

## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

### COMENTARIOS DE TRABAJOS PRESENTADOS EN LA ASBMR 2014

En esta sección, especialistas en el tema comentan los trabajos de su mayor interés presentados en la reunión anual de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) llevada a cabo en Septiembre de 2014 en Houston, Texas, USA.

#### **The FOP R206H Acvr1 mutation is sufficient to cause heterotopic ossification in mouse limbs and is inhibited by a selective RAR $\gamma$ agonist treatment**

Chakkalakal S, Uchibe K, Zhang D, Culbert A, Convente M, Kaplan F, Pacifici M, Iwamoto M. *Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, USA.*

#### **Ana María Galich**

*Sección Osteopatía Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires.*

**Síntesis del trabajo:** en este trabajo los autores describen los efectos de una mutación específica del receptor de BMP (proteínas morfogenéticas óseas) característico de la fibrodysplasia osificante progresiva (FOP), el ACRV1 con la mutación R206H, en células mesenquimáticas precursoras esqueléticas, y observaron la osificación heterotópica de tipo endocondral. También testearon el efecto inhibitorio de la osificación del agonista del receptor del ácido retinoico gamma (RAR $\gamma$ ), llamado palovarotene.

Los ratones heterocigotas para la mutación fueron viables y tuvieron menor longitud corporal debido a menor actividad de los cartílagos de crecimiento, específicamente en condrocitos hipertróficos.

Cuando la mutación se expresó en la vida posnatal, la evolución fue hacia la osificación heterotópica, más lenta en su desarrollo que si se iniciara en la vida embrionaria.

El palovarotene, agonista del RAR $\gamma$  e inhibitorio de la condrogénesis, fue administra-

do a los ratones con la mutación y redujo la osificación heterotópica de manera dosis-dependiente.

**Comentario del experto:** la mutación activante del receptor tipo 1 de las BMP, característico de muchas FOP, fue descrito en 2006 por Kaplan y su grupo en la Universidad de Filadelfia, luego de 15 años de trabajo. La sustitución de un solo nucleótido en el gen determina la activación del receptor y la aparición de todas las características clínicas de FOP: malformación congénita de los dedos de los pies (hallux valgus) y progresiva osificación desarrollada con patrones característicos. Las osificaciones se inician en la infancia y evolucionan por brotes limitando la movilidad muscular y articular hasta generar inmovilización absoluta. Estas mismas alteraciones se reprodujeron en animales de laboratorio.

La osificación heterotópica, formaciones de hueso en tejidos blandos extraesqueléticos, se asocia en general a traumatismos, lesiones medulares o cerebrales, quemaduras o cirugías como reemplazo de caderas. Ninguna de estas enfermedades tiene tratamiento específico ni posibilidades de remisión. Por ello, el conocimiento de la fisiopatología abre posibilidades terapéuticas. En ese sentido se investiga el palovarotene, agonista selectivo del RAR $\gamma$ .

Todos los retinoides se unen a 2 tipos de receptores, RAR o RXR, de los cuales depende la activación o represión de genes para modular funciones tisulares. El palovarotene, al unirse rápidamente a RAR $\gamma$ , altera el potencial osteogénico de las células progenitoras



evitando las osificaciones en tejidos blandos y subcutáneos en forma irreversible.

El fármaco está en ensayos clínicos (5 mg diarios, vía oral), para el tratamiento del enfisema pulmonar donde promueve disminución de la inflamación, mejoría funcional y reparación estructural.

El trabajo es muy importante porque abre una posibilidad terapéutica para los infrecuentes y graves casos de FOP y también para las osificaciones heterotópicas menos graves pero muy invalidantes.

**Familial intermittent hypercalcemia, hypercalciuria with elevated calcitriol, low PTH, chronic nephrolithiasis and osteopenia**

O'Keefe D, Tebben P, Kumar R, Singh R, Wermers R.

