

## Канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин: от истории открытия до клинического применения

Т.А. ГРЕБЕННИКОВА, Ж.Е. БЕЛАЯ, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Сигнальный путь Wnt (СП-Wnt) — филогенетически древний механизм регуляции развития и поддержания гомеостаза тканей за счет контроля пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза клеток. Точность регуляции канонического сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин (далее в тексте сигнальный путь Wnt — СП-Wnt) имеет решающее значение в эмбриогенезе и постнатальном развитии, а нарушение проведения сигналов на одном из его этапов приводит к различным заболеваниям, включая пороки развития органов, раковые заболевания, метаболические и нейродегенеративные расстройства. Обзор литературы посвящен обсуждению биологической роли канонического СП-Wnt в развитии скелета и ремоделировании костной ткани. Изменения в передаче сигнала Wnt, наблюдаемые при генетических мутациях, вызывают различные заболевания скелета человека. Понимание функциональных механизмов развития патологии костной ткани позволило открыть новые горизонты в лечении остеопороза за счет влияния на СП-Wnt. Наиболее перспективным в настоящее время является разработка антител к склеростину — ингибитору СП-Wnt. Статья обобщает исследования, посвященные каноническому СП-Wnt и разработке лекарственных препаратов для лечения остеопороза.

*Ключевые слова:* канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин, склеростин, ромосозумаб, блосозумаб.

## The canonical Wnt/ $\beta$ -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application

T.A. GREBENNIKOVA<sup>1</sup>, Zh.E. BELAYA<sup>1</sup>, L.Ya. ROZHINSKAYA<sup>1</sup>, G.A. MELNICHENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The Wnt/ $\beta$  signaling pathway (Wnt-SP) is a phylogenetically ancient mechanism that regulates development and maintains tissue homeostasis through the control of cell proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. The accurate regulation of the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway (Wnt-SP) is critical for embryogenesis and postnatal development; and impaired signal transduction at one of its stages leads to various diseases, including organ malformations, cancers, metabolic and neurodegenerative disorders. The literature review discusses the biological role of the canonical Wnt-SP in the development of the skeleton and in the remodeling of bone tissue. The Wnt signal transmission changes observed during genetic mutations cause various human skeletal diseases. Understanding the functional mechanism involved in the development of bone abnormality could open new horizons in the treatment of osteoporosis, by affecting the Wnt-SP. The design of antibodies to sclerostin, a Wnt-SP inhibitor, is most promising now. The paper summarizes the studies that have investigated the canonical Wnt-SP and designed drugs to treat osteoporosis.

*Keywords:* canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, sclerostin, romosozumab, blosozumab.

ВИФ-1 — фактор-1 ингибирующий Wnt

Дкк — белок Диккопф

Дкк-1 — Диккопф-1

МПКТ — минеральная плотность костной ткани

ОБГ — остеобластогенез

ОП — остеопороз

ПТГ — паратиреоидный гормон

СП-Wnt — сигнальный путь Wnt

сФРЗ — белок, связанный с фризельдом

GSK3 — киназа гликогенсинтетазы-3

SOST — склеростин

Sost-dc1 — склеростин, содержащий домен-1

Остеопороз (ОП) — метаболическое заболевание костной ткани, от которого страдают около 200 млн человек по всему миру, в основном женщины в постменопаузе (более 80%) и пожилые мужчины [1]. Развитие ОП, как и многих других хронических заболеваний (атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, онкологическая патология, остеоартроз и т.д.), ассоциировано с возрастом.

Вследствие увеличения продолжительности жизни все большая часть населения нуждается в профилактике и лечении ОП

### Сведения об авторах:

Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.н.с., зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий

Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., г.н.с. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий

Мельниченко Галина Афанасьевна — дир. института клинической эндокринологии, акад. РАН

[2]. В настоящее время признанным стандартом терапии является применение антирезорбтивных препаратов, таких как бисфосфонаты и деносумаб. Уменьшение разрушения костной ткани в результате применения антирезорбтивной терапии позволяет уменьшить относительный риск переломов примерно на 50% [3]. Из группы анаболических препаратов доступен только один — терипаратид (фрагмент паратгормона 1–34), который применяется в основном для лечения тяжелого ОП со множественными переломами, и длительность его применения ограничена 24 мес [4]. В данных условиях разработка новых анаболических препаратов особенно актуальна. С этой целью проводятся исследования нескольких сигнальных путей, участвующих в ремоделировании кости, одним из которых является СП-Wnt.

### Контактная информация:

Гребенникова Татьяна Алексеевна — ординатор отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий; 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; e-mail: grebennikova@hotmail.com

СП-Wnt запускает каскад реакций, которые регулируют нормальное эмбриональное развитие, а также участвуют в процессах поддержания клеточного гомеостаза в течение всей жизни организма, затрагивая большинство органов и тканей. Этот древний сигнальный путь развивался еще у первых анаэробных многоклеточных организмов.

Изучение СП-Wnt началось после открытия в 1982 г. протоонкогена *Int1* у мышей, известного сейчас как *Wnt1*. Спустя 5 лет ген *wingless* идентифицирован по рецессивной мутации, подавляющей у дрозофилы развитие крыльев [5]. Позднее проводилось изучение гомологичного гена *Int1* у позвоночных, что позволило выделить целый класс лигандов, управляющих эмбриологическим развитием животных. С тех пор решающая роль СП-Wnt в эмбриологическом развитии продемонстрирована в различных органах, включая головной и спинной мозг, костную систему и т.д. [6–8]. Кроме того, передача сигналов Wnt имеет большое значение в постнатальном развитии и регенерации тканей в зрелом возрасте [9].

Нарушения функционирования СП-Wnt приводят к ряду генетически обусловленных аномалий развития (отсутствию конечностей [10], нарушению плотности костей, агенезу зубов [11–13]) и заболеваниям, в том числе онкологическим, — раку толстой кишки [14], меланоме [15], карциноме [16] и др. [17].

В качестве цели для терапевтического влияния СП-Wnt предлагает большие возможности. Однако ввиду сложности сигнального каскада Wnt, содержащего лигандов 19 Wnt и более 15 рецепторов и корцепторов, возникают сложности в селективности воздействия. Кроме того, в дополнение к классической канонической индуцированной Wnt-активации катенина, белки Wnt могут вызывать неканонический ответ (т.е. не влияют на уровень  $\beta$ -катенина). Накопление  $\beta$ -катенина также зависит от влияния других клеточных факторов на передачу сигнала Wnt [18].

