

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Knochenfestigkeit und
RANKL-Blockade - Neue präklinische
Daten**

Jakob F, Pendl G

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskeletale Erkrankungen*

2010; 17 (Supplementum 1), 25-27

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



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. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Knochenfestigkeit und RANKL-Blockade – Neue präklinische Daten

F. Jakob, G. Pendl

■ Der RANK/RANKL/OPG-Signalweg als zentraler Modulator der Osteoklasten

Mit der Entdeckung des OPG/RANKL/RANK-Signalweges wurde ein zentraler Effektormechanismus für die Modulation der Knochenmasse charakterisiert und es gelang, eine wichtige Frage der Kommunikation zwischen Osteoblasten und Osteoklasten zu beantworten. RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand) wird von Osteoblasten gebildet, wobei viele Faktoren (proinflammatorische Zytokine, PTH, Östrogen, Vitamin D u. a.) die Expression beeinflussen (Abb. 1). RANKL bindet an den auf Osteoklasten und ihren Vorläufern exprimierten Rezeptor RANK, der seinerseits den Transkriptionsfaktor NF κ B aktiviert. Osteoprotegerin (OPG) ist ein löslicher Rezeptor, wird ebenfalls von Osteoblasten gebildet und dient als Abfangrezeptor für RANKL. Durch die Bindung an RANKL verhindert OPG dessen Bindung an den RANK-Rezeptor auf der Oberfläche der Osteoklasten (Abb. 1). Das Verhältnis von RANKL und OPG ist die molekulare Basis zur Steuerung der Osteoklastenaktivität [1].

■ Erkenntnisse aus der Mausgenetik

In transgenen Mäusen, in denen gezielt jeweils eines der 3 Gene ausgeschaltet wurde, konnte gezeigt werden, dass RANKL und RANK zur Ausreifung, Differenzierung, Aktivierung und für das Überleben von Osteoklasten entscheidend sind. Deletion von RANK oder RANKL bewirkte in Knock-out-Mäusen einen identischen Phänotyp durch das völlige Fehlen von Osteoklasten [2]. Die Mäuse hatten keulenförmig verkürzte osteopetrotische Knochen und keinen Zahndurchbruch. Das Fehlen von Lymphknoten, eine Thymushypoplasie und Defekte in der frühen Differenzierung von T- und B-Zellen in RANKL-Mäusen zeigen, dass RANKL auch während der

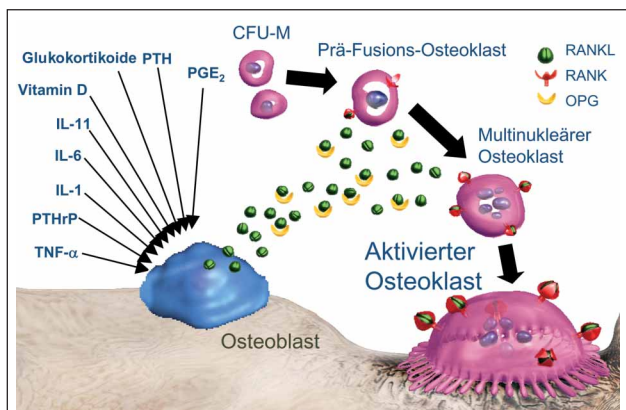


Abbildung 1: Viele Faktoren beeinflussen die Expression von RANKL und OPG durch Osteoblasten und andere Zellen (z. B. aktivierte T-Zellen). RANKL ist der wesentliche Mediator für die Osteoklastenaktivität: Überwiegt RANKL über OPG, kommt es durch eine erhöhte Osteoklastenaktivität zu einem vermehrten Knochenabbau (adaptiert nach [2]).

