

PERSPEKTIVNÍ PŘÍPRAVKY PRO LÉČBU OSTEOPORÓZY

Š. KUTÍLEK^{1,3}, T. HÁLA^{1,2}

¹Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice; ²Osteocentrum a ³Ambulance dětské osteologie KN Pardubice

SOUHRN

Kutílek Š., Hála T.: **Perspektivní přípravky pro léčbu osteoporózy**

Léčba osteoporózy je úzce spjata se základním výzkumem a současný vývoj nových přípravků je velmi dynamický. Nadějně výsledky přináší klinické studie s látkou denosumab (AMG 162), což je monoklonální protilátka inaktivující RANKL, a tím snižující kostní resorpci. Dalším nadějným přípravkem by se mohl stát glucagon-like-peptide-2 (GLP-2), což je polypeptid odvozený od pro-glukagonu, který signifikantně snižuje kostní resorpci. Jeho vliv na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být prověřen klinickými studiemi. V léčbě osteoporózy lze též perspektivně uvažovat o inhibitech katepsinu K, které snižují osteoresorpci, aniž by ovlivňovaly životnost osteoklastů. Vliv inhibitorů katepsinu K na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být rovněž prověřeno klinickým hodnocením. Hlavním cílem léčby osteoporózy není prostý nárůst denzity kostního minerálu, nýbrž snížení rizika zlomeniny, zvláště pak periferního skeletu. Tím lze zásadně ovlivnit kvalitu života pacientů.

Klíčová slova: osteoporóza, denosumab, GLP-2, inhibitory katepsinu K

SUMMARY

Kutílek Š., Hála T.: **Promising agents for treating osteoporosis**

Osteoporosis therapy is closely linked to basic research and development of new antiosteoporotic drugs is a very dynamic process. There are great expectations regarding denosumab (AMG 162), which is a human monoclonal antibody to RANKL. Denosumab is very potent in decreasing bone resorption. Another future antiosteoporotic drug seems to be glucagon-like-peptide-2 (GLP-2), which has proven a strong antiresorptive efficacy. Its effect on bone mineral density and fracture rate needs to be evaluated in further clinical trials. Cathepsin K inhibitors are likely to be another group of perspective drugs to treat osteoporosis. Cathepsin K inhibitors have a significant antiresorptive activity without affecting bone formation. Their efficacy and safety also has to be assessed in clinical trials. The principal aim of osteoporosis therapy shouldn't be a sole increase in bone mineral density but a reduction of fracture risk and an improvement in quality of life.

Keywords: osteoporosis, denosumab, glucagon-like-peptide-2, cathepsin K inhibitors

Osteologický bulletin 2007;12(1):17–20

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Center for Clinical and Basic research (CCBR), Masarykovo náměstí 2667, 530 02 Pardubice, tel.: +420 466 650 204, e-mail: sk@ccbr.cz

Došlo do redakce: 20. 2. 2007

Přijato k tisku: 2. 3. 2007

Úvod

Osteoporóza představuje závažný problém medicínský, sociální, lidský, ale i ekonomický. Její výskyt bude pravděpodobně dále narůstat a zvyšovat se bude i incidence jejich komplikací, stejně jako porostou i náklady na její léčbu. Podle současných odhadů je až 3/4 pacientek nediagnostikovaných a neléčených, nebo léčených non lege artis. V současné době je přitom k dispozici široké spektrum velmi účinných léků, kterých neustále přibývá. Paradoxem je skutečnost, že značná část nemocných není včas a správně diagnostikována a i z těch, kteří mají diagnózu stanovenou, je řada neléčených. Základem terapie osteoporózy je aktivní spolupráce pacienta a jeho zdravá životospráva. Nezbytná je dostatečná saturace vápníkem (včetně obvyklé suplementace 500–1 000 mg kalcia denně) a vitamínem D. Léčebný program snižuje riziko fraktur a zvyšuje kvalitu života pacientů s osteoporózou. Léčiva používaná k terapii osteoporózy se nejčastěji dělí na léky tlumící kostní resorpci a na léky stimulující kostní novotvorbu. Uvedené dělení dosud užívaných léků je značně schématické, neboť aktivita osteo-

