И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Склеростин и его ингибиторы – новая концепция в лечении заболеваний костей: известное прошлое, многообещающее будущее

И.Ю. Головач

Среди костных заболеваний наиболее распространенным и драматичным по последствиям является остеопороз. С клинических позиций развитие остеопороза определяется многочисленными факторами: возрастом, массой тела, наступлением менопаузы, приемом глюкокортикоидов и других препаратов, влияющих на костный метаболизм, сопутствующими заболеваниями и др. На тканевом уровне эти факторы приводят к дисбалансу остеокласт-опосредованной костной резорбции и остеобласт-опосредованного костного формирования с нарушением нормального гомеостаза костной системы и, как следствие, к потерям костной массы.

Современные концепции фармакологического лечения остеопороза фокусируют свое внимание на усилиях по ограничению остеокласт-опосредованной костной резорбции. Наиболее изученными и широко применяемыми препаратами являются азотсодержащие бисфосфонаты, которые индуцируют апоптоз остеокластов. Также ограничивают активность остеокластов кальцитонин, эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, а также новый утвержденный антирезорбтивный препарат деносумаб, представляющий собой гуманизированное антитело против рецептора активатора нуклеарного фактора κB (NF-κB), который функционирует как ингибитор образования остеокластов.

В США, Канаде, некоторых странах Европы утвержден для использования анаболический агент – терипаратид, который в настоящее время является единственной альтернативой антирезорбтивным препаратам. Однако данные последних экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что ситуация должна коренным образом измениться в ближайшем будущем. Это связано в первую очередь с открытием новых молекул, регулирующих костный гомеостаз. Среди таких молекул выгодно выделяется склеростин. Действительно, последние доклинические и ранние клинические исследования склеростина могут открыть широкие возможности для создания новых анаболических препаратов, которые пополнят существующий фармакологический арсенал.

Склеростин (SOST) является эндогенным ингибитором канонического Wnt/β-катенин сигнального пути. В его присутствии предшественники остеобластов не подвергаются воздействию Wnt сигнала, в результате чего процесс дифференциации остеобластов приостанавливается. В последние годы к Wnt сигнальному пути приковано внимание в связи с открытием его влияния на процессы формирования и регенерации костной ткани, а модуляция этого пути может оказаться полезной в лечении остеопороза и других костных заболеваний. Одновременно изучение ряда редких генетических заболеваний, в частности остеосклерозирующих, позволило выявить участие Wnt сигнального пути в регуляции формирования костной ткани.

С другой стороны, склеростин, который продуцируется остеоцитами, ограничивает процесс формирования костной ткани во избежание избыточного окостенения. Например, при генетически детерминированных заболеваниях костной ткани, проявляющихся избыточным окостенением (склеросклероз, болезнь ван Бухема), установлен дефект гена, отвечающего за экспрессию склеростина. Дефект, приводящий к склеростеозу, был определен в гене SOST, который локализуется в хромосоме 17q12-21 и кодирует белок склеростин.

Сегодня известно, что склеростин представляет собой циркулирующий ингибитор сигнального пути Wnt, который продуцируется остеоцитами и подавляет функцию рецепторсвязывающего протеина LPR5. Таким образом, антитела, направленные против склеростина, должны обладать анаболическими свойствами (рис. 1). Склеростин-нейтрализующие моноклональные антитела (Scl-Ab) блокируют остеоцитпродуцированный склеростин, который является антагонистом Wnt сигнального пути и предотвращает связывание Wnt и корецептора LRP5/6. Связанный/блокированный склеростин позволяет Wnt связываться с комплексом LRP5/6, тем самым стимулируя активность Wnt/β-катенин сигнального пути в остеобластах, что приводит в конечном итоге к увеличению их остеосинтетической активности и повышению костеобразования.

В последнее время появилось огромное количество работ относительно ведущей роли Wnt/β-катенин сигнального пути в дифференциации остеобластов, пролиферации, выживании и, в конечному счете, в формировании кости. Как и множество подобных регулирующих сетей, Wnt сигналинг модулируется комплексом агонистов и антагонистов, соотносительное действие которых определяет, будет ли Wnt сигнальный путь стимулироваться или же ингибироваться. Склеростин идентифицирован только десять лет назад как гликопротеин, который продуцируется остеоцитами и способен блокировать связывание Wnt и корецептора LRP5/6. Интересно, что у людей с гетерозиготной мутацией, приводящей к инактивации склеростина, сывороточные уровни склеростина примерно наполовину ниже нормы, но темпы формирования костной ткани значительно увеличены. Такие выводы позволили предположить, что снижение уровня склеростина может стать новым направлением в регуляции костной массы, что способствовало активизации исследований по созданию и апробированию новых анаболических агентов.

Открытие склеростина и установление его биологической роли как негативного регулятора остеобластогенеза не могли не вызвать интерес с точки зрения разработки нового терапевтического подхода к лечению остеопороза. На сегодняшний день уже созданы гуманизированные моноклональные антитела к склеростину (Scl-Ab), действие которых было апробировано на грызунах и нечеловекообразных обезьянах. При этом был получен убедительный положительный эффект, и в настоящее время их изучение активно продолжается.

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, проведенных в последние 5 лет с использованием различных моделей заболеваний скелета, убедительно демонстрируют, что ингибирование склеростина с помощью моноклональных антител улучшает показатели костной массы и костной прочности, а также сращение переломов на моделях мышей и крыс. Кроме того, в исследовании с применением гуманизированных склеростин-нейтрализующих моноклональных антител (Scl-Ab) подкожно у овариэктомированных макак продемонстрирован четкий дозозависимый анаболический эффект на костную ткань с повышением образования в трабекулярной, эндокортикальной, интракортикальной и периостальной тканях без негативного влияния на качество костного матрикса, что установлено с помощью компьютерной томографии и гистоморфометрии. При этом прочность костей оценивали с помощью тестов на компрессию тел III и IV поясничных позвонков. Интересно также, что в гистоморфометрических исследованиях у грызунов и обезьян показано, что лечение ингибиторами склеростина повышает моделирование костеобразования (происходящее непосредственно на покоящихся поверхностях), а не собственно ремоделирование (в ответ на костную резорбцию). Следует отметить, что данный механизм отличается от эффектов терипаратида, при использовании которого активность обоих процессов – формирования и резорбции – возрастает.

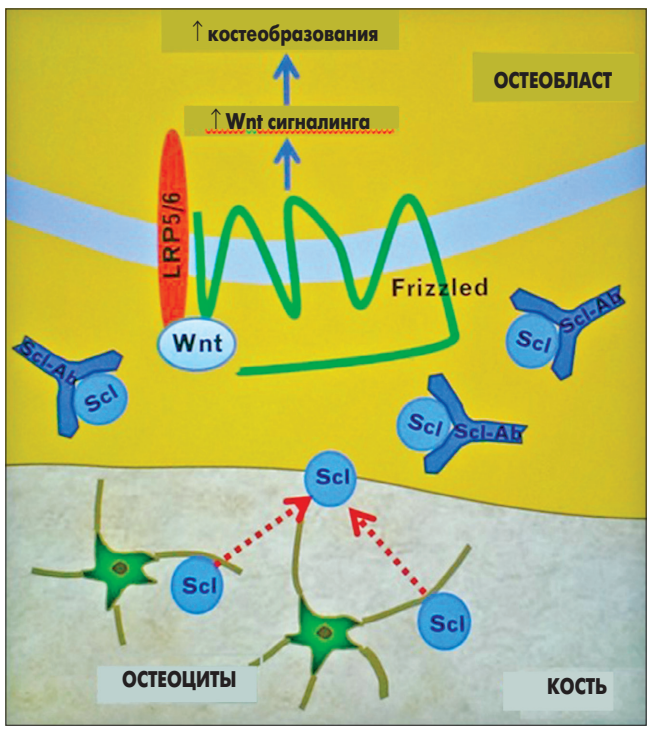

Рис. 1. Центральная роль остеоцитов и склеростина в регуляции костеобразования (адаптировано по M. Drake, J.N. Farr (2014)

Scl-Ab применяли у мышей с индуцированным колитом, сопровождающимся потерей костной плотности. Точные механизмы, посредством которых системное воспаление приводит к потере костной массы, не установлены. Предполагают, что фактор некроза опухоли подавляет образование обстеобластов за счет активации E3-убиквитин-лигазы (Smurf1 – Smad ubiquitin regulatory factor-1) и запускает в зрелых остеобластах процессы апоптоза через сигнальный путь NF-κB. Применение ингибитора склеростина существенно не повлияло на воспаление кишечника, но обеспечило восстановление костной массы и предупредило дальнейшее разрушение трабекулярной кости, что позволило восстановить ее объем и плотность до уровня здоровых мышей контрольной группы.

Антисклеростин-терапия также продемонстрировала положительное влияние на процесс сращения костей у грызунов с ускорением репарации, повышением прочности кости и увеличением плотности костной мозоли. В ходе исследования особенностей сращения переломов у мужских особей макак было установлено, что лечение моноклональными антителами к склеростину в течение 10 недель улучшает заживление переломов, что сопровождается увеличением площади мозоли, ее плотности и торционной жесткости. Важно, что терапия Scl-Ab повышает костеобразование, костную массу и силу.

В целом преклинические данные свидетельствуют о последовательном анаболическом эффекте ингибиторов склеростина. Этого достаточно для того, чтобы оправдать начало клинической фазы исследований с целью определить, будут ли происходить подобные скелетные реакции в организме человека в ответ на применение ингибиторов склеростина.

С декабря 2006 г. по июль 2007 г. в США проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование препарата AMG785 (впоследствии ромосозумаб), моноклональных антител к склеростину, которые вводились однократно, при этом участники были разделены на когорты, получающие различные дозы исследуемого препарата.

Участники получали AMG785 или плацебо в соотношении 3:1 подкожно (в дозе 0,1; 0,3; 1; 3; 5 или 10 мг/кг) или внутривенно (1 или 10 мг/кг). Когорты с подкожным введением препарата получали дозы последовательно. Решение о введении следующей, более высокой дозы участникам соответствующей когорты принималось исследователями после того, как всем участникам предыдущей когорты, которая должна была получить менее высокую дозу, вводился исследуемый препарат и осуществлялся мониторинг его безопасности в течение >6 суток. Все 72 добровольца завершили исследование (18 из них получали плацебо и 54 – AMG785). Из них 56 (14 из группы плацебо и 42 – AMG785) получали исследуемый препарат подкожно и 16 (4 – группы плацебо и 12 –

AMG785) – внутривенно. В сравнении с плацебо однократное подкожное введение AMG785 способствовало повышению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничных позвонках и бедренной кости во всех когортах. Она измерялась на 29, 57 и 85-й день. Повышение МПКТ было дозозависимым. Самое значительное повышение МПКТ в поясничных позвонках (на 5,3%) и бедренной кости (на 2,8%) наблюдалось на 85-й день в когорте, получавшей препарат в дозе 10,0 мг/кг подкожно. При этом в когорте, получавшей его внутривенно в дозе 5,0 мг/кг, на 85-й день наибольшее повышение МПКТ в поясничных позвонках составило 5,2%, а в бедре – 1,1%. Побочные эффекты были отмечены у 60% добровольцев, получавших плацебо, и у 64% добровольцев, получавших AMG785 подкожно. При внутривенном введении они зарегистрированы у 50 и 25% участников соответственно. Большинство побочных эффектов, по мнению исследователей, были умеренными.

Кроме того, эффект одной дозы AMG785 на костный метаболизм и МПКТ был впечатляющим. Анализ сывороточных маркеров костного обмена выявил дозозависимое повышение маркеров костеобразования и снижение маркеров костной резорбции. В то же время этот дивергентный эффект костного метаболизма обусловил надежный ответ костной ткани – достоверное повышение МПКТ. Важно, что лечение Scl-Ab является первым фармакологическим подходом с возможностью одновременно стимулировать формирование кости и ингибировать костную резорбцию у человека. Однако последние данные о снижении сывороточного уровня маркеров костной резорбции стали неожиданностью, поскольку точные механизмы этого процесса не известны. Тем не менее выводы данного исследования создали предпосылки для дальнейшего, более длительного изучения эффективности ингибиторов склеростина у пациентов с остеопорозом.

Во II фазе рандомизированного, плацебо-контролируемого многонационального исследования (ClinicalTrials.gov indentifier: NCT01059435) эффективность, безопасность и переносимость ромосозумаба были оценены у 419 женщин в постменопаузе с Т-критерием ниже диапазона от -2,0 SD до -3,5 SD в области шейки бедренной кости и поясничных позвонках. Пациенты были рандомизированы в 9 групп, которые получали 1 раз в месяц подкожно ромосозумаб в дозе 70, 140 и 210 мг или 1 раз в месяц подкожно плацебо, каждые 3 мес подкожно ромосозумаб в дозе 140 и 210 мг или каждые 3 мес подкожно плацебо; или препарат для открытого сравнения – терипаратид в дозе 20 мкг подкожно ежедневно или алендронат 70 мг перорально 1 раз в неделю. Такие группы позволили не только оценить дозозависимые эффекты нового препарата, но и сравнить основные конечные точки с эталонными препаратами анаболического и антирезорбтивного действия.

Первичная точка изменений МПКТ в поясничном отделе позвоночника была оценена через 12 мес (группы ромосозумаба и плацебо). На фоне приема всех доз ромосозумаба наблюдалось достоверное ($p<0,005$) повышение МПКТ в поясничных позвонках, шейке бедренной кости и в целом в бедренной кости, а также при применении всех доз ромосозумаба достоверно повышалась сывороточная концентрация P1NT и снижался сывороточный уровень CTX еще в первую неделю. Наиболее значительное повышение МПКТ отмечено при месячной дозе ромосозумаба 210 мг подкожно: на 11,3% в области поясничных позвонков и на 4,1% в области бедренной кости. Необходимо отметить, что эти показатели также достоверно превышали прирост на фоне приема терипаратида и алендроната. Несмотря на то что ромосозумаб и терипаратид являются анаболическими агентами, их воздействие на маркеры костного метаболизма оказались разнонаправленными: терипаратид увеличивал P1NT и CTX, в то время как ромосозумаб снижал концентрацию маркера резорбции (CTX) и повышал – костеобразования (P1NT).

В настоящее время продолжается III фаза рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах ромосозумаба у женщин в постменопаузе (ClinicalTrials.gov indentifier: NCT01575834). В исследование включили 6 тыс. пациенток в возрасте 55-90 лет. Первичные конечные точки включают оценку частоты новых вертебральных переломов через 12 и 24 мес терапии. Исследование стартовало в марте 2012 года, и оглашение первых результатов ожидается в октябре 2015 года.

Успех антисклеростин-терапии в экспериментальных и клинических исследованиях дал серьезный толчок к созданию новых моноклональных антител к склеростину. Так, прошел две фазы клинических исследований новый препарат блосозумаб (blosozumab), а также испытывается во II фазе BPS804 (ClinicalTrials.gov indentifier: NCT01406548).

В I фазе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценивалось влияние повышающих доз блосозумаба, а также его подкожного и внутривенного введения на МПКТ и маркеры костного метаболизма у женщин в постменопаузе. Были установлены статистически значимые изменения уровня склеростина, остеокальцина, костно-специфической щелочной фосфатазы и CTX. МПКТ в поясничном отделе позвоночника повышалась на 3,41% при единичном введении и на 7,71% – при повторном введении на 85-й день наблюдения.

Кроме того, результаты этого исследования позволили ответить на важный вопрос о возможности применения ингибиторов склеростина после предшествующей терапии бисфосфонатами. Действительно, бисфосфонаты являются основными препаратами для лечения остеопороза; они же имеют свойства накапливаться и длительное время сохраняться в костной ткани. Одновременно в ряде исследований продемонстрировано, что скелетные эффекты терипаратида снижаются после предварительной антирезорбтивной терапии. Интересно, что на фоне применения бисфосфонатов до начала лечения блосозумабом не отмечено значимого влияния на маркеры костеобразования и ответ МПКТ.

Эффективность, безопасность и переносимость указанного препарата были изучены во II фазе исследования (ClinicalTrials.gov indentifier: NCT01144377). В испытание были включены 154 женщины (средний возраст 65 лет) со средним показателем Т-критерия -2,76SD в поясничном отделе позвоночника. Пациентки были рандомизированы в группы в зависимости от схемы ведения блосозумаба: 180 мг подкожно каждые 2 недели, 270 мг подкожно каждые 2 недели, 180 г подкожно каждые 4 недели или плацебо подкожно каждые 2 недели. Первичные конечные точки оценивались через 52 недели терапии. В поясничном отделе позвоночника МПКТ через 52 недели повышалась на 6,7% при дозе блосозумаба 270 мг каждые 2 недели, на 8,4% – при дозе препарата 180 мг каждые 4 недели, на 13,9% – при дозе 180 мг каждые 2 недели и на 17,8% – при дозе 270 мг каждые 2 недели. Частота побочных эффектов была сопоставимой во всех группах.

В настоящее время планируется проведение III фазы, посвященной изучению влияния блосозумаба на частоту переломов костей.

Несмотря на многообещающие результаты этих исследований, многие важные вопросы относительно Scl-Ab как фармакологического агента остаются нерешенными. Например, безопасным ли будет использование Scl-Ab более 12 мес, принимая во внимание, что наибольшая длительность клинических исследований составила всего 1 год? Возникнут ли новые дополнительные побочные эффекты, такие как компрессия черепно-мозговых нервов, при более длительном периоде применения Scl-Ab? Почему центральные скелетные участки (позвоночник и бедро) демонстрируют более выраженные изменения, чем периферические (запястье)? Влияет ли лечение Scl-Ab на структурные параметры кости и возможность восстановления костной микроструктуры? Как долго будут удерживаться позитивные изменения в кости? Ответы на эти вопросы планируется получить в ближайшем будущем; и именно эти вопросы должны дать толчок для новых исследований в этом направлении и определить их цели.

Многие исследования посвящены также изучению роли склеростина как биомаркера костного метаболизма. Так, изучалась сывороточная концентрация склеростина в различных возрастных группах. Она была несколько выше у девочек в препубертатном периоде, затем наблюдалась тенденция к ее снижению у лиц обоего пола в течение пубертата. У мальчиков и юношей 12-21 года сывороточная концентрация склеростина была значительно выше, чем у девочек и девушек соответствующего возраста. Отмечена небольшая отрицательная корреляция между концентрацией склеростина и трабекулярной плотностью костей запястья, которая оценивалась с помощью количественной компьютерной томографии. Эти данные позволили предположить, что у детей склеростин играет важную роль в детерминации костной плотности и структуры.

F.S. Mirza и соавт. (2010) обследовали 20 женщин в пременопаузе и 20 женщин в постменопаузе, не получавших эстрогены. Сывороточная концентрация склеростина была значительно выше у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе (1,16±0,38 против 0,48±0,15 нг/мл; $p<0,0001$). Другая группа исследователей измеряла уровень склеростина в крови в популяционной выборке из 123 женщин в пременопаузе, 152 женщин в постменопаузе, не получавших эстрогены, и 318 мужчин в возрасте от 21 года до 97 лет. У женщин и мужчин пожилого возраста сывороточная концентрация склеростина была повышена в среднем в 2,4 и 4,6 раза соответственно ($p<0,0001$). Эти данные позволили предположить, что повышение продукции склеростина остеоцитами может быть связано с возрастными изменениями костной ткани. Была обнаружена положительная корреляция между сывороточной концентрацией склеростина и общей МПКТ у женщин и мужчин пожилого возраста в отличие от женщин в пременопаузе и молодых мужчин.

Уровень склеростина еще не включен в стандартный перечень биохимических показателей оценки состояния костной ткани, однако его концентрация может служить дополнительным маркером костного метаболизма, особенно при заболеваниях, сопровождающихся избыточным костеобразованием. Это может иметь большое значение в прогнозировании раннего и быстрого анкилозирования у больных с анкилозирующим спондилоартритом. В нескольких исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между высокой активностью болезни, избыточной пролиферацией кости и низким уровнем сывороточного склеростина.

Таким образом, убедительные доклинические и клинические исследования продемонстрировали перспективность склеростина для создания новых анаболических агентов. В то же время успех использование препаратов анаболического действия позволил по-новому взглянуть на существующую парадигму в отношении последовательности применения антиостеопоротических препаратов (рис. 2). Согласно существующей практике, а также международным рекомендациям и руководящим принципам антирезорбтивные препараты, такие как бисфосфонаты, являются основой терапии первой линии для снижения риска переломов у пациентов с остеопорозом. У больных с тяжелым остеопорозом, у которых сохраняется высокий риск переломов во время проведения антирезорбтивной терапии, рекомендуется применение анаболических препаратов. В соответствии с новой парадигмой лечения остеопороза применение анаболических препаратов на ранней стадии заболевания будет способствовать повышению костной массы и поддержанию правильной микроархитектоники; после этого функция сохранения приобретенной костной массы возлагается на антирезорбтивные препараты. Клинические испытания, направленные на документирование эффективности и безопасности таких обратных последовательностей лечения, находятся в настоящее время на стадии реализации (NCT01575834).

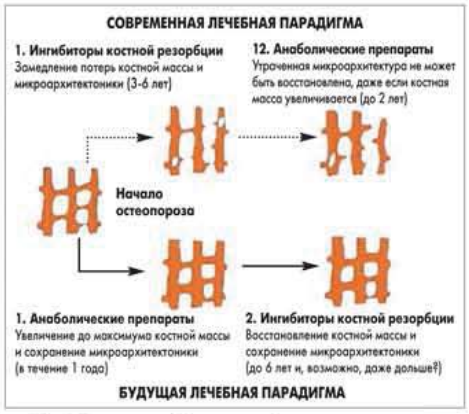

Рис. 2. Современная и будущая лечебные парадигмы лечения остеопороза, направленные на восстановление костной массы и сохранение микроструктуры (адаптировано по K. Lippuner (2012)

В соответствии с современной концепцией лечения остеопороза антирезорбтивные агенты являются препаратами первой линии для уменьшения риска переломов костей у пациентов с остеопорозом, препараты анаболического действия обычно рекомендуются только при выраженном/тяжелом остеопорозе. При потере костной массы микроструктура кости (микроархитектоника) не может быть восстановлена только за счет влияния на функцию остеокластов. Таким образом, будущая парадигма лечения остеопороза будет направлена на реверсию остеопороза за счет максимального увеличения костной массы и сохранения микроархитектоники на начальной стадии, а достигнутые результаты будут поддерживаться за счет антирезорбтивной терапии, применяемой на второй стадии.

Список литературы находится в редакции.