

骨质疏松症的相关信号通路及其药物研究进展

胡晟*, 梁杰#

三峡大学人民医院(宜昌市第一人民医院)骨科, 湖北 宜昌

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种常见的老年性骨病, 由于骨的形成和吸收之间的平衡被破坏导致损伤骨的微观结构, 最终骨脆性增加从而造成骨折风险上升和骨折率增加。骨骼的吸收与形成与骨骼代谢的动态和平衡息息相关, 可通过不同的方式来影响骨骼代谢的动态和平衡进而影响骨骼重建。在其涉及的机制中, 骨代谢和信号通路是紧密相连的, 它们都对骨质疏松症做出了重要贡献。为了进一步治疗骨质疏松症, 在本文中探究了与骨代谢有关的信号通路的研究, 重点是OPG/RANKL/RANK、Wnt/ β -catenin和组蛋白酶K信号通路, 以及相关的靶点和抗骨质疏松症药物。

关键词

骨质疏松, OPG/RANKL/RANK, Wnt/ β -Catenin, 组织蛋白酶K, 信号通路, 骨代谢, 骨质疏松症药物

Research Progress of Related Signal Pathway and Drugs in Osteoporosis

Sheng Hu*, Jie Liang#

Department of Orthopedics, People's Hospital of China Three Gorges University (Yichang First People's Hospital), Yichang Hubei

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Osteoporosis (OP) is a common bone disease of old age, due to the disruption of the balance between bone formation and resorption leading to damage to the microstructure of the bone, and ultimately an increase in bone brittleness resulting in an increased risk of fracture and an increased fracture rate. Bone resorption and formation are closely related to the dynamics and balance of

*第一作者。

#通讯作者。

bone metabolism, which can be influenced in different ways to affect bone reconstruction. Among the mechanisms involved, bone metabolism and signaling pathways are closely linked, and both of them make important contributions to osteoporosis. To further the treatment of osteoporosis, the study of signaling pathways related to bone metabolism is explored in this paper, focusing on the OPG/RANKL/RANK, Wnt/ β -catenin and histone enzyme K signaling pathways, as well as related targets and anti-osteoporosis drugs.

Keywords

Osteoporosis, OPG/RANKL/RANK, Wnt/ β -Catenin, Cathepsin K, Signal Pathway, Bone Metabolism, Osteoporosis Drugs

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

OP 是一种系统性骨骼疾病, 骨的形成和吸收之间的平衡被破坏导致损伤骨的微观结构, 最终骨质疏松性增加从而造成骨折风险上升和骨折率增加[1]。随着我国进入老龄化, 骨质疏松性骨折患病率也随之上升, 患病人数从 2006 年的 7000 万增长至现今的 9000 万[2] [3]。同时, 我国流行病学调查结果预测了 2035 年我国居民主要部位(椎体和髌部)发生骨质疏松性骨折将约为 483 万例次。因此, 治疗 OP 将是一次巨大挑战[2]。

骨的形成与吸收主要与破骨细胞(Osteoclast, OC)和成骨细胞(Osteoblast, OB)有关。OB 和 OC 在细胞外传导的基础上相互作用, 调控骨的重塑[4]。骨的重塑与骨代谢的动态和平衡息息相关, 可通过影响骨骼代谢的动态和平衡进而影响骨骼重建, 但涉及的机制具有多样化[5], 其分子机制包括了信号通路、基因的转录与调控、激素等多方面, 其中信号通路与骨代谢密切相关, 并在骨代谢的作用过程中起重要作用[6]。本文将对骨代谢的相关信号通路研究以及由此取得的相关治疗进展作一综述。