Entwicklung des Immunsystems eine Rolle spielt [3, 4]. Dem gegenüber wiesen Mäuse, denen das OPG-Gen fehlte, eine stark verminderte Knochendichte mit frühen Spontanfrakturen auf, zeigten aber keine Effekte auf das Immunsystem (Abb. 2) [5]. Mäuse wiederum, in denen das OPG-Gen unter der Kontrolle des humanen Apolipoprotein-E-Promoters systemisch überexprimiert wurde, zeigten bei einer stark verminderten Osteoklastenaktivität eine Osteopetrose mit normal ausgebildeten Knochen, einen normalen Zahndurchbruch und ein normales Immunsystem (Abb. 2). Tiere mit den höchsten Serumspiegeln an OPG hatten eine extramedulläre Hämatopoese in Milz und Leber, analog zu den RANK- bzw. RANKL-defizienten Tieren [6]. Diese Experimente ließen bereits erkennen, dass die RANKL-Inhibition einen interessanten Ansatz zur Verhinderung des durch Osteoklasten mediierten Knochenabbaus darstellt.

Die Frage nach der mechanischen Festigkeit und somit nach der Knochenqualität neben einer erhöhten Dichte wurde ebenfalls in dem transgenen Mausmodell mit systemischer OPG-Überexpression untersucht [7]. Im Vergleich mit gleichaltrigen Wildtypkontrollen wiesen einjährige OPG-überexprimierende Ratten bis zu 260-fach höhere OPG-Serumkonzentrationen und niedrigere TRACP5b sowie Osteokalzin-Serumwerte auf. Im histomorphometrischen Vergleich hatten die transgenen Tiere eine signifikante Reduktion der Osteoklastenzahl und der Umbauparameter im Vergleich zu den Kontrollen. In Übereinstimmung mit diesen Befunden wiesen die lumbalen Wirbel der transgenen Tiere eine höhere Kompressionsfestigkeit auf, ohne dass die intrinsischen Materialparameter verändert waren (Abb. 3) [7]. Die supraphysiologischen OPG-Serumwerte korrelierten linear mit der mechanischen Knochenfestigkeit, sodass geschlossen werden kann, dass in diesem Mausmodell die systemische Reduktion des Knochenumbaus durch RANKL-Inhibition zu einer höheren Knochenfestigkeit führt, ohne einen negativen Effekt auf die Materialqualität zu haben [7].

■ Entwicklung von Denosumab

Basierend auf den Erkenntnissen aus den verschiedenen Tiermodellen wurde der monoklonale humane IgG2-Antikörper Denosumab entwickelt, der spezifisch an humanes RANKL bindet und analog zum endogenen OPG die Aktivierung seines Rezeptors RANK verhindert. Da Denosumab nicht an Maus-RANKL bindet, musste – um die Wirkung von Denosumab auch im Tiermodell untersuchen zu können – zuerst eine transgene Maus hergestellt werden, die ein chimäres maus/humanes RANKL exprimiert [8]. Dieses chimäre Protein hat einerseits die Fähigkeit, RANK zu aktivieren, und kann andererseits durch Denosumab gehemmt werden. Die chimären Mäuse haben keinen auffälligen Skeletphänotyp außer einer leicht erhöhten Knochenmasse und geringfügig

Frage, welchen Effekt Denosumab auf die Frakturheilung hat, in der die osteoklastenmedierte Resorption eine wichtige Rolle spielt. Denosumab wurde in seiner antiresorptiven Wirkung in einem Femurfrakturmodell direkt mit Alendronat, einem Bisphosphonat mit völlig anderem Wirkmechanismus getestet. Während Denosumab systemisch die Osteoklastenausdifferenzierung und -aktivierung hemmt, bindet Alendronat an die Knochenmatrix und wird dort von aktiven resorbierenden Osteoklasten aufgenommen. In der Zelle hemmt Alendronat die Eiweißprenylierung durch Inhibition der Farnesylsynthese, einem Enzym des Mevalonat-Stoffwechsels. Dadurch wird die Aktivität der Osteoklasten gehemmt und eine beschleunigte Apoptose eingeleitet. In diesem Modell führten sowohl Alendronat als auch Denosumab zu einer Verzögerung beim Abbau des Knorpelgewebes und beim „Remodeling“ des Frakturkallus, verbesserten jedoch die mechanischen Eigenschaften der abheilenden Fraktur. Eine μ CT Analyse zeigte, dass mit Denosumab das Kallusgewebe prozentual signifikant mehr Knochenvolumen aufwies als das der Kontrolltiere und der Mäuse unter Alendronat (Abb. 5) [9].