*Departament of Internal Medicine, Division Endocrinology, Diabetes and Nutrition and Metabolism, Division Nephrology and hypertension and Department of laboratory Medicine and pathology , Mayo College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minesota, USA.*

**Luisa Plantalech**

*Sección Osteopatía Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires.*

**Síntesis del trabajo:** las causas de hipercalcemia no mediada por parathormona (PTH) con elevación de calcitriol son infrecuentes y muchas veces no se determina la causa etiológica. Se presenta el caso de un varón de 60 años con historia de hipercalcemias moderadas intermitentes, con antecedentes de litiasis renal a los 40 años que requirió intervenciones urológicas. En la infancia y adolescencia presentó dos fracturas traumáticas de clavícula y muñeca. Los datos bioquímicos revelaron hipercalcemia, hipercalciuria, niveles circulantes de calcitriol elevados, disminuidos de PTH y normales de 25OHD. El examen físico era

normal (peso 87,8 kg, talla 178,8 cm, índice de masa corporal 27,39). Presentaba calcificaciones en la aorta vista en la radiografía de tórax, osteopenia en la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral (T-score -1,6) y cálculos renales de oxalato y fosfato de calcio.

Seis hermanos tenían similar historia de litiasis y anomalías bioquímicas. El paciente negaba la ingesta de suplementos de calcio y vitamina D u otras medicaciones asociadas a hipercalcemia.

Teniendo en cuenta los antecedentes familiares, se sospechó una falla en la enzima 24-hidroxilasa que convierte el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$  y la 25OHD en  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Se realizó la determinación sérica de los  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y se observaron niveles bajos (0,15 ng/ml) para un valor calculado según 25OHD de 4-10 ng/ml. Se efectuaron estudios moleculares y se halló una mutación a nivel del CYP24A1 (de la familia de citocromos P450) que codifica a la enzima 24-hidroxilasa.

**Comentario y conclusión del caso**

La anomalía de la enzima 24-hidroxilasa de origen familiar es muy infrecuente (mutaciones de CYP24A1). La sospecha de su alteración se consideró por la hipercalcemia asociada a la elevación del calcitriol con niveles bajos de PTH expresado en varios miembros de la familia. La determinación de los niveles de  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  circulantes determinó el diagnóstico.

La falla molecular incrementa los niveles de calcitriol por dos vías: la enzima sintetiza  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  a partir de 25OHD y compete con la 1-alfa-hidroxilasa que sintetiza calcitriol usando el mismo sustrato; por otra parte, inactiva el calcitriol al transformarlo en  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ . Por lo tanto, la anomalía molecular observada (mutación de CYP24A1) incrementa el metabolito  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . El interés del caso es poner en relieve una nueva causa de hipercalcemia asociada a niveles altos de calcitriol y bajos de PTH debida a la deficiencia de la enzima 24-hidroxilasa.

**Comentario del experto:** son conocidos los efectos deletéreos de la hipercalcemia por calcitriol que, como en este caso, favorece las calcificaciones ectópicas y la litiasis. Esta nueva alteración metabólica se suma a otras causas conocidas como las granulomatosis, los linfomas, el disgerminoma de ovario, la sobredosis de vitamina D. Es de importancia sospechar esta etiología cuando no se encuentren las causas habituales referidas y efectuar la búsqueda familiar de hipercalcemia con aumento de calcitriol y bajos niveles de PTH. La determinación sérica de  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y la mutación de la CYP24A1 establecen el diagnóstico.

#### **Sarcopenia and increased body fat in sclerostin deficient mice**

Krause A, Speacht T, Govey P, Zhang Y, Steiner J, Lang C, Donahue H.

*Penn State College of Medicine, USA.*

#### **Lilian Plotkin**

*Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.*

**Síntesis del trabajo:** este resumen describe el efecto de la eliminación global de Sost, el gen que codifica a la proteína esclerostina, sobre la masa muscular y el contenido de grasa en ratones. Además, los autores evaluaron el efecto de la disminución de la estimulación mecánica a través del modelo de suspensión de la cola. Estos estudios se basan en evidencia previa que muestra que los animales deficientes en Sost (Sost<sup>-/-</sup>) son refractarios a los efectos de la falta de estimulación mecánica en el hueso. De la misma manera, la administración de un anticuerpo antiesclerostina previene los efectos deletéreos de la inmovilización.

