randomizzato controllato, della durata di 24 mesi, aveva come obiettivo efficacia, sicurezza e tollerabilità del farmaco, utilizzato in dosi differenti, in somministrazioni settimanali, nei confronti di placebo. L'analisi dei risultati a 18 mesi ha evidenziato, con la dose più alta (50 mg/settimana) di ODN, incrementi della BMD LS e femorale (femore totale) (Figura 8a), e riduzioni dei

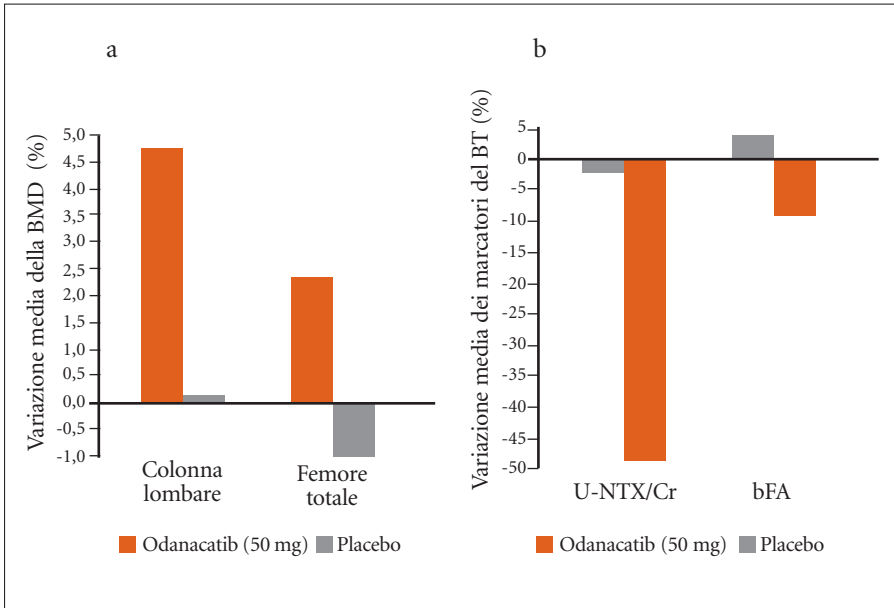


Figura 8. Variazioni a 18 mesi della BMD misurata alla colonna lombare (LS) e al femore (femore totale) (a) e dei marcatori di riassorbimento U-NTX/Cr (NTX urinario su creatinuria) e di formazione bFA (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina) (b) in 399 pazienti in post-menopausa con bassa BMD, trattate con odanacatib alla dose di 50 mg/settimana

marcatori del BT (NTX urinario, come marcatore di riassorbimento, e isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, come marcatore di formazione) (Figura 8b), significativi nei confronti del basale e del placebo. Per ciò che riguarda gli eventi avversi, il farmaco è risultato nel complesso ben tollerato. I risultati dell'impiego di questo inibitore selettivo della catepsina K, pur dovendo essere confermati su un più ampio campione e per una durata maggiore, lasciano dunque ipotizzare la disponibilità di un nuovo approccio terapeutico per l'OP primaria, che potrebbe essere esteso in futuro anche ad altre malattie che coinvolgono l'apparato scheletrico, come l'AR e l'OA.

Bibliografia

1. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q et al (2000) A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 27:2582-2589
2. Loucks J, Pope JE (2005) Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 34:678-682
3. Di Munno O, Mazzantini M, Delle Sedie A et al (2004) Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13:724-730
4. Raisz LG (2005) Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 115:3318-3325
5. Di Munno O, Delle Sedie A (2008) Effects of glucocorticoid treatment on focal and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest* 31[Suppl. 7]:43-47
6. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y (2008) Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev* 29:403-440

7. Johnson ML, Kamel MA (2007) The Wnt signaling pathway and bone metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 19:376-382
8. Troen BR (2006) The regulation of cathepsin K gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 1068:165-172
9. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423:337-342
10. Gravallesse EM, Manning C, Tsay A et al (2000) Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 43:250-258
11. Hofbauer LC, Schoppert M (2004) Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 292:490-495
12. Schett G (2007) Erosive arthritis. *Arthritis Res Ther* 9[Suppl. 1]:2
13. Pettit AR, Walsh NC, Manning C et al (2006) RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45:1068-1076
14. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB et al (2006) Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 354:821-831
15. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2149-2157
16. Shaker JL, Lukert BP (2005) Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:341-356
17. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2005) Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 257:374-384
18. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15:993-1000
19. Lane NE (2001) An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 27:235-253
20. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL et al (1999) Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 140:4382-4389
21. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC (1998) Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 102:274-282
22. Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H et al (2004) Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 318:259-264
23. Vasiljeva O, Reinheckel T, Peters C et al (2007) Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets. *Curr Pharm Des* 13:387-403
24. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G (2005) Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther* 7:65-70
25. Cohen SB, Dore RK, Lane NE et al (2008) Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 58:1299-1309
26. Saag KG, Shane E, Boonen S et al (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 357:2028-2039
27. Yasuda Y, Kaleta J, Brömme D (2005) The role of cathepsins in osteoporosis and arthritis: rationale for the design of new therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 57:973-993
28. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS et al (2006) Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:1410-1414
29. Bellido T (2006) Downregulation of SOST/sclerostin by PTH: a novel mechanism of hormonal control of bone formation mediated by osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 6:358-359
30. McClung M, Bone H, Verbruggen N et al (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of odanacatib (MK-822) in the treatment of postmenopausal women with low BMD: 18-month results. *35th Calcif Tissue Int* 82[Suppl. 1]:53