Таким образом, при разработке новых препаратов необходимо учитывать, что СП-Wnt непосредственно регулирует биологический цикл стволовых клеток и тканевого гомеостаза.

**Биология СП-Wnt.** Лигандами, или агонистами сигнала Wnt, являются 19 богатых цистеином гликопротеинов — белков Wnt, которые действуют как местные лиганды, локально активирующие сигнальные пути, опосредованные рецепторами, контролируя экспрессию генов, пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток. В костной ткани обнаружена экспрессия Wnt 1, Wnt 4 и Wnt 14. Рекомбинантный Wnt 3a способен обеспечить дифференцировку мезенхимальной стволовой клетки по направлению остеобласта, улучшать пролиферацию и выживаемость остеобластов [19]. Wnt 10b способствует подавлению адипогенеза и преимущественной дифференцировке мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту [20]. Потенциально важными для остеобластогенеза (ОБГ) некоторыми исследователями считаются Wnt 1 и Wnt 5a [21, 22].

Лиганды Wnt могут стимулировать несколько сигнальных каскадов, в том числе СП-Wnt (ключевой сигнальный путь для ОБГ), Wnt-кальциевый, протеинкиназа А, и др. [23].

Канонический сигнальный путь отличается накоплением  $\beta$ -катенина в ядре клетки. Неканонический сигнальный путь не влияет на уровень  $\beta$ -катенина, регулирует полярность клетки, метаболизм кальция и др. В каноническом сигнальном пути задействованы Wnt 1, 3a, 8, 10, в то время как в неканоническом — Wnt 4, 5a, 11. Однако некоторые белки Wnt, включая Wnt 1, 5a и 11, стимулируют несколько упомянутых сигнальных путей в зависимости от ситуации и это определяет паракринную регуляцию дифференцировки клетки (например, если доступен тот или иной рецептор) [23, 24].

СП-Wnt играет центральную роль в регулировании обмена костной ткани за счет контроля над синтезом и дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток, стимуляции репликации преостеобластов, индукции ОБГ и подавления апоптоза остеобластов и остеоцитов [25, 26].

Активация сигнала Wnt происходит путем связывания белка Wnt (винглес) с 7-доменным трансмембранным рецептором фризельда (Фзд) и его корцептором — белком 5/6, родственным лиганду липопротеида (LRP5/LRP6) [27]. Активация рецепторного комплекса Wnt приводит к передаче сигнала через комплекс бел-

ков (Disheveled, Axin, Flat-1), ингибируя активность киназы гликогенсинтетазы-3 (GSK3) [21]. Данное взаимодействие приводит к стабилизации  $\beta$ -катенина, что способствует его накоплению в цитозоле и транслокации в ядро клетки. В ядре  $\beta$ -катенин активирует факторы транскрипции TCF/LEF (Т-клеточный фактор/лимфоидный фактор, усиливающий процесс связывания внутриядерных компонентов), регулируя экспрессию генов, которые отвечают за ОБГ [28] (см. рисунок).

Антагонисты сигнала Wnt также достаточно специфичны для ОБГ. Так, среди 4 белков Диккопф-1—4 (Дкк-1—4) в костной ткани экспрессируется Дкк-1 [29], определенную роль могут играть Дкк-2 и Дкк-3. Дкк-1 способствует образованию связи между рецептором кремен (kcm) и корцептором LRP5, снижая количество доступных рецепторов для взаимодействия, и ОБГ подавляется. Среди 5 секреторных белков, связанных с фризельдом (сФРЗ-1—5), ОБГ, согласно экспериментальным исследованиям, блокирует сФРЗ-1 [30]. сФРЗ-4 также экспрессируется в мезенхимальных стволовых клетках в зоне костеобразования [31]. Фактор-1 ингибирующий Wnt (ВИФ-1), напрямую взаимодействует с Wnt 3a, Wnt 5a [32]. Таким образом, ВИФ-1 и сФзд-1 нейтрализуют белки винглес еще до их взаимодействия с Фзд и LRP5/LRP6. Склеростин (SOST) — наиболее специфичен для костной ткани и преимущественно секретируется остеоцитами с максимальным содержанием этого белка в каналах и лакунах остеоцитов [33, 34]. Склеростин связывается с LRP5, блокируя образование комплекса Wnt—Фзд—LRP5 и тем самым приводя к подавлению костеобразования. Наконец, описан еще один секреторный фактор — склеростин, содержащий домен-1 (Sost-dc1), который относится к классу протеинов Dan/Cerberus и способен блокировать активность Wnt 1, Wnt 3a и Wnt 10b, а также костных морфогенетических протеинов [18, 35, 36] (см. рисунок).

**СП-Wnt в развитии наследственных заболеваний скелета.** Ключевая роль сигнала Wnt в развитии скелета и ремоделировании костной ткани подчеркивается клинической картиной заболеваний, ассоциированных с генетическими мутациями в генах, кодирующих или регулирующих экспрессию белков этого сигнального пути (табл. 1). В эмбриогенезе СП-Wnt контролирует процесс закладки скелета. Мутация в гене *WNT3* приводит к редкому наследуемому по аутосомно-рецессивному типу заболеванию — синдрому тетраамелии, характеризующемуся отсутствием верхних и нижних конечностей. Кроме того, могут встречаться и пороки развития других частей тела: сердца, легких, нервной системы, половых органов, а также деформации лицевого черепа [10]. Генетическая мутация в *AXIN2* — ингибиторе СП-Wnt, встречается при наследуемой по аутосомно-доминантному типу семейной форме агенеза зубов, которая характеризуется врожденным отсутствием нескольких зубов [14].

Впервые роль СП-Wnt в обмене костной ткани доказана в 2001 г., когда инактивирующая мутация гена *LRP5* была соотнесена с развитием наследуемого по аутосомно-рецессивному типу синдрома остеопороза—псевдоглиомы (характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани — МПКТ, предрасположенностью к переломам костей и снижением остроты зрения вследствие отслойки сетчатки и раннего развития катаракты) [12]. Заболевание обусловлено мутацией в гене *LRP5*, локализуемой в 11-й хромосоме. Вследствие данной мутации LRP5 теряет свои функции, что приводит к снижению костеобразования за счет ингибирования СП-Wnt [12]. Мутации со снижением функции LRP5 могут быть ассоциированы и с развитием ювенильного ОП, обусловленного неадекватным набором пика костной массы в юности [37]. При исследовании на грызунах подтверждено, что инактивация LRP5 приводит к развитию остеопении за счет снижения ОБГ [42].

