

La historia de la esclerostina: de la genética humana al desarrollo de un tratamiento anabólico nuevo para la osteoporosis.

The sclerostin story: From human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis. Hormones (Athens). 2014 Oct;13(4):323-337. doi: 10.14310/horm.2002.1552.

YAVROPOULOU MP, XYGONAKIS C, LOLOU M, KARADIMOU F, YOVOS JG.

La esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem son dos raros trastornos esclerosantes óseos caracterizados por el aumento de la densidad mineral ósea, estatura alta y atrapamiento de los nervios craneales debido al crecimiento excesivo de un hueso muy denso. Los recientes avances en genética humana han puesto de manifiesto el fondo genético de estos trastornos mediante la clonación del gen SOST, que se localiza en la región cromosómica 17q12-q21 y códigos para esclerostina. La esclerostina es una proteína producida casi exclusivamente por los osteocitos que inhiben la formación de hueso por los osteoblastos y los osteocitos. A nivel molecular, la esclerostina inhibe la vía de señalización Wnt, que desempeña un papel crítico en el desarrollo y la función del osteoblasto. La deficiencia de esclerostina inducida en ratones reproduce las enfermedades humanas esclerosantes del hueso, mientras que el exceso de ella conduce a la pérdida ósea y la resistencia ósea disminuida.

La naturaleza extracelular de la esclerostina la ha vuelto un objetivo prometedor para el desarrollo de un tratamiento anti-osteoporótico nuevo. Por lo demás, portadores sanos de la mutación SOST presente con el aumento de la masa ósea y bajos niveles de esclerostina en el suero contrastan con los pacientes con esclerosteosis, que exhiben niveles indetectables, lo que apunta a la posibilidad de valoración de los niveles de esclerostina en la circulación.

Sobre la base de estas características únicas, han sido desarrollados anticuerpos humanos anti-esclerostina y probados en ratas y monas ovariectomizadas, que muestran resultados muy prometedores en la formación de hueso. Las fases clínicas II y III de los ensayos están actualmente en curso, trasladando la genética humana al desarrollo de medicamentos.