2. RANKL/RANK/OPG 通路

分泌肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)超家族与骨的形成与吸收密切相关, 在该超家族中包含有 RANKL/RANK/OPG 信号通路。核因子 κ B 受体活化因子(Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B, RANK)及其配体(RANK Ligand, RANKL)和骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)是该通路主要部分[1]。三者为一个整体, 负责调节骨骼的重建和重塑。RANKL 是一种 II 型同源三聚体膜蛋白, 由 TNF 成员 11 编码[7]。RANKL 基因在 OC 区中作用突出, 但是 RANKL 对 BMSCs 也有成骨分化的作用。并且 RANKL 执行从 OC 到 OB 的反向信号传导, 将有助于 OB 骨形成以及骨吸收和形成的耦合[8]。RANK 是一种合成的 I 型同源三聚体跨膜蛋白[7]。OB 产生的 RANKL 与 OC 表面的 RANK 结合, 募集 TNF 受体相关因子, 从而触发与 RANKL 反向信号传导来促进成骨[9]。OPG 是 TNF 受体超家族的一个成员, 它主要以竞争的方式与 RANKL 结合, 阻止 RANKL 与 RANK 结合, 在 RANK/RANKL/OPG 信号传导途径中调节 OC 的功能[10]。在通路中, RANKL 与 RANK 结合并最终导致 OC 提前成熟, OPG 则通过与 RANK 结合, 起到骨保护因子的作用, 防止骨的意外流失[11]。

RANK/RANKL/OPG 系统相关药物在治疗 OP 的作用

OPG 以与 RANKL 竞争的方式结合 RANK, 抑制 OC 分化和细胞功能, 并且调控 OPG-RANKL-RANK

信号通路中的信号分子(例如 OPG, RANKL)来调控骨吸收和骨再生, 因此该通路有利于骨质疏松症患者降低骨吸收, 防止骨质流失[2] [12]。

目前相关药物有双磷酸盐类药物(Bisphosphate Drugs, BPs), RANKL 抑制剂(如地舒单抗(Denosumab)、AS2676293)。BPs 被认为是主要的骨吸收抑制药物, 它可以降低 OC 的活性。目前使用的 BPs 药物(如唑来膦酸、阿仑膦酸)均有类似的作用[13]。实验表明唑来膦酸通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路抑制 OC 的活性, 并通过抑制由 BMSCs 产生的脂肪细胞中 RANKL 的产生来减少骨质疏松的继续发展[14] [15]。另外, 阿仑膦酸也能阻碍 OC 的作用, 进而影响骨的转化[13]。但 BPs 会增加上消化道症状的患病率, 三分之一的患者会出现流感样症状, 同时会伴随不明原因的肌肉和关节疼痛[16]。Denosumab 是一种人类单克隆抗体, 以与 RANK 竞争的方式与 OB 及其前体细胞表面的 RANKL 结合, 抑制 OC 的激活, 从而抑制骨吸收[16]。一项临床试验表明, 用 Denosumab 治疗的患者, 腰椎骨密度较前增加 21.7%, 全髌部增加 9.2% [13]。在另一项临床试验[17]中, 在停药后半年内, 骨代谢物有所增加, 但在两年后恢复到原来未用药的水平。因此, 为了预防停药后的骨质流失, 建议 BPs 作为停用患者的后续治疗, 结果是在停药后给予 ZOL, 大约 80%患者的骨密度在 3 年内有增长[18]。而 AS2676293 为一种小分子化合物, 对鼠的 OC 分化能有效的抑制, 并且通过对 RANKL 诱导的骨质疏松症模型在体内测定明确了它对 OC 有抑制作用[19]。因此, 靶向 RANKL 的小分子化合物可能是 OP 和骨转移的潜在治疗方法。

3. Wnt/ β -Catenin 信号通路

Wnt 是一种分泌的、脂类修饰的糖蛋白, 调节各种细胞过程, 包括细胞增殖、分化、凋亡、存活和迁移[6]。Wnt 通路中的一种标准路径为 Wnt/ β -catenin 信号通路, 被发现与成骨细胞增殖密切相关。骨细胞中的 Wnt 与位于骨细胞膜上的七次跨膜信号受体 Frizzled 家族、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (Lipoprotein Receptor-Related Protein 5, LRP5)受体结合, 促进细胞内 β -Catenin 的稳定。 β -Catenin 可以转位到细胞核内调节相关的特异性转录因子的表达, 从而影响成骨细胞的活动, 目前可以作为治疗骨质疏松症的潜在靶点[20]。

