

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**RANK/RANK-Ligand/OPG: Ein neuer  
Therapieansatz in der  
Osteoporosebehandlung**

Preisinger E

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskeletale Erkrankungen*

2007; 14 (4), 144-145

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# RANK/RANK-Ligand/OPG: Ein neuer Therapieansatz in der Osteoporosebehandlung

E. Preisinger

Die Erforschung der Kopplungsmechanismen zur Osteoklastogenese, Knochenresorption und Remodellierung eröffnete neue mögliche Therapieansätze in der Behandlung der Osteoporose. Eine Schlüsselrolle beim Knochenabbau spielt der RANK- („receptor activator of nuclear factor (NF)- $\kappa$ B“-) Ligand (RANKL). Durch die Bindung von RANKL an den Rezeptor RANK wird die Knochenresorption eingeleitet. OPG (Osteoprotegerin) sowie der für den klinischen Gebrauch entwickelte humane monoklonale Antikörper (IgG<sub>2</sub>) Denosumab blockieren die Bindung von RANK-Ligand an RANK und verhindern den Knochenabbau.

Discovery of the signalling pathway for osteoclastogenesis, bone resorption and remodelling highlighted new possible therapeutic strategies in the treatment of osteoporosis. RANK- (receptor activator of nuclear factor (NF)- $\kappa$ B-) ligand (RANKL) is the key activator for bone resorption. Binding of RANKL to its receptor RANK results in bone resorption. OPG (osteoprotegerin) and also the human monoclonal antibody (IgG<sub>2</sub>) Denosumab both inhibit the binding of RANKL to RANK and prevent bone resorption. *J Miner Stoffwechs* 2007; 14 (4): 144–145.

Der Knochen ist ein dynamisches Organ, das kontinuierlich abgetragen, wieder repariert und neu modelliert wird. Die regelmäßige Erneuerung der Knochenmatrix im Erwachsenenalter, eine ausgeglichene Knochenresorption und -formation, bedingt die Erhaltung der mechanischen Eigenschaften. Die Knochenresorption durch die Osteoklasten und die Formation durch die Osteoblasten sind streng aneinander gekoppelte Vorgänge. Intrazelluläre Kommunikationspfade wurden sowohl in Osteoklasten als auch in Osteoblasten gefunden. Bei Knochenkrankungen, wie z. B. der Osteoporose, ist das Gleichgewicht zwischen den Ab- und Anbauvorgängen gestört. Eine Verschlechterung der mechanischen Kompetenz des Knochens ist die Folge.

Osteoklasten sind gewebsspezifische Makrophagen, die sich aus hämatopoetischen Vorläuferzellen differenzieren und die Fähigkeit besitzen, den Knochen mittels lytischer Enzyme („tartrate-resistant acid phosphatase“ – TRAP) und Pro-Cathepsin K zu resorbieren. Es entstehen die Howship'schen Lakunen. In der Osteoklastogenese und bei der Knochenresorption fällt RANK-Ligand („receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B-ligand“ – RANKL), einem TNF- („tumor necrosis factor“-) verwandten Oberflächenprotein, die Schlüsselrolle zu [1–5]. RANKL wird als transmembranes Protein vom Typ II auf der Oberfläche von Zellen (vor allem Osteoblasten) exprimiert und liegt auch in einer proteolytisch freigesetzten löslichen Form vor. Die Bindung von RANKL an das TNFR- („tumor necrosis factor receptor“-) verwandte Protein RANK („receptor activator of nuclear factor (NF)- $\kappa$ B“) ist für die Reifung der Präosteoklasten sowie für die Aktivierung und das Überleben der Osteoklasten verantwortlich. Der natürliche Gegenspieler von RANKL ist OPG (Osteoprotegerin), ein lösliches Protein, das ebenfalls von Osteoblasten sezerniert wird. OPG hemmt durch Bindung an RANKL dessen Interaktion mit RANK und damit die Knochenresorption [6–9] (Abb. 1).

Östrogenmangel, Glukokortikoide, aktivierte T-Zellen, beispielsweise bei einer rheumatoiden Arthritis, und maligne Erkrankungen wie Metastasen oder Myelom erhöhen das Verhältnis von RANKL zu OPG und fördern die Knochenresorption [10–12].

