

## CATEPSINA K Y RESORCIÓN ÓSEA

M. MUÑOZ-TORRES Y R. REYES GARCÍA

UNIDAD DE METABOLISMO ÓSEO. SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y NUTRICIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO.  
GRANADA. ESPAÑA.

### BIOLOGÍA DE LA RESORCIÓN ÓSEA

El tejido óseo es un órgano rígido, pero dinámico, que está sometido a un proceso continuo de formación y reparación a lo largo de la vida. Así, la microarquitectura ósea adquiere un patrón que le confiere la máxima resistencia con la mínima masa, como determinan las necesidades fisiológicas del organismo. Existen diversas causas que pueden conducir a un aumento de la fragilidad ósea y, por lo tanto, distintos mecanismos implicados en la patogenia de la principal enfermedad metabólica ósea: la osteoporosis<sup>1</sup>. Sin embargo, en esencia, la osteoporosis es un fracaso para mantener el balance fisiológico del esqueleto a semejanza de otros procesos degenerativos relacionados con el envejecimiento en otros sistemas (cardiovascular, renal, sistema nervioso central, etc). El remodelado óseo es el proceso metabólico predominante en el individuo adulto, que determina la estructura y función del esqueleto<sup>2</sup>. En consecuencia, la integridad del tejido óseo requiere la actividad coordinada de las células responsables de la formación ósea (osteoblastos) y la resorción ósea (osteoclastos). Así, el desequilibrio de este proceso origina un espectro de desórdenes caracterizados bien por disminución de la masa ósea (osteoporosis) y, excepcionalmente, aumento (osteopetrosis). En el adulto, la mayoría de las enfermedades que afectan al hueso se caracterizan por un aumento de actividad osteoclástica que origina un desbalance del remodelado óseo a favor de la resorción. Entre estas enfermedades destaca la osteoporosis, pero también otras como la enfermedad periodontal, la artritis reumatoide, el mieloma múltiple y las metástasis óseas.

Los osteoclastos son células multinucleadas con especificidad tisular originadas a partir de precursores hematopoyéticos de estirpe monocito-macrófago, como resultado de su interacción con precursores de los osteoblastos (células estromales) que expresan RANKL<sup>3</sup>. La interacción de RANKL con su receptor (RANK) en preosteoclastos inicia el proceso de osteoclastogénesis y, además, incrementa su capacidad resorptiva y prolonga su supervivencia. Es importante destacar que este sistema requiere la presencia de factor estimulante de colonias-1 (CSF-1) producido también en células osteoblásticas<sup>4</sup>. CSF-1 y RANKL se requieren conjuntamente para inducir la expresión de los genes que caracterizan al osteoclasto maduro como el de la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP), receptor de calcitonina,  $\beta$ 3-integrina y catepsina K<sup>5</sup>. El osteoclasto maduro es activado por mensajes que inducen el inicio del remodelado óseo. El osteoclasto se polariza y, en respuesta a la activación de RANK por su ligando, desarrolla cambios estructurales internos (reagrupación del citoesqueleto de actina y formación de una unión estrecha entre la superficie ósea y la membrana basal formando un compartimiento sellado) que lo preparan para la resorción ósea. Este compartimiento formado es entonces acidificado mediante la secreción de hidrogeniones que disuelven el mineral óseo. A continuación se liberan proteasas específicas, fundamentalmente catepsina K, en la laguna de resorción que degradan la matriz ósea y completan el proceso<sup>6</sup>. El sistema antes descrito se completa con la tercera parte del puzzle: la osteoprotegerina (OPG). La OPG es una proteína soluble expresada en una variedad de tejidos (sistema cardiovascular, pulmón, intestino, riñón, células hematopoyéticas e inmunes) y en el hueso las células osteoblásticas<sup>7</sup>. La actividad biológica de la OPG contrarresta los efectos de RANKL al actuar como un receptor señuelo de este último. De esta manera, al competir con la unión de RANK y RANKL, la OPG inhibe la

diferenciación y activación de los osteoclastos y disminuye la resorción ósea<sup>8</sup>.