该通路中 Wnt 蛋白与跨膜受体蛋白相互作用以发出讯息, 与 Wnt 蛋白相对应的受体结合。各种 WNT 附着在受体上, 它们可以通过标准路径发挥作用[21]。在路径的下游存在一个包含轴蛋白(Axin), 腺瘤性结肠息肉病的基因产物(Adenomatous Polyposis Coli, APC), 酪蛋白激酶 1 (Casein Kinase 1, CK1)和糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , Gsk3 β)的破坏复合体。当 Wnt 与 Gsk3 β 结合, 会分解破坏复合体, 阻止 β -catenin 被磷酸化。T 细胞特异性转录因子/淋巴增强因子(T cell Factor/Lymphoid Enhancer Factor, TcF/LEF)转录因子与非磷酸化的 β -catenin 在细胞质结合形成核复合体, 并进入细胞核, 在细胞核中它们募集辅助激活因子并进行基因转录的诱导[22] [23]。依据这一机制, Wnt/ β -catenin 信号通路在成骨细胞分化的过程中发挥作用。

Wnt/ β -Catenin 信号在骨骼健康和疾病中的应用

Wnt 信号通路通过诱导 OB 分化、抑制破骨形成影响骨转化的合成代谢[21]。此外, 一些分泌性抑制剂(如硬化素)调控着 wnt 信号通路。该抑制剂通过与 LRP5/6 结合并使其与 Frizzled 的受体复合物解离, 进而导致 β -catenin 磷酸化并最终抑制 Wnt 信号通路, 从而阻止 OC 介导的 OB 骨形成[24]。这表明硬化素能介入骨的重塑。

与 Wnt 信号通路相关的药物有 Romosozumab、Blosozumab、AbD09097 等。Romosozumab 是一种单克隆抗体, 可结合和抑制硬化素, 它可以同时增加骨质生长和减少骨质吸收[25]。在一项随机 2 期试验中患者用 Romosozumab 治疗 1 年后骨密度显著增加, 最终的就显示, 平均增长在腰椎为 11.3%, 在全髌部

为4.1%，且骨代谢物I型前胶原N端肽有所升高，I型胶原C端肽持续下降。在这些结果的基础上，进行了一项3期试验，显示在1年后，Romosozumab组的新椎体骨折风险比安慰剂组低73% [26] [27]。但由于潜在的不良反应，Romosozumab可能不适合用于既往有心肌梗塞或其他心血管疾病的患者[28]。Blososumab是另一种抗硬化素的单克隆抗体。研究表明，持续使用Blososumab 1年的治疗，导致绝经后妇女腰椎和髌部骨密度和总骨矿物质含量显著增加[6] [29]。并且报告了停用Blososumab后骨密度的下降。但目前对Blososumab研究较少，需要支持进一步研究并评估Blososumab治疗OP的有效性和安全性。另外，AbD09097是一种高效抗硬化素抗体，它年能有效地中和硬化素的Wnt抑制活性，用于治疗OP等骨质流失疾病。它生成针对硬化素的多种特异性抗体，并确定出一种以Wnt1为刺激物的Fab（即AbD09097），它能有效中和硬化素，从而减弱硬化素抑制Wnt1的活性[30] [31]。因此AbD09097阻断硬化素的高效率作用可能有助于开发针对骨质流失特征疾病(如OP)的新药。