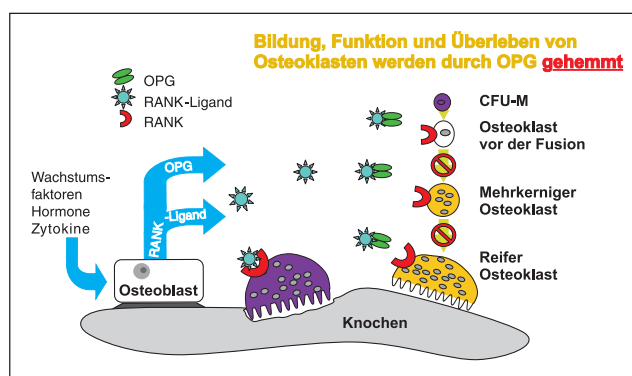


Abbildung 1: Der Körper bildet das Schutzprotein Osteoprotegerin (OPG), das den RANK-Liganden hemmt (mod. nach [5])

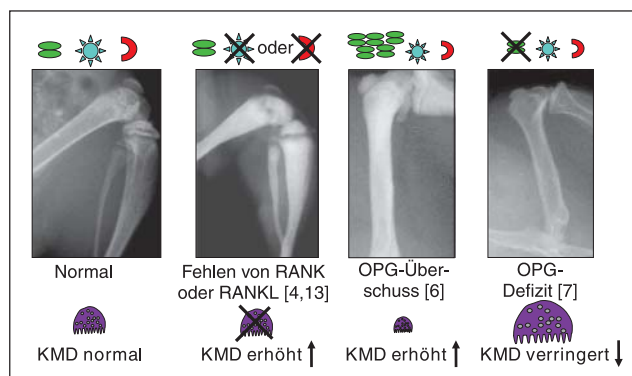


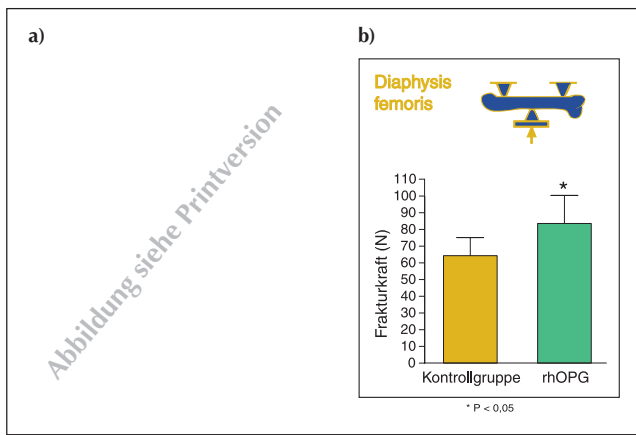
Abbildung 2: Die Rolle von RANK und RANK-Ligand bei der Regulation des Mineralgehalts des Knochens

## Präklinische Modelle

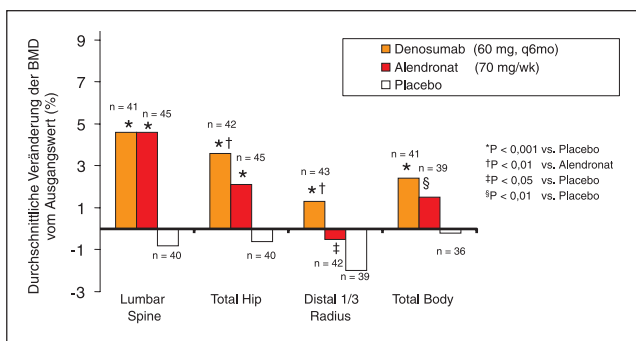
Mäuse, bei denen das RANKL-Gen inaktiviert wurde, zeigten eine schwere Osteopetrose, die durch röntgendichte Röhren-, Wirbel- und Rippenknochen gekennzeichnet ist [13] (Abb. 2). Mäuse mit inaktiviertem RANK-Gen weisen einen identischen Phänotyp mit verkürzten keulenförmigen Röhrenknochen auf [4]. Bei OPG-Überexpression hingegen kommt es durch eine permanente Suppression des RANKL zu einer stark verminderten Osteoklastogenese. Die Knochen haben eine normale Form, der Mineralgehalt ist drastisch erhöht. Im Gegensatz dazu kommt es bei OPG-Knockout-Mäusen zum Verlust an Knochenmineraldichte [6, 7]. Bedingt durch das OPG-Defizit wird die Osteoklastenaktivität gesteigert, und Osteoporose ist die Folge. Diese Mäuse zeigen bereits im frühen Lebensalter Spontanfrakturen. Es kann angenommen werden, daß das Skelett den totalen

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger, Vorstand vom Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation am Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, A-1130 Wien, Wolkersbergstraße 1, E-Mail: elisabeth.preisinger@wienkav.at