К противоположному фенотипу приводит точечная мутация G171V в гене *LRP5*, вследствие которой происходит активация белка LRP5, что вызывает аутосомно-доминантное состояние, известное как феномен повышенной МПКТ [11]. МПКТ у данных пациентов выше, чем в популяции (+5SD), однако качество костной ткани остается хорошим, вследствие чего переломы костей встречаются редко и продолжительность жизни не отличается от среднестатистической [43]. Активирующая мутация *LRP5* непосредственно не увеличивает количество Wnt. Вместо этого

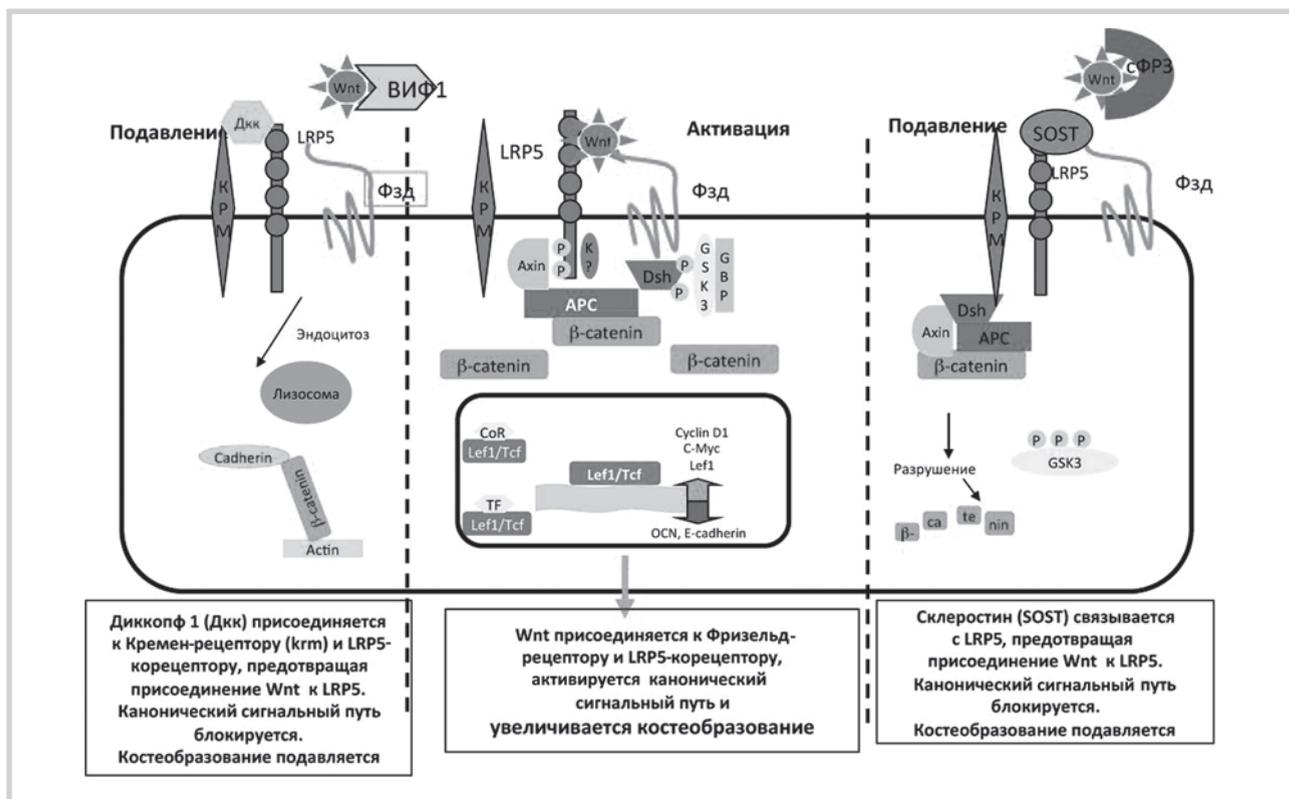


Схема активации и подавления СП-Wnt в ОБГ.

снижается способность связывания Дкк-1, склеростина — ингибиторов СП-Wnt. Впоследствии выделены и другие мутации *LRP5*, изменяющие костный обмен [38]. Мутации в *LRP6* также отождествлены с изменениями МПКТ у людей. У пациентов с частичной потерей функции *LRP6* прослеживалась тенденция к ранней смерти, в том числе связанной с ОП [39]. Кроме того, в экспериментах на мышинной модели мутации *LRP6* связаны с нарушением развития костной ткани [44–47].

Несколько десятилетий назад описаны клинические случаи разрастания костной ткани у пациентов из Южной Африки. Данное заболевание, названное склеростозом, наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу и вызвано гомозиготной мутацией в гене *SOST*, что приводит к недостаточности склеростина [48]. Полное выпадение функции склеростина при склеростозе приводит к преобладанию ОБГ над остеокластогенезом, что проявляется разрастанием костной ткани и высокой МПКТ [40, 49, 50]. Чрезмерное утолщение костей черепа приводит к ущемлению черепных нервов, что клинически выражается лицевым параличом, потерей слуха и обоняния. Следует отметить, что и у гетерозиготных носителей мутации гена *SOST* МПКТ оказалась выше, чем в популяции [51]. При делеции в регуляторном элементе гена *SOST* уменьшается количество экспрессируемого склеростина и возникает более мягкая форма заболевания — болезнь ван Бучема [52].

В настоящее время развитие ОП связывают с наследственной предрасположенностью к данному заболеванию, однако весь спектр генов, отвечающих за снижение МПКТ, не выявлен. Полнорфизм генов *LRP5*, *LRP6*, *GPR177* (*Wntless*), *SFRP1*, *SOST* и *RSPO3*, входящих в состав СП-Wnt, как показали наблюдения, коррелирует с изменениями МПКТ [53]. Исследования, позволяющие выявить новые данные о влиянии отдельных компонентов СП-Wnt на регуляцию обмена костной ткани, продолжаются на мышинной модели [54].

