

14. Dicembre

L'inibizione del fattore che induce l'ipossia (HIF-2 α) può rappresentare un approccio terapeutico per proteggere l'osso durante la radioterapia

*Guardate l'idrogeno tacere nel mare
guardate l'ossigeno al suo fianco dormire.*

Fabrizio De André

Circa il 50% di tutti i pazienti affetti da cancro ricevono radioterapia nel corso del trattamento; tuttavia, le **complicanze scheletriche** rappresentano un esito avverso comunemente riconosciuto in questa popolazione di pazienti.



Delaney Get al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. Cancer. 2005 Sep 15;104(6):1129-37.

Il trattamento con radiazioni porta ad **un aumento del rischio di fratture costali** nelle pazienti con cancro al seno (incidenza dall'1,8 al 19%), **fratture da insufficienza pelvica** in pazienti affetti da tumori ginecologici (incidenza dal 4 al 45,2%) e **fratture a esordio tardivo** in soggetti sottoposti a radioterapia per sarcomi dei tessuti molli degli arti inferiori

Holt GE et al. Fractures following radiotherapy and limb-salvage surgery for lower extremity soft-tissue sarcomas. A comparison of high-dose and low-dose radiotherapy. J Bone Joint Surg Am. 2005 Feb;87(2):315-9.

Gli agenti clinici per il trattamento della perdita ossea indotta da radiazioni nei pazienti non sono stati stabiliti o tradotti in regimi terapeutici efficaci. Pertanto, esiste una grande necessità di **identificare bersagli terapeutici** che possano migliorare le conseguenze della radioterapia.

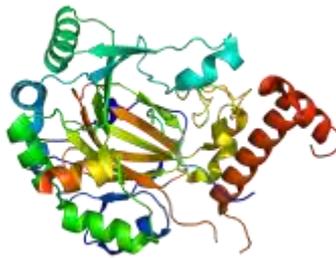
Poiché il tasso di sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro continua a migliorare, aumenta anche la necessità di prevenire gli effetti secondari della radioterapia perché rappresenta un notevole carico di malattia nei pazienti

Le cause biologiche della perdita ossea indotta dalle radiazioni non sono completamente comprese. Le cellule residenti nell'osso rispondono a segnali estrinseci derivati dalla nicchia specializzata del microambiente osseo per supportare la normale funzione. Le radiazioni inducono notevoli cambiamenti nel **microambiente osseo**, comprese diminuzioni complessive della cellularità del midollo osseo, interruzione del sistema vascolare del midollo, produzione di radicali liberi e interruzione dei fattori di segnalazione paracrini intrinseci.

Questo microambiente osseo alterato può contribuire in parte alla natura della lesione ossea nei pazienti sottoposti a radioterapia.

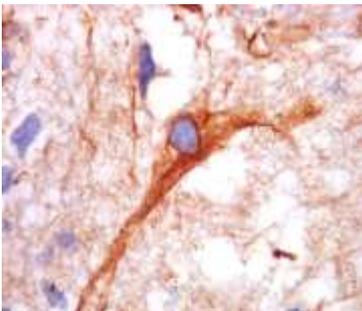
Il **microambiente osseo** è caratterizzato da ripidi gradienti di ossigeno, con **tensioni di ossigeno decrescenti** dalle regioni endossee periferiche verso la cavità midollare centrale. Questo ambiente ipossico è essenziale per mantenere **l'omeostasi** regolando la funzione delle cellule residenti tra cui gli **osteoprogenitori**, **le cellule endoteliali**, **i condrociti** e **le cellule staminali ematopoietiche**
Spencer JA et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals. Nature. 2014 Apr 10;508(7495):269-73.

Le risposte cellulari all'ipossia sono mediate principalmente attraverso la via di segnalazione del fattore di trascrizione del **fattore inducibile dall'ipossia (HIF)**. Il contributo dell'ipossia e della segnalazione HIF nella regolazione della funzione delle cellule progenitrici scheletriche (SPC) non è stato studiato a fondo.



Takubo K et al. Regulation of the HIF-1alpha level is essential for hematopoietic stem cells. Cell Stem Cell. 2010 Sep 3;7(3):391-402.

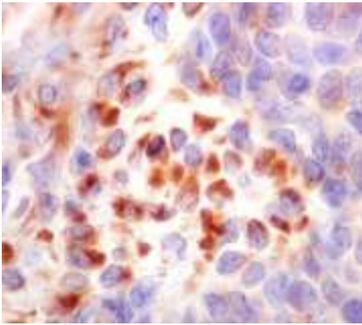
I sottogruppi SPC nello stroma del midollo osseo esprimono marcatori distintivi, come



NESTINA recettore della leptina (*Lepr*), **homeobox 1** correlato alla coppia (*Prx1*) e **collagene II $\alpha 1$ (*Col2a1*)**,

La **nestina** è una **proteina** dei **filamenti intermedi** (IF) di tipo VI.^{[1][2]} Queste proteine dei filamenti intermedi sono espresse soprattutto nel **citroscheletro** delle cellule nervose, dove sono implicate nella crescita radiale dell'**assone**.

consentendo l'etichettatura specifica del tipo di cellula o la modifica genetica.



Le **cellule Nestina+** sono localizzate nelle regioni perivascolari dove la tensione di ossigeno varia dall'1,3 al 3% di ossigeno.

