



DERLEME/REVIEW

Sklerostin ve Wnt Sinyal Yolu Arasındaki İlişki

The Interrelationship Between Sclerostin and the Wnt Signaling Pathway

Rabia Şemsi¹, Aylin Sepici Dinçel¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Sclerostin is a glycoprotein that is crucial in bone metabolism and skeletal disorders. It is produced from the SOST gene, which is highly conserved among vertebrates. Osteocytes, bone cells that produce sclerostin, use this protein to antagonize osteoblasts' canonical Wnt signaling pathway. This pathway is essential for bone formation as it promotes osteoblast proliferation, differentiation, and survival. However, when sclerostin inhibits this pathway, it reduces the +production of new bone tissue. Studies on animals have shown that mechanical loading can decrease sclerostin synthesis in osteocytes by reducing SOST gene expression. This means that when bones are subjected to mechanical stress, such as through exercise or weightlifting, the expression of the SOST gene decreases, leading to a reduction in sclerostin production. This reduction, in turn, increases Wnt signaling and bone formation. Conversely, when mechanical loading is eliminated, such as during prolonged periods of inactivity, sclerostin synthesis increases, leading to a decrease in bone formation. Sclerostin's inhibition of bone formation has been linked to several diseases with high bone mass. For example, sclerostin deficiency leads to sclerosteosis, a rare genetic disorder characterized by increased bone density and thickness. Similarly, another rare genetic disorder known as van Buchem disease is caused by a mutation in the SOST gene, which reduces sclerostin production and increases bone density. This review discusses the basics of Wnt signaling and its role in bone metabolism and skeletal disorders. It also evaluates the clinical significance and future implications of Wnt signaling in osteoporosis and osteoarthritis, two common conditions that affect bone health. Understanding the complex mechanisms of sclerostin and Wnt signaling is crucial for developing new treatments for bone-related diseases and improving bone health.

Keywords: Bone, bone formation, Wnt signaling, sclerostin

ÖZET

Sklerostin, kemik metabolizmasında ve iskelet bozukluklarında önemli rol oynayan bir glikoproteindir. Omurgalılar arasında yüksek oranda korunmuş olan SOST geninden üretilir. Sklerostin üreten kemik hücreleri olan osteositler, bu proteini osteoblastlardaki kanonik Wnt sinyal yolunu antagonize etmek için kullanır. Bu yol, osteoblastların çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını desteklediği için kemik oluşumu için gereklidir. Bununla birlikte, sklerostin bu yolu inhibe ettiğinde, yeni kemik dokusu üretimini azaltır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, mekanik yüklemenin SOST gen ekspresyonunu azaltarak osteositlerde sklerostin sentezini azaltabileceğini göstermiştir. Bu, kemikler egzersiz veya ağırlık kaldırma gibi mekanik strese maruz kaldığında, SOST geninin ifadesinin azaldığı ve sklerostin üretiminde bir azalmaya yol açtığı anlamına gelir. Bu azalma da Wnt sinyalinin ve kemik oluşumunun artmasını sağlar. Tersine, uzun süreli hareketsizlik dönemlerinde olduğu gibi mekanik yük ortadan kalktığında, sklerostin sentezi artarak kemik oluşumunda azalmaya yol açar. Sklerostinin kemik oluşumunu engellemesi, yüksek kemik kütlelerine sahip çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin sklerostin eksikliği, kemik yoğunluğunun ve kalınlığının artmasıyla karakterize nadir bir genetik bozukluk olan sklerosteozaya yol açar. Benzer şekilde, van Buchem hastalığı olarak bilinen başka bir nadir genetik bozukluk, SOST genindeki bir mutasyondan kaynaklanır ve bu da sklerostin üretiminde bir azalmaya ve kemik yoğunluğunun artmasına neden olur. Bu derleme, Wnt sinyalizasyonunun temellerini, kemik metabolizması ve iskelet bozukluklarındaki rolünü tartışmaktadır. Ayrıca kemik sağlığını etkileyen iki yaygın durum olan osteoporoz ve osteoartritte Wnt sinyalinin klinik önemini ve gelecekteki etkilerini de değerlendirmektedir. Genel olarak, sklerostin ve Wnt sinyalizasyonunun karmaşık mekanizmalarını anlamak, kemikle ilgili hastalıklar için yeni tedaviler geliştirmek ve kemik sağlığını iyileştirmek için çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kemik, kemik oluşumu, Wnt sinyali, sklerostin



Giriş

Kemik metabolizması, kemiğin yeniden şekillenme süreciyle ilgili dolaşımdaki bir dizi biyolojik belirtecin ölçülmesiyle belirlenebilen dinamik bir süreçtir. Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu'nun (IFCC) ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı'nın (IOF) ortak Kemik Metabolizması Komitesi (C-BM), tip I kollajen propeptitten (s-PINP) oluşan bir yapım belirtecini; serum prokollajeni ve bir serum yıkım belirteci olan tip I kollajen (sCTX) C-terminal çapraz bağlı telopeptiti araştırma çalışmalarında standartlaştırılmış analizlerle ölçülecek referans belirteçler olarak önermektedir¹. Bu belirteçler, klinik uygulamada osteoporoz tedavisinin etkinliğini ve tedaviye uyumu izlemek için ve hastaları sekonder osteoporoz açısından değerlendirirken bir teşhis aracı olarak kullanılır. Ayrıca tedavi seçimi ve antirezorptif tedavilerin kesilmesi sırasında etkinin değerlendirilmesi için destekleyicilerdir.

Son yıllarda kemik döngüsünü yansıtan yeni biyokimyasal belirteçler, kemik metabolizması hakkında ek ve değerli bilgiler sağlamaktadır. Dolaşımdaki sklerostin düzeylerinin ölçümü potansiyel hedeflerin belirlenmesine yol açmıştır. Sklerostin ilk olarak iki nadir hastalığın, sklerosteoz² ve van Buchem hastalığının³ patogenezinde tanımlanmıştır.

Sklerostin, osteositlerde ve eklem kondrositlerinde eksprese edilen bir SOST gen ürünüdür⁴. LRP 5/6 kompleksine bağlandığında, Wnt ligandının bağlanmasını önler ve böylece Wnt sinyalini inhibe ederek osteoblastik kemik oluşumunun inhibisyonuna neden olur⁵.

Çok sayıda araştırma makalesinde, sklerostinin birçok iskelet bozukluğunun patogenezindeki rolü tartışılmaktadır. Anti-sklerostin antikorumları yakın zamanda osteoporozun tedavisi için onaylanmıştır^{6,7} ve anti-sklerostin antikorumlarının osteoporoz dışındaki iskelet hastalıkları ve kanser tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için çeşitli klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

Bu derlemede, sklerostin ve Wnt sinyal yolunun kemik metabolizmasındaki rolü ele alınmıştır.

