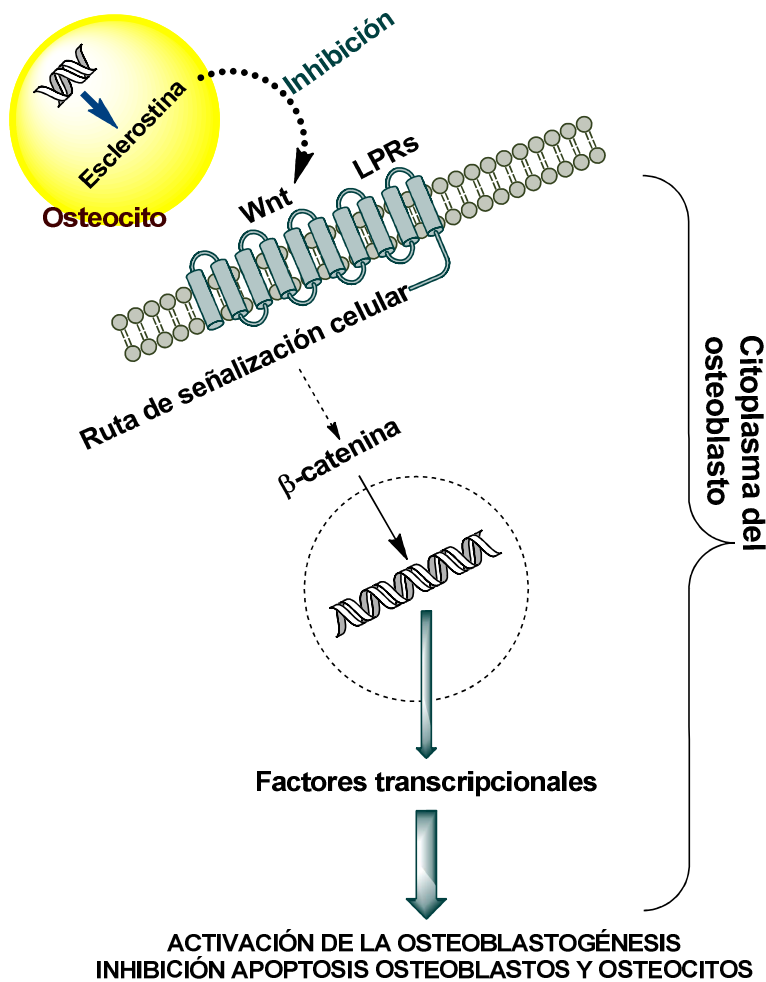


ROMOSOZUMAB

POSIBLE TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una condición clínica caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la arquitectura microscópica del hueso que aumenta su fragilidad y, en consecuencia, la posibilidad de fracturas.

Los fármacos que inhiben la remoción fisiológica del hueso superficial retrasan la progresión de la osteoporosis, pero no corrigen las deficiencias de la microestructura ósea. Por lo tanto, un fármaco óptimo contra la osteoporosis no solo debe frenar la resorción, sino estimular la formación de nuevo hueso, para restañar los déficits de la estructura ósea.



Para más detalles, leer texto

La esclerostina es una glucoproteína cuya síntesis está codificada por el gen *SOST*. Esta glucoproteína se sintetiza en los osteocitos, que son osteoblastos que quedan embebidos en la matriz de hidroxapatita del hueso. [El acrónimo *SOST* procede de apócope de la denominación en inglés de la proteína que codifica *SclerOSTina*].

Las proteínas *Wnt* constituyen una familia de proteínas implicadas en el crecimiento, diferenciación y apoptosis celular. [*Wnt*,

es la contracción de *Wingless* e *Int*, designación de los genes que codifican la síntesis de estas proteínas]. Estas proteínas juegan una trascendente función en el desarrollo y

remodelación de la masa ósea. La activación de la ruta de señalización celular dependiente de las proteínas *Wnt* (más específicamente *Wnt/β-catenina*) tiene como resultado final un incremento de la masa ósea. Las proteínas activadas en esta vía de señalización celular ejercen varias acciones bioquímicas: (1º) estimulan la maduración de los osteoblastos; (2º) inhiben la apoptosis de los osteoblastos; y (3º) inhiben la apoptosis de los osteocitos (osteoblastos que quedan integrados en la matriz ósea, en las que se sintetiza la *esclerostina*, glucoproteína que inhibe la ruta de señalización celular *Wnt/β-catenina*). La esclerostina actúa como un mecanismo de contraregulación frente a una excesiva activación de la ruta *Wnt/β-catenina*. Esta vía de señalización celular constituye pues una atractiva diana farmacológica para el desarrollo de fármacos contra la osteoporosis.

