

Publication lay summary

Messner Z, **Carro Vázquez D**, Haschka J, Grillari J, Resch H, Muschitz C, Pietschmann P, Zwerina J, Hackl M, Kocijan R. Circulating miRNAs Respond to Denosumab Treatment After 2 Years in Postmenopausal Women With Osteoporosis-the MiDeTe study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Apr 13;108(5):1154-1165. doi: [10.1210/clinem/dgac667](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac667).

English

Osteoporosis, a condition characterized by weakened bones, is a significant concern for postmenopausal women. Denosumab (DMAB) therapy has emerged as a promising treatment, but monitoring its effectiveness over time can be challenging. In this study, researchers explored the potential of tiny molecules called microRNAs (miRNAs) as biomarkers for tracking treatment response in women undergoing DMAB therapy. Over a period of two years, 21 postmenopausal women receiving DMAB treatment were closely monitored. Using advanced techniques like next-generation sequencing (NGS) and reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), researchers analyzed changes in miRNAs circulating in the blood at different time points during treatment. They also assessed molecules related to the regular renewing of bone (bone turnover markers, BTMs) and bone mineral density (BMD) to correlate with miRNA changes.

The results were promising: after two years of DMAB therapy, significant improvements were observed in BMD at the hip and lumbar spine, along with reductions in BTMs. Analysis of miRNA profiles revealed seven specific miRNAs that changed significantly over the treatment period. Notably, four of these miRNAs were primarily produced in blood cells, particularly monocytes, suggesting a potential influence of DMAB on young circulating cells that eventually become bone osteoclast cells.

Furthermore, correlation analysis demonstrated a link between changes in miRNA levels and improvements in BMD and BTMs. Among the identified miRNAs, miR-454-3p, miR-26b-5p, and miR-584-5p stood out as top candidates for monitoring DMAB treatment response due to their strong association with bone health outcomes.

In conclusion, this study highlights the potential of circulating miRNAs as valuable biomarkers for monitoring the effectiveness of DMAB therapy in postmenopausal women with osteoporosis. These findings could pave the way for personalized treatment approaches and better management of osteoporosis in clinical settings.

Français

L'ostéoporose, qui se caractérise par un affaiblissement des os, est un problème important pour les femmes ménopausées. Le traitement par le dénosumab (DMAB) s'est révélé prometteur, mais le suivi de son efficacité dans le temps peut s'avérer difficile. Dans cette étude, les chercheurs ont exploré le potentiel de minuscules molécules appelées microARN (miARN) en tant que biomarqueurs pour suivre la réponse au traitement chez les femmes qui suivent un traitement au DMAB.



Sur une période de deux ans, 21 femmes ménopausées recevant un traitement au DMAB ont été suivies de près. À l'aide de techniques avancées telles que le séquençage de nouvelle génération (NGS) et la transcription inverse de la réaction en chaîne de la polymérase quantitative (RT-qPCR), les chercheurs ont analysé les changements dans les miARN circulant dans le sang à différents moments du traitement. Ils ont également évalué les molécules liées au renouvellement régulier des os (marqueurs de renouvellement osseux, BTM) et la densité minérale osseuse (DMO) afin d'établir une corrélation avec les changements des miARN.

Les résultats sont prometteurs : après deux ans de traitement au DMAB, des améliorations significatives ont été observées au niveau de la DMO de la hanche et de la colonne lombaire, ainsi que des réductions des BTM. L'analyse des profils des miARN a révélé sept miARN spécifiques qui ont changé de manière significative au cours de la période de traitement. Notamment, quatre de ces miARN étaient principalement produits dans les cellules sanguines, en particulier les monocytes, ce qui suggère une influence potentielle du DMAB sur les jeunes cellules circulantes qui finissent par devenir des cellules ostéoclastiques osseuses.

En outre, l'analyse des corrélations a démontré un lien entre les changements dans les niveaux de miARN et les améliorations de la DMO et des BTM. Parmi les miARN identifiés, miR-454-3p, miR-26b-5p et miR-584-5p se sont révélés être les meilleurs candidats pour le suivi de la réponse au traitement par DMAB en raison de leur forte association avec les résultats en matière de santé osseuse.

En conclusion, cette étude met en évidence le potentiel des miARN circulants en tant que biomarqueurs précieux pour surveiller l'efficacité du traitement au DMAB chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose. Ces résultats pourraient ouvrir la voie à des approches thérapeutiques personnalisées et à une meilleure gestion de l'ostéoporose en milieu clinique.