Sklerostin

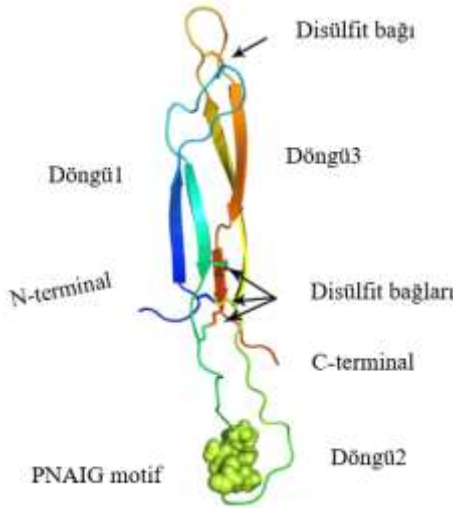
Sklerostin, SOST geni tarafından kodlanan, 24 kDa ve 213 amino asit uzunluğunda, ilk 23 amino asiti sinyal peptidi olan bir glikoproteindir⁸. Sinyal peptidinin bölünmesinden sonra sklerostinin dolaşımdaki formu 22 kDa'dır. 17q12-q21 bölgesinde 17. kromozom üzerinde yer alır⁹. Sklerostin, kemik morfojenetik protein (BMP) antagonist ailesine aittir ve kemik oluşumunun anti-anabolik süreçlerinde yer alır⁸. SOST geninde, kemik dokusu hücrelerindeki transkripsiyondan sorumlu çeşitli düzenleyici elementler vardır¹⁰. Sklerostin yapısının nükleer manyetik rezonans analizi, üçüncül yapının üç halkadan, üç disülfid bağına sahip bir sistein düğüm motifinden ve N- ve C-terminal aralayıcı kollarından oluştuğunu göstermektedir¹¹. Döngü 1 ve 3, üstte bir disülfid bağıyla bağlanan iki anti-paralel tabaka içerir. Döngü 1 ve 3 kararlı yapılar oluştururken döngü 2, ligand etkileşimleri üzerine farklı kararlı konformasyonları benimseyerek daha esnektir (Şekil 1). Sklerostinin sistein düğümü ailesinden proteinlerle yapı bazlı dizi hizalaması, proteinin çekirdeğine gömülü, yapısını stabilize eden, yüksek oranda korunmuş bir sistein düğümü motifini ortaya çıkarır. Diğer sistein düğüm proteinlerinin çoğu fonksiyonel homo- veya heterodimerler oluşturur. Bildiğimiz kadarıyla sklerostinin dimerizasyonu veya trimerizasyonunun olası olduğunu öne süren tek bir deneysel çalışma mevcuttur¹²; ancak bu bulguların gelecekteki çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca sklerostinin moleküler yapısının aksine, sistein düğümü ailesinden önceden tanımlanan yapısal homologların hiçbiri uzun, esnek N- ve C-terminal kollarına sahip değildir.

Sklerostin ilk olarak yetişkin insan osteositlerinde Winkler ve ark.'nın çalışması ile tespit edilmiştir¹⁰. Araştırmalar bu proteinin hipertrofik kondrositlerde de varlığını göstermiştir. Sklerostin güçlü bir osteoblastogenez inhibitörüdür. Kemik oluşumunun özgül negatif düzenleyicisidir. Kemiğin yeniden yapılanması süreçleri arasındaki dengenin korunmasında önemli bir rol oynar. Bu proteinin ekspresyonu diğerlerinin yanı sıra kemik, kıkırdak, böbrek, karaciğer, pankreas ve kalpte meydana gelir, ancak esas olarak kemik dokusunda olgun osteositler ve sementositler tarafından üretilir ve plazmada tespit edilebilir¹².

Genetiği değiştirilmiş farelerde yapılan çalışmalar, kemirgen genomunda SOST geninin silinmesinin, kalıtsal sklerostin eksikliği olan insanların bir özelliği olan yüksek kemik kütlesiyle sonuçlandığını göstermiştir¹². Kemik oluşumunu engellemek için sklerostin salınır. Üretimi esas olarak kemik dokusu üzerindeki mekanik

yükler ve kemik metabolizmasını etkileyen hormonlar (kalsitonin, paratiroid hormon (PTH), glukokortikoidler) tarafından düzenlenir. Kalsitonin, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve osteositler tarafından sklerostin ekspresyonunu yukarı yönde düzenler. Glukokortikoidler de *in vivo* ve *in vitro* olarak sklerostin ekspresyonunu artırır ancak tedavi protokollerine bağlı olarak sonuçlar arasında fark vardır^{13,14}. Ayrıca çalışmalar, PTH tedavisine yanıt olarak insanlarda serum sklerostin konsantrasyonunun ve kemirgen kemik dokusundaki ekspresyonun azaldığını göstermiştir. Sklerostin parakrin etki göstermesine rağmen, kısmen osteositler tarafından düzenlenen kemik hücresi aktivitelerindeki değişiklikler, sklerostinin dolaşımında bulunan konsantrasyonlarına yansiyabilir¹⁴.

Mekanik uyarılar osteositler tarafından sitoplazmik boşluktaki değişiklikler olarak algılanır ve sklerostin ekspresyonunun engellenmesine ve kemik doku onarım ve oluşum süreçlerinin başlatılmasına yol açar¹⁴. Osteojenik köküllere eklenen eksojen sklerostin, fare ve insan osteoblastik hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını engeller. Üstelik apoptozlarını uyararak yaşam sürelerini kısaltır. Sklerostin, osteoblastların uyarılmasını ve kemik oluşumu süreçlerini engellediğinden, kemik dokusunu kaplayan hücreleri hareketsiz bırakır¹⁵. Yapılan çalışmalar başka bir hücre dışı matris proteini olan periostinin sklerostinin inhibisyonunu etkilediğini göstermiştir. Kemik metabolizmasında düzenleyici olarak sklerostin aktivitesi, modülatörü periostin olan Wnt/ β -katenin sinyal yoluna bağlıdır¹⁶. Protein doğrudan sklerostin ile tepkimeye girer ve bu sinyal yolu üzerindeki antagonist etkisini inhibe eder. Sonuç olarak periostin kemik oluşum sürecini destekler. Bonnet ve ark.^{16,17} periostin varlığının sklerostin ekspresyonunu inhibe ettiğini ve dolayısıyla osteoblast düzeyini arttırdığını göstermiştir. Bu iki proteinin karşılıklı etkileşimi, biyomekanik yüklerle yanıt olarak kemik dokusunun oluşum sürecini etkiler.



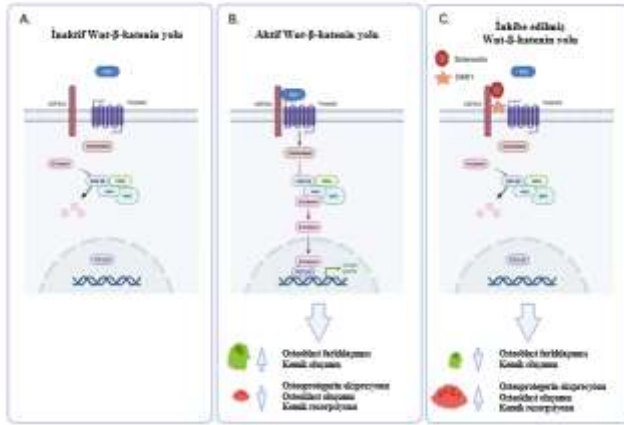
Şekil 1. Sklerostinin moleküler tasarımı¹¹.

Sklerostin ve WNT yolağı

Wnt sinyali organ gelişimi, rejenerasyonu ve dokuların homeostazisinde önemli bir role sahiptir. Hücre göçü, çoğalması, farklılaşması, apoptoz ve morfogenez dahil olmak üzere çeşitli hücre fonksiyonları düzenler. Wnt sinyal yolunun kemik homeostazisi, kemiğin yeniden yapılanması, embriyonik iskelet gelişimi ve doğum sonrası kemik oluşumu üzerindeki etkisi bilinmektedir^{18,19}. Günümüzde Wnt/ β -katenin yolunun ve inhibitörlerinin osseointegrasyon sürecindeki rolüne ilişkin ise kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır^{1,19}.