La esclerostina inhibe la ruta de señalización celular dependiente de las proteínas *Wnt/β-catenina*. Actuando de esta guisa, la *esclerostina* impide la proliferación de los osteoblastos (pre-osteoblastos → osteoblastos) y su función, disminuyendo la formación de nuevo hueso. La expresión del gen ***SOST*** (que codifica la síntesis de *esclerostina*) se circunscribe al tejido esquelético, casi exclusivamente a la estirpe celular de los osteocitos. Así pues, la inhibición de la actividad de esta glucoproteína (*esclerostina*) es una estupenda estrategia para el tratamiento de la osteoporosis. Dado que esta proteína solo se sintetiza en el tejido esquelético no cabe prever efectos sistémicos inherentes a su mecanismo de acción.

Resumiendo:

- La ruta de señalización celular dependiente de las proteínas ***Wnt*** es un mecanismo osteogénico (↑ formación ósea)
- La *esclerostina* (proteína codificada por el gen ***SOST***) actúa como frenando la actividad de la ruta de señalización celular ***Wnt***.
- *Romosozumab* es un anticuerpo monoclonal quimérico (humanizado) contra la *esclerostina* (formalmente el antígeno), eliminando el factor inhibidor de la ruta de señalización ***Wnt***. El resultado final es un incremento neto de la masa ósea. Para más detalles, ver más adelante bajo el epígrafe “Valoración preliminar de *Romosozumab*”.

La masa ósea es el resultado de dos procesos contrapuestos: la síntesis de nuevo hueso, tarea que llevan a cabo los osteoblastos (osteoblastogénesis) y la remoción de hueso dependiente de los osteoclastos (osteoclastogénesis).

La mayoría de las mutaciones de los genes que codifican las proteínas denominadas genéricamente **LRP5** (acrónimo de *Lipoprotein Receptor Protein 5*) se asocian con un síndrome caracterizado por osteoporosis y pseudoglioma, que se manifiesta por una extremada fragilidad ósea. Pero las mutaciones que modifican los aminoácidos del extremo N-terminal de la **LRP5** se asocian con elevada masa ósea. Estas mutaciones observadas en humanos tienen su correlato experimental en animales, con idénticos resultados. [Obsérvese en el esquema que acompaña al texto que las proteínas **Wnt** deben asociarse al receptor **LPR5** para que se inicie el conjunto de interacciones alostéricas que conducen a un incremento neto de la masa ósea].

El incremento de la fortaleza ósea derivado de una menor actividad de la *esclerostina* se ha puesto en evidencia al observar que las personas con una mutación genética que inhibe la actividad del gen **SOST** tienen huesos más fuertes y resistentes a las fracturas. Experimentos llevados a cabo en ratones con delección del gen **SOST** incrementaban la masa ósea y la resistencia a los traumatismos.

Así mismo, estudios experimentales llevados a cabo en ratas con déficit estrogénico y monos hembra post-menopáusicas, han demostrado que la administración de anticuerpos *anti-esclerostina* restauraba la masa y fortaleza ósea a niveles incluso superiores a los de los grupos control (ratas con niveles normales de estrógenos y monos hembra pre-menopáusicas).

Romosozumab (AMG785/CDP7851, *Amgen* y *U.C.B Pharma*) es un anticuerpo monoclonal humanizado (quimérico) dirigido contra la *esclerostina* (formalmente el antígeno). [El sufijo **-mab**, indica que se trata de un anticuerpo monoclonal, del inglés “monoclonal antibody”]. [**Amgen**, de *Applied Molecular Genetics*; **U.C.B.**, de *Union Chimie de la Belgique*].

Un primer estudio fase I, mostró que inyecciones aisladas de *Romosozumab* estimulaban la *osteogénesis*, disminuían la resorción e incrementaban la densidad mineral del hueso.

Se ha publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* un estudio clínico fase II en el que se ha evaluado la eficacia y seguridad de *Romosozumab* en mujeres post-menopáusicas con baja densidad mineral ósea confirmada mediante técnicas tomodensitométricas.

VALORACIÓN PRELIMINAR DE ROMOSOZUMAB

Siguiendo la inyección de *Romosozumab*, los marcadores de actividad osteoblástica aumentaron de manera significativa transcurrida una semana, alcanzando el máximo incremento al cabo de un mes. Los marcadores de síntesis ósea (actividad osteoblástica) retornaron a sus valores normales entre 2 meses y 9 meses después, dependiendo de la dosis administrada y del parámetro usado como marcador de la actividad osteoblástica.