Deutsch

Osteoporose, eine Erkrankung, die durch geschwächte Knochen gekennzeichnet ist, stellt für Frauen nach den Wechseljahren ein großes Problem dar. Die Therapie mit Denosumab (DMAB) hat sich als vielversprechende Behandlung erwiesen, aber die Überwachung ihrer Wirksamkeit über einen längeren Zeitraum kann schwierig sein. In dieser Studie untersuchten die Forscher das Potenzial winziger Moleküle, so genannter microRNAs (miRNAs), als Biomarker für die Verfolgung des Behandlungserfolgs bei Frauen, die sich einer DMAB-Therapie unterziehen.

Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden 21 postmenopausale Frauen, die mit DMAB behandelt wurden, genau beobachtet. Mithilfe fortschrittlicher Techniken wie der Sequenzierung der nächsten Generation (NGS) und der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion in umgekehrter Transkription (RT-qPCR) analysierten die Forscher Veränderungen bei den im Blut zirkulierenden miRNAs zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung. Sie untersuchten auch Moleküle, die mit der regelmäßigen Erneuerung des Knochens zusammenhängen (Knochenumsatzmarker, BTM), sowie die Knochenmineraldichte (BMD), um eine Korrelation mit den miRNA-Veränderungen herzustellen.

Die Ergebnisse waren vielversprechend: Nach zwei Jahren DMAB-Therapie wurden signifikante Verbesserungen der BMD an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule sowie eine Verringerung der BTMs beobachtet. Die Analyse der miRNA-Profile ergab sieben spezifische miRNAs, die sich während des Behandlungszeitraums signifikant veränderten. Bemerkenswert ist, dass vier dieser miRNAs hauptsächlich in Blutzellen, insbesondere Monozyten, gebildet wurden, was auf einen möglichen Einfluss von DMAB auf junge zirkulierende Zellen hindeutet, die schließlich zu Knochen-Osteoklastenzellen werden.

Darüber hinaus zeigte eine Korrelationsanalyse einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der miRNA-Spiegel und Verbesserungen bei BMD und BTM. Unter den identifizierten miRNAs stachen miR-454-3p, miR-26b-5p und miR-584-5p als Top-Kandidaten für die Überwachung des Ansprechens auf die DMAB-Behandlung hervor, da sie stark mit den Ergebnissen der Knochengesundheit in Verbindung stehen.



Zusammenfassend zeigt diese Studie das Potenzial zirkulierender miRNAs als wertvolle Biomarker für die Überwachung der Wirksamkeit der DMAB-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose. Diese Ergebnisse könnten den Weg für personalisierte Behandlungsansätze und ein besseres Osteoporose-Management im klinischen Umfeld ebnen.

Español

La osteoporosis, una enfermedad caracterizada por el debilitamiento de los huesos, es un problema importante para las mujeres posmenopáusicas. La terapia con denosumab (DMAB) se ha revelado como un tratamiento prometedor, pero controlar su eficacia a lo largo del tiempo puede resultar complicado. En este estudio, los investigadores exploraron el potencial de unas moléculas diminutas llamadas microARN (miARN) como biomarcadores para el seguimiento de la respuesta al tratamiento en mujeres sometidas a terapia con DMAB.

Durante un periodo de dos años, se siguió de cerca a 21 mujeres posmenopáusicas que recibían tratamiento con DMAB. Mediante técnicas avanzadas como la secuenciación de nueva generación (NGS) y la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (RT-qPCR), los investigadores analizaron los cambios en los miARN circulantes en la sangre en distintos momentos durante el tratamiento. También evaluaron las moléculas relacionadas con la renovación regular del hueso (marcadores de recambio óseo, BTM) y la densidad mineral ósea (DMO) para correlacionarlas con los cambios en los miARN.

Los resultados fueron prometedores: tras dos años de tratamiento con DMAB, se observaron mejoras significativas de la DMO en la cadera y la columna lumbar, junto con reducciones de los BTM. El análisis de los perfiles de miARN reveló siete miARN específicos que cambiaron significativamente durante el periodo de tratamiento. En particular, cuatro de estos miARN se produjeron principalmente en células sanguíneas, especialmente monocitos, lo que sugiere una posible influencia del DMAB en las células circulantes jóvenes que con el tiempo se convertirán en células osteoclasticas óseas.

Además, el análisis de correlación demostró un vínculo entre los cambios en los niveles de miARN y las mejoras en la DMO y los BTM. Entre los miARN identificados, miR-454-3p, miR-26b-5p y miR-584-5p destacaron como principales candidatos para monitorizar la respuesta al tratamiento con DMAB debido a su fuerte asociación con los resultados de salud ósea.

En conclusión, este estudio destaca el potencial de los miARN circulantes como biomarcadores valiosos para monitorizar la eficacia del tratamiento con DMAB en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Estos hallazgos podrían allanar el camino para enfoques de tratamiento personalizados y una mejor gestión de la osteoporosis en entornos clínicos.