klastů a osteoblastů je tak úzce propojena, že prakticky nelze účinek na jednu skupinu buněk oddělit od účinku na skupinu druhou [1,2]. Přesto má uvedené dělení svou logiku. V dosavadní praxi moderní léčby osteoporózy převládají léky antiresorpční. Mechanismus jejich účinku spočívá v potlačení diferenciaci preosteoklastů, potlačení vzniku osteoklastů a jejich aktivity, zásahu do intracelulárních metabolických procesů v osteoklastech a zvýšení jejich apoptózy. To vede ke zpomalení remodelačního cyklu a k zvýšené mineralizaci kostí a nejspíše i ke zlepšení mikroarchitektury kostních trabekul. Při užití antiosteoresorpčních léků dochází ke změně denzity kostního minerálu (BMD) axiálního i periferního skeletu, která však nemusí být vždy v přímém vztahu ke změně rizika zlomeniny [1,2]. V současné době se rýsují nové možnosti léčby osteoporózy. V předkládaném přehledném článku se zabýváme třemi perspektivními přípravky pro léčbu osteoporózy: protilátkou proti molekule RANKL, peptidem podobným glukagonu a inhibitory katepsinu K. Úmyslně nejsou zmiňovány nově zaváděné bisfosfonáty či jejich nové formy, neboť na toto

téma existuje v české literatuře řada obsáhlých přehledných článků a autoři se tak snažili předejít redundanci informací.

Denosumab – ovlivnění osy OPG/RANKL/RANK

Osa osteoprotegerin/RANKL/RANK zásadním způsobem ovlivňuje kostní obrat [3–6]. RANK (receptor activator of nuclear factor NF- κ B) je receptor nacházející se na prekurzorech osteoklastů, stejně jako na zralých osteoklastech. RANKL (ligand pro RANK; receptor activator of nuclear factor NF- κ B-ligand) je polypeptid, který je příbuzný s cytokinem tumor necrosis factor (TNF). RANKL působí jako aktivátor, který se váže na RANK. Při vazbě RANKLu na RANK dochází k diferenciaci a aktivaci osteoklastů a následnému zvýšení kostní resorpce [3–5]. Stav se zvýšenou kostní resorpcí, jako postmenopauzální či sekundární osteoporóza, jsou charakterizovány zvýšenými hodnotami RANKL [3–5]. Osteoprotegerin (OPG) je peptid, který se kompetitivně váže s RANKL, za fyziologických podmínek inhibuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů, a napomáhá tak rovnováze mezi resorpcí a formací [3–6]. Denosumab (AMG 162) je nově vyvinutá lidská monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na RANKL, a inhibuje tak jeho aktivitu, čímž dochází k poklesu počtu osteoklastů, stejně jako ke zkrácení doby jejich přežití, a tím k snížení kostní resorpce [6–8]. Oproti OPG má denosumab delší poločas účinku a výrazněji inhibuje kostní resorpci [7]. Je prokázáno, že denosumab snižuje kostní resorpci a zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a zároveň zvyšuje mechanickou odolnost kostní tkáně [8–11]. V současné době jsou dostupné publikované výsledky několika klinických studií s denosumabem [11–16].

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii byl účinek denosumabu hodnocen u 49 postmenopauzálních žen rozdělených do šesti skupin po 8–9 subjektech, které dostaly subkutánně jednorázovou dávku denosumabu nebo placebo (poměr 3 : 1). Dávky denosumabu byly 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, a 3,0 mg/kg. Ženy byly sledovány po dobu až 9 měsíců. Jednorázové podání denosumabu vedlo k rychlému (do 12 hodin) poklesu ukazatele osteoresorpce, N-terminálního telopeptidu (NTx) v moči, který přetrvával po dobu 6 měsíců. Nebyly zaznamenány významné změny kalcémie ani sérové aktivity alkalické fosfatázy a byl patrný pouze přechodný (4 dny trvající) vzestup sérové koncentrace parathormonu (S-PTH) [13]. Získané výsledky nasvědčovaly skutečnosti, že denosumab má primárně antiresorpční účinek.