En el estudio clínico fase II que incluyó a 419 mujeres post-menopáusicas con baja densidad mineral ósea, la inyección subcutánea de *Romosozumab* (anticuerpo monoclonal quimérico) dirigido contra la glucoproteína *esclerostina* (antígeno), a intervalos de entre 1 y 3 meses, da lugar a:

- ↑ de la síntesis ósea
- ↓ de la remoción ósea
- ↑ neto de la densidad mineral ósea

Las variaciones de los marcadores óseos están relacionadas directamente con la dosis administrada.

La mejora de la densidad mineral ósea lograda en los grupos control (tratados con *Alendronato* o *Teriparatida*) fue la esperada; e inferior a la conseguida al cabo de un trimestre tras la administración de 210mg de *Romosozumab* en inyección subcutánea.

Los efectos de *Romosozumab* sobre la remodelación (*turnover*) ósea reflejan un incremento rápido, significativo y transitorio de la actividad osteoblástica; y una disminución más sostenida de la resorción.

El patrón con el que se modifica la remodelación ósea tras la inyección de *Romosozumab* difiere de la observada con *Bisfosfonatos* y con “inhibidores del receptor $\kappa\beta$ ” en que los fármacos de estos grupos disminuyen los marcadores tanto de la síntesis como de remoción ósea, aun cuando el balance final sea favorable (ganancia neta de masa ósea). La hormona paratiroidea (y su versión acortada *Teriparatida*) son un oxímoron farmacológico, incrementando tanto los marcadores de síntesis como los de remoción de la masa ósea.

Los efectos divergentes observados al comienzo del tratamiento con *Romosozumab* (\uparrow de la síntesis y \downarrow de la resorción) dan lugar a un balance positivo de la densidad mineral ósea.

Los marcadores circulantes de formación ósea se incrementan rápidamente siguiendo la administración de *Romosozumab*, pero retornan a sus valores normales a pesar de la administración continuada. Sin embargo, la disminución de resorción ósea es un efecto sostenido, al menos durante los 12 meses que duró el ensayo clínico fase II. El retorno a los valores basales de la actividad osteoblástica tras un incremento inicial se debe probablemente a los complejos, y todavía mal conocidos, mecanismos de contrarregulación en el mantenimiento de la integridad del esqueleto. Estos efectos no parecen estar relacionados con el desarrollo de anticuerpos contra *Romosozumab*.

La importancia de la glucoproteína *esclerostina* en la función ósea se ha desentrañado a partir de la deficiencia del gen que codifica su síntesis (gen *SOST*).

Las personas homocigotas para este gen sufren un excesivo crecimiento de los huesos que da lugar a deformidad del esqueleto, que afecta principalmente al cráneo y a los huesos de la cara, con compresión de los nervios craneales VII (facial) y VIII (auditivo o vestibulococlear). Esta genopatía se conoce como [*enfermedad de van Buchem*](#), y tiene elevada prevalencia entre los *africaners*, habitantes blancos de Sudáfrica, muy probablemente por la elevada endogamia de los grupos sociales aislados. El cuadro clínico de esclerostosis fue descrito por primera vez en el año 1955.

Las personas heterocigotas (portadoras de un alelo mutado y otro normal) tienen una mayor fortaleza de los huesos pero sin las consecuencias padecidas por los pacientes homocigotos. Esta observación induce a pensar que no se producirán complicaciones por la inhibición farmacológica de la actividad de la *esclerostina* en adultos durante un periodo de tiempo limitado. No obstante, siempre habrá que valorar la posibilidad de un crecimiento óseo durante los tratamientos prolongados (estudios fase IV, post-comercialización).

CONCLUSIONES PROVISIONALES

Romosozumab, administrado en inyección subcutánea cada 1 ó 3 meses, durante un año (periodo de estudio), da lugar a incremento rápido pero transitorio de la síntesis ósea, inhibición más lenta pero mantenida de la resorción ósea; y un rápido y prolongado aumento de la densidad ósea mineral. El incremento de ese último parámetro

ROMOSUZUMAB

(densidad mineral ósea) fue mayor con *Romozumab* que con placebo, *Aledronato* (un bisfosfonato) o *Teriparatida*.

En la mejor de las situaciones posibles, no se prevé la comercialización de *Romozumab* antes del final de la presente década, aproximadamente hacia el año 2020. Pero de los estudios estudios iniciales (fase I y fase II) cabe inferir que Romozumab ampliará el *armamentaria* farmacológico de la osteoporosis.

Zaragoza, 21 de marzo de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza