

Il sistema RANK-RANKL-OPG: applicazioni terapeutiche nell'osteoporosi



 **ROMA**
9_11
NOVEMBRE
2012



1° CORSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO

Associazione Medici Endocrinologi

I PER[CORSI]AME

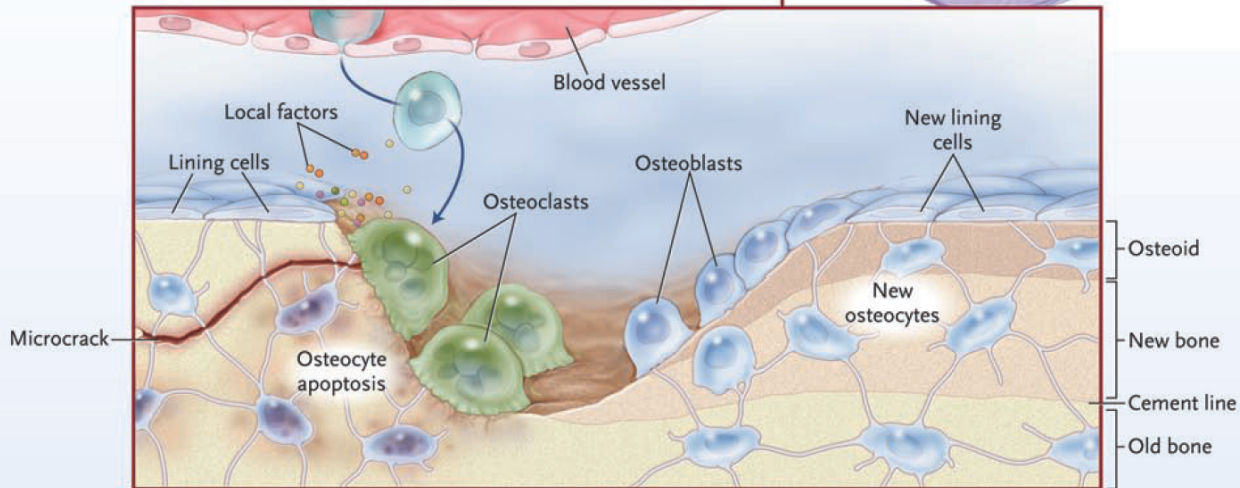
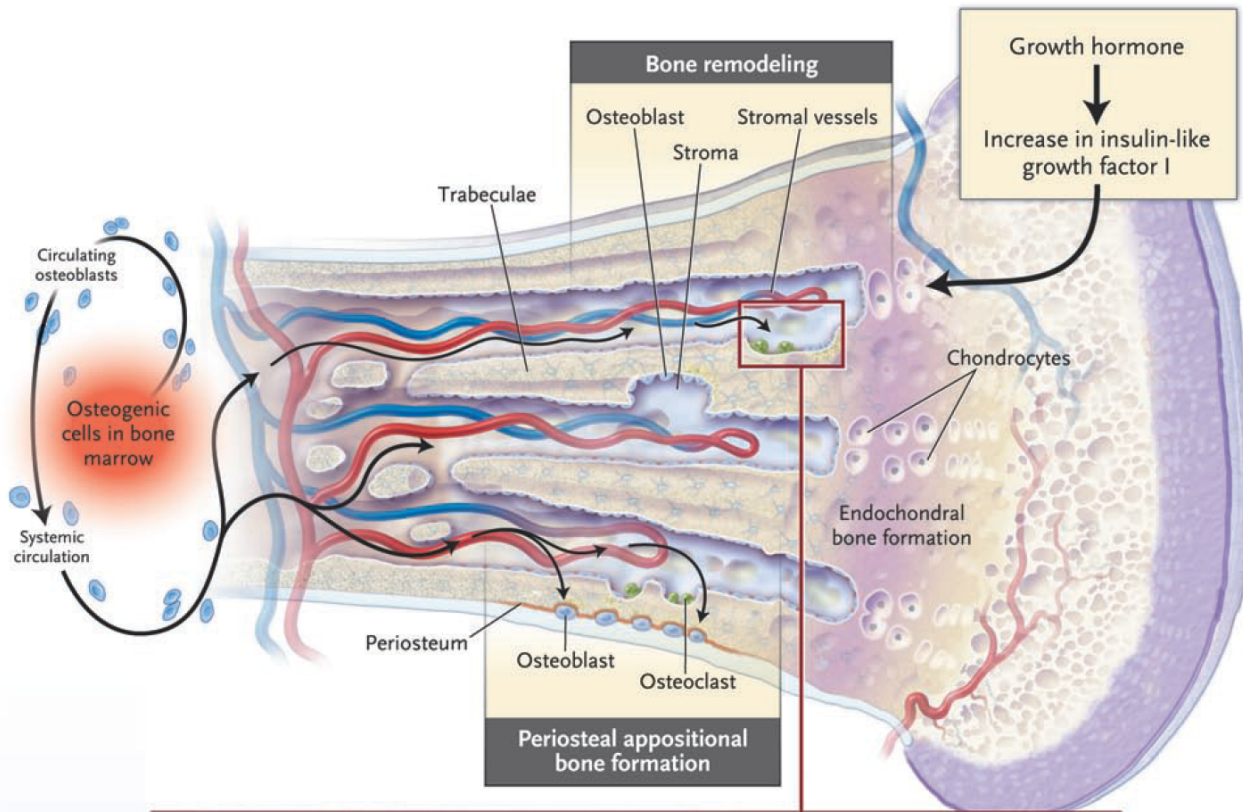
Iacopo Chiodini

UOC Endocrinologia e Diabetologia
Fondazione IRCCS Cà Granda, Milano
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano

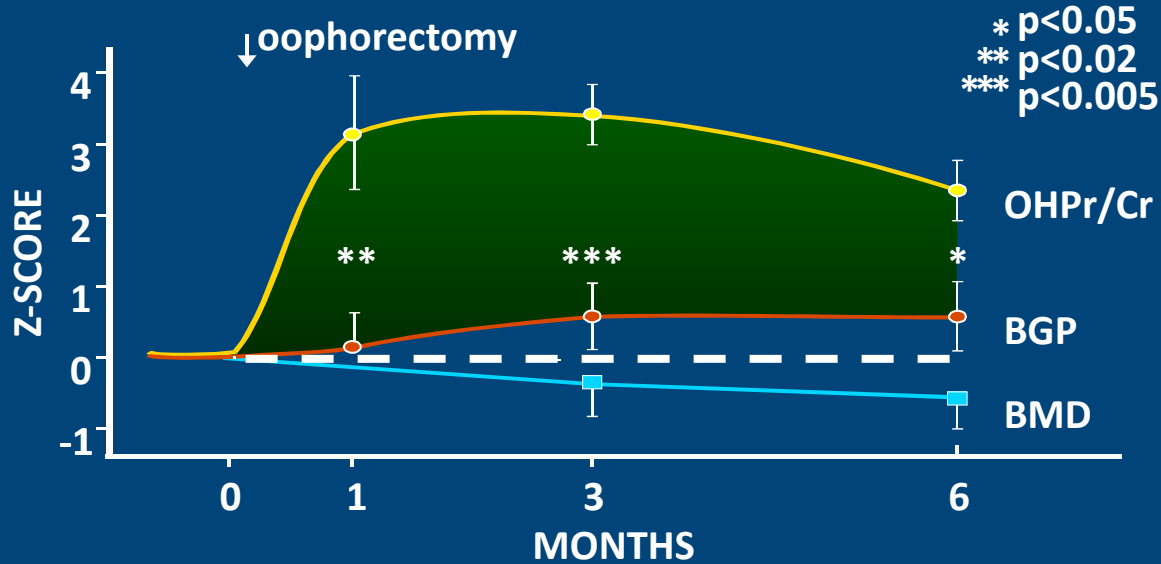
AGENDA

- ✓ Rimodellamento osseo e ruolo del sistema RANK-RANKL-OPG
- ✓ Controllo farmacologico del sistema RANK-RANKL-OPG: dati preclinici
- ✓ Studi Clinici sull' effetto dell' inibitore di RANKL, Denosumab.
- ✓ Ruolo di Denosumab nelle osteoporosi da terapia adiuvante ormonale.
- ✓ Possibile ruolo di Denosumab nel' osteoporosi da glucocorticoidi.

IL RIMODELLAMENTO OSSEO

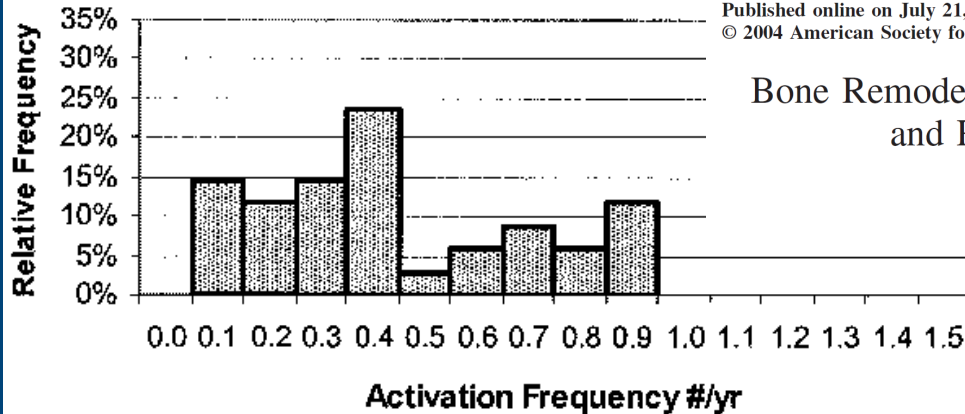


Lack of Estrogens increases Bone Turnover



Mazzuoli G. et al., J.Steroid.Biochem.Mol.Biol., 1990

13 Years Postmenopausal

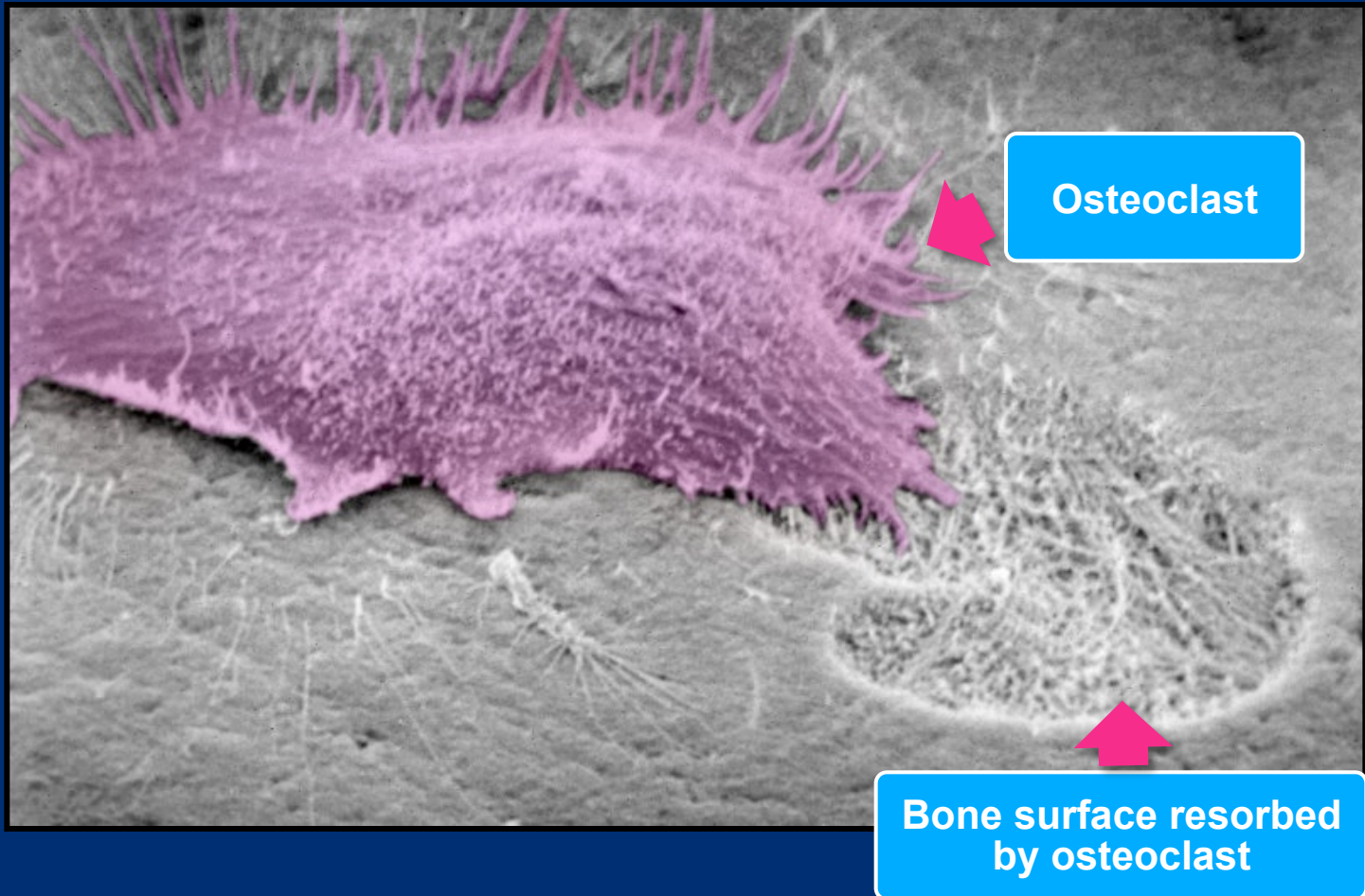


JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH
Volume 19, Number 10, 2004
Published online on July 21, 2004; doi: 10.1359/JBMR.040710
© 2004 American Society for Bone and Mineral Research

Bone Remodeling Increases Substantially in the Years After Menopause and Remains Increased in Older Osteoporosis Patients

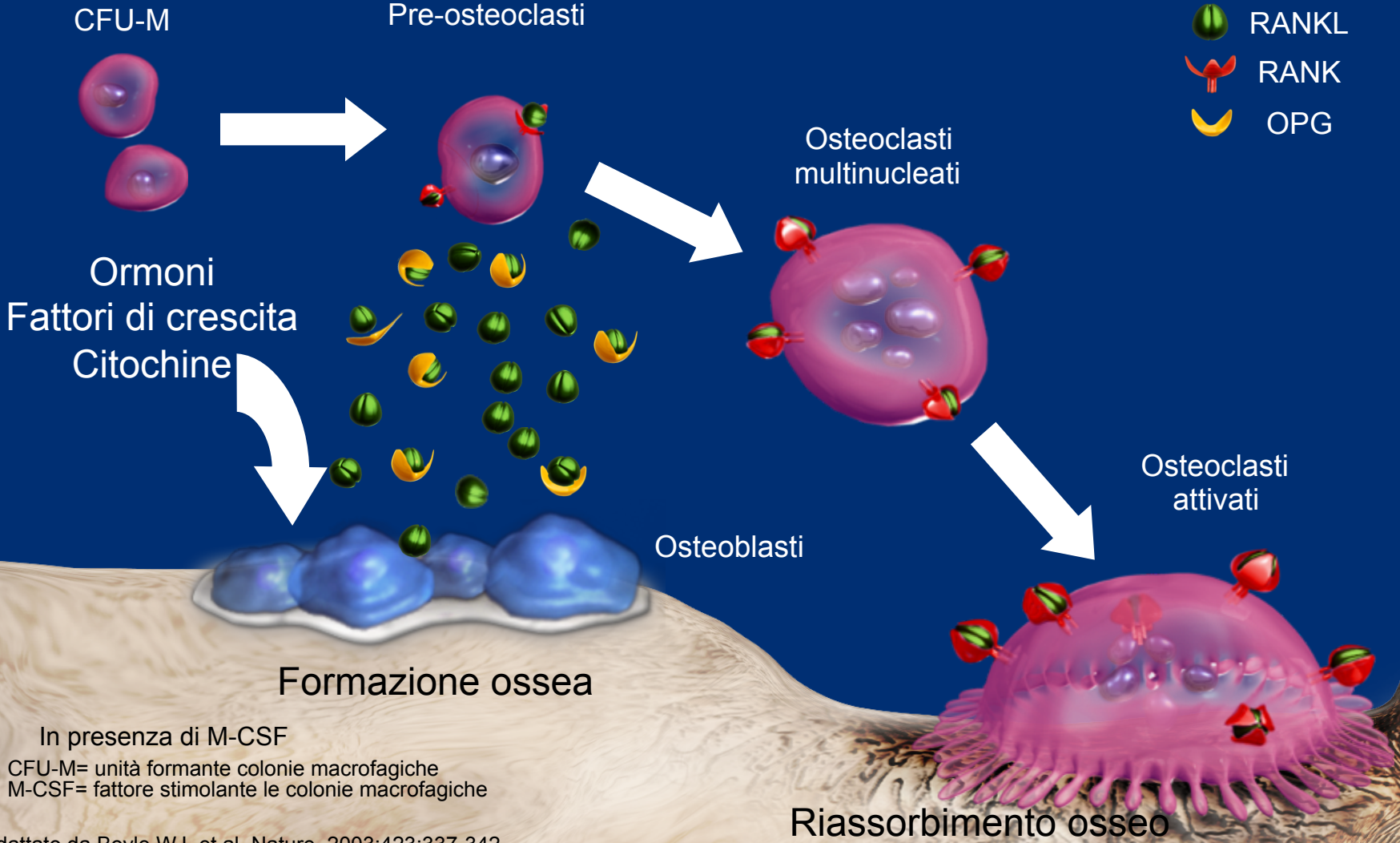
Robert Recker, Joan Lappe, K Michael Davies, and Robert Heaney

Osteoclasts Are the Cells that Resorb Bone



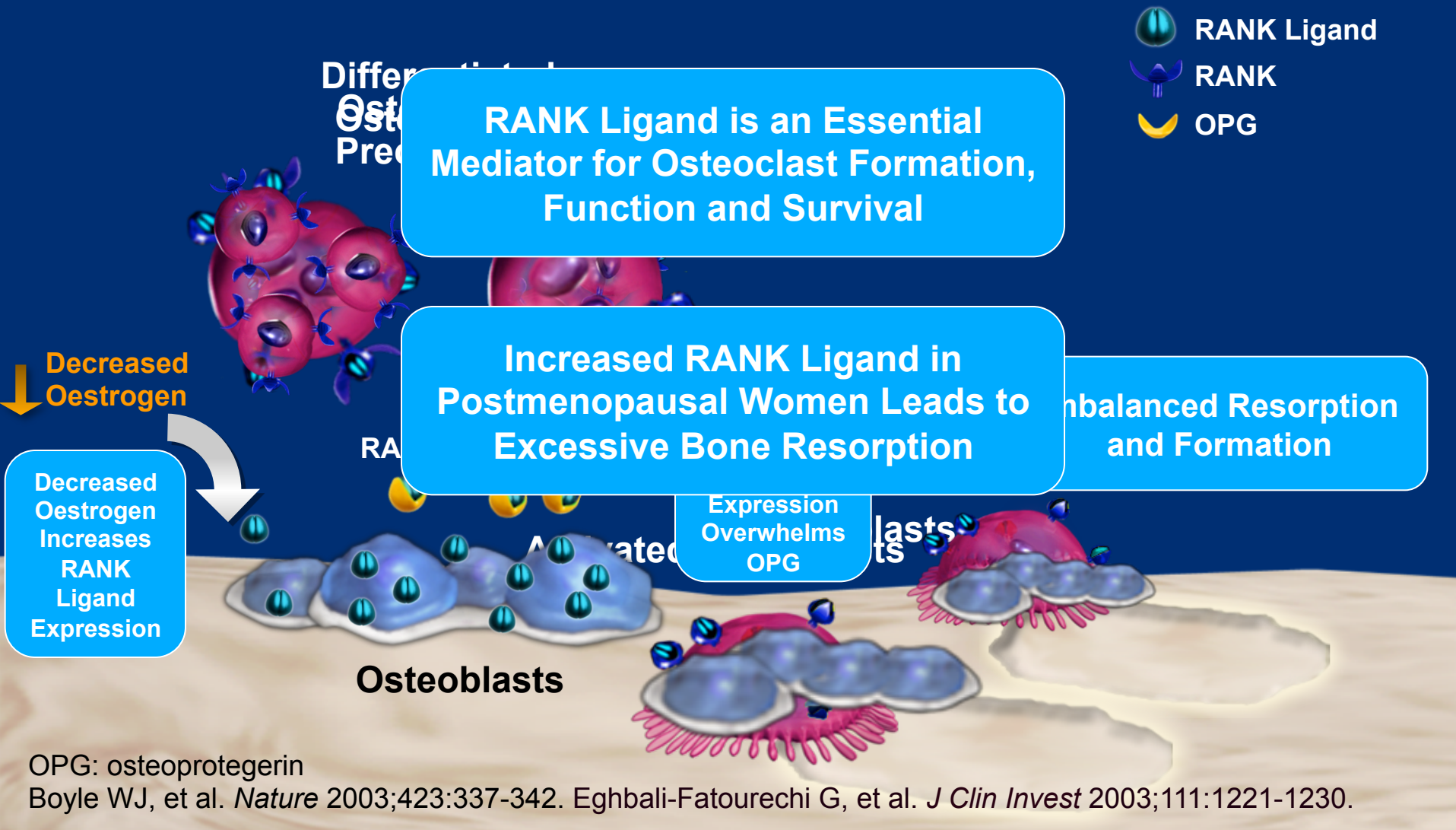
Adapted from: http://www.brsoc.org.uk/gallery/arnett_osteoclast.jpg.
Electron micrograph photo reproduced with permission. © Tim Arnett, The Bone Research Society.

RANK-RANKL-OPG E CONTROLLO DELL'OSTEOCLASTOGENESI

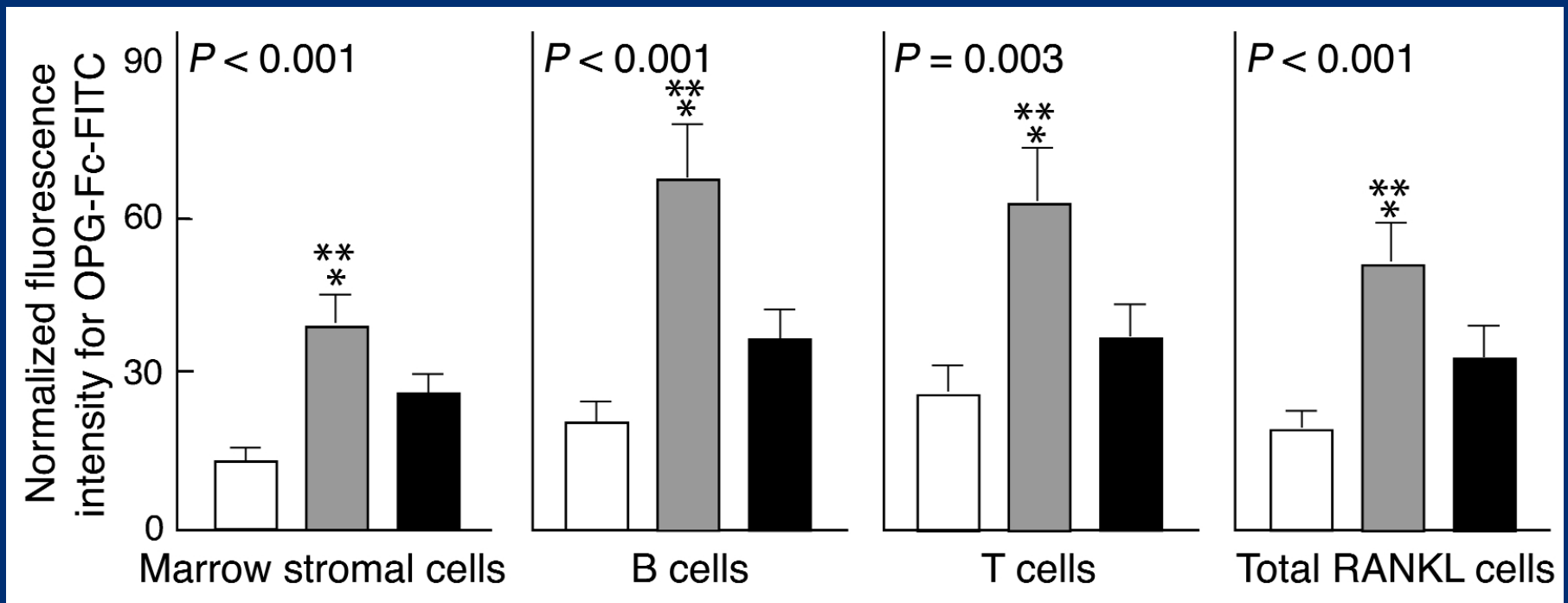


Adattato da Boyle WJ, et al. Nature. 2003;423:337-342.

Reduction in Oestrogen Increases RANK Ligand Expression, Causing Increased Bone Resorption



UPREGULATION OF RANKL ON BONE MARROW CELLS IS AN IMPORTANT DETERMINANT OF INCREASED BONE RESORPTION INDUCED BY ESTROGEN DEFICIENCY



12 pre-menopausal women

12 untreated early post-menopausal women

12 treated early post-menopausal women

ANDROGENI E SISTEMA RANK-RANKL-OPG

L'orchietomia nel ratto è associata a perdita ossea ed ad aumento delle concentrazioni di RANKL nel midollo osseo (Proell V, Bone 2009)

In topi knock-out per il recettore androgenico si ha una perdita ossea associata ad un incremento dei livelli di RANKL

(Kawano H, Proc Natl Acad Sci USA 2003)

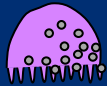
AGENDA

- ✓ Rimodellamento osseo e ruolo del sistema RANK-RANKL-OPG
- ✓ Controllo farmacologico del sistema RANK-RANKL-OPG: dati preclinici
- ✓ Studi Clinici sull' effetto dell' inibitore di RANKL, Denosumab.
- ✓ Ruolo di Denosumab nelle osteoporosi da terapia adiuvante ormonale.
- ✓ Possibile ruolo di Denosumab nel' osteoporosi da glucocorticoidi.

Il ruolo del RANK e del RANK Ligando nella regolazione della densità minerale ossea



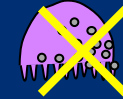
Normale



Assenza di RANK Ligando



Assenza di RANK



BMD aumentata

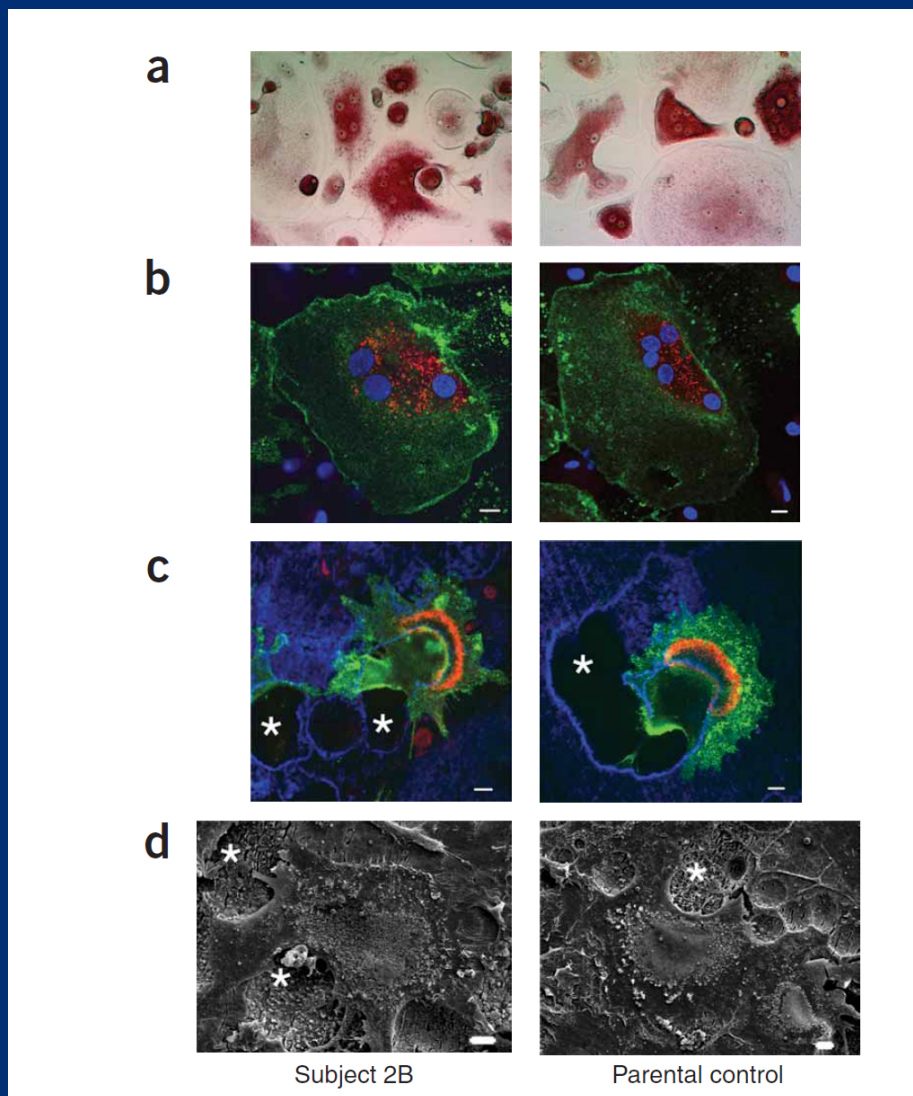
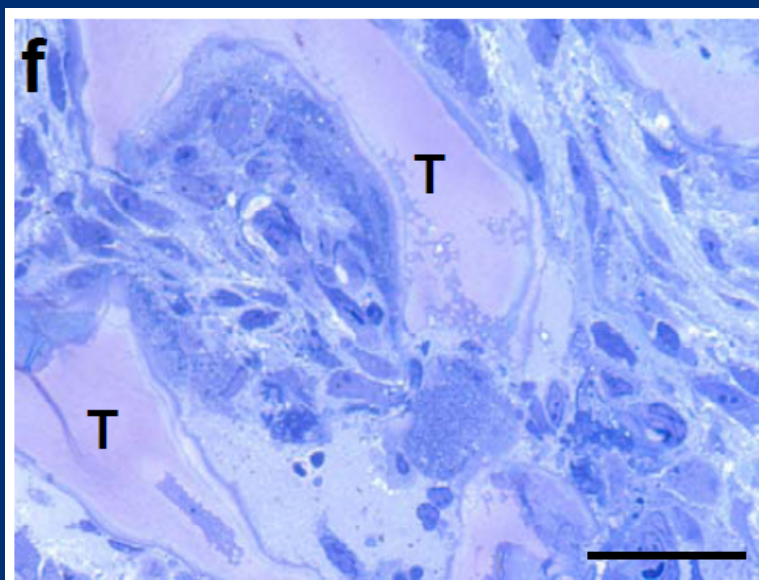
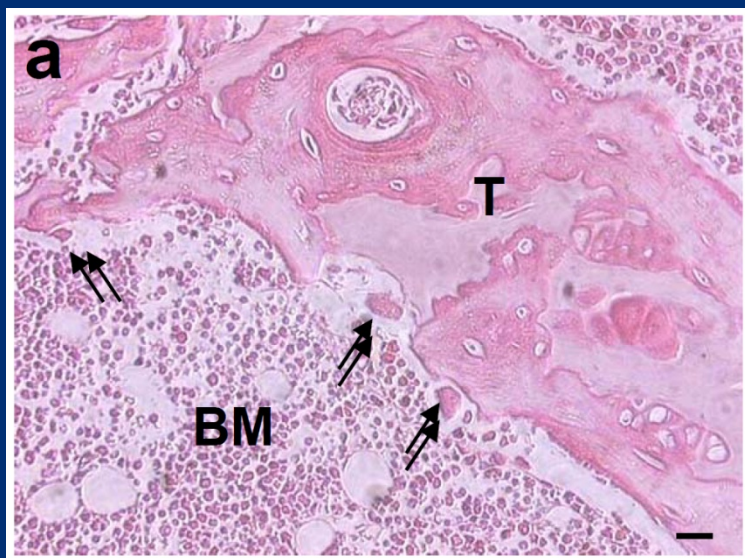
 Osteoprotegerina

 RANK Ligando

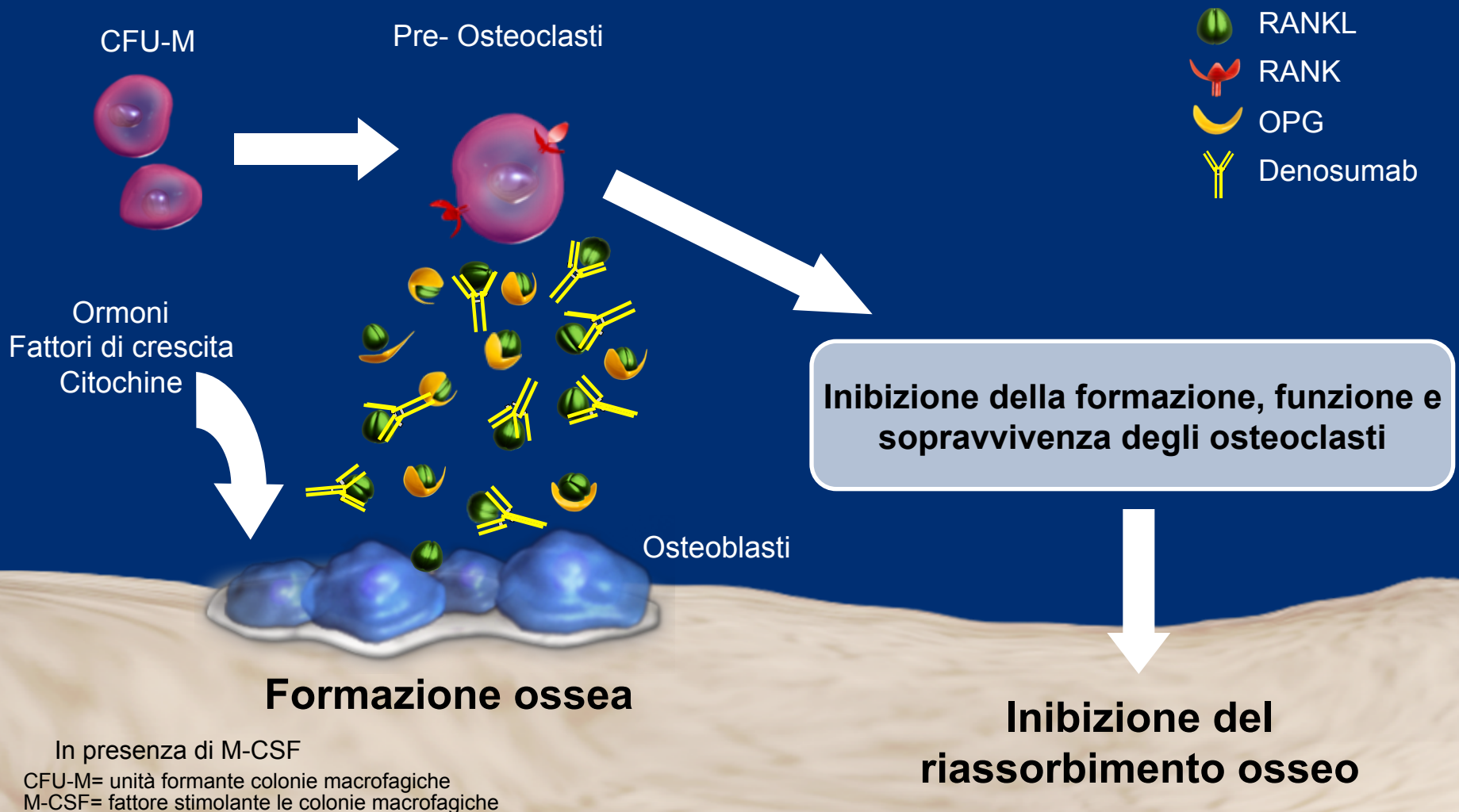
 RANK

**La somministrazione di RANKL
corregge l'osteopetrosi**

OSTEOCLAST POOR HUMAN OSTEOPETROSIS DUE TO MUTATIONS IN THE GENE ENCODING RANKL

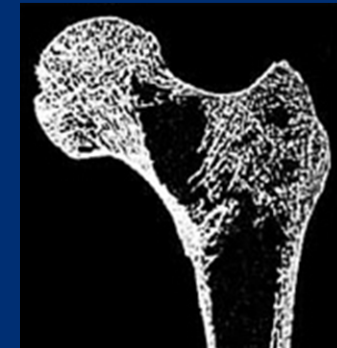
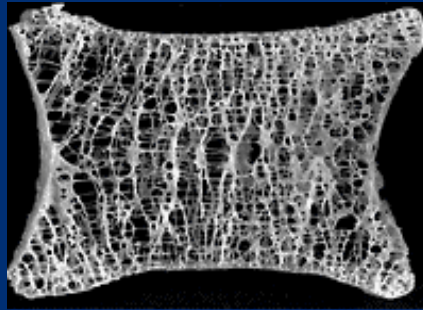


Denosumab lega il RANK Ligando inibendo la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti

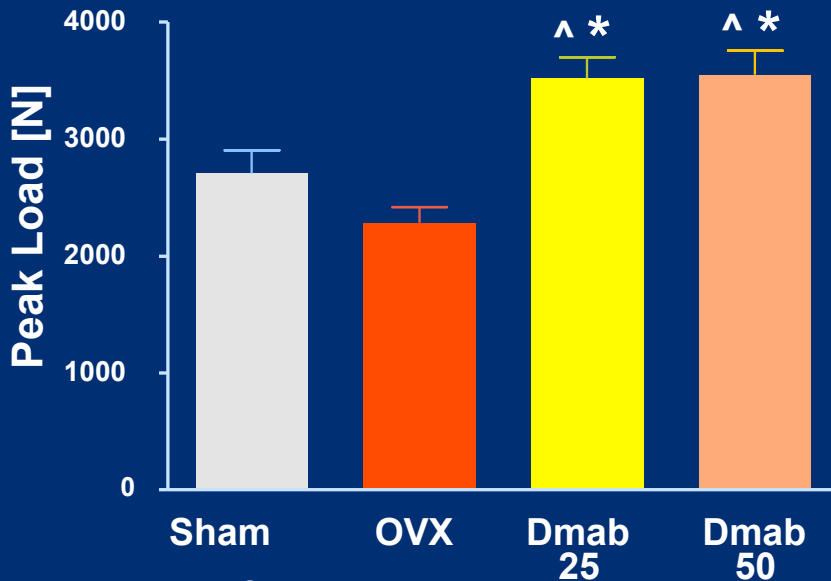




