

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Dra. María Elena Peralta López *

Potential new drug targets for osteoporosis. **(Nuevos blancos potenciales para el tratamiento de la osteoporosis)**

Deal C. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(1):20-7.

La osteoporosis es un problema sanitario de alta prevalencia mundial y su tratamiento implica un gran desafío. Tradicionalmente se ha basado en el uso de agentes antirresortivos capaces de inhibir la actividad osteoclástica, entre los que se cuentan bifosfonatos, SERMs (moduladores selectivos del receptor de estrógenos), calcitonina y estrógeno así como también de agentes anabólicos que estimulan la formación ósea, como el teriparatide y PTH recombinante humana. No obstante estos fármacos poseen limitaciones que plantean la necesidad de buscar nuevas alternativas.

Los antirresortivos de uso más frecuente son los bifosfonatos. Estos se unen a la hidroxipatita e inhiben la farnesil pirofosfato sintasa involucrada en el metabolismo del mevalonato, vía indispensable para el mantenimiento citoesquelético del osteoclasto y de su actividad resortiva. Su principal limitación estriba en que al incremento inicial de la masa ósea por disminución de la resorción, le sigue eventualmente una disminución de la formación ósea, que se presenta alrededor de los dos años de tratamiento. Su larga vida media y su efecto residual son otras desventajas para su utilización.

En respuesta a estas limitaciones se estudian otros antirresortivos, como el péptido similar

al glucagón (GLP 2), que administrado antes de acostarse disminuye el pico de resorción ósea que ocurre normalmente durante la noche llevando así a un incremento en la densidad mineral ósea (DMO) sin disminución de la formación de hueso. Otra alternativa es el odanacatib, un inhibidor de la katepsina K, proteasa expresada por el osteoclasto, que degrada el colágeno y otras proteínas de la matriz ósea. Según lo revelado por un estudio clínico de 24 meses de duración, este fármaco aumentaría la DMO de columna y cadera con una disminución de la formación ósea significativamente menor que la obtenida con los antirresortivos de uso corriente. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano contra RANKL (activador del receptor del ligando NF-κB), citoquina involucrada en la activación osteoclástica. Este anticuerpo se une selectivamente y con mucha afinidad a RANKL, dificulta la interacción de RANKL con su receptor (RANK) disminuyendo así la resorción ósea. Este efecto antirresortivo es más rápido que el inducido por bifosfonatos, el compuesto no se acumula en el hueso y brindaría la posibilidad de obtener un efecto aditivo sobre la DMO al administrarse en forma conjunta con PTH.

Los agentes anabólicos no sólo contribuyen a aumentar la masa ósea sino que también

* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.



mejoran la calidad e incrementan la fuerza del hueso, ya que actúan a nivel de la microarquitectura, la conectividad y la geometría ósea. Actualmente se hallan en uso el teriparatide (PTH₁₋₃₄) y la PTH₁₋₈₄ recombinante humana. La imposibilidad de continuar el tratamiento más allá de los 18 a 24 meses, debido a un incremento en el riesgo de osteosarcoma, constituye una importante desventaja para su utilización. Se están estudiando otros fragmentos amino terminales de dicha hormona como el PTH₁₋₃₁ cíclico, potencialmente más efectivo ya que a la dosis que produce un aumento en la formación también desencadena una disminución de la resorción.

Entre las nuevas drogas anabólicas estudiadas se encuentran los moduladores del sensor de calcio (CaSR). Dicho sensor, presente en glándulas paratiroides y en riñón, regula la homeostasis del catión. Existen moduladores alostéricos negativos como el ronacaleret que se unen al CaSR, bloqueando su función, lo que origina un pulso de PTH y consecuentemente un efecto anabólico. Una de las ventajas de estas drogas es su administración por vía oral. Sin embargo para que sean realmente eficaces, estos moduladores deben generar un pico de PTH suficiente para desencadenar un efecto anabólico y deben tener una vida media corta para evitar la instalación de un hiperparatiroidismo que deterioraría aún más al hueso. Estos requisitos son difíciles de reunir y recientemente se discontinuó un estudio clínico con ronacaleret ya que el efecto sobre DMO fue muy pobre.

La esclerosteosis, enfermedad genética que se caracteriza por un aumento nocivo de la masa ósea, se debe a una mutación del gen que codifica para esclerostina, proteína producida por los osteocitos. Se ha observado recientemente que anticuerpos contra esclerostina aumentan la formación ósea en ratas deficientes en estrógeno. En mujeres posmenopáusicas, 84 días después de una única dosis subcutánea de anticuerpo anti-esclerostina, se observó un incremento notable de los marcadores de formación ósea y un aumento del 6% de la DMO. Todos estos fármacos se hallan en distintas fases de estudio y constituyen alternativas válidas para hacer frente a las limitaciones de los tratamientos en vigencia actualmente. Estudios más exhaustivos de estos y otros agentes, podrían arrojar luz en lo que respecta al tratamiento de la osteoporosis y contribuir en la prevención de las fracturas, su principal complicación.

Referencias

1. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA; AMG 162 Bone Loss Study Group. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22(12):1832-41.
2. Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Subcell Biochem* 2007;45:139-67.