Wnt sinyal yolu, Runx2 gen ekspresyonunun uyarılması yoluyla çalışan, kemik de dahil olmak üzere dokuların gelişimi ve korunmasında kritik bir düzenleyicidir²⁰. Sklerostin ve dickkopf ile ilişkili protein 1 (DKK1) gibi Wnt inhibitörlerinin biyolojik etkileri bu derleme de Wnt/ β -katenin sinyal yolu ile tartışılmaktadır. Kısaca, kanonik Wnt sinyali, açık veya kapalı durumda otokrin veya parakrin mekanizmalar ile etki eder (Şekil 2)¹⁹. Kanonik Wnt sinyali, osteoklast, adiposit ve kondrosit farklılaşmasını inhibe ederken aynı zamanda osteoblastik etkiyi devam ettirerek mezenkimal kök hücreler üzerindeki etkileri ile osteogenezi teşvik eder.

Wnt'nin reseptör kompleksi LRP5/6'ya ve Frizzled reseptörüne bağlanması, β -katenin stabilizasyonunu ve sitoplazmada birikimini kolaylaştırır. β -katenin çekirdeğe transloke olur ve burada T hücre faktörü/lenfoid arttırıcı faktöre (TCF/LEF) bağlanarak transkripsiyonel koruyucuların yer değiştirmesi ile Wnt hedef genlerinin transkripsiyonunu başlatır. Sklerostin Wnt sinyal yolunun negatif düzenleyicisidir. Sklerostin, LRP4 ve LRP5/6'ya bağlanarak kanonik Wnt sinyalini inhibe ederek β katenin fosforilasyonuna yol açar ve böylece proteazomlar tarafından bozunmasını artırır⁵.



Şekil 2. Wnt/ β -katenin sinyal yolu¹⁹

Bu, Wnt Frizzled-LRP5/6 sisteminin oluşumunu bloke ederek sinyal yolu vericilerinin etkisizleşmesine yol açar. Sonuçta osteoblast farklılaşmasını devre dışı bırakarak kemik dokusunun anabolik süreçlerinin inhibisyonuna yol açar^{5,20}. Ayrıca Wnt yolu aracılığıyla osteoblastların apoptozları engellenerek yaşam süreleri uzatılmaktadır²⁰. Sklerostin, osteoblastik kemik oluşumu yönünde ilerleyen kanonik Wnt sinyal yolunun endojen bir inhibitörüdür.

Sklerostin, heparin/heparan sülfat gibi glikozaminoglikanlarla, hidrofilik yüzey üzerindeki arginin ve lizin yan zincirleri ve heparinin sülfat grupları arasındaki elektrostatik etkileşimler yoluyla etkili olur. Bu moleküler etkileşim, sklerostinin hücre yüzeyine taşınmasına ve hücre dışı matrikse gömülmesine aracılık eder²¹. Heparan sülfat kemik hücreleri tarafından üretilir ve hücre dışı matriksin bir bileşenidir. Ayrıca çözünebilir proteinlerin hücrelerden atılmasını kolaylaştırır. Sklerostin tercihen tam uzunluktaki heparin ile etkileşime girer ve bu etkileşim, sülfatlama ve Ca^{2+} ve Zn^{2+} gibi yüksek iki değerlikli katyon konsantrasyonları ile güçlendirilir²¹.

Sklerostinin Wnt yolu üzerindeki etkisinin keşfi, kemik yeniden yapılanma bozukluklarının önlenmesi ve tedavisine katkı sağlamaktadır. Sklerostinin, kemiğe uygulanan mekanik strese de rolü vardır. Osteositler mekanik strese cevap veren hücrelerdir. Stimüle edilmeleri kemik homeostazı için gereklidir. Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalar, kemik dokusu üzerindeki mekanik yükün artması, osteositlerden sentezlenen sklerostin düzeyini düşürdüğü, dolayısıyla kemik oluşumunu stimüle ettiği *in vivo* olarak gösterilmiştir²². Yabani tip farelerde yapılan benzer çalışmalar, dokudaki mekanik stresin hafifletilmesinin, sklerostin üretimini artırma etkisine sahip olduğunu ve bunun da Wnt yolunun aktivitesini azalttığını göstermiştir. Sharif ve ark.'ına göre²³ sklerostinin aşağı düzenlenmesi osteoporoz tedavisinde etkili olabileceği yönündedir. Osteoporoz tanılı 7180 menopoz sonrası kadının rastgele iki gruba ayrıldığı bir deneyde; bir gruba monoklonal antikor bağlayıcı bir sklerostin olan romosozumab ve ikinci gruba 12 ay boyunca plasebo verilmiştir. Romosozumab alan kadınlarda vertebral kırık riski, plasebo grubuna kıyasla %73 daha düşük tespit edilmiştir. Ayrıca Cosman ve ark.'ına göre²⁴ sklerostinin bloke edilmesi osteoporozla karşı oldukça umut verici bir tedavi yaklaşımıdır. Branderburg ve ark., farklı hastalıklarda gözlenen belirgin kardiyovasküler kalsifikasyon ile Wnt sinyal yolu ve sklerostin salınımı arasında ilişki olduğunu belirtmektedirler²⁵.

Wnt sinyal yolu reseptörü LRP5/6 inhibitörü olarak görev yapan, endojen salgılanan diğer bir faktör de DKK1'dir. Fibroblast büyüme faktörü 23'ün (osteoblastlar ve osteositler tarafından salgılanan fosfat metabolizmasının düzenleyicisi) de Wnt sinyal yolunda potansiyel bir rol oynadığı öne sürülmüştür²⁶. Maki

ve ark.²⁷, Wnt sinyali bozulmuş ve erken başlangıçlı osteoporozu olan, WNT1 mutasyonu pozitif bireylerde sklerostin ve DKK1'i normal düzeylerde ölçmelerine rağmen fibroblast büyüme faktörü 23 düzeylerinde artış bulmuşlardır.

Sklerostin ve Kemik

Wnt/ β -katenin sinyal yolunun aktivasyonu, mezenkimal hücrenin preosteoblastlara ve bunu takip eden osteoblastlara farklılaşmasını teşvik eder; bunlar kemik oluşturmak üzere mineralize edilmiş bir organik matriks oluşturur. Osteoblastlar ya hareketsiz kemik astar hücreleri olarak kemik yüzeyinde kalır, apoptoza uğrar ya da sonunda yetişkin iskeletindeki sklerostinin birincil kaynağı olan osteositlere dönüşmek üzere kemik matriksine gömülür²³. Sklerostin, yukarıda bahsedilen süreçleri negatif olarak düzenlemenin yanı sıra, kemik astar hücrelerinin hareketsiz bir durumda tutulmasına katkıda bulunur ve kanonik Wnt sinyalinin inhibisyonu yoluyla geç osteoblastların osteositlere farklılaşmasını engeller²⁸. Sklerostin, ayrıca kemik iliği yağ dokusunun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar.

Sklerostin doğrudan RANKL'yi düzenlemez; ancak Wnt sinyal yolunu inhibe ederek dolaylı olarak kemik yapımını azaltabilir. Ayrıca, sklerostin, doğrudan OPG ekspresyonunu azaltarak etki göstermez. OPG, osteoklast aktivitesini baskılayan bir tuzak reseptördür ve RANKL ile etkileşime girerek osteoklastogenezis üzerinde inhibe edici bir etki yapar. Sklerostin'in Wnt sinyalini inhibe etmesi, dolaylı olarak osteoblastların OPG üretimini azaltabilir. Dolayısıyla, sklerostin OPG'yi baskılayarak RANKL'nin osteoklastlar üzerindeki etkisini artırabilir ve bu yolla kemik rezorpsiyonuna dolaylı olarak katkıda bulunabilir. Bu RANKL'nin etkisini artırarak değil, OPG üretiminin azalmasına ve dolayısıyla osteoklast aktivitesinin artmasına yol açar.^{29,30} Aslında, östrojen eksikliği olan osteositlere anti-sklerostin antikorlarının uygulanması, osteoklastogenezis ve rezorpsiyonunu azaltır, bu da östrojen yokluğunda osteositler ve osteoklastlar arasındaki yukarı regüle edilmiş pro-osteoklastojenik sinyal yolunda sklerostinin önemini vurgular³⁰.