**Новые целевые молекулы в лечении ОП.** Участие СП-Wnt в формировании костной ткани делает его привлекательным для медикаментозного вмешательства в рамках лечения ОП. Существуют две основные концепции воздействия на СП-Wnt: синтез

агонистов или блокирование естественных антагонистов. В случае первого подхода добавление рекомбинантных Wnts является дорогостоящей процедурой из-за сложности производства [55], кроме того, белки Wnt могут вызывать неканонический ответ и привести к нежелательным явлениям [56]. Поэтому стратегия ингибирования естественных антагонистов представляется более предпочтительной. Механизмы медикаментозного воздействия на GSK3β, Дкк-1, SFRPs рассмотрены в табл. 2.

Несмотря на высокий терапевтический потенциал регуляции СП-Wnt для коррекции костеобразования, необходимо учитывать возможность канцерогенеза при его избыточной стимуляции. Зарегистрированы мутации β-катенина, *APC*, *Axin*, *Tcf/Lef1* и *Wnt 1*, приводящие к онкогенным заболеваниям [64]. Например, мутации *APC* приводят к развитию колоректального рака [65], а мутации β-катенина связывают с развитием злокачественных заболеваний кроветворной системы [58]. Кроме того, воздействие на СП-Wnt меняет цикл клеток, что может привести к развитию остеосаркомы — злокачественному новообразованию костной ткани, характеризующемуся снижением дифференциации клеток и высокой склонностью к метастазированию [67, 68]. Поэтому необходимо исключать развитие новообразований при разработке принципиально новых анаболических препаратов, вмешивающихся в процесс передачи сигнала Wnt, учитывая длительность их применения.

**Склеростин.** Относится к антагонистам СП-Wnt, занимая за счет образования связи с LRP5 свободные рецепторы. Склеростин преимущественно секретируется остеоидами, концентрируясь в канальцах и лакунах клетки. На поверхности остеоида склеростин связывается с коррецептором LRP5 и LRP6 и предотвращает образование комплекса Wnt—Фзд—LRP5, способствуя прерыванию Wnt-сигнализации, замедляя ОБГ и формирование костной ткани [69]. Проследить влияние склеростина на ОБГ возможно при наследственных заболеваниях, связанных с мутацией в гене *SOST* — склеростоз и болезнь ван Бучема, описанных выше.

Экспрессия склеростина в остеоидах регулируется гормонами, влияющими на метаболизм костной ткани: паратиреоид-

Таблица 1. Генетические заболевания скелета, вызванные нарушением канонического СП-Wnt

Ген	Заболевание	Роль в СП-Wnt	Костный фенотип	Ссылка
<i>LRP5</i>	Синдром ОП—псевдоглиома	Корецептор	Снижение МПКТ	[12]
<i>LRP5</i>	Ювенильный ОП	Корецептор	Снижение МПКТ	[12, 37]
<i>LRP5</i>	Феномен повышенной МПКТ	Корецептор	Увеличение МПКТ	[11, 38]
<i>LRP6</i>	ОП	Корецептор	Снижение МПКТ	[39]
<i>SOST</i>	Склеростоз, болезнь ван Бучема	Ингибитор β-катенинового сигнального пути	Увеличение МПКТ, костные разрастания	[40, 41]
<i>AXIN2</i>	Агенез зубов	Подавляет сигнализацию β-катенина	Отсутствие постоянных зубов	[14]
<i>WNT3</i>	Тетраамелия	Активирует β-катениновый сигнальный путь	Отсутствие верхних и нижних конечностей	[10]

Примечание. *LRP5/LRP6* — белок 5/6, родственный лиганду липопротеида; *SOST* — склеростин; *AXIN2* — белок, ингибирующий СП-Wnt; *WNT3* — белок Wnt 3.

ным гормоном (ПТГ), кальцитонином и глюкокортикоидами [70]. В исследованиях *in vitro* и на животных показано ингибирующее влияние ПТГ на экспрессию склеростина в остеоцитах [71]. У пациентов с первичным гиперпаратиреозом вследствие длительного повышения уровня ПТГ уровень склеростина ниже, чем после паратиреоидэктомии при нормальном уровне ПТГ, что доказывает отрицательное воздействие ПТГ на экспрессию склеростина. Кальцитонин, наоборот, увеличивает экспрессию склеростина [70, 72, 73].

При исследовании уровня склеростина у женщин в разных возрастных группах доказано, что его уровень в сыворотке крови обратно пропорционален уровню эстрогенов, и достоверно высок у женщин в постменопаузе [74]. Терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе с высоким уровнем склеростина способствует его снижению [75].

Зависимость между уровнем склеростина и МПКТ, внеклеточный характер действия и почти исключительная секреция в остеоцитах способствовали рассмотрению склеростина в качестве целевой молекулы для лечения ОП. Кроме того, при наблюдении за пациентами, имеющими гетерозиготную инактивирующую мутацию в гене *SOST*, отмечено увеличение МПКТ без костных разрастаний, характерных для гомозиготной мутации при склеростозе [51, 76]. Данный вывод позволил предположить, что фармакологическое влияние на уровень склеростина не приведет к разрастанию костной ткани.

В 2009 г. эффективность препарата, содержащего антитела к склеростину, доказана на грызунах со сниженным уровнем эстрогенов в сочетании с остеопенией. Двухнедельное введение 25 мг/кг моноклонального антитела к склеростину мышам способствовало восстановлению МПКТ через 5 нед наблюдения, причем прирост отмечен как кортикальной, так и трабекулярной костной ткани, подтвержденный гистоморфометрическим анализом. Кроме непосредственного увеличения МПКТ отмечено улучшение микроархитектоники кости, что также влияет на прочность скелета. Аналогично на мышинной модели продемонстрировано более быстрое образование костной мозоли при переломах и соответственно заживление [77]. Предварительное лечение алендронатом или золендроновой кислотой не влияло на эффективность антител к склеростину [78, 79]. Не выявлено и половых различий по эффективности антител к склеростину при лечении самок и самцов мышей [80]. Исследования на приматах подтвердили данные результаты [81]. В данных исследованиях антителоопосредованное ингибирование уровня склеростина достоверно приводило к увеличению остеогенеза, скорость которого возвращалась к исходной после выведения антитела из организма [82].

