

## NUOVI FARMACI PER L' OSTEOPOROSI

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Negli ultimi anni, la ricerca nell'ambito dell'osteoporosi e delle malattie metaboliche dell'osso si è focalizzata nell'identificazione di nuove molecole in grado di agire in modo specifico su alcuni meccanismi cellulari alla base della riduzione della massa e della qualità dell'osso, con lo sviluppo di farmaci che hanno dato risultati promettenti negli studi preliminari, come gli inibitori della catepsina K e gli anticorpi anti-sclerostina (1-2).

### Inibitori della catepsina K

La catepsina K è un **enzima** secreto dagli osteoclasti, che serve **per degradare la matrice ossea**, principalmente il collagene di tipo I, durante la fase di riassorbimento osseo (3).

L'**odanacatib**, un inibitore selettivo della catepsina K, assunto alla dose di **50 mg una volta alla settimana**, ha mostrato di essere in grado di ridurre del 50% il riassorbimento osseo, senza peraltro compromettere in maniera rilevante la neoformazione ossea. Non riducendo il numero degli osteoclasti, viene mantenuta la fisiologica interazione tra osteoblasti e osteoclasti: ciò spiega l'incremento progressivo della massa ossea evidenziato dopo 5 anni dell'assunzione di odanacatib.

I risultati di uno studio di fase II hanno mostrato un continuo **aumento della massa ossea a livello lombare (7.5%) e femorale (5.5% femore totale, 5.5% collo femorale, 7.4% trocantere)** (2-3).

Il farmaco è risultato ben tollerato e non sono stati identificati effetti collaterali maggiori nei pazienti trattati rispetto al placebo.

È attualmente in corso uno studio internazionale di fase III per valutarne l'attività anti-fratturativa: se venisse dimostrata l'attività anti-fratturativa e confermata la buona tollerabilità, l'odanacatib rappresenterebbe una valida alternativa ai bisfosfonati e/o denosumab per il trattamento dell'osteoporosi.

### Sclerostina

Il sistema Wnt/ $\beta$ -catenina ha un ruolo fondamentale nella differenziazione osteoblastica e nell'osteogenesi. La sua regolazione avviene attraverso due proteine, sclerostina e *Dickkopf-related protein 1*. La sclerostina viene prodotta principalmente dagli osteociti e **inibisce la formazione ossea** tramite l'inibizione del segnale Wnt/ $\beta$ -catenina: la sua inibizione rappresenta quindi un altro potenziale approccio nel trattamento dell'osteoporosi (4).

I risultati di uno studio di fase II (5), commentati dettagliatamente in un recente editoriale (6), hanno evidenziato che la somministrazione di **romosozumab, anticorpo monoclonale anti-sclerostina**, alla dose di **210 mg/mese**, ha determinato **dopo 12 mesi un incremento della massa ossea dell'11.3% alla colonna lombare, del 4.1% al femore totale e del 3.7% al collo femorale, significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con alendronato o teriparatide**. Si è inoltre osservato un aumento dei marcatori della formazione e una riduzione di quelli del riassorbimento, spiegando potenzialmente il notevole aumento della massa ossea già dopo soli 12 mesi di terapia.

A parte qualche reazione locale nelle zone di iniezione, il farmaco è risultato ben tollerato.

Sono attualmente in corso studi di fase III per valutarne l'effetto sulle fratture e la sicurezza.

### Semaforina 3A

La semaforina-3A è una proteina secreta dagli osteoblasti che insieme **inibisce la funzione degli osteoclasti e promuove la formazione degli osteoblasti**. Si ipotizza che l'inibizione del riassorbimento osseo avvenga attraverso il legame tra semaforina-3A e neutropilina-1, prevenendo la differenziazione osteoclastica RANKL-indotta, e che l'effetto positivo sulla formazione ossea sia mediato dal segnale Wnt/ $\beta$ -catenina (7).

Sono in corso studi per sfruttare la doppia azione della semaforina, che potrebbero portare allo sviluppo di nuovi farmaci in grado contemporaneamente di aumentare la formazione e inibire il riassorbimento osseo.



Volha V. Zhukouskaya ([volha.zhukouskaya@gmail.com](mailto:volha.zhukouskaya@gmail.com)), **Iacopo Chiodini**  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunità, Università degli Studi di Milano, UO  
Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale  
Maggiore Policlinico

A cura di:  
**Renato Cozzi**

### Modulatori della flora batterica intestinale

Recentemente la ricerca si è concentrata sui rapporti fra flora intestinale e metabolismo osseo, evidenziando come modelli animali senza flora intestinale, attraverso una ridotta espressione del *Tumor Necrosis Factor* e una conseguente ridotta formazione osteoclastica, abbiano un' aumentata massa ossea rispetto ai controlli e come la colonizzazione con una normale flora intestinale porti a normalizzazione della massa ossea (7). Ulteriori studi sono necessari per valutare se la modulazione della flora batterica intestinale possa rappresentare un *target* terapeutico nell'ambito dell'osteoporosi.

### Conclusioni

Lo studio approfondito del metabolismo osseo ha portato recentemente allo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento dell'osteoporosi, in grado di agire su diversi meccanismi cellulari alla base della riduzione della massa e della qualità dell'osso.

Tra i farmaci che riducono il riassorbimento scheletrico, l'odanacatib, un inibitore selettivo della catepsina K, ha mostrato di essere in grado di ridurre il riassorbimento osseo, senza compromettere in maniera rilevante la neoformazione ossea, mantenendo la fisiologica interazione tra osteoblasti e osteoclasti.

Romozosumab, anticorpo monoclonale anti-sclerostina, è risultato associato a un incremento della massa ossea significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con alendronato o teriparatide, con aumento dei marcatori della formazione e riduzione dei marcatori del riassorbimento.

Sono in corso studi per sviluppare farmaci in grado di sfruttare il doppio effetto della semaforina-3A, molecola in grado di inibire la funzione degli osteoclasti e promuovere la formazione degli osteoblasti.

Considerando i rapporti esistenti fra flora intestinale e metabolismo intestinale, anche la modulazione della flora intestinale potrebbe rappresentare in futuro un *target* terapeutico nel trattamento dell'osteoporosi.

### Bibliografia

1. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. [2012](#).
2. Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E, et al. New understanding and treatments for osteoporosis. *Endocrine* [2012, 41: 58-69](#).
3. Zerbini CAF, McLung MR. Odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: a review of current clinical evidence. *Ther Adv Musculoskel Dis* [2013, 5: 199-209](#).
4. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* [2013, 93: 121-32](#).
5. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romozosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* [2014, 370: 412-20](#).
6. Vescini F, Grimaldi F. Romozosumab nelle donne in menopausa con bassa densità minerale ossea. *AME Breaking News* [2/2014](#).
7. Ohlsson C. Novel osteoporosis targets. *Nat Rev Endocrinol* [2013, 9: 72-4](#).
8. Autori vari. Osteoporosi. [Endowiki](#).