Osteoporoz

Postmenopozal osteoporoz artan kemik kırılabilirliği ve kırıklara yatkınlık ile karakterizedir. Bu semptomlar, yaşlanma ve menopoza bağlı olarak sklerostin ekspresyonunu arttırdığı gösterilen östrojen düzeylerindeki azalmanın neden olduğu düşük kemik kütlesi ve kemik yapısal bütünlüğünün azalmasından kaynaklanmaktadır³¹.

Osteoporoz genel olarak antirezorptif veya anabolik ilaçlarla tedavi edilmektedir. Başlıca antirezorptifler bifosfonatlar ve bir human monoklonal anti-RANKL antikorunu denosumabdır^{32,33}. Anabolik ajanlar ise teriparatid (paratiroid hormonu (PTH) 1-34) ve abaloparatid (paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP) 1-34)'dir^{34,35}. 2019 yılında ek bir anabolik ajan olan romosozumab (EVENTY™), yüksek osteoporotik kırık riski taşıyan menopoz sonrası kadınların tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Hümanize bir monoklonal anti-Sklerostin antikorunu olan romosozumab, sklerostin aracılı Wnt inhibisyonunu bloke eder ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken kemik oluşumunun artmasına neden olur³⁶. Faz III klinik çalışmaları ile yaşlı osteoporotik hastalarda kırıkların azaltılmasında terapötik etkinliği gösterilmiştir²⁴. Ancak romosozumabın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisine ilişkin endişeler mevcuttur. Alternatif anti-sklerostin antikorlarında orta derecede osteogenez imperfekta ve hipofosfazinin tedavisi için araştırılan, sklerostini nötralize eden insan IgG2 λ monoklonal antikorunu setrusumab dahil olmak üzere çeşitli araştırmalar gelişim aşamalarında³⁷. Ek olarak, rekombinant bir antikor olan blosozumab, menopoz sonrası osteoporoz için potansiyel bir tedavi olarak umut verici sonuçlar göstermiştir ve şu anda Çin'de faz I klinik deneylerindedir^{36,37}.

İdiyopatik skolyoz

İdiyopatik skolyoz (IS), sıklıkla omurga deformiteleri ile karakterize edilen düşük kemik kütlesi bozukluğudur. Zhang ve ark. skolyozun en yaygın türü olan ergen IS'de (AIS) düşük SOST gen ekspresyonu ve serum sklerostin düzeylerinin plazma miRNA-145 ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir³⁸. Ayrıca, AIS hastalarında osteosit sayısının azalması ve anormal miRNA-145/ β -katenin ekspresyonunun neden olduğu artmış osteosit fonksiyonu nedeniyle sklerostinin osteosit salgısı azalmıştır. IS'de aşırı aktif kanonik Wnt sinyali, beklenen yüksek kemik kütlesi fenotipini sağlamak yerine, osteoblastların osteositlere

farklılaşmasını engeller ve AIS'deki matriks mineralizasyonunu olumsuz yönde etkiler. Mineralizasyondaki bu kusur, kemiğin asimetrik kuvvetlere duyarlılığını artırabilecek ve omurga deformitelerine yol açabilecek yetersiz kemik mekanik özelliklerine neden olur. Zhang ve ark. AIS'de kemik yeniden yapılanmasının daha kapsamlı anlatılabilmesi için osteoklastogenez ve osteoklast rezorpsiyon aktivitesine ilişkin daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu rapor etmiştir³⁸. miRNA 145'in osteoblast ve osteosit gelişimi ve fonksiyonu üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılması, SOST ekspresyonundaki AIS ile ilişkili değişiklikler konusunda netlik sağlayacaktır.

Multiple miyelom ile ilişkili kemik hastalığı

Multiple miyelom ile ilişkili kemik hastalığı (MMBD), kemik iliğinde oluşan ve sıklıkla ciddi kemik tahribatına, patolojik kırıklara, osteolitik kemik lezyonlarına ve kemik ağrısına yol açan bir plazma hücre malignitesi ile karakterize edilir. Bu duruma kemik yeniden yapılanma sürecinin dengesizliği ve ayrılması sebep olur; bu nedenle sklerostinin, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunun artmasına ve osteoblast aracılı kemik oluşumunun azalmasına katkıda bulunduğu öne sürülür. Aslında MMBD hastalarında hastalığın evresi ve kemik yıkımının derecesi ile ilişkili olarak serum sklerostin düzeyi yükselmiştir³⁹. Bu sklerostinin kaynağı tartışmalıdır; çok sayıda çalışma, multipl miyelom (MM) hücrelerinin, kemik iliği mikro ortamında DKK1 dahil olmak üzere diğer osteoklast aktive edici faktörler ve osteoblast inhibe edici faktörlerle birlikte sklerostini salgıladığını bildirmektedir⁴⁰. Aksine, McDonald ve ark. SOST'un miyelom hastalarından izole edilen MM hücrelerinde veya çok sayıda miyelom hücre hattında eksprese edilmediğini bildirmiştir⁴¹. Bununla birlikte, MM kanser hücrelerinin osteosit (sklerostinin birincil kaynağı) canlılığını ve gen ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir⁴². Liu ve ark. sklerostinin, osteositlerde eksprese edilen histon asetiltransferaz majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II transaktivatörü (CIITA) tarafından yukarı yönde düzenlendiğini, bunun da osteoblastogenezde azalma ve osteoklastogenezde artışla sonuçlandığını göstermiştir⁴³. Ayrıca MM hücreleri, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini tetikleyen aktive Notch sinyal yolu aracılı apoptoz ve otofajinin düzenlenmesi yoluyla osteosit ölümünü artırmaktadır⁴⁴. Son çalışmalar, miyelom multiple (MM) hastalarında kemoterapi sonrasında tam yanıt (TY) elde edildiğinde Dickkopf ile ilişkili protein (DKK1) ve sklerostin düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Özellikle Mabille ve ark. MM tedavisi gören hastalarda DKK1, sklerostin ve P1NP'nin varyasyonlarını, tam yanıt (TY) ile nüks arasındaki farkları incelemek için IFM 2009 protokolüne (IFM) bağlı yardımcı bir prospektif çalışma yürütmüştür. MM'nin özellikleri ya da uygulanan tedavi ile DKK1, sklerostin veya P1NP'nin T1(TY)-T2(nüksden 4 ay öncesi)-T3(nüks anı) arasındaki değişimi arasında bir ilişki olmadığını ancak nüks öncesindeki dört ayda DKK1 ve sklerostinde anlamlı bir artış saptandığını göstermiştir⁴⁵. MMBD hastalarında dolaşımdaki sklerostin ile osteolitik kırıklar, hastalık evresi ve kemiğin yeniden şekillenmesi belirteçleri arasında pozitif bir korelasyon vardır ve MMBD tedavisinde kemik anabolik ajanların faydasına dair artan kanıtlar mevcuttur⁴⁵. Miyelom hücreleri enjekte edilen farelerde önemli miktarda kemik kaybı görülmüştür⁴⁶. İlginç bir şekilde, SOST'un silinmesi veya anti-sklerostin antikorumları ile tedavi, osteoblastogenez ve kemik oluşum hızını arttırmıştır. Ek olarak anti-sklerostin antikorumları, MM kemoterapisine müdahale etmeden miyelomun neden olduğu kemik kaybını önlemiş, kırık direncini arttırmış ve osteolitik kemik lezyonlarını azaltmıştır. Antirezorptif ajan zoledronik asit (Zol) ile birlikte tedavi, prelinik miyelom modellerinde tek başına Zol ile karşılaştırıldığında kemik kütlelerini ve kırılma direncini arttırmış ve kırıklara karşı direnci artırırken MBD'nin başlamasını önleyebilmiştir⁴¹. Ayrıca, sklerostin ve DKK1'in (MM hücrelerinde ve anti-sklerostin antikorumları ile tedavi edilen kemirgenlerde DKK1 düzeyleri yükselir) bi-spesifik antikor veya anti-sklerostin ve anti-DKK1 antikorumlarının bir kombinasyonu ile inhibisyonu, kemik üzerinde sinerjistik bir etkiye sahiptir. Farelerde kemik oluşumu ve kemik kuvveti ve MBD tedavisinde potansiyel bir terapötik yaklaşım olabileceği düşünülmektedir⁴⁷.

Sklerosteoz

Osteoporoz ve IS'nin aksine sklerosteoz, artmış kemik kütlesi durumudur. Otozomal resesiftir ve SOST ve LRP4 genindeki mutasyonlara bağlı fonksiyon kaybı görülür. Bu durum artan kemik oluşumuyla ilişkilidir ve sklerosteozun bir fare modeli olan SOST -/- farelerinde incelenmiştir⁴⁸. Koide ve ark'ın yaptığı çalışmada RANKL ekspresyonunun Scl aracılı yukarı yönde düzenlenmesinin eksikliği nedeniyle, yeniden yapılanmaya

dayalı kemik oluşumunun muhtemelen 12 haftalık SOST eksikliği olan farelerde oluşan kemiğin üçte ikisinden sorumlu olduğu gösterilmiştir⁴⁹.

Daha da önemlisi, sklerosteozun farmakolojik tedavisi yoktur ve semptomlar ameliyatla tedavi edilir. Ancak protein replasman tedavisi yoluyla potansiyel yeni tedavilerin geliştirilmesi için çaba sarf edilmektedir⁵⁰.

Sklerostin ve kıkırdak

Kondrositler, sağlıklı eklem fonksiyonu için eklem yüzeyinde mevcut olan kıkırdak hücre dışı matriksini (ECM) üretir ve korur.⁵¹ Kararlı olgun kondrositler, kondrojenik soy boyunca farklılaşan mezenkimal hücrelerden türetilir. Olgun kondrosit aşamasına ulaşıldığında farklılaşma durdurulur ve hücreler kıkırdak homeostazisini koruyarak sabit bir durumda kalır. Buna karşılık, endokondral ossifikasyon sırasında (uzun kemik büyümesi ve kırık onarımı sırasında gözlemlenir), olgun kondrositler, ECM bileşenlerinin katabolizmasına yol açan hipertrofik farklılaşmaya uğrar. ECM'deki bu dejenerasyon, kıkırdakta mineral birikmesine neden olur ve daha sonraki kemik oluşumunun yolunu açar⁵¹. Sklerostinin *in vitro* olarak kondrositlerde eksprese edildiği, Wnt/ β -katenin sinyalinin baskılanması yoluyla erken kondrojenik farklılaşmayı kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bu ekspresyon hipertrofik farklılaşma sırasında kaybolur ve bu da artan düzeyde Wnt/ β -katenin sinyallemesine neden olur⁵². İlginç bir şekilde, Pinch2 nakavt farelerin, hipertrofik bölge kondrositlerinde yüksek düzeylerde sklerostin eksprese ettikleri ve fenotipik olarak düşük kemik kütlesi ve kısalmış uzuvlar sergiledikleri gösterilmiştir; sklerostinin, endokondral ossifikasyonun negatif bir düzenleyicisi olabileceği düşünülmektedir⁵³.

Osteoartrit

Osteoartrit (OA), subkondral kemiğin açığa çıkması ve yeniden şekillenmesi, sinoviyal inflamasyon ve osteofit oluşumuna ek olarak ilerleyici eklem kıkırdağı kaybıyla karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır. OA gelişimi sırasında olgun kondrositler, kıkırdak matriksinin dejenerasyonuna yol açan hipertrofik ve katabolik bir duruma farklılaşmaya devam eder⁵¹. SOST inhibitörü olan miRNA-218-5p'deki artışın orta ile şiddetli OA'da yukarı yönde düzenlendiği rapor edilmiş ve potansiyel bir terapötik hedef olarak önerilmiştir⁵⁴. OA gelişimi sırasında, total diz artroplastisi geçiren OA hastalarında subkondral kemikte sklerostin ekspresyonu azalır⁵⁵. Bu, artmış subkondral kemik sklerozu ve ardından OA gelişimi sergileyen SOST eksikliği olan farelerde *in vivo* olarak gösterilmiştir⁵⁶. OA'de osteoklastlarının daha yüksek düzeylerde sklerostin negatif düzenleyici lösemi inhibitör faktör (LIF) salgıladığı ve bunun Wnt/ β -katenin sinyalinin artmasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu, daha sonra anormal kemik yeniden yapılanmasına yol açarak kıkırdak tahribatını daha da şiddetlendirmektedir. İlginç bir şekilde, osteoklastların alendronat ile inhibisyonu, LIF ekspresyonunu ve kıkırdak dejenerasyonunu azaltmıştır⁵⁷. Bu veriler, sklerostin tükenmesinin OA gelişiminde bir rol oynayabileceğini ve bu nedenle hastalığın ilerlemesini önleme aracı olarak erken ile orta dereceli OA'yi hedeflemek için makul bir terapötik hedef olduğunu göstermektedir.

Sklerostin ve Diğer Patolojik Durumlar

Kalıtım, çevresel faktörler, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve toplam vücut yağ içeriğinin tümü dolaşımdaki sklerostin düzeylerini etkiler. Yaşla birlikte azalan kemik kütlesi, osteositlerde sklerostin ekspresyonunun artmasıyla ilişkilidir ve bunu takiben kemik hücrelerinde Wnt/ β katenin sinyal yolunda bir azalma olur⁵⁸.

Farklı patolojik bozukluklar SOST ekspresyonunu ve ardından dolaşımdaki sklerostin düzeylerini etkileyebilir. Paget hastalığı (PDB), çoğunlukla yaşlı bireyleri etkileyen fokal, kronik bir metabolik hastalıktır. Kemik rezorpsiyonunun arttığı alanlara ve osteoklastlardaki birincil hücre anormallik ile anormal yeni kemik oluşumuna yol açan dengesiz kemik yeniden yapılanması ile karakterize edilir. Yaşlı hastalarda artmış sklerostin düzeylerinin kemik döngüsünün diğer belirteçleri ile korele olmadığı görülmüştür⁵⁹. Yavropoulou ve ark., Paget hastalığı gibi altta yatan patolojilerden bağımsız olarak, artmış kemik döngüsü olan hastalarda dolaşımdaki sklerostin düzeylerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir⁶⁰. Başka bir çalışmada aktif ve inaktif Paget hastalığı olan bireyler arasında sklerostin düzeylerinde herhangi bir fark gözlenmemiştir⁶¹.