4. 组织蛋白酶 K (Cathepsin K, CatK) 通路

4.1. CatK 通路

组织蛋白酶 K (CatK) 是一种半胱氨酸蛋白酶，具有内切和胶原溶解活性，被认为是 OC 的主要特异性蛋白酶，在骨吸收过程中起着重要作用[32] [33]。当 CatK 被抑制时，骨基质蛋白的降解减少会增加 OC 骨吸收，但 OC 的数量维持不变，这使得 OC 到 OB 的耦合信号保持稳定，有利于骨形成[34]。另外，BPs 和 Denosumab 这类抗吸收剂虽然能抑制骨吸收，但也抑制 OC 的分化，阻断生长因子和 OB 分化因子刺激 OB 的功能，因此在用这些药物长期治疗后，骨形成受到抑制。而 CatK 抑制仅抑制生长因子，但维持 OB 分化因子，从而使骨形成发生[33]。这些发现将 CatK 与骨转换异常相关的 OP 联系起来。

4.2. CatK 抑制剂与骨的联系以及相关药物

CatK 在骨重塑过程中主要调节 OC 的活动，CatK 被抑制时，OC 的吸收加剧，从而促进骨的成形。

目前发现还在继续研究的与该抑制剂相关的药物有 Odanacatib、Balicatib 等。Odanacatib 是一种可逆的、具有调控性 CatK 抑制剂。Odanacatib 在临床前研究中显示出骨形成的保守作用，即持续性的再吸收减少而骨形成不减少[35]。实验表明，Odanacatib 作用是能导致 OB 募集增加，并可以增加骨小梁内层细胞的数量，从而促进成骨[36]。另外，在一项实验中服用 Odanacatib 的患者，腰椎和总髌部骨密度分别增加了 5.5% 和 3.2%。骨吸收的生化标记物显著减少。在不良事件中，Odanacatib 组有 5 名患者出现非典型股骨干骨折，具体原因不详，需要收集更多后续数据[37] [38]。而 Balicatib 是另一种 CatK 的抑制剂。实验表明卵巢切除引起的骨量改变可以通过 Balicatib 治疗得到部分预防[39]。Balicatib 在临床药理中的发现与 Odanacatib 的结论十分类似，同时也证明了对骨吸收具有可逆性的抑制作用[35]。两个单独的报告表明，在参加 Balicatib 治疗的疗效和安全性评估试验的少数患者中，出现了硬斑病样皮肤病变。这些不利影响导致其发展的中断[40]。

5. 结语

骨骼的重建具有动态和平衡的吸收与形成，了解骨骼生物学与相关信号通路以及明确各类信号通路的原理及其相关药物所具有的疗效和不良反应将有助于我们确定 OP 新的治疗靶点和治疗方式。目前药物治疗的大部分是 RANKL/RANK/OPG 通路相关药物，但开发速度已经大幅放缓。在 Wnt 途径中 Wnt 信号通路较复杂，细胞外和细胞内都有更多的靶点可供修饰。各项对于 Wnt 途径的研究为开发新药奠定了坚实的基础。而 CatK 抑制剂具有明显的优点，即只抑制细胞的吸收活性，而不影响细胞本身的数量，这能够使骨的形成能更好的延续。但由于目前 CatK 抑制与骨形成的机制涉及多种分子之间的交叉调控，

这些极为复杂。因此需要充分理解 CatK 抑制剂的相关本质才能进一步研究发展。

尽管近年来取得了重大进展, 但 OP 及其相关骨折的预防和治疗仍未得到满足。深入了解 OP 发病机制的分子结构及其微观调控, 有助于开发新药, 以此展望未来的新型治疗方法。