Estos estudios fueron realizados con rato-

nes machos. Como es de esperar, los ratones Sost<sup>-/-</sup> tienen mayor masa ósea, con mayor volumen del hueso trabecular, en comparación con los controles que expresan esclerostina. Aunque todos los animales tenían peso similar al comenzar el estudio, los Sost<sup>-/-</sup> tenían mayor abundancia de tejido adiposo y menor tejido magro. La inmovilización a través de la suspensión de la cola indujo ganancia de tejido adiposo y disminución de masa muscular en los Sost<sup>-/-</sup>, aunque la masa de los cuádriceps y gastrocnemio (reducida en los controles Sost<sup>-/-</sup> ambulatorios) no disminuyó con la inmovilización. En conclusión, la deficiencia en esclerostina lleva a un aumento en la masa ósea y resistencia a la pérdida de hueso inducida por la falta de estímulo mecánico. Por otro lado, la ausencia de esclerostina se asocia con la disminución de la masa muscular y aumento de la adiposidad. Los autores llaman a ser cautos en la administración de anticuerpos antiesclerostina, los que además de aumentar la masa ósea, pueden llevar a una pérdida de la masa muscular

**Comentario del experto:** este es un trabajo novedoso, que puede tener consecuencias en la utilización terapéutica de los anticuerpos antiesclerostina. Sin embargo, el estudio ofrece algunos problemas. Solamente se evaluaron ratones machos, por lo que no se puede inferir si la reducción de la masa muscular puede ser una contraindicación para el uso de los anticuerpos en mujeres posmenopáusicas. Además, los ratones control perdieron 20% de su volumen trabecular en las 2 semanas en las que se llevó a cabo el experimento. Es una pérdida significativa de masa ósea que no debería haber ocurrido en ratones de 4 meses de edad; esto sugiere que los controles no se hallaban en óptimas condiciones durante el experimento. Otro problema importante soslayado por el trabajo, que requiere estudios suplementarios, es la falta de evidencia de problemas musculares y aumento de la adiposidad en pacientes con



esclerostosis o con la enfermedad de Van Buchem, causadas por la disminución o ausencia del gen *Sost*. Esto no se discutió durante la presentación.

**Pharmacological blockade of LRP4 sclerostin facilitator function is bone anabolic**

Chang MK, Huber T, Kinzel B, Guth-Gundel S, Leupin O, Kneissel M.

*Novartis Institutes for BioMedical Research, Switzerland, Ina Kramer, Novartis Institutes for Biomedical Research, Switzerland.*

**Lilian Plotkin**

*Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.*

**Síntesis del trabajo:** el trabajo se basa en un estudio previo del mismo grupo en el que describieron por primera vez el papel de la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad 4 (low density lipoprotein receptor-related protein 4 o LRP4) en la acción de la esclerostina en hueso. LRP4 es un facilitador de la acción de esclerostina y los pacientes con mutaciones en esta proteína exhiben alta densidad mineral ósea. En este trabajo se generaron ratones con deficiencia en LRP4 en osteoblastos y osteocitos (*Lrp4<sup>flox/flox</sup>;OC-Cre*) o solo en osteocitos (*Lrp4<sup>flox/flox</sup>;DMP1-Cre*).

Ambos modelos exhibieron un fenotipo similar: aumento en la masa ósea, en los parámetros histomorfométricos en hueso trabecular y cortical, aumento en los niveles séricos de osteocalcina y aumento de la capacidad de mineralización de osteoblastos aislados de los ratones. Más aún, los niveles de esclerostina están aumentados en el suero de los ratones pero no en el hueso, indicando que LRP4 es necesaria para retener esclerostina en forma local. Basándose en estos resultados, el grupo de investigación generó anticuerpos dirigidos contra LRP4. Cuando fueron administrados a ratas añosas, estos anticuerpos indujeron un aumento en la formación ósea en hueso trabecular y cortical. En forma similar a los ratones deficientes en LRP4, encontraron un aumento en los niveles de esclerostina en el suero, como consecuencia de la inhibición de la unión de LRP4 en presencia de los anticuerpos.

**Comentario del experto:** este trabajo proporciona evidencia sobre el papel de LRP4 en la facilitación de la acción de esclerostina en la inhibición de la vía de señalización de Wnt. Más aún, provee una demostración preliminar sobre la eficacia de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra LRP4 en la masa ósea de ratas. Estos anticuerpos pueden constituir una nueva terapia para prevenir o corregir la pérdida de masa ósea que ocurre con la vejez, o en condiciones patológicas donde existe pérdida de masa ósea.