Kronik böbrek hastalarında sklerostin düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksektir ve böbrek fonksiyonu azaldıkça serum düzeyleri artma eğilimi göstermektedir. Fare modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda sklerostin pozitif osteositlerdeki erken artış, aktif olmayan fosforile edilmiş β -katenin

ekspresyonunun artmasıyla ilişkilidir; bu durum kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozukluğunun ilerlemesine neden olabileceği ve Wnt/ β -katenin sinyal yolunda genel bir baskılanmayı düşündürmektedir⁶². İnsanlarda sklerostinin yaşla pozitif ilişkili olduğu ve erkeklerde ve kronik böbrek hastalığı olan grupta kadınlara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir⁶². Boltenstål ve ark.⁶³ kronik böbrek hastalığı evre 3-5D olan hastalardan oluşan bir grup üzerinde yaptıkları çalışmada sklerostin düzeylerinin, düşük kemik döngüsü olan hastalarda, düşük kemik döngüsü olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Nakagawa ve ark. 654 hemodiyaliz hastası üzerinde yakın zamanda yaptığı bir çalışmada, yüksek sklerostin düzeylerinin, düşük paratiroid hormonu ve kemiğe özgü alkalin fosfataz düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir⁶⁴. Bununla birlikte, sonuçlar paratiroid hormonu için istatistiksel olarak düzeltilindiğinde bu ilişkiler önemli ölçüde zayıflamıştır; bu da sklerostinin, paratiroid hormonunun kemiğin yeniden şekillenmesi üzerindeki etkilerini yönlendiren ana aracı olmadığını göstermiştir.

Diabetes mellitus, kırık riskinin artmasıyla birlikte kemik mineral yoğunluğu, büyüme ve kemiğin yeniden şekillenmesindeki değişikliklerle ilişkilidir⁶⁵. Osteokalsin, osteoprotegerin ve sklerostin içeren kemik kaynaklı faktörler, glukoz metabolizmasının bozulması nedeniyle farklılık gösterebileceği düşünülmüş ve diyabetle ilişkili iskelet sistemi hastalıklarının patogeneğinde farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir inceleme, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde kemik ve yağ dokusu arasındaki olası etkileşimi öngörmüştür⁶⁶. Tip 1 diyabetli çocuklarda sklerostinin C-peptit ve HbA1c ile negatif yönde ilişkili olması, sklerostin ve glukoz metabolizması arasında bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir⁶⁷. Tip 2 diyabetli hastalarda yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak yüksek sklerostin düzeyleri de gösterilmiştir⁶⁸.

Wnt/ β -katenin sinyalizasyonunun inhibitörü olan sklerostinin, inflamatuvar/otoimmün hastalıklarda artış gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sklerostinin, kemiği etkileyen inflamatuvar hastalıklarda arttığını gösteren çalışmalara karşın, son zamanlarda yayınlanmış bir meta-analizde, ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarının serum sklerostin düzeylerinde, kontrol gruplarına göre anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir⁶⁹.

Yakın zamanda yayınlanmış, Diao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, tavşanlara uygulanan implantlara osseointegrasyon sonrası ani travma uygulanmış, bunun sonucunda ilk 14 gün gerçekleşen rezorpsiyon döneminde RANKL ve sklerostinin arttığı, daha sonraki iyileşme periyodunda ise 28. gün itibarıyla RANKL ve sklerostin düzeylerinin kontrol grubuna benzer düzeylere düştüğü gösterilmiştir⁷⁰. Normal kemikte sklerostinin sadece matür osteositler tarafından sentezlendiği vurgulanmış olsa da, sklerostinin inflamasyon durumunda osteoblastlar tarafından mRNA düzeyinde sentezlenebildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur⁷⁰.

Çalışmalarımızda sklerostin ve DKK1 antikoru kullanılarak alveolar kemik diş çekim soketinde erken kemik oluşumu deney modeli oluşturulmuş ve “Dental İmplantlar, Greft Materyalleri ve PRF ile Osseointegrasyonun Artırılması İçin Bir Terapötik Kompozisyon ve Bunun Lokal Kullanım Yöntemleri” başlık ve TR 2019 20272 B sayı ile çalışmanın Ulusal patentlenmesi uygun görülmüştür⁷¹.

Sonuç

Bu derlemede tartışıldığı gibi sklerostinin, inflamasyon, böbrek hastalıkları, kas iskelet sistemi ve diabetes mellitus ilişkileriyle birlikte, kemiğin ötesinde birçok organda homeostazın düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde potansiyel bir rolü vardır. Bununla birlikte, kanonik Wnt sinyal yolunun moleküler kontrol mekanizmaları literatürde önemli bir yer tutmaktadır. Birçok araştırma sklerostin ekspresyonu/fonksiyonundaki dengesizliğin metabolik hastalıklar ve kas-iskelet sistemi bozuklukları ile bağlantılı olabileceğini vurgulamaktadır. Ancak sklerostin düzeylerinde ki değişkenliğin, sklerosteozda gözlemlendiği gibi nedensel bir olay olup olmadığı veya hastalığın ilerlemesi sırasında sklerostin ekspresyonunun etkilenip etkilenmediği henüz anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, serum ve doku sklerostin düzeyleri ile ilgili biyokimyasal çalışmalar ve terapötik bir yaklaşım olarak sklerostin fonksiyonunun modülasyonuna ilişkin araştırmalar farklı gruplar tarafından devam ettirilmektedir. Postmenopozal osteoporoz için romosozumab halihazırda onaylanmış bir terapötik ajan olmasına rağmen, kanonik Wnt sinyal yolunu hedef alan bu uzun süreli tedavi sonrasında kemik mineral yoğunluğundaki değişimler farklılık göstermektedir. Sklerostin

replasman tedavisi, küçük molekül müdahalesi, epigenetik modülasyon ve sklerostinin aptamer hedeflemesini içeren yeni yaklaşımlar, sklerostin bazlı terapötiklerin geleceğine ışık tutabilir ve yeni ilaç geliştirme yaklaşımlarında heyecan verici yollar sunabilir.