В клинических исследованиях у женщин в постменопаузе участвовали 2 препарата, основанных на структурно отличных друг от друга антителах к склеростину: ромозосумаб и блосозумаб, показавшие хороший клинический эффект.

Ромозосумаб прошел I и II фазы клинических исследований, продемонстрировав хороший профиль безопасности. В I фазе препарат вводился внутривенно или подкожно мужчинам и

женщинам в постменопаузе с низкой МПКТ, при этом побочные эффекты были соотносимы с таковыми у плацебо (при подкожном введении 60% по сравнению с 64% для плацебо, при внутривенном введении 25% против 50% для плацебо) и включали местные реакции в месте инъекции, боли в спине, головную боль, головокружение, боли в суставах и констипацию [83].

Во II фазе клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения препарата участвовали 400 женщин в постменопаузе (длительность наблюдения 12 мес) [84]. В группу наблюдения включались женщины 55–85 лет с постменопаузальным ОП — DEXA T-критерий в поясничных позвонках или шейки бедренной кости от –3,5 до –2. В группе сравнения участницы получали лечение плацебо, алендронатом или терипаратидом. Ромозосумаб в дозе 210 мг ежемесячно способствовал приросту МПКТ во всех участках скелета — на 11,3% в позвоночнике, на 4,1% в бедренной кости и 3,7% в ее шейке. Увеличение маркеров костеобразования наблюдалось с 1-й недели лечения, достигая максимума через 1 мес, снижение их уровня до исходного или ниже происходило в промежутке между 2-м и 10-м месяцами. Маркер резорбции кости С-концевой телопептид коллагена I типа в сыворотке крови значительно снизился в течение 1-й недели и оставался низким в течение 12 мес лечения [48]. Кроме того, оценено влияние ромозосумаба на микроархитектонику костной ткани с помощью компьютерной томографии в Th<sub>xii</sub> и L<sub>1</sub>. За 12 мес лечения ромозосумабом улучшились кортикальные параметры, такие как кортикальная МПКТ и минеральный состав кортикального слоя кости, по сравнению с таковыми в группе пациентов, получающих терипаратид или плацебо. При этом изменения трабекулярной МПКТ не различались в группах терипаратида и ромозосумаба. С точки зрения безопасности применения частота тяжелых побочных эффектов сопоставима с таковой в группе плацебо, причем их частота в группе, получавшей ромозосумаб в максимальной дозе, составила 14% против 10% в группе плацебо.

В настоящее время препарат находится в III фазе клинических исследований, где клинический эффект ромозосумаба на снижение риска переломов костей оценивается в рамках плацебо-контролируемого исследования у женщин с постменопаузальным ОП.

Другим препаратом, содержащим антитела к склеростину, является блосозумаб. В I фазе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с увеличением дозы препарата в течение 8 нед оценивались безопасность и эффективность препарата [85].

Образование антител к препарату наблюдалось у 12% пациентов, получавших блосозумаб однократно, и в 36% случаев после приема нескольких доз. При этом нейтрализующего влияния антител или увеличения побочных эффектов не отмечено.

Во II фазе проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке безопасности и эффективности применения различных доз препарата, вводимого подкожно, женщинам со средним возрастом 65 лет и постменопаузальным ОП с T-критерием в поясничных позвонках

Таблица 2. Потенциальные терапевтические стратегии, основанные на воздействии через СП-Wnt

Препарат	Механизм	Воздействие	Терапевтический эффект	Ссылка
		Агонисты СП-Wnt		
β-катенин	Передаёт сигнал Wnt в ядро	DCA (активирует β-катенин)	Стимулирует ОБГ	[57]
		Антагонисты СП-Wnt		
Склеростин	Ингибирует передачу сигнала Wnt за счёт связывания с LRP5	Антитела к склеростину	Увеличение МПКТ в позвоночнике и бедренной кости	[58, 59]
Дкк-1	Способствует связыванию корецепторов LRP5	Антитела к Дкк-1	Стимуляция остеогенеза, увеличение МПКТ	[60]
сФРЗ	Конкурентно ингибирует белки винглесс до их взаимодействия сФЗд	Малые молекулы, ингибирующие сФРЗ	Увеличивают костеобразование и МПКТ	[30]
GSK3	Фосфорилирует β-катенин, способствуя его деградации	Препараты лития и молекулы GSK3α/β двойного ингибитора (блокируют GSK3, способствуя накоплению β-катенина)	Повышают МПКТ на мышиной модели постменопаузального ОП, снижают риск переломов	[61–63]

–2,8, продолжительностью лечения 12 мес. При максимальной вводимой дозе бисфосфата 270 мг каждые 2 нед отмечен прирост МПКТ на 17,7% в поясничных позвонках и 6,2% в бедренной кости в целом. Отмечалось преходящее увеличение уровня маркеров костеобразования, тогда как СТХ постепенно снижался на протяжении лечения бисфосфатом. Побочные явления на фоне приема препарата включали умеренные реакции в месте инъекции, причем их частота была выше в группе бисфосфата по сравнению с плацебо (22,6–40% против 10,3% в группе плацебо) [86].

В исследованиях обоих препаратов антител к склеростину повышение маркеров костеобразования было кратким и их уровень возвращался к исходному, несмотря на продолжение лечения, а маркеры резорбции кости, напротив, были снижены на фоне лечения. Данная модель изменения маркеров ремоделирования кости является отличной от других препаратов для лечения ОП. Антирезорбтивные препараты — бисфосфонаты и деносу-маб, подавляют и резорбцию кости, и костеобразование, а терипаратид повышает маркеры образования кости и через некоторое время и маркеры резорбции кости. Супрессивное действие антител к склеростину на маркеры резорбции кости может быть обусловлено снижением RANKL и увеличением остеопротегерина [87]. Ввиду отличного от имеющихся антиостеопоротических препаратов влияния на ремоделирование кости открытым остается вопрос устойчивости анаболического эффекта после длительного применения (более 1 года) антител к склеростину, а также оптимальной продолжительности лечения [88].

Таким образом, моноклональные антитела к склеростину оказывают уникальное анаболическое воздействие на костную ткань, обуславливая быстрое увеличение МПКТ, и являются

перспективным при лечении ОП, однако опубликованных результатов о влиянии антител к склеростину на снижение риска переломов пока нет. Вместе с тем именно эти препараты, наиболее вероятно увеличивают дифференцировку мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту и, возможно, являются первыми препаратами, действующими именно на этапе дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки у взрослого человека.