V další studii byly hodnoceny účinky denosumabu po dobu 12 měsíců u 412 postmenopauzálních žen s nízkou BMD (T skóre bederní páteře $-1,8$ až $-4,0$ SD; T skóre proximálního femuru $-1,8$ až $-3,5$ SD). Denosumab byl podáván každé 3 měsíce v dávce 6, 14 nebo 30 mg, nebo každých 6 měsíců v dávce 14, 60, 100, či 210 mg, nebo byl podáván nezaslepený alendronát 1x týdně v dávce 70 mg, nebo bylo aplikováno placebo. Podávání denosumabu vedlo k nárůstu BMD v bederní páteři o $+3,0$ až $+6,7$ %, alendronátu o $+4,6$ %, zatímco po aplikaci placebo došlo poklesu BMD o $-0,8$ %. V oblasti kyčle byly tyto změny $+9$ %, $+3,6$ %, $+2,1$ % a $-0,6$ % a v oblasti distálního radia $+0,4$ %, $+1,3$ %, $-0,5$ % a $-2,0$ %. Již tři dny po aplikaci denosumabu byl patrný významný pokles markeru resorpce (sérového

C-telopeptidu, S-CTx), který přetrvával v závislosti na podané dávce denosumabu [14]. Denosumab tedy výrazně snižuje kostní resorpci a zvyšuje BMD, což z něho činí vhodného kandidáta pro léčbu osteoporózy [10,11]. V současné době probíhá klinické hodnocení III. fáze zaměřené na účinnost denosumabu u pacientek s postmenopauzální osteoporózou.

Další pole působnosti denosumabu představuje kostní postižení u pacientů s maligním onemocněním [8,15]. V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii byla hodnocena bezpečnost a účinnost denosumabu u pacientek s karcinomem prsu a kostními metastázami ($n = 29$), nebo u pacientů s mnohočetným myelomem ($n = 25$) s radiologicky potvrzenými kostními lézemi. Pacientům byl podáván denosumab v dávkách 0,1, 0,3, 1,0 nebo 3,0 mg/kg s.c. nebo pamidronát 90 mg i.v. Antiresorpční účinek byl hodnocen na základě změn močových a sérových koncentrací telopeptidů. Jednorázová dávka subkutánně podaného denosumabu byla velmi dobře snášena a snížila kostní resorpci po dobu 84 dnů. Podání denosumabu vedlo k obdobné míře poklesu kostního obratu jako aplikace pamidronátu, ovšem po denosumabu byla zaznamenána delší suprese kostní resorpce [16]. Z uvedeného vyplývá, že denosumab nalezne velmi pravděpodobně uplatnění při léčbě maligních stavů s kostními postiženími.

Peptid podobný glukagonu; glucagon-like-peptide-2 (GLP-2)

GLP-2 je polypeptid odvozený od pro-glukagonu, prekursoru glukagonu. Pro-glukagon je peptid o 160 aminokyselinách, GLP-2 je peptid sestávající z 33–34 aminokyselin, odpovídající sekvenci aminokyselin 126–158 nebo 126–159 pro-glukagonu. GLP-2 je produkován v zažívacím traktu [17]. GLP-2 má zásadní význam v regulaci morfologických změn, funkce a integrity střevního epitelu. Klinické a preklinické studie prokázaly, že GLP-2 zlepšuje perfúzi a hojení střevní sliznice a zvyšuje intestinální absorpci živin, čímž dochází k zlepšení celkového nutričního stavu [17–23]. GLP-2 byl již použit v léčbě syndromu krátkého střeva [23,24] či Crohnovy nemoci [17]. Významný je také vliv GLP-2 na kostní metabolismus. U osmi pacientů se syndromem krátkého střeva vedlo denní s.c. podávání GLP-2 po dobu 5 týdnů k zvýšení intestinální absorpce kalcia k nárůstu BMD a poklesu ukazatelů kostní resorpce [24]. Původně se uvažovalo, že změny týkající se skeletu jsou způsobeny pouze zvýšenou absorpcí vápníku a celkovým zlepšením nutričního stavu, další studie však prokázaly, že GLP-2 přímo ovlivňuje kostní metabolismus [25–27]. Jednorázové s.c. podání různých dávek GLP-2 (100, 200, 400 či 800 ug) vedlo v porovnání s placebem u 60 postmenopauzálních žen k signifikantnímu poklesu osteoresorpce (pokles sérového CTx a močového deoxyypyridinolinu) v závislosti na dávce [25]. V další, placebem kontrolované studii u 81 postmenopauzálních žen byl po večerním s.c. podání GLP-2 pozorován pokles sérového CTx a vzestup osteokalcinu v závislosti na dávce [26], což vedlo k úvahám o duálním efektu GLP-2. Následující 14-denní studie ovšem prokázala pouze antiresorpční účinek GLP-2 [27,28]. V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, klinické hodnocení vedlo večerní s.c. podávání dvou dávek GLP-2 (1,6 a 3,2 mg) k vý-