**Abbildung 3:** Die Hemmung des RANK-Liganden verbessert die Festigkeit des Femurs bei Ratten (a) Nachdruck aus [14], Copyright © Springer, with kind permission from Springer Sciences and Business Media; b) nach Daten aus [14])



**Abbildung 4:** Denosumab-Phase-II-Studie: Effekt auf die Knochenmineraldichte nach 12 Monaten einer 6monatlichen s.c. Verabreichung von 60 mg Denosumab versus Alendronat 70 mg p.o. 1x wöchentlich oder Placebo bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie (nach Daten aus [17])

Mangel an endogenem OPG nicht kompensieren kann. Das unterstreicht die Schlüsselrolle von OPG als natürlichem Schutz der Knochen. Im Rattenmodell von Ross et al. wurde die Wirkung einer Behandlung mit OPG auf die Knochenstärke bzw. Bruchschwelle untersucht [14] (Abb. 3). Es konnten eine Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Femurknochens, d. h. eine Anhebung der Frakturschwelle bei Kräfteinwirkung, sowie eine höhere Mineraldichte erreicht werden.

### Klinische Aspekte: Behandlung von postmenopausaler Osteoporose

Obwohl gezeigt werden konnte, daß die Blockade der Bindung von RANK-Ligand an RANK durch rekombinantes OPG einen klinischen Nutzen bringt [15], wurde für den klinischen Einsatz zur RANK-Ligand-Inhibition der humane monoklonale Antikörper (IgG<sub>2</sub>) Denosumab entwickelt. Die Wirksamkeit von Denosumab, früher AMG162, wurde in einer Phase-I-Studie an 49 gesunden postmenopausalen Frauen und in einer Phase-II-Studie an 412 postmenopausalen Frauen mit erniedrigter Knochendichte untersucht [16, 17]. Die subkutane Verabreichung einer Einzeldosis von Denosumab in einer placebokontrollierten randomisierten Studie zeigte eine dosisabhängige Abnahme des „bone turnover“. NTX (N-Telopeptid) im Harn und Serum nahmen bereits nach 12 respektive 24 Stunden deutlich ab. Bei Dosierungen zwischen 0,3 mg/kg bis 3 mg/kg konnte diese Reduktion bis zu 9 Monate nachgewiesen werden. Schwere Nebenwirkungen zeigten sich nicht. In einer ran-

domisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie bei postmenopausalen Frauen mit niedriger Knochendichte erhielten die Patientinnen Denosumab in einer Dosierung von 6, 14 oder 30 mg alle 3 Monate s.c. oder in einer Dosierung von 14, 60, 100 oder 120 mg s.c. alle 6 Monate. Eine Gruppe erhielt Alendronat („open label“) und eine Gruppe Placebo. Zusätzlich zur Reduktion des Knochenumsatzes konnte nach 12 Monaten ein Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule und im proximalen Femur nachgewiesen werden (Abb. 4). Die Ergebnisse der derzeit laufenden Phase-III-Studie sind noch ausständig.

### Schlußfolgerung

Die Aufklärung der Kopplungsmechanismen zwischen Osteoklastenbildung, Knochenresorption und Knochenneubildung eröffnet neue Therapieansätze. Die für eine Therapie der Osteoporose notwendige 2mal jährliche Applikation könnte bei den Patienten die Adherence mit einer laufenden Therapie erhöhen.

### Literatur:

- Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998; 188: 997–1001.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
- Lacey DL, Tan HL, Lu J, Kaufman S, Van G, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000; 157: 435–48.
- Li J, Sarosi I, Yan X-Q, Morony S, Capparelli C, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *PNAS* 2000; 97: 1566–71.
- Boyle WJ, Simonet S, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.
- Akatsu T, Murakami T, Nishikawa M, Ono K, Shinomiya N, et al. Osteoclastogenesis inhibitory factor suppresses osteoclast survival by interfering in the interaction of stromal cells with osteoclast. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250: 229–34.
- Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endostal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192: 463–74.
- Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANK/RANKL system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–5.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1655–64.
- Neumann E, Gay S, Müller-Ladner U. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2960–7.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315–23.
- Ross AB, Bateman TA, Kostenuik PJ, Ferguson VL, Lacey DL, et al. The effects of osteoprotegerin on the mechanical properties of rat bone. *J Mater Sci Mater Med* 2001; 12: 583–8.
- Capparelli C, Morony S, Warming K, Adamu S, Lacey D, et al. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 852–8.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1059–66.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821–31 Supplementary Appendix.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)