Lepr+ Gli SPC, la principale fonte di osteoprogenitori in età adulta, si trovano anch'essi in stretta associazione con il sistema vascolare, suggerendo che il comportamento dell'SPC può anche essere intimamente legato alle loro nicchie ipossiche

Zhou BO et al. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow. Cell Stem Cell. 2014 Aug 7;15(2):154-68.

Inoltre, la formazione ossea viene migliorata quando **HIF-2 α** viene ablato in modo condizionale in *Prx1-* o *Col1a1* cellule che esprimono, dimostrando che **HIF-2 α** funge da regolatore negativo della formazione ossea. Insieme, questi dati suggeriscono che il microambiente osseo ipossico facilita le proprietà e la funzione delle SPC e dei loro discendenti.

Merceron C et al. Hypoxia-inducible factor 2 α is a negative regulator of osteoblastogenesis and bone mass accrual. Bone Res. 2019 Feb 21;7:7.



La ricerca è condotta dai Ricercatori del *Department of Orthopaedic Surgery, Duke University School of Medicine, Durham*, coordinato da **Collen Wu** il mese scorso (29 novembre) ha pubblicato il report

Guo W et al

Radiation-induced bone loss in mice is ameliorated by inhibition of HIF-2 α in skeletal progenitor cells.

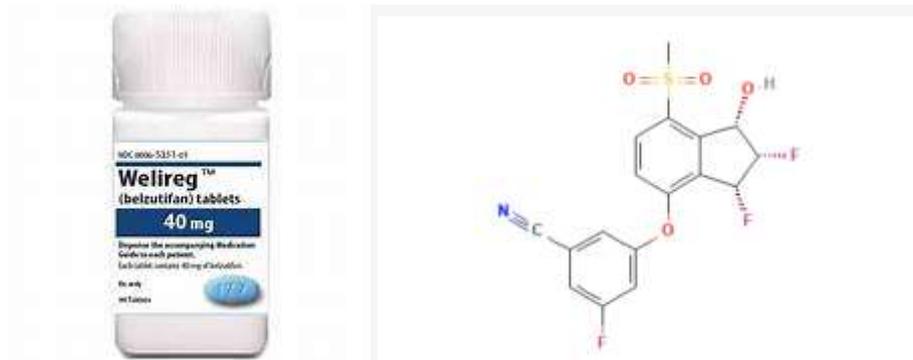
Sci Transl Med. 2023 Nov 29;15(724):eabo5217.

Partendo dal presupposto che dopo la radiazione, le cellule che esprimono il recettore della leptina, che includono una popolazione di SPC, si localizzano nelle regioni ipossiche dell'osso e stabilizzano **il fattore di trascrizione fattore 2 α inducibile dall'ipossia (HIF-2 α)**, suggerendo così un ruolo per HIF-2 α nella risposta scheletrica alle radiazioni.

Il team della Duke ha soppresso il condizionatamente **HIF-2 α** nelle cellule che esprimono i recettori della leptina e nei loro discendenti nei topi.

La radioterapia nei topi di controllo della cucciolata ha ridotto la massa ossea; tuttavia, i topi knockout condizionali per **HIF-2 α** mantenevano una massa ossea paragonabile agli animali di controllo non irradiati. **HIF-2 α** regola negativamente il numero di SPC, la formazione ossea e la mineralizzazione ossea.

Per verificare se il blocco farmacologico **dell'HIF-2 α** potesse ridurre la perdita ossea durante le radiazioni, è stato somministrato un inibitore selettivo **dell'HIF-2 α** chiamato **PT2399** (un analogo strutturale del quale è stato recentemente approvato dalla FDA **belzutifan**) a topi wild-type prima dell'esposizione alle radiazioni.



L'inibizione farmacologica di **HIF-2 α** è stata sufficiente per prevenire la perdita ossea indotta da radiazioni in un modello murino di irradiazione con arto singolo.

Dato che circa il 90% dei pazienti che ricevono un inibitore di **HIF-2 α** sviluppa anemia a causa di effetti fuori bersaglio, abbiamo sviluppato una formulazione di nanocarrier mirata all'osso per fornire l'inibitore di **HIF-2 α** all'osso di topo, per aumentare l'efficacia sul bersaglio e ridurre tossicità fuori bersaglio.

Il **PT2399** caricato con nanocarrier ha prevenuto la perdita ossea indotta dalle radiazioni nei topi, riducendo al tempo stesso l'accumulo di farmaco nel rene.

L'inibizione mirata di **HIF-2 α** può rappresentare un approccio terapeutico per proteggere l'osso durante la radioterapia.



SARA

Sara 3 anni viene ricoverata per una nuova eruzione cutanea apparsa sul suo petto circa 6 settimane fa e da allora si è diffusa alla schiena. Per il resto è sana.

L'esame obiettivo rivela la presenza di numerose papule a forma di cupola, color carne, di 3-5 mm, molte delle quali hanno un'ombelicazione centrale



L'esame obiettivo rivela la presenza di numerose papule a forma di cupola, color carne, di **3-5 mm**, molte delle quali hanno un'ombelicazione centrale

Quale dei seguenti approcci gestionali è più appropriato per Sara?

- 1: Acido salicilico
- 2: Crioterapia con azoto liquido
- 3: Griseofulvina
- 4: Idrocortisone all'1%.
- 5: Osservazione clinica