

Osteoporosis esteroidea y antagonistas de la vía Wnt

Olmos JM, Hernández JL

Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV - Universidad de Cantabria - RETICEF - Santander

Correspondencia: José M. Olmos - Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Avda. Valdecilla s/n - 39008 Santander (España)

Correo electrónico: miromj@humv.es

La asociación entre el exceso de glucocorticoides y la osteoporosis fue señalada hace más de 80 años por Harvey Cushing al describir la enfermedad que lleva su nombre. Posteriormente, tras la introducción de los glucocorticoides como fármacos antiinflamatorios, se pudo comprobar que el hipercortisolismo exógeno era también perjudicial para el esqueleto, de manera que actualmente se considera la osteoporosis esteroidea como la forma más común de osteoporosis secundaria en nuestro medio¹. La osteopenia inducida por corticoides afecta predominantemente al hueso trabecular y es más intensa durante los primeros meses de tratamiento, en los que puede llegar a perderse más de un 10% de la masa ósea². Además de inducir la pérdida de hueso, los glucocorticoides alteran su calidad, lo que explicaría el notable aumento de fracturas (cerca del 75%) durante los tres primeros meses de tratamiento, antes incluso de que descienda la densidad mineral ósea.

Los mecanismos que se han implicado en la reducción de la cantidad y de la calidad del tejido óseo son diversos. Los glucocorticoides actúan directamente sobre los osteoblastos inhibiendo su replicación, diferenciación y actividad funcional y favoreciendo tanto su apoptosis como la de los osteocitos^{3,4}. También actúan sobre los osteoclastos reduciendo su proliferación pero prolongando su supervivencia^{3,5}. Por otra parte, los glucocorticoides ejercen un efecto indirecto sobre la generación de células osteoblásticas al suprimir la expresión de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y del factor de transcripción Runx2, que se requieren para inducir la diferenciación osteoblástica de las células madres mesenquimales⁶. Además, estos fármacos aumentan la expresión de PPAR γ , lo que favorece la diferenciación de las células madres hacia adipocitos y frena su diferen-

ciación osteoblástica, contribuyendo a aumentar la grasa en la médula ósea a costa de los osteoblastos y del hueso trabecular⁷.

Finalmente, los corticoides podrían también intervenir sobre la vía Wnt (*wingless*), que actúa modulando la diferenciación y actividad de las células óseas. Esta compleja vía de señalización está integrada por numerosos componentes, incluyendo ligandos, receptores de membrana, efectores intracelulares y antagonistas⁸. Los mecanismos mejor conocidos de transmisión de la señal de los ligandos Wnt se incluyen en la llamada vía canónica, en la cual la β -catenina desempeña un papel central, aunque existen otras vías alternativas o no canónicas que emplean mediadores diferentes⁹.

Los ligandos Wnt son glucoproteínas capaces de fijarse a su receptor e iniciar la activación de la vía. Los receptores de membrana están constituidos por las proteínas *frizzled* y las proteínas relacionadas con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad tipo 5 y 6 (LRP5 y LRP6). Finalmente, se han descrito diversos tipos de moléculas con acción inhibitoria sobre la vía Wnt. En algunos casos se trata de moléculas que actúan como señuelos que se fijan a los ligandos Wnt y compiten así por su fijación al receptor. Es el caso de algunas proteínas solubles tipo *frizzled* que son segregadas al medio extracelular. Otra molécula inhibitoria es la esclerostina, glucoproteína de 190 aminoácidos codificada por el gen SOST que se expresa en los osteocitos y que se fija al LRP5/6, impidiendo la formación del complejo LRP5/6-*frizzled*-Wnt. La esclerostina se libera a la circulación sanguínea, siendo posible determinar su concentración en el suero¹⁰. Existe una fuerte correlación entre el contenido óseo de esclerostina y sus valores circulantes, lo que indicaría que la producción de esta proteína se lleva a cabo en el hueso y que su medición en suero podría reflejar su actividad tisular¹¹.