参考文献

- [1] 屈泽超, 王栋, 冯铭哲, 等. 破骨细胞分化信号传导及相关天然化合物的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(2): 282-287+296.
- [2] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松性骨折诊疗指南(2022 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(22): 1473-1491.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [4] Chang, X., Xu, S. and Zhang, H. (2022) Regulation of Bone Health through Physical Exercise: Mechanisms and Types. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 1029475. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1029475>
- [5] 《中国骨质疏松杂志》社, 《中国骨质疏松杂志》骨代谢专家组. 骨质疏松分子生物学研究专家共识[J/OL]. 中国骨质疏松杂志. <https://link.cnki.net/urlid/11.3701.r.20231201.1403.002>, 2023-12-01.
- [6] Li, S.S., He, S.H., Xie, P.Y., et al. (2021) Recent Progresses in the Treatment of Osteoporosis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article No. 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.717065>
- [7] Galeone, A., Grano, M. and Brunetti, G. (2023) Tumor Necrosis Factor Family Members and Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: State of the Art and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 4606. <https://doi.org/10.3390/ijms24054606>
- [8] Udagawa, N., Koide, M., Nakamura, M., et al. (2021) Osteoclast Differentiation by RANKL and OPG Signaling Pathways. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **39**, 19-26. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6>
- [9] Takegahara, N., Kim, H. and Choi, Y. (2022) RANKL Biology. *Bone*, **159**, Article ID: 116353. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116353>
- [10] Cannata-Andia, J.B., Carrillo-Lopez, N., Messina, O.D., et al. (2021) Pathophysiology of Vascular Calcification and Bone Loss: Linked Disorders of Ageing? *Nutrients*, **13**, Article No. 3835. <https://doi.org/10.3390/nu13113835>
- [11] Zhang, L., Zeng, F., Jiang, M., et al. (2022) Roles of Osteoprotegerin in Endocrine and Metabolic Disorders through Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand/Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Signaling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 1005681. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1005681>
- [12] 赵常红, 李世昌, 李沛鸿, 等. 调节破骨细胞功能的相关信号分子的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(9): 1361-1365.
- [13] 陈浩然, 于冬冬, 齐鹏坤, 等. 基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路治疗绝经后骨质疏松症中西医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(7): 179-183.
- [14] 金健, 金大地. 利塞膦酸钠抑制大鼠骨髓内脂肪细胞分化及脂肪细胞核因子 κ B 受体活化因子配体蛋白的表达[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(8): 987-992.
- [15] 钟亚春, 陆璇, 徐立. 利塞膦酸钠和阿仑膦酸钠治疗对股骨粗隆下侧皮质骨密度变化的影响对比研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(6): 842-846.
- [16] Compston, J.E., McClung, M.R. and Leslie, W.D. (2019) Osteoporosis. *The Lancet*, **393**, 364-376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- [17] Anastasilakis, A.D., Makras, P., Yavropoulou, M.P., et al. (2021) Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 152. <https://doi.org/10.3390/jcm10010152>
- [18] Anastasilakis, A.D., Papapoulos, S.E., Polyzos, S.A., et al. (2019) Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, **34**, 2220-2228. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3853>
- [19] Nakai, Y., Okamoto, K., Terashima, A., et al. (2019) Efficacy of an Orally Active Small-Molecule Inhibitor of RANKL in Bone Metastasis. *Bone Research*, **7**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0036-5>
- [20] Liang, B., Burley, G., Lin, S., et al. (2022) Osteoporosis Pathogenesis and Treatment: Existing and Emerging Avenues. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **27**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00371-3>
- [21] 陈桐莹. 基于 Wnt/ β -Catenin 信号通路研究肉苁蓉苷 A 调控成骨细胞自噬的机制[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