## Заключение

Изучение влияния СП-Wnt на ремоделирование костной ткани позволило выделить новые целевые молекулы для терапевтического вмешательства в процесс остеогенеза. Вместе с тем открытым остается вопрос выявления специфичных для дифференцировки различных тканей агонистов и антагонистов СП-Wnt, так как существует вероятность стимуляции канцерогенеза. Первые разработки терапевтического вмешательства на уровне этого сигнального пути для лечения ОП (антитела к склеростину) продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность в восстановлении МПКТ. Таким образом, исследование роли СП-Wnt в регуляции ОБГ расширяет возможности анаболической терапии ОП и создания препаратов, способствующих антирезорбтивному эффекту наряду с анаболическими.

Грант Российского научного фонда (проект №15-15-30032).

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kaunitz AM, McClung MR, Feldman RG, Wysocki S. Postmenopausal osteoporosis: Fracture risk and prevention. *J Fam Pract.* 2009;58(11):1-6.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX—XXI века. *Проблемы эндокринологии.* 2011;57(1):34-45. doi:10.14341/probl201157135-45
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-1045. doi:10.4065/83.9.1032
- Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, Westmore MS, Linda Y, Nold JB. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30(3):312-321.
- Nusslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature.* 1980;287(5785):795-801.
- Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *EMBO J.* 2012;31(12):2670-2684. doi:10.1038/emboj.2012.146
- De Ferrari GV, Papassotiropoulos A, Biechele T, Wavrant De-Vrieze F, Avila ME, Major MB, Myers A, Sáez K, Henríquez JP, Zhao A, Wollmer MA, Nitsch RM, Hock C, Morris CM, Hardy J, Moon RT. Common genetic variation within the low-density lipoprotein receptor-related protein 6 and late-onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(22):9434-9439.

8. Polakis P. The many ways of wnt in cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17(1):45-51.
9. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene.* 2004;341:19-39.
10. Niemann S, Zhao C, Pascu F, Stahl U, Aulepp U, Niswander L, Weber JL, Müller U. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. *Am J Hum Genet.* 2004;74(3):558-563.
11. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, Wu D, Insogna K, Lifton RP. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med.* 2002;346(20):1513-1521.
12. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D, Zacharin M, Oexle K, Marcelino J, Suwairi W, Heeger S, Sabatakos G, Apte S, Adkins WN, Allgrove J, Arslan-Kirchner M, Batch JA, Beighton P, Black GC, Boles RG, Boon LM, Borrone C, Brunner HG, Carle GF, Dallapiccola B, De Paepe A, Floege B, Halfhilde ML, Hall B, Hennekam RC, Hirose T, Jans A, Jüppner H, Kim CA, Keppler-Noreuil K, Kohlschuetter A, LaCombe D, Lambert M, Lemyre E, Letteboer T, Peltonen L, Ramesar RS, Romanengo M, Somer H, Steichen-Gersdorf E, Steinmann B, Sullivan B, Superfi-Furga A, Swoboda W, van den Boogaard MJ, Van Hul W, Vikkula M, Votruba M, Zabel B, Garcia T, Baron R, Olsen BR, Warman ML; Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001;107(4):513-523.
13. Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, Towns KV, Scott S, Mackey DA, Craig JE, Jiang L, Yang Z, Trembath R, Woodruff G, Gregory-Evans CY, Gregory-Evans K, Parker MJ, Black GC, Downey LM, Zhang K, Inglehearn CF. Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet.* 2004;74:721-730.
14. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet.* 2004;74:1043-1050.
15. Morin PJ. beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays.* 1999;21(12):1021-1030.
16. Satoh S, Daigo Y, Furukawa Y, Kato T, Miwa N, Nishiwaki T, Kawasoe T, Ishiguro H, Fujita M, Tokino T, Sasaki Y, Imaoka S, Murata M, Shimano T, Yamaoka Y, Nakamura Y. AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat Genet.* 2000;24:245-250.
17. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell.* 2006;127(3):469-480.
18. Hoepfner LH, Secretó FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13(4):485-496.  
doi:10.1517/14728220902841961
19. Almeida M, Han L, Bellido T, Manolagas SC, Kousteni S. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem.* 2005;280(50):41342-41351.
20. Bennett CN, Longo KA, Wright WS, Suva LJ, Lane TF, Hankenson KD, MacDougald OA. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(9):3324-3329.
21. Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1202-1209.
22. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, Westendorf JJ. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene.* 2012;492(1):1-18.  
doi:10.1016/j.gene.2011.10.044
23. van Amerongen R, Mikels A, Nusse R. Alternative wnt signaling is initiated by distinct receptors. *Sci Signal.* 2008;1(35):re9.  
doi:10.1126/scisignal.135re9
24. Mikels AJ, Nusse R. Purified wnt5a protein activates or inhibits beta-catenin-tcf signaling depending on receptor context. *PLoS Biol.* 2006;4(4):e115.
25. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell.* 2005;8(5):739-750.
26. Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. *Development.* 2006;133(16):3231-3244.
27. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(7):513-532.  
doi:10.1038/nrd4233
28. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Эпигенетические аспекты остеопороза. *Вестник ПАМН.* 2015;70(5):541-548.  
doi:10.15690/vramn.v70.i5.1440
29. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang YW, Rosol TJ, Shaughnessy JD Jr. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood.* 2009;113(3):517-25.  
doi:10.1182/blood-2008-03-145169
30. Bodine PV, Stauffer B, Ponce-de-Leon H, Bhat RA, Mangine A, Seestaller-Wehr LM, Moran RA, Billiard J, Fukayama S, Komm BS, Pitts K, Krishnamurthy G, Gopalsamy A, Shi M, Kern JC, Commons TJ, Woodworth RP, Wilson MA, Welmaker GS, Trybulski EJ, Moore WJ. A small molecule inhibitor of the Wnt antagonist secreted frizzled-related protein-1 stimulates bone formation. *Bone.* 2009;44(6):1063-1068.  
doi:10.1016/j.bone.2009.02.013
31. Witte F, Dokas J, Neuendorf F, Mundlos S, Stricker S. Comprehensive expression analysis of all Wnt genes and their major secreted antagonists during mouse limb development and cartilage differentiation. *Gene Expr Patterns.* 2009;9(4):215-223.  
doi:10.1016/j.gep.2008.12.009
32. Malinauskas T, Aricescu AR, Lu W, Siebold C, Jones EY. Modular mechanism of Wnt signaling inhibition by Wnt inhibitory factor 1. *Nat Struct Mol Biol.* 2011;18(8):886-893.  
doi:10.1038/nsmb.2081.
33. Krause C, Korchynskiy O, de Rooij K, Weidauer SE, de Gorter DJ, van Bezooijen RL, Hatsell S, Economides AN, Mueller TD, Löwik CW, ten Dijke P. Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathways. *J Biol Chem.* 2010;285(53):41614-41626.  
doi:10.1074/jbc.M110.153890
34. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, Hamersma H, Papapoulos SE, ten Dijke P, Löwik CW. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med.* 2004;199(6):805-814.
35. Lintern KB, Guidato S, Rowe A, Saldanha JW, Itasaki N. Characterization of wise protein and its molecular mechanism to inter-