Italiano

L'osteoporosi, una condizione caratterizzata dall'indebolimento delle ossa, è una preoccupazione importante per le donne in postmenopausa. La terapia con denosumab (DMAB) è emersa come un trattamento promettente, ma il monitoraggio della sua efficacia nel tempo può essere impegnativo. In questo studio, i ricercatori hanno esplorato il potenziale di piccole molecole chiamate microRNA (miRNA) come biomarcatori per tracciare la risposta al trattamento nelle donne sottoposte a terapia DMAB.

Per un periodo di due anni, 21 donne in postmenopausa in trattamento con DMAB sono state monitorate attentamente. Utilizzando tecniche avanzate come il sequenziamento di nuova generazione (NGS) e la reazione a catena della polimerasi quantitativa a trascrizione inversa (RT-qPCR), i ricercatori hanno analizzato le variazioni dei miRNA circolanti nel sangue in diversi momenti del trattamento. Hanno anche valutato le molecole legate al regolare rinnovamento dell'osso (marcatori del turnover osseo, BTM) e la densità minerale ossea (BMD) per correlarle ai cambiamenti dei miRNA.



I risultati sono stati promettenti: dopo due anni di terapia con DMAB, sono stati osservati miglioramenti significativi nella BMD dell'anca e della colonna vertebrale lombare, oltre a riduzioni dei BTM. L'analisi dei profili dei miRNA ha rivelato sette miRNA specifici che sono cambiati significativamente durante il periodo di trattamento. In particolare, quattro di questi miRNA sono stati prodotti principalmente nelle cellule del sangue, in particolare nei monociti, suggerendo una potenziale influenza del DMAB sulle giovani cellule circolanti che finiscono per diventare cellule osteoclaste ossee.

Inoltre, l'analisi di correlazione ha dimostrato un legame tra le variazioni dei livelli di miRNA e i miglioramenti della BMD e dei BTM. Tra i miRNA identificati, miR-454-3p, miR-26b-5p e miR-584-5p si sono distinti come candidati principali per il monitoraggio della risposta al trattamento con DMAB, grazie alla loro forte associazione con i risultati della salute ossea.

In conclusione, questo studio evidenzia il potenziale dei miRNA circolanti come preziosi biomarcatori per il monitoraggio dell'efficacia della terapia DMAB nelle donne in postmenopausa con osteoporosi. Questi risultati potrebbero aprire la strada ad approcci terapeutici personalizzati e a una migliore gestione dell'osteoporosi in ambito clinico.

Polski

Osteoporoza, stan charakteryzujący się osłabieniem kości, jest poważnym problemem dla kobiet po menopauzie. Terapia denosumabem (DMAB) stała się obiecującym sposobem leczenia, ale monitorowanie jej skuteczności w czasie może stanowić wyzwanie. W tym badaniu naukowcy zbadali potencjał maleńkich cząsteczek zwanych mikroRNA (miRNA) jako biomarkerów do śledzenia odpowiedzi na leczenie u kobiet poddawanych terapii DMAB.

Przez okres dwóch lat 21 kobiet po menopauzie otrzymujących leczenie DMAB było ściśle monitorowanych. Korzystając z zaawansowanych technik, takich jak sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) i ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-qPCR), naukowcy przeanalizowali zmiany w miRNA krążących we krwi w różnych punktach czasowych podczas leczenia. Ocenili również cząsteczki związane z regularną odnową kości (markery obrotu kostnego, BTM) i gęstość mineralną kości (BMD), aby skorelować je ze zmianami miRNA.

Wyniki były obiecujące: po dwóch latach terapii DMAB zaobserwowano znaczną poprawę BMD w biodrze i kręgosłupie lędźwiowym, wraz z redukcją BTM. Analiza profili miRNA ujawniła siedem specyficznych miRNA, które zmieniły się znacząco w okresie leczenia. Warto zauważyć, że cztery z tych miRNA były produkowane głównie w komórkach krwi, zwłaszcza monocytach, co sugeruje potencjalny wpływ DMAB na młode komórki krążące, które ostatecznie stają się komórkami osteoklastów kości.

Co więcej, analiza korelacji wykazała związek między zmianami poziomów miRNA a poprawą BMD i BTM. Wśród zidentyfikowanych miRNA, miR-454-3p, miR-26b-5p i miR-584-5p wyróżniały się jako najlepsi kandydaci do monitorowania odpowiedzi na leczenie DMAB ze względu na ich silny związek z wynikami zdrowotnymi kości.

Podsumowując, niniejsze badanie podkreśla potencjał krążących miRNA jako cennych biomarkerów do monitorowania skuteczności terapii DMAB u kobiet po menopauzie z osteoporozą. Odkrycia te mogą uutorować drogę do spersonalizowanych metod leczenia i lepszego zarządzania osteoporozą w warunkach klinicznych.