### LA CATEPSINA K EN LA RESORCIÓN ÓSEA

La catepsina K fue descubierta en 1994 a partir del análisis diferencial de ADN de osteoclastos y macrófagos en ratones. Posteriormente la enzima humana fue clonada<sup>9</sup>. La catepsina K es una cisteinproteasa constituida por 215 aminoácidos que es secretada como una proenzima de 329 aminoácidos. Esta proteasa es expresada de forma abundante y selectiva en osteoclastos donde se localiza en lisosomas, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la laguna de resorción sobre la superficie ósea<sup>10</sup>. La capacidad de catepsina K para degradar el colágeno tipo I en las regiones helicoidal y telopeptídica, y actuar a pH ácido y neutro, es única de esta proteasa de los mamíferos<sup>11</sup>. Además, se ha demostrado que la catepsina K humana es capaz de escindir el colágeno tipo II, presente en la sinovial, lo que puede ser relevante en la destrucción del cartílago en enfermedades como la artritis reumatoide<sup>12</sup>. El papel de la catepsina K en el proceso de resorción ósea es apoyado por los datos que aporta una rara displasia ósea conocida como picnodisostosis. Esta enfermedad originada por una mutación en gen de catepsina K se caracteriza por esclerosis ósea y bajo nivel de remodelado<sup>13</sup>. Por otra parte, la delección de gen de catepsina K en ratones da lugar a osteopetrosis. Por tanto, la catepsina K tiene una función esencial en el remodelado óseo, y la inhibición farmacológica de esta enzima puede ser una futura opción terapéutica en procesos que cursan con un aumento de la resorción ósea como la osteoporosis<sup>14</sup>. Además, la reciente disponibilidad de inmunoensayos para determinar las concentraciones séricas de esta enzima puede ser útil para analizar el nivel de actividad osteoclástica y sus cambios con tratamiento anticatabólicos.

Correspondencia: M. Muñoz-Torres.  
Unidad de Metabolismo Óseo.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario San Cecilio.  
Avda. Dr. Oloriz, 16. 18012 Granada.  
Correo electrónico: mmt@ssash.com

## PERSPECTIVAS RELACIONADAS CON CATEPSINA K

Los fármacos antirresortivos o anticatabólicos, que constituyen el tratamiento de elección en la osteoporosis, ejercen su acción beneficiosa inhibiendo el remodelado óseo<sup>15</sup>. De esta manera preservan la microarquitectura ósea, mejoran la biomecánica del hueso y consiguen reducir la tasa de nuevas fracturas por fragilidad. En este contexto, la catepsina K es un atractivo objetivo terapéutico para intervenciones que permitan prevenir y mejorar el significativo impacto deletéreo de la osteoporosis. Así, estudios preliminares con fármacos inhibidores de catepsina K, en modelos preclínicos, han mostrado resultados prometedores. En un modelo de primates con osteoporosis postmenopáusicas, la administración de un potente y selectivo inhibidor de catepsina K (SB 331750) originó una disminución de la resorción ósea aguda y sostenida medida por marcadores de remodelado<sup>16</sup>. En ratas ovariectomizadas la administración crónica de SB 331750 redujo la degradación de la matriz ósea y previno el deterioro de los parámetros histomorfométricos<sup>17</sup>. En humanos, los ensayos clínicos de fase II con otro inhibidor de catepsina K (AAE581) acaban de concluirse.

La disponibilidad reciente de inmunoensayos específicos para la cuantificación sérica de catepsina K abre una nueva posibilidad para conocer el nivel de actividad osteoclástica en diferentes procesos fisiológicos y patológicos e identificar situaciones de riesgo. Además, la monitorización de sus cambios, en pacientes que siguen un tratamiento antiosteoporótico, puede constituir un marcador subrogado de eficacia terapéutica si se comprueba que están relacionados con su efecto sobre la reducción de fracturas. Meier et al<sup>18</sup>, en un estudio transversal, describen niveles séricos elevados de catepsina K en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas y señalan que su determinación es más eficiente para identificar pacientes con osteoporosis que los marcadores de remodelado clásicos. En esta línea Holzer et al<sup>19</sup> encuentran valores elevados de catepsina K en pacientes osteoporóticos (mujeres y varones) con fracturas múltiples frente a no fracturados, y