- act with both Wnt and BMP signals. *J Biol Chem.* 2009;284(34):23159-23168.  
doi:10.1074/jbc.M109.025478
36. Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Dragunova NV, Iljin AV, Dzeranova LK, Dedov II, Solodovnikov AG. Serum extracellular secreted antagonists of the canonical WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway in patients with Cushing's syndrome. *Osteoporosis International.* 2013;24(8):2191-2199.
  37. Saarinen A, Välimäki VV, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Auro K, Uusen P, Kuris M, Lehesjoki AE, Mäkitie O. The A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) associates with low peak bone mass in young healthy men. *Bone.* 2007;40(4):1006-1012.
  38. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, Beals RK, Benichou O, Scopelliti D, Key L, Renton T, Bartels C, Gong Y, Warman ML, De Vernejoul MC, Bollerslev J, Van Hul W 2003 Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet.* 2003;72(3):763-771.
  39. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani MA, Nelson-Williams C, Carew KS, Mane S, Najmabadi H, Wu D, Lifton RP. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science.* 2007;315(5816):1278-1282.
  40. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Lacza C, Wuyts W, Van Den Ende J, Willems P, Paes-Alves AF, Hill S, Bueno M, Ramos FJ, Tacconi P, Dikkers FG, Stratakis C, Lindpaintner K, Vickery B, Foerzler D, Van Hul W. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet.* 2001;10(5):537-543.
  41. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, Skonier JE, Zhao L, Sabo PJ, Fu Y, Alish RS, Gillett L, Colbert T, Tacconi P, Galas D, Hamersma H, Beighton P, Mulligan J. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cysteine knot-containing protein. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):577-589.
  42. Kato M, Patel MS, Levasseur R, Lobov I, Chang BH, Glass DA 2nd, Hartmann C, Li L, Hwang TH, Brayton CF, Lang RA, Karsenty G, Chan L. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a wnt coreceptor. *J Cell Biol.* 2002;157(2):303-314.
  43. Williams BO, Insogna KL. Perspective Where Wnts Went: The Exploding Field of Lrp5 and Lrp6 Signaling in Bone. *J Bone Miner Res.* 2009;24(2):171-178.  
doi:10.1359/jbmr.081235
  44. Carter M, Chen X, Slowinska B, Minnerath S, Glickstein S, Shi L, Campagne F, Weinstein H, Ross ME. Crooked tail (Cd) model of human folate-responsive neural tube defects is mutated in Wnt coreceptor lipoprotein receptor-related protein 6. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(36):12843-12848.
  45. Holmen SL, Giambardi TA, Zylstra CR, Buckner-Berghuis BD, Resau JH, Hess JF, Glatt V, Bouxsein ML, Ai M, Warman ML, Williams BO. Decreased BMD and limb deformities in mice carrying mutations in both Lrp5 and Lrp6. *J Bone Miner Res.* 2004;19(12):2033-2040.
  46. Kokubu C, Heinzmann U, Kokubu T, Sakai N, Kubota T, Kawai M, Wahl MB, Galceran J, Grosschedl R, Ozono K, Imai K. Skeletal defects in ringelschwanz mutant mice reveal that Lrp6 is required for proper somitogenesis and osteogenesis. *Development.* 2004;131(21):5469-5480.
  47. Kubota T, Michigami T, Sakaguchi N, Kokubu C, Suzuki A, Namba N, Sakai N, Nakajima S, Imai K, Ozono K. Lrp6 hypomorphic mutation affects bone mass through bone resorption in mice and impairs interaction with Mesd. *J Bone Miner Res.* 2008;23(10):1661-1671.  
doi:10.1359/jbmr.080512
  48. Larsson S. Anti-sclerostin — is there an indication? *Injury.* 2016;47(1):31-35.  
doi:10.1016/S0020-1383(16)30008-0
  49. Semënov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem.* 2005;280(29):26770-26775.
  50. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem.* 2005;280(20):19883-19887.
  51. Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B, Hamdy NA, Löwik CW, Hamersma H, Beighton P, Papapoulos SE. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6392-6395.
  52. Wengenroth M, Vasvari G, Federspil PA, Mair J, Schneider P, Stippich C. Case 150: Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata). *Radiology.* 2009;253(1):272-276.  
doi:10.1148/radiol.2531080011
  53. Uitterlinden AG, Arp PP, Paeper BW, Charmley P, Proll S, Rivadeneira F, Fang Y, van Meurs JB, Britschgi TB, Latham JA, Schatzman RC, Pols HA, Brunkow ME. Polymorphisms in the sclerosteosis/van Buchem disease gene (SOST) region are associated with bone-mineral density in elderly whites. *Am J Hum Genet.* 2004;75(6):1032-1045.
  54. Regard JB, Zhong Z, Williams BO, Yang Y. Wnt signaling in bone development and disease: making stronger bone with Wnts. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(12).pii:a007997.  
doi:10.1101/cshperspect.a007997
  55. Willert K, Brown JD, Danenberg E, Duncan AW, Weissman IL, Reya T, Yates JR 3rd, Nusse R. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. *Nature.* 2003;423(6938):448-452.
  56. Wagner ER, Zhu G, Zhang BQ, Luo Q, Shi Q, Huang E, Gao Y, Gao JL, Kim SH, Rastegar F, Yang K, He BC, Chen L, Zuo GW, Bi Y, Su Y, Luo J, Luo X, Huang J, Deng ZL, Reid RR, Luu HH, Haydon RC, He TC. The therapeutic potential of the Wnt signaling pathway in bone disorders. *Curr Mol Pharmacol.* 2011;4(1):14-25.  
doi:10.2174/1874467211104010014
  57. Pai R, Tarnawski AS, Tran T. Deoxycholic acid activates  $\beta$ -catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. *Mol Biol Cell.* 2004;15(5):2156-2163.
  58. Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(3):265-271.  
doi:10.1007/s00774-009-0064-8
  59. PETERS E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):112-116.  
doi:10.1016/j.abb.2008.03.006
  60. Deal C. Potential new drug targets for osteoporosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5(1):20-27.  
doi:10.1038/ncprheum0977
  61. Kulkarni NH, Onyia JE, Zeng Q, Tian X, Liu M, Halladay DL, Frolik CA, Engler T, Wei T, Kriauciunas A, Martin TJ, Sato M, Bryant HU, Ma YL. Orally bioavailable GSK-3 $\alpha$ /beta dual inhibitor increases markers of cellular differentiation in vitro and bone mass in vivo. *J Bone Miner Res.* 2006;21(6):910-920.
  62. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Reduced relative risk of fractures among users of lithium. *Calcif Tissue Int.* 2005;77(1):1-8.