- [22] 郭一览, 孙朋. Wnt/ β -Catenin 信号通路在运动调控骨形成中的机制[J]. 生命科学, 2022, 34(12): 1519-1529.
- [23] 丁小芬, 周友龙, 田明月, 等. Wnt/ β -Catenin 信号通路与膝关节骨性关节炎软骨代谢[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(23): 5917-5921.
- [24] 万冰莹, 陈岱. 慢性肾脏病矿物质及骨代谢紊乱的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(8): 68-75.
- [25] 褚赞波, 邹荣鑫, 黄海燕, 等. 破骨细胞功能调控与骨吸收抑制剂[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(5): 509-514.
- [26] 陈文文, 孙雯雯, 尹玲, 等. 新型骨硬化蛋白抑制剂 Romosozumab 在骨质疏松症治疗中的应用: 从临床试验到临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(1): 115-118.
- [27] Mcclung, M.R., Grauer, A., Boonen, S., *et al.* (2014) Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 412-420. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305224>
- [28] Fixen, C. and Tunoa, J. (2021) Romosozumab: A Review of Efficacy, Safety, and Cardiovascular Risk. *Current Osteoporosis Reports*, **19**, 15-22. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00652-w>
- [29] Recknor, C.P., Recker, R.R., Benson, C.T., *et al.* (2015) The Effect of Discontinuing Treatment with Blosozumab: Follow-Up Results of a Phase 2 Randomized Clinical Trial in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *Journal of Bone and Mineral Research*, **30**, 1717-1725. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2489>
- [30] Van Dinther, M., Zhang, J., Weidauer, S.E., *et al.* (2013) Anti-Sclerostin Antibody Inhibits Internalization of Sclerostin and Sclerostin-Mediated Antagonism of Wnt/LRP6 Signaling. *PLOS ONE*, **8**, E62295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062295>
- [31] Boschert, V., Van Dinther, M., Weidauer, S., *et al.* (2013) Mutational Analysis of Sclerostin Shows Importance of the Flexible Loop and the Cystine-Knot for Wnt-Signaling Inhibition. *PLOS ONE*, **8**, E81710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081710>
- [32] Mijanovic, O., Jakovleva, A., Brankovic, A., *et al.* (2022) Cathepsin K in Pathological Conditions and New Therapeutic and Diagnostic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 13762. <https://doi.org/10.3390/ijms232213762>
- [33] Mukherjee, K. and Chattopadhyay, N. (2016) Pharmacological Inhibition of Cathepsin K: A Promising Novel Approach for Postmenopausal Osteoporosis Therapy. *Biochemical Pharmacology*, **117**, 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.04.010>
- [34] Lotinun, S., Kiviranta, R., Matsubara, T., *et al.* (2013) Osteoclast-Specific Cathepsin K Deletion Stimulates SIP-Dependent Bone Formation. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 666-681. <https://doi.org/10.1172/JCI64840>
- [35] Stone, J.A., Mccrea, J.B., Witter, R., *et al.* (2019) Clinical and Translational Pharmacology of the Cathepsin K Inhibitor Odanacatib Studied for Osteoporosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **85**, 1072-1083. <https://doi.org/10.1111/bcp.13869>
- [36] Jensen, P.R., Andersen, T.L., Pennypacker, B.L., *et al.* (2014) The Bone Resorption Inhibitors Odanacatib and Alendronate Affect Post-Osteoclastic Events Differently in Ovariectomized Rabbits. *Calcified Tissue International*, **94**, 212-222. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9800-0>
- [37] Bone, H.G., Mcclung, M.R., Roux, C., *et al.* (2010) Odanacatib, a Cathepsin-K Inhibitor for Osteoporosis: A Two-Year Study in Postmenopausal Women with Low Bone Density. *Journal of Bone and Mineral Research*, **25**, 937-947. <https://doi.org/10.1359/jbmr.091035>
- [38] Chapurlat, R.D. (2015) Odanacatib: A Review of Its Potential in the Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **7**, 103-109. <https://doi.org/10.1177/1759720X15580903>
- [39] Jerome, C., Missbach, M. and Gamse, R. (2012) Balicatib, a Cathepsin K Inhibitor, Stimulates Periosteal Bone Formation in Monkeys. *Osteoporosis International*, **23**, 339-349. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1593-2>
- [40] Runger, T.M., Adami, S., Benhamou, C.L., *et al.* (2012) Morphea-Like Skin Reactions in Patients Treated with the Cathepsin K Inhibitor Balicatib. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **66**, E89-E96. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.033>