Otras moléculas capaces de antagonizar las señales Wnt por unirse a los co-receptores LRP5/6 y *kremen* son las de la familia *dickkopf*. Hay al menos cuatro miembros de esta familia, de los cuales el tipo 1 (Dkk-1) es especialmente importante en el hueso^{9,12,13}. Al igual que la esclerostina, el Dkk-1 puede determinarse también en el suero, habiéndose descrito una mayor concentración de este antagonista en mujeres postmenopáusicas o con baja masa ósea. También se ha sugerido que la disminución del efecto de la teriparatida sobre la formación ósea podría guardar relación con un aumento en las concentraciones de este antagonista¹⁴.

En este número de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, Grifé y cols.¹⁵ analizan los valores séricos de esclerostina y Dkk-1 en pacientes que inician tratamiento con glucocorticoides, comprobando que, contrariamente a lo que sucede en los estudios experimentales, el tratamiento esteroideo se asocia a una disminución del Dkk1, mientras que no se observan cambios en las concentraciones de esclerostina. Tal y como comentan los autores, son varias las razones que pueden justificar estos hallazgos. El sexo, la edad, la función renal, el estado estrogénico, la existencia de enfermedades asociadas o la cantidad de masa ósea son factores determinantes en los niveles de esclerostina y probablemente también de Dkk-1^{14,16,17}. Por otra parte, cabe también la posibilidad de que los valores séricos de ambos antagonistas no reflejen adecuadamente su expresión tisular. Además, en contra de lo que *a priori* cabría esperar, no hubo relación entre las concentraciones séricas de los antagonistas de la vía Wnt y la de los marcadores de la remodelación. Sin embargo, conviene señalar que los datos publicados hasta el momento han sido discordantes, habiéndose descrito en unos casos una relación inversa entre los niveles de esclerostina y algunos marcadores de formación¹⁷, mientras que en otros estudios no se ha podido confirmar esta relación^{16,18,19}. En cualquier caso, los resultados de este excelente trabajo invitan a seguir realizando estudios que analicen el efecto de los glucocorticoides sobre los antagonistas de la vía Wnt, así como su relación con la masa ósea y los marcadores de la remodelación, lo que sin duda ayudará a esclarecer el papel que desempeñan los antagonistas de la vía Wnt en el desarrollo de la osteoporosis esteroidea.

Bibliografía

1. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
2. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. En: Rosen CJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th Ed. Iowa: Wiley & Sons Inc.; 2013. p.473-81.
3. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Clin Metab North Am* 2012;41:595-611.
4. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinol* 2004;145:1835-41.
5. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their lifespan and reduce bone density. *Endocrinol* 2006;147:5592-9.
6. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009;25:629-48.
7. Abdallah BM, Kassem M. New factors controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis. *Bone* 2012;50:540-5.
8. Velasco J, Riancho JA. La vía Wnt y el hueso. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2008;17:5-9.
9. Baron R, Kneissel M. Wnt signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med* 2013;19:179-92.
10. McNulty M, Singh RJ, Li X, Bergstrahl EJ, Kumar R. Determination of serum and plasma sclerostin concentrations by enzyme-linked immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1156-62.
11. Alonso G, García-Martín A, Muñoz-Torres M. Vía Wnt y esclerostina como nuevas dianas para la evaluación y el tratamiento de la osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 2012;139:634-9.
12. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2483-94.
13. Morvan F, Bouloukos K, Clemen-Lacroix P, Roman S, Suc-Royer I, Vayssier B, et al. Deletion of single allele of the Dkk1 gene leads to increase in bone formation and bone mass. *J Bone Miner Res* 2006;21:934-45.
14. Gatti D, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Rossini M, Adami S. The waning of teriparatide effect on bone formation markers in postmenopausal osteoporosis is associated with increasing serum levels of DKK1. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1555-9.
15. Grife L, Ruiz-Gaspa S, Monegal A, Nomdedeu B, Guañabens N, Peris P. Esclerostina y Dkk-1 séricos en pacientes que inician tratamiento con glucocorticoides. Resultados preliminares. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;4:127-32.
16. García-Martín A, Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Varsavsky M, Luque-Fernández I, Avilés-Pérez MD, et al. Variables que influyen en las concentraciones de esclerostina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con el metabolismo óseo. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2012;4:109-15.
17. Gaudio A, Pennisi P, Bratengier C, Torrisi V, Lidner B, Mangiafico RA, et al. Increased sclerostin levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2248-53.
18. Möder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready L, Ousler MJ, et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and men. *J Bone Miner Res* 2011;26:27-34.
19. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1991-7.