63. Sato N, Meijer L, Skaltsounis L, Greengard P, Brivanlou AH. Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *Nat Med*. 2004;10(1):55-63.
64. Haydon RC, Deyrup A, Ishikawa A, Heck R, Jiang W, Zhou L, Feng T, King D, Cheng H, Breyer B, Peabody T, Simon MA, Montag AG, He TC. Cytoplasmic and/or nuclear accumulation of the beta-catenin protein is a frequent event in human osteosarcoma. *Int J Cancer*. 2002;102(4):338-342.
65. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996;87(2):159-170.
66. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, Gotlib J, Li K, Manz MG, Keating A, Sawyers CL, Weissman IL. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med*. 2004;351(7):657-667.
67. Luo X, Chen J, Song WX, Tang N, Luo J, Deng ZL, Sharff KA, He G, Bi Y, He BC, Bennett E, Huang J, Kang Q, Jiang W, Su Y, Zhu GH, Yin H, He Y, Wang Y, Souris JS, Chen L, Zuo GW, Montag AG, Reid RR, Haydon RC, Luu HH, He TC. Osteogenic BMPs promote tumor growth of human osteosarcomas that harbor differentiation defects. *Lab Invest*. 2008;88(12):1264-1277. doi:10.1038/labinvest.2008.98
68. Tang N, Song WX, Luo J, Haydon RC, He TC. Osteosarcoma Development and stem cell differentiation. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(9):2114-21130. doi:10.1007/s11999-008-0335-z
69. Kneissel M. The promise of sclerostin inhibition for the treatment of osteoporosis. *IBMS BoneKEy*. 2009;6:259-264.
70. Sims NA, Chia LY. Regulation of sclerostin expression by paracrine and endocrine factors. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2012;10:98-107.
71. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, Manolagas SC, Jilka RL. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*. 2005;146(11):4577-4583.
72. Gooi JH, Pompolo S, Karsdal MA, Kulkarni NH, Kalajzic I, McAhren SH, Han B, Onyia JE, Ho PW, Gillespie MT, Walsh NC, Chia LY, Quinn JM, Martin TJ, Sims NA. Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. *Bone*. 2010;46(6):1486-1497. doi:10.1016/j.bone.2010.02.018
73. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, Mantila SM, Gluhak-Heinrich J, Bellido TM, Harris SE, Turner CH. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem*. 2008;283(9):5866-5875.
74. Silverman SL. Sclerostin. *J Osteoporos*. 2010;2010:941419. doi:10.4061/2010/941419
75. Modder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCreedy L, Oursler MJ, Riggs BL, Khosla S. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res*. 2011;26(1):27-34. doi:10.1002/jbmr.128
76. van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, van Bezooijen RL, Power J, Loveridge N, Papapoulos SE. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2011;26(12):2804-2811. doi:10.1002/jbmr.474
77. Ke HZ, Xiang JJ, Li X. Inhibition of sclerostin by systemic treatment with a sclerostin monoclonal antibody enhances fracture healing in mice and rats. Proceedings of the 55th Annual Orthopedic Research Society Meeting, Las Vegas, Nev, USA, 2009.
78. Li X, Warmington K, Niu Q et al. Increased bone formation and bone mass by sclerostin antibody was not blunted by pretreatment with alendronate in ovariectomized rats with established osteopenia. Proceedings of the ASBMR Annual Meeting, 2009.
79. Halleux C, Hu S, Diefenbach B et al. Infrequent cotreatment and sequential treatment of antisclerostin antibody with zoledronic acid restores and maintains bone mass in murine osteoporosis models. Proceedings of the ASBMR Annual Meeting, 2009.
80. Lane N, Dai W, Yao W et al. Treatment with sclerostin inhibitors increases bone formation in male mice. Proceedings of the ASBMR Annual Meeting, 2009
81. Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, Gong J, Gao Y, Cao J, Graham K, Tipton B, Cai J, Deshpande R, Zhou L, Hale MD, Lightwood DJ, Henry AJ, Popplewell AG, Moore AR, Robinson MK, Lacey DL, Simonet WS, Paszty C. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5):948-959. doi:10.1002/jbmr.14
82. Yavropoulou M, Xygonakis C, Lolou M, Karadimou F, Yovos J. The sclerostin story: From human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis. *Hormones (Athens)*. 2014;13(4):323-337. doi:10.14310/horm.2002.1552
83. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, Jang G. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(2):168-178. doi:10.1002/jcph.239
84. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412-420. doi:10.1056/NEJMoa1305224
85. McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):935-943. doi:10.1002/jbmr.2092
86. Recker R, Benson CT, Matsumoto T, Bolognese MA, Robins DA, Alam J, Chiang AY, Hu L, Krege JH, Sowa H, Mitlak BH, Myers SL. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2015;30(2):216-224. doi:10.1002/jbmr.2351
87. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One*. 2011;6(10):e25900. doi:10.1371/journal.pone.0025900
88. Becker CB. Sclerostin inhibition for osteoporosis--a new approach. *N Engl J Med*. 2014;370(5):476-477. doi:10.1056/NEJMe1315500

Поступила 18.04.2016