znamnému poklesu kostní resorpce (CTx v moči a séru), aniž by došlo ke změnám kostní formace (osteokalcin, N-terminální prokolagen I. typu -PINP) [27,28]. Denní aplikace GLP-2 v subkutánních injekcích tedy významně snižuje kostní resorpci. Vliv dlouhodobého podávání GLP-2 na BMD a riziko fraktur musí být prověřen dalšími klinickými studiemi.

Inhibitory katepsinu K

Katepsin K je enzym (cysteinová proteáza), který odbourává kostní matrix v průběhu osteoklastické kostní resorpce [29,30]. Z tohoto důvodu byly již od devadesátých let vyvíjeny přípravky ovlivňující katepsin K [31–39]. V současné době existují inhibitory katepsinu K ve formě tablet s relativně dobrou biologickou dostupností [31–33]. Inhibitory katepsinu K selektivně ovlivňují kostní resorpci, aniž by zasahovaly do procesu osteoformace [35]. Inhibitory katepsinu K snižují osteoresorpci, aniž by, na rozdíl od bisfosfonátů, ovlivňovaly životnost osteoklastů [36]. V současné době je klinicky testováno pět inhibitorů katepsinu K: AAE581 (balicatib), který prošel II. fází klinického hodnocení [38, 40–42] a AFG-495, obě molekuly vyvíjené firmou Novartis; SB-462795 (relacatib) vyvíjený společností GlaxoSmithKline [38,43], který prochází II. fází klinického hodnocení, a přípravek vyvíjený ve spolupráci firem Merck a Celera [38]. Dalším inhibitorem katepsinu K je OST-4077 (Dong-A Pharmaceuticals), který výrazně snižuje osteoklastickou aktivitu in vitro a rovněž in vivo u ovariectomovaných krys [44].

Podávání balicatibu v dávkách 5, 10, 25 nebo 50 mg p.o. denně po dobu 12 týdnů vedlo k významnému poklesu ukazatelů kostní resorpce (NTx a CTx v moči i séru) a k podstatně méně signifikantní supresi markerů kostní formace (osteokalcin, alkalická fosfatáza) [40]. Balicatib byl hodnocen v placebem kontrolované studii, kdy byl podáván 675 postmenopauzálním ženám s BMD bederní páteře pod $-2,0$ SD (T skóre) v dávkách 5, 10, 25 nebo 50 mg p.o. denně. Po 12 měsících došlo k významnému nárůstu BMD v oblasti bederní páteře a kyčle v závislosti na dávce balicatibu. Pokles kostní resorpce (CTx, NTx) byl rovněž závislý na podávané dávce balicatibu [41]. Po podávání 5 mg balicatibu byl patrný též vzestup kostní formace. Hodnocený přípravek byl dobře tolerován, nejčastějšími nežádoucími příhodami byla přítomnost pruritu (u dávky 50 mg) a přechodný skleredém [41]. Balicatib významně snižuje kostní resorpci (CTx, NTx), zároveň byl po jeho podání (25 a 50 mg denně) popsán vzestup intaktního parathormonu (PTH) v séru. Nelze vyloučit, že tento vzestup PTH se podílí na stimulaci kostní formace [42].