Zusammenfassung

Die Charakterisierung des zentralen Effektorsystems für die Kommunikation zwischen Osteoblast und Osteoklast, RANK/RANKL/OPG, ermöglichte es, das Molekül RANKL als Target für therapeutische Modulation des OPG/RANKL-Quotienten zu evaluieren. Die Entwicklung des humanen RANKL-Antikörpers Denosumab ist das Ergebnis dieses Forschungsprogramms. Denosumab hemmt spezifisch die Wirkung von RANKL auf den Knochenabbau durch Osteoklasten. Es verhindert Knochenabbau, steigert die Knochendichte und verbessert damit die Frakturresistenz des Knochens. Auch in der

Situation der Frakturheilung bewirkt es eine Steigerung des Kallusvolumens und damit eine Verbesserung der biomechanischen Belastbarkeit.

Literatur:

1. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008; 29: 155–92.
2. Bolon B, Shalhoub V, Kostenuik PJ, Campagnuolo G, Morony S, Boyle WJ, Zack D, Feige U. Osteoprotegerin, an endogenous antiosteoclast factor for protecting bone in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 46: 3121–35.
3. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveirados-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315–23.
4. Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1566–71.
5. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.
6. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
7. Ominsky MS, Stolina M, Li X, Corbin TJ, Asuncion FJ, Barrero M, Niu QT, Dwyer D, Adamu S, Warmington KS, Grisanti M, Tan HL, Ke HZ, Simonet WS, Kostenuik PJ. One year of transgenic overexpression of osteoprotegerin in rats suppressed bone resorption and increased vertebral bone volume, density, and strength. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1234–46.
8. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N, Chen C, Li L, Cattley RC, Van G, Scully S, Elliott R, Grisanti M, Morony S, Tan HL, Asuncion F, Li X, Ominsky MS, Stolina M, Dwyer D, Dougall WC, Hawkins N, Boyle WJ, Simonet WS, Sullivan JK. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 182–95.
9. Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, Mason ZD, Graves DT, Barrero M, Ominsky MS, Kostenuik PJ, Morgan EF, Einhorn TA. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 196–208.

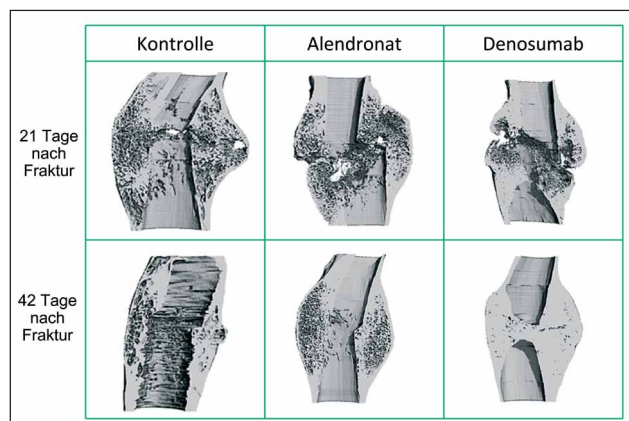


Abbildung 5: Kallusstrukturanalyse nach 21 und 42 Tagen nach Fraktur mittels μ CT von unbehandelten (Kontrolle), mit Alendronat (0,1 mg/kg) und mit Denosumab (10 mg/kg) jeweils 2x wöchentlich SC behandelten tg huRANKL-Mäusen. Aufschnittansicht von repräsentativen μ CT-3d-Rekonstruktionen entlang der koronalen Ebene (adaptiert nach [9]) (tg = transgen).

Korrespondenzadressen:

Univ.-Prof. Dr. med. Franz Jakob
 Universität Würzburg
 Orthopädische Universitätsklinik König-Ludwig-Haus
 Experimentelle und klinische Osteologie
 D-97074 Würzburg, Brettreichstraße 11
 E-Mail: f-jakob.klh@uni-wuerzburg.de

Dr. rer. nat. Gunther Pendl
 Amgen Switzerland AG
 CH-6301 Zug, Dammstraße 23
 E-Mail: gpendl@amgen.com

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](#)