

CHECKPOINT INHIBITORS: POSSIBILE FATTORE DI RISCHIO PER FRATTURA?

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Alla classe degli inibitori dei *check-point* immunitari (*CheckPoint inhibitors*, ICI) appartengono molecole che riconoscono differenti ligandi: PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*), PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*), CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4*). Lo scopo di queste proteine normalmente è ridurre/modulare la naturale risposta immunitaria. Nella pratica clinica gli inibitori di PD-1 e CTLA-4 sono utilizzati nel trattamento di molte patologie oncologiche.

Di seguito alcuni passaggi essenziali per comprendere **come agiscono** i farmaci appartenenti alla categoria degli ICI:

1. la cellula che presenta l'antigene (APC) si avvicina al linfocita T (linf-T) esponendo l'antigene attraverso il complesso maggiore di istocompatibilità (MCH);
2. il linf-T esprime un recettore linfocitario (*T-cell receptor*, TCR);
3. le due cellule esprimono, ciascuna, un'altra proteina di superficie: CD86 sulla superficie dell'APC e CD28 sulla superficie del linf-T. L'interazione tra queste due proteine è essenziale per consentire la risposta immunitaria (l'attivazione linfocitaria);
4. una volta avvenuta l'attivazione del linf-T, la proteina CTLA-4 (contenuta nel *citoso* del linfocita) viene traslocata sulla superficie del linf-T;
5. CTLA-4 ha un'affinità maggiore per CD86 che per CD28. Pertanto, una volta espressa sulla superficie del linf-T, scalfa CD28 dal legame con CD86, determinando così l'interruzione dell'attivazione linfocitaria;
6. PD-1 è una proteina espressa sulla superficie dei linfociti, che agisce come regolatore "negativo" della via innescata dal recettore linfocitario CD28, determinando una riduzione della produzione di interleukina-2 (IL-2);
7. i PD-L sono espressi su cellule non ematopoietiche;
8. l'asse PD-1/PD-L protegge i tessuti dal danno indotto dall'immunità cellulare e la sua espressione è indotta proprio dal TCR (considerazioni simili valgono anche nel caso dei linfociti B) (1).

Negli anni abbiamo imparato come gli ICI siano frequentemente causa di complicanze endocrine (2).

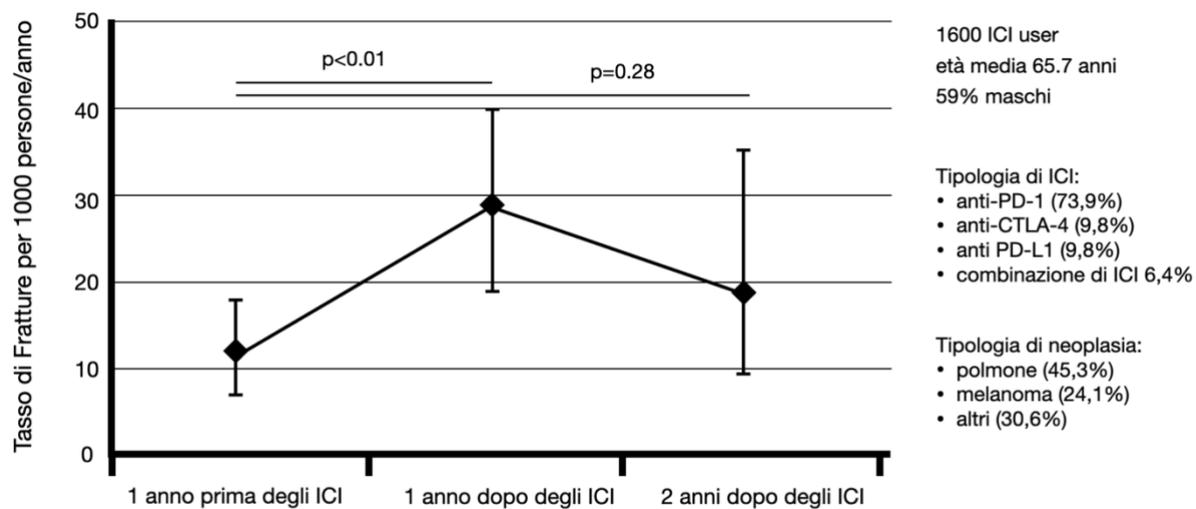
Uno studio condotto recentemente in Canada su 1600 pazienti sottoposti a trattamento con ICI ha documentato un **incremento del numero di eventi fratturativi**. Il tasso di eventi ha presentato un incremento nel corso del primo anno di terapia da 11.3 a 27.3/1000 pazienti per anno ($p < 0.01$), con un rischio relativo (RR) di 2.39 per i soggetti sottoposti a trattamento con ICI (3) (figura). Le segnalazioni di eventi fratturativi riguardano prevalentemente i soggetti trattati con inibitori di PD-1. Il tempo di latenza tra l'evento e l'inizio del trattamento con ICI è breve, generalmente inferiore all'anno e le fratture riportate riguardano prevalentemente le vertebre. Sul piano fisiopatologico è verosimile che proprio l'attivazione della risposta infiammatoria determinata dalla disinibizione linfocitaria causi un aumento dall'attivazione del rimodellamento osseo sostenuto dall'attivazione osteoclastica da parte citochinica (4).

Questo tipo di segnalazioni dovrebbe spingerci a riconsiderare la presenza di **fattori di rischio** per frattura da fragilità nei soggetti che vengono messi in terapia con ICI: magrezza, età, ridotta densità ossea, sarcopenia, storia precedente di fratture, utilizzo di farmaci osteopenizzanti, stato vitaminico D, rischio di caduta.



Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore)(vdg@iol.it)
Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco,
Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora



RR di fratture maggiori nell'anno successivo vs quello precedente l'inizio del trattamento con Inibitori del Checkpoint Immunitario (ICI): 2,39 (95% CI 1,34-4,27, p<0.01)

Bibliografia

1. Sharpe A, Wherry E, Ahmed R, et al. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol* [2007, 8, 239-45](#).
2. Di Donna V, Corsello SM. Le disfunzioni endocrine da farmaci inibitori dei checkpoint immunitari. *AME Flash* [1/2017](#).
3. Ye C, et al. Fracture rate increases after immune checkpoint inhibitor treatment: a potential new immune-related adverse event. *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Disease 2022*. Abstract book: [P 287, pg 237](#).
4. Filippini DM, Gatti M, Di Martino V, et al. Bone fracture as a novel immune-related adverse event with immune checkpoint inhibitors: Case series and large-scale pharmacovigilance analysis. *Int J Cancer* [2021, 149: 675-83](#).