Relacatib byl zatím hodnocen v preklinických studiích, kdy u ovariectomovaných i neoperovaných opic *Cynomolgus* vedlo jeho podávání k výraznému poklesu kostní resorpce (NTx, CTx) [43].

Vliv inhibitorů katepsinu K na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být prověřen klinickým hodnocením III. fáze [38]. Je pravděpodobné, že inhibitory katepsinu K se kromě léčby postmenopauzální osteoporózy též uplatní v terapii osteoporózy sekundární či dalších chorob pohybového ústrojí (m. Paget, kostní metastázy, osteoartróza) [38].

Závěr

V současné době probíhá vývoj nových léčivých přípravků v přímé závislosti na základním výzkumu. Vyhodnocení účinnosti a klinické uplatnění léků podléhá principům medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine – EBM) [45]. Hlavním cílem léčby osteoporózy nesmí být prostý nárůst denzity kostního minerálu, nýbrž snížení rizika zlomeniny, zejména periferního skeletu s minimem možných nežádoucích účinků. Jen tím lze zásadně ovlivnit kvalitu života pacientů. Nově vyvíjené přípravky mají řadu předpokladů uvedené naděje splnit.

Literatura

- Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595–603.
- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177–84.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Tan H-L, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian Y-X, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165–76.
- Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050–5.
- Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001;7:613–35.
- Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:618–25.
- Hamdy NA. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:121–5.
- Dougall W, Chaisson M. Monoclonal antibody targeting RANKL as a therapy for cancer-induced bone diseases. *Clin Calcium* 2006;16:627–35.
- Abrahamsen B, Teng AY. Technology evaluation: denosumab, Amgen. *Curr Opin Mol Ther* 2005;7:604–10.
- Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:1041–50.
- McClung MR. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:28–33.
- Takahashi N, Ozawa H. A new treatment for osteoporosis using fully human monoclonal antibody to RANKL, AMG 162. *Clin Calcium* 2005;15:43–8.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–66.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–31.
- Mera T, Ito K. Therapeutic agents for disorders of bone and calcium metabolism. Denosumab: a fully human monoclonal antibody targeting RANKL as a therapy for cancer-induced bone diseases. *Clin Calcium* 2007;17:37–46.
- Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ. A study of the biological receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitor denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221–8.
- Wallis K, Walters JR, Forbes A. Review article: glucagon-like peptide 2 – current applications and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:365–72.
- Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *Am J Physiol* 1998;275:G911–21.
- Boushey RP, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res* 2001;61:687–93.
- Martin GR, Wallace LE, Sigalet DL. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G964–72.
- Wu GH, Chen J, Li H, Wu ZH. Effects of glucagon-like peptide 2 on the adaptation of residual small bowel in a rat model of short bowel syndrome. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2006 ;9:441–4.
- Washizawa N, Gu LH, Gu L, Openo KP, Jones DP, Ziegler TR. Comparative effects of glucagon-like peptide-2 (GLP-2), growth hormone (GH), and keratinocyte growth factor (KGF) on markers of gut adaptation after massive small bowel resection in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:399–409.
- Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Mortensen PB. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001;120:806–15.

24. Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Sorensen HA, Graff J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Staun M, Mortensen PB. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:392–8.
25. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003;18:2180–9.
26. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I, Hartmann B, Bone HG, Christiansen C, Holst JJ. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone* 2004;34:140–7.
27. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian C, Byrjalsen I, Holst JJ. GLP-2 Administration Attenuates Nocturnal Bone Resorption in Postmenopausal Women: A 14-Day Study. *J Bone Miner Res* 2005;20 Suppl 1: CO 30.
28. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, Holst JJ, Christiansen C. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2 A 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone* 2007;40:723–9.
29. Fujita Y, Nakata K, Yasui N et al. Novel mutations of cathepsin K gene in patients with pycnodysostosis and their characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:425–31.
30. Fuller K, Kirstein B, Chambers TJ. The regulation and enzymatic basis of bone resorption by human osteoclasts. *Clin Sci (Lond)*. 2007 Jan 23; [Epub ahead of print]
31. Barrett DG, Boncek VM, Catalano JG, Deaton DN, Hassell AM, Jurgensen CH, Long ST et al. P2–P3 conformationally constrained ketoamide-based inhibitors of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:3540–6.
32. Barrett DG, Catalano JG, Deaton DN, Long ST, McFadyen RB, Miller AB, Miller LR, Samano V, Tavares FX, Wells-Knecht KJ, Wright LL, Zhou HQ. Acyclic, orally bioavailable ketone-based cathepsin K inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:22–7.
33. Deaton DN, Tavares FX. Design of cathepsin K inhibitors for osteoporosis. *Curr Top Med Chem* 2005;5:1639–75.
34. Deaton DN, Kumar S. Cathepsin K inhibitors: their potential as anti-osteoporosis agents. *Progr Med Chem* 2004;2: 245–375.
35. Kim TS, Tasker AS. Non-covalent cathepsin K inhibitors for the treatment of osteoporosis. *Curr Top Med Chem* 2006;6:355–60.
36. Tavares FX, Boncek V, Deaton DN, Hassell AM, Long ST, Miller AB, Payne AA, Miller LR, Shewchuk LM, Wells-Knecht K, Willard DH Jr, Wright LL, Zhou HQ. Design of potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of cysteine protease cathepsin K. *J Med Chem* 2004;47:588–99.
37. Grabowska U, Chambers TJ, Shiroo M. Recent developments in cathepsin K inhibitor design. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2005;8:619–30.
38. Turk B. Targeting proteases: successes, failures and future prospects. *Nature Rev Drug Disc* 2006;5: 785–99.
39. Falgoutyret JP, Desmarais S, Oballa R, Black WC, Cromlish W, Khougaz K, Lamontagne S, Masse F, Riendeau D, Toulmond S, Percival MD. Lysosomotropism of basic cathepsin K inhibitors contributes to increased cellular potencies against off-target cathepsins and reduced functional selectivity. *J Med Chem* 2005;48:7535–43.
40. Papanastasiou P, Ortmann CE, Ollson M, vigneron A, Trechsel U. Effect of three month treatment with the cathepsin-K inhibitor, balicatib, on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: Evidence for uncoupling of bone resorption and bone formation. *J Bone Miner Res* 2006;21:Suppl 1:S59:1223.
41. Adami S, Supronik J, Hala T, Brown JP, Garner P, Haemmerle S, Ortmann CE, Bouisset F, Trechsel U. Effect of one year treatment with the Cathepsin-K inhibitor, balicatib, in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:Suppl 1:S24:1085.
42. Itabashi A, Kurata N, Sugita Y, Kawai Y. Balicatib, a novel cathepsin-K inhibitor, increases serum intact PTH beyond diurnal patterns following 14-daily administration in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006;21:Suppl 1:S24:1086.
43. Kumar S, Dare L, Vasko-Moser JA, James IE, Blake SM, Rickard DJ, Hwang SM, Tomaszek T, Yamashita DS, Marquis RW, Oh H, Jeong JU, Veber DF, Gowen M, Lark MW, Stroup G. A highly potent inhibitor of cathepsin K (relacatib) reduces biomarkers of bone resorption both in vitro and in an acute model of elevated bone turnover in vivo in monkeys. *Bone* 2007;40:122–31.
44. Park JH, Lim JI, Yang JS, Kwak WY, Sung SY, Kim HJ, Kim SH, Lee CH, Shim JY, Bae MH, Shin YA, Huh Y, Han TD, Chong W, Choi H, Ahn BN, Yang SO, Son MH. An orally active cathepsin K inhibitor, furan-2-carboxylic acid, 1-{1-[4-fluoro-2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-oxo-piperidin-4-ylcarbamoyl}-cyclohexyl)-amide (OST-4077), inhibits osteoclast activity in vitro and bone loss in ovariectomized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:555–62.
45. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM* 2005;98:403–13.