Kaynaklar

1. Cavalier E, Eastell R, Jørgensen N.R et al. A Multicenter Study to Evaluate Harmonization of Assays for C-Terminal Telopeptides of Type I Collagen (β -CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM). *Calcif Tissue Int.* 2021;08:785–797. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00816-5>.
2. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin. Genet.* 2003;63:192–197. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00036.x>.
3. Van Buchem F, Hadders H, Hansen J, Woldring M. Hyperostosis corticalis generalisata: Report of seven cases. *Am. J. Med.* 1962;33:387–397. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(62\)90235-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(62)90235-8).
4. Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(2):48–57. <https://doi.org/10.1177/1759720x13510479>.
5. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem.* 2005;280(29):26770–5. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504308200>.
6. Evenity MG HCP English—Amgen. Available online: https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/evenity/evenity_mg_hcp_english.ashx. (accessed on 28 November 2021).
7. European Medicines Agency. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity_\(accessed on 28 November 2021\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity_(accessed on 28 November 2021)).
8. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Lacza C, Wuyts W, Van Den Ende J, Willems P, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum. Mol. Genet.* 2001;10:537–544. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.5.537>.
9. Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, Dikkers FG, Obee H, Stokroos RJ, Hildering P, Vanhoenacker F, Van Camp G, Willems PJ: Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet* 1998;62:391–99.
10. Winkler DG, Yu C, Geoghegan JC, Ojala EW, Skonier JE, Shpektor D et al. Noggin and sclerostin bone morphogenetic protein antagonists form a mutually inhibitory complex. *J Biol Chem.* 2004;279:36293–8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400521200>.
11. Veverka V, Henry AJ, Slocombe P.M, Ventom A, Mulloy B, Muskett F.W, Muzylak M, Greenslade K, Moore A, Zhang L et al. Characterization of the structural features and interactions of sclerostin. *J. Biol. Chem.* 2009;284:10890–10900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807994200>.
12. Weivoda MM, Youssef SJ, Jo Oursler M. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *J Bone* 2017;96:45–50. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.024> 30.
13. Pietrzyk B, Smertka M, Chudek J. Sclerostin: Intracellular mechanisms of action and its role in the pathogenesis of skeletal and vascular disorders. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:1283–91. <https://doi.org/10.17219/acem/68739>.
14. Sharma-Ghimire P, Chen Z, Sherk V, Bembem D. Sclerostin and parathyroid hormone responses to acute whole-body vibration and resistance exercise in young women. *J Bone Miner Metab* 2019;37:358–67. <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0933-0> 35.
15. Moester MJC, Papapoulos SE, Lowik CWGM, van Bezooijen RL. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int* 2010;87:99–107. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9372-1>.
16. Bonnet N, Garnero P, Ferrari S. Periostin action in bone. *Mol Cell Endocrinol* 2016;432:75–82. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.014.
17. Bonnet N, Standley KN, Bianchi EN, Stadelmann V, Foti M, Conway SJ, et al. The matricellular protein periostin is required for sost inhibition and the anabolic response to mechanical loading and physical activity. *J Biol Chem* 2009;284(51):35939–50. doi: 10.1074/jbc.M109.060335.
18. Maupin K.A, Droscha C.J. & Williams B.O. A Comprehensive Overview of Skeletal Phenotypes Associated with Alterations in Wnt/ β -catenin Signaling in Humans and Mice. *Bone Res.* 2013;29;1:27-71. <https://doi.org/10.4248/BR201301004>.
19. Sepici Dinçel A, Jørgensen N.S. New Emerging Biomarkers for Bone Disease: Sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1). *Calcified Tissue Int* 2023;112:243-257. <http://doi.org/10.1007/s00223-022-01020-9>.
20. Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyanyan H, Bhat RA, Bodine PVN, Komm BS, et al. Canonical Wnt signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem.*2005;280:33132–40. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500608200>.
21. Zhang F, Zhao J, Liu X, Linhardt R.J. Interactions between sclerostin and glycosaminoglycans. *Glycoconj. J.* 2020; 37(1):119-128. <https://doi.org/10.1007/s10719-019-09900-3>.
22. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of sost/ sclerostin. *J Biol Chem.* 2008;283:5866–75. doi: 10.1074/jbc.M705092200.
23. Sharifi M, Ereifej L, Lewiecki EM. Sclerostin and skeletal health. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:149–56. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9311-6>.
24. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>.

25. Brandenburg VM, D'Haese P, Deck A, Mekahli D, Meijers B, Neven E, et al. From skeletal to cardiovascular disease in 12 steps—the evolution of sclerostin as a major player in CKD-MBD. *Pediatr Nephrol* 2016;31:195–206. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3069-7>.
26. Liu Y.Y, Wang S.Y, Li Y.N, Bian W.J, Zhang L.Q, Li Y.H, Long L, Liu X, Zhang X.W, Li Z.G. Activity of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis was impaired by dickkopf-1 targeting siRNA. *Chin. Med. J.* 2020;133:679–86.
27. Mäkitie R.E, Kämpe A, Costantini A, Alm J.J, Magnusson P, Mäkitie O. Biomarkers in WNT1 and PLS3 osteoporosis: Altered concentrations of DKK1 and FGF23. *J. Bone Miner. Res.* 2020;35:901–12.
28. Capulli M, Paone R & Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2014;561:3–12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.003>.
29. 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. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025900>).
30. Allison H, Holdsworth G & Mcnamara LM. Scl-Ab reverts proosteoclastogenic signalling and resorption in estrogen deficient osteocytes. *BMC Molecular and Cell Biology*, 2020, 21 78. (<https://doi.org/10.1186/s12860-020-00322-w>).
31. Dobbs MB, Buckwalter J & Saltzman C. Osteoporosis: The increasing role of the orthopaedist. *Iowa Orthopaedic Journal*, 1999;19:43–52.
32. Mcclung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, PeacockM, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine* 2006;354:821–831. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa044459>).
33. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, De Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Álvaro-Gracia JM, Wang H, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: a Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009;24:153–161. (<https://doi.org/10.1359/jbmr.0809010>).
34. Leder BZ, O'dea LSL, Zanchetta JR, Kumar P, Banks K, Mckay K, Lyttle CR & Hattersley G. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100:697–706. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3718>).
35. Yu EW, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, Delelys M, Preffer FI, Leder BZ & Wu JY. Teriparatide (PTH 1–34) treatment increases peripheral hematopoietic stem cells in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29:1380–1386. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.2171>).
36. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, Miyauchi A, Maddox J, Chen L & Horlait S. A. Phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of Romosozumab in men with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018;103:3183–3193. (<https://doi.org/10.1210/jc.2017-02163>).
37. Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, Goemaere S, Hemsley S, Jakob F, Junker U, Ruckle J, Seefried L & Winkle PJ. BPS804 Anti-Sclerostin antibody in Adults with Moderate Osteogenesis imperfecta: results of a Randomized Phase 2a Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2017;32:1496–1504. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.3143>).
38. Zhang J, Chen H, Leung RKK, Choy KW, Lam TP, Ng BKW, Qiu Y, Feng JQ, Cheng JCY & Lee WYW Aberrant miR-145–5p/ β -catenin signal impairs osteocyte function in adolescent idiopathic scoliosis. *FASEB Journal* 2018;32 f201800281. (<https://doi.org/10.1096/fj.201800281>).
39. Eda H, Santo L, Wein MN, Hu DZ, Cirstea DD, Nemani N, Tai YT, Raines SE, Kuhstoss SA, Munshi NC, et al. Regulation of sclerostin expression in multiple myeloma by Dkk-1; a potential therapeutic strategy for myeloma bone disease. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2016;31:1225–1234. (<https://doi.org/10.1002/jbmr.2789>).
40. Colucci S, Brunetti G, Oranger A, Mori G, Sardone F, Specchia G, Rinaldi E, Curci P, Liso V, Passeri G et al. Myeloma cells suppress osteoblasts through sclerostin secretion. *Blood Cancer Journal* 2011;1 e27. (<https://doi.org/10.1038/bcj.2011.22>).
41. McDonald MM, Reagan MR, Youlten SE, Mohanty ST, Seckinger A, Terry RL, Pettitt JA, Simic MK, Cheng TL, Morse A, et al. Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma. *Blood* 2017;129:3452–3464. (<https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-773341>).
42. Atkinson EG & Delgado-Calle J. The emerging role of osteocytes in cancer in bone. *JBMR Plus* 2019;3:e10186. (<https://doi.org/10.1002/jbm4.10186>).
43. Liu H, He J, Bagheri-Yarmand R, Li Z, Liu R, Wang Z, Bach DH, Huang YH, Lin P, Guise TA, et al. Osteocyte CIITA aggravates osteolytic bone lesions in myeloma. *Nature Communications* 2022;13:3684. (<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31356-7>).
44. Delgado-Calle J, Anderson J, Cregor MD, Hiasa M, Chirgwin JM, Carlesso N, Yoneda T, Mohammad KS, Plotkin LI, Roodman GD, et al. Bidirectional Notch signaling and osteocyte-derived factors in the bone marrow microenvironment promote tumor cell proliferation and bone destruction in multiple myeloma. *Cancer Research* 2016;76: 1089–1100. (<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1703>).
45. Mabille C, Ruysen-Witrand A, Degboe Y, Gennero I, Loiseau HA, Roussel M, Hebraud B, Nigon D, Attal M & Laroche M. DKK1 and sclerostin are early markers of relapse in multiple myeloma. *Bone* 2018;113:114–117. (<https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.10.004>).
46. Lawson MA, Paton-Hough JM, Evans HR, Walker RE, Harris W, Ratnabalan D, Snowden JA & Chantry AD. NOD/SCID-gamma mice are an ideal strain to assess the efficacy of therapeutic agents used in the treatment of myeloma bone disease. *PLoS One* 2015;10:e0119546. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119546>).

47. Witcher PC, Miner SE, Horan DJ, Bullock WA, Lim KE, Kang KS, Adaniya AL, Ross RD, Loots GG & Robling AG. Sclerostin neutralization unleashes the osteoanabolic effects of Dkk1 inhibition. *JCI Insight* 2018;3:e98673. (<https://doi.org/10.1172/jci.insight.98673>).
48. Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'agostin D, Kurahara C, Gao Y, Cao J, Gong J, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *Journal of Bone and Mineral Research* 2008;23:860–869. (<https://doi.org/10.1359/jbmr.080216>).
49. Koide M, Yamashita T, Nakamura K, Yasuda H, Udagawa N & Kobayashi Y. Evidence for the major contribution of remodeling-based bone formation in sclerostin-deficient mice. *Bone* 2022;160:116401. (<https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116401>).
50. Dreyer T, Shah M, Doyle C, Greenslade K, Penney M, Creeke P, Kotian A, Ke HZ, Naidoo V & Holdsworth G. Recombinant sclerostin inhibits bone formation in vitro and in a mouse model of sclerosteosis. *Journal of Orthopaedic Translation* 2021;29:134–142. (<https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.05.005>).
51. Akkiraju H & Nohe A. Role of chondrocytes in cartilage formation, progression of osteoarthritis and cartilage regeneration. *Journal of Developmental Biology* 2015;3:177–192. (<https://doi.org/10.3390/jdb3040177>).
52. Yamaguchi Y, Kumagai K, Imai S, Miyatake K & Saito T. Sclerostin is upregulated in the early stage of chondrogenic differentiation, but not required in endochondral ossification in vitro. *PLoS One* 2018;13:e0201839. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201839>).
53. Lei Y, Fu X, Li P, Lin S, Yan Q, Lai Y, Liu X, Wang Y, Bai X, Liu C et al. LIM domain proteins Pinch1/2 regulate chondrogenesis and bone mass in mice. *Bone Research* 2020; 8 :37. (<https://doi.org/10.1038/s41413-020-00108-y>).
54. Lu J, Ji ML, Zhang XJ, Shi PL, Wu H, Wang C & Im HJ. MicroRNA218-5p as a potential target for the treatment of human osteoarthritis. *Molecular Therapy* 2017;25:2676–2688. (<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.08.009>).
55. Wu L, Guo H, Sun K, Zhao X, MA, Ma T & Jin Q. Sclerostin expression in the subchondral bone of patients with knee osteoarthritis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;38:1395–1402. (<https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2741>).
56. Li J, Xue J, Jing Y, Wang M, Shu R, Xu H, Xue C, Feng J, Wang P & Bai D. SOST deficiency aggravates osteoarthritis in mice by promoting sclerosis of subchondral bone. *BioMed Research International* 2019a, 7623562. (<https://doi.org/10.1155/2019/7623562>).
57. Zhao X, Ma L, Guo H, Wang J, Zhang S, Yang X, Yang L & Jin Q. Osteoclasts secrete leukemia inhibitory factor to promote abnormal bone remodeling of subchondral bone in osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2022;23:87. (<https://doi.org/10.1186/s12891-021-04886-2>).
58. Swanson C, Shea S.A, Wolfe P, Markwardt S, Cain S.W, Munch M, Czeisler C.A, Orwoll, E.S, Buxton O.M. 24-hour profile of serum sclerostin and its association with bone biomarkers in men. *Osteoporos Int.* 2017; 28(11):3205-3213. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4162-5>.
59. Ralston S.H, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis R.M, Fraser W.D, Gennari L, Gunañens N, Javaid M.K, Layfield R, O'Neill T.W, et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: A clinical guideline. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34:579–604. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3657>.
60. Yavropoulou M.P, van Lierop A.H, Hamdy N.A, Rizzoli R, Papapoulos S.E. Serum sclerostin levels in Paget's disease and prostate cancer with bone metastases with a wide range of bone turnover. *Bone* 2012;51:153–157. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.04.016>.
61. Fuentes-Calvo I, Usategui-Martín R, Calero-Paniagua I, Moledo-Pouso C, García-Ortiz L, Pino-Montes J.D, González-Sarmiento R, Martínez-Salgado C. Influence of angiogenic mediators and bone remodelling in Paget's disease of bone. *Int. J. Med. Sci.* 2018;15:1210–1216. <https://doi.org/10.7150/ijms.26580>.
62. Catalano A, Bellone F, Morabito N, Corica F. Sclerostin and vascular pathophysiology. *Int.J.Mol.Sci.* 2020;21:4779. <https://doi.org/10.3390/ijms21134779>.
63. Boltensäl H, Qureshi A.R, Behets G.J, Lindholm B, Stenvinkel P, D'Haese P.C, Haarhaus M. Association of serum sclerostin with bone sclerostin in chronic kidney disease is lost in glucocorticoid treated patients. *Calcif. Tissue Int.* 2019;104:214–223. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0491-4>.
64. Nakagawa Y, Komaba H, Hamano N, Tanaka H, Wada T, Ishida H, Nakamura M, Takahashi H, Takahashi Y, Hyodo T, et al. Interrelationships between sclerostin, secondary hyperparathyroidism, and bone metabolism in patients on hemodialysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107, e95–e105. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab623>.
65. Fuusager G, Milandt N, Shanbhogue V.V, Hermann A.P, Schou A.J, Christesen H.T. Lower estimated bone strength and impaired bone microarchitecture in children with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2020;8, e001384. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001384>.
66. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, Pepe J. The interplay between bone and glucose metabolism. *Front. Endocrinol.* 2020;11:122. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00122>.
67. Wedrychowicz A, Sztetko K, Starzyk J.B. Sclerostin and its significance for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1D). *Bone* 2019;120:387–392. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.08.007>.
68. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:4030–4037. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2143>.
69. van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, Visser A, van der Horst G, Karperien M, et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2007;22(1):19-28. <https://doi.org/10.1359/jbmr.061002>.
70. Diao X, Li Z, An B, Xin H, Wu Y, Li K, et al. The Microdamage and Expression of Sclerostin in Peri-implant Bone under One-time Shock Force Generated by Impact. *Scientific Reports*, 2017;7(1):6508. <https://doi.org/10.26599/NRE.2022.9120011>.

71. Ergunol E, Semsi R, Dayanır D, Akgün R.O, Ekim O, Uludamar A, Ozkul A, Sepici-Dinçel A. The local use of sclerostin and dickkopf-1 as a therapeutic composition to increaseosseointegration at alveolar bone grafting. Clin Chem Lab Med 2023; 61:87-222. [https:// doi.org/10.1515/cclm-2023-7046](https://doi.org/10.1515/cclm-2023-7046).

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Rabia Şemsi
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı
Ankara, Türkiye
e-mail: rabiasemsi2010@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 26.03.2024**Kabul tarihi/ Accepted:** 05.09.2024