afirman que esta medida puede permitir evaluar de forma no invasiva la calidad ósea. En un modelo diferente (pacientes con artritis reumatoide) Skoumal et al<sup>20</sup> describen que los niveles de catepsina K tienen una correlación significativa con el grado de afectación radiológica característica de esta enfermedad, y señalan que los inhibidores de esta enzima pueden constituir una novedosa alternativa terapéutica. Un estudio reciente de nuestro grupo<sup>21</sup> muestra niveles aumentados de catepsina K en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, que disminuyen de forma rápida y sostenida tras iniciar tratamiento con alendronato. Además, encontramos una correlación significativa entre valores de catepsina K y densidad mineral ósea (DMO). Este hallazgo, consistente con lo descrito por Meier et al<sup>18</sup>, resalta el papel de esta determinación como marcador subrogado de baja masa ósea y utilidad potencial como marcador de riesgo de osteoporosis en el cribado poblacional de mujeres postmenopáusicas. La relación de catepsina K con otros aspectos de la calidad ósea, independientes de la DMO, debe ser explorada en estudios futuros que incluyan una población de pacientes con amplia representación de las principales fracturas osteoporóticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:15-24.
2. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science.* 2000;289:1508-14.
3. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000;289:1504-8.
4. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of the Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2355-63.
5. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001;142:5050-5.
6. Zaidi M, Troen B, Moonga BS, Etsuko A. Cathepsin K osteoclast resorption, and osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res.* 2001;16:147-9.
7. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for the regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteopor Int.* 2000;11:905-13.
8. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in para-

- crine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2-12.
9. Tezuka K, Tezuka Y, Maejima A, Sato T, Nemoto K, Kamioka H, et al. Molecular cloning of a possible cysteine proteinase predominantly expressed in osteoclasts. *J Biol Chem.* 1994;269:1106-9.
10. Troen BR. The role of cathepsin K in normal bone resorption. *Drug News Perspect.* 2004;17:19-28.
11. Garner P, Borel O, Byrjalsen I, Ferreras M, Drakel FH, McQueney MS, et al. The collagenolytic activity of cathepsin K is unique among mammalian proteinases. *J Biol Chem.* 1998;273:32347-52.
12. Hou WH, Li Z, Buttner FH, Bartnik E, Bromme D. Cleavage site specificity of cathepsin K toward cartilage proteoglycans and protease complex formation. *Biol Chem.* 2003;384:891-7.
13. Fraztzel-Zelman N, Valenta A, Roshger P, Nader A, Gelb BD, Fraztzel P, et al. Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pycnodysostosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1538-47.
14. Smith WW, Abdel-Meguid S. Cathepsin K as a target for the treatment of osteoporosis. *Exp Opin Ther Patents.* 1999;9:683-94.
15. Zaidi M, Blair C, Moonga BS, Etsuko A, Huang CLH. Osteocalcogenesis, bone resorption and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res.* 2003;18:599-609.
16. Stroup GB, Lark MW, Veber DF, Bhattacharyya A, Blake S, Dare LC, et al. Potent and selective inhibition of human cathepsin K leads to inhibition of bone resorption in vivo in a non-human primate. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1739-46.
17. Lark MW, Stroup GB, James IE, Dodds RA, Hwang SM, Blake SM. A potent small molecule, nonpeptide inhibitor of cathepsin K (SB 331750) prevents bone matrix resorption in the ovariectomized rat. *Bone.* 2002;30:746-53.
18. Meir C, Meinhardt U, Greenfield JR, Nguyen TV, Dunstan CR, Seibel MJ. Serum cathepsin K levels reflect osteoclastic activity in women with postmenopausal osteoporosis and patients with Paget's disease. (Abstract). *ECTS.* 2005.
19. Holzer G, Noske H, Lang T, Holzer L, Willinger U. Soluble cathepsin K: a novel marker for the prediction of nontraumatic fractures? *J Lab Clin Med.* 2005;146:13-7.
20. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:65-70.
21. Reyes García R, Fernández García D, Alonso G, Ruiz Requena ME, Mezquita Raya P, Quintana Pérez M, et al. Utilidad de la determinación sérica de catepsina K como marcador de resorción ósea en el seguimiento de mujeres con osteoporosis postmenopáusica. (Abstract). *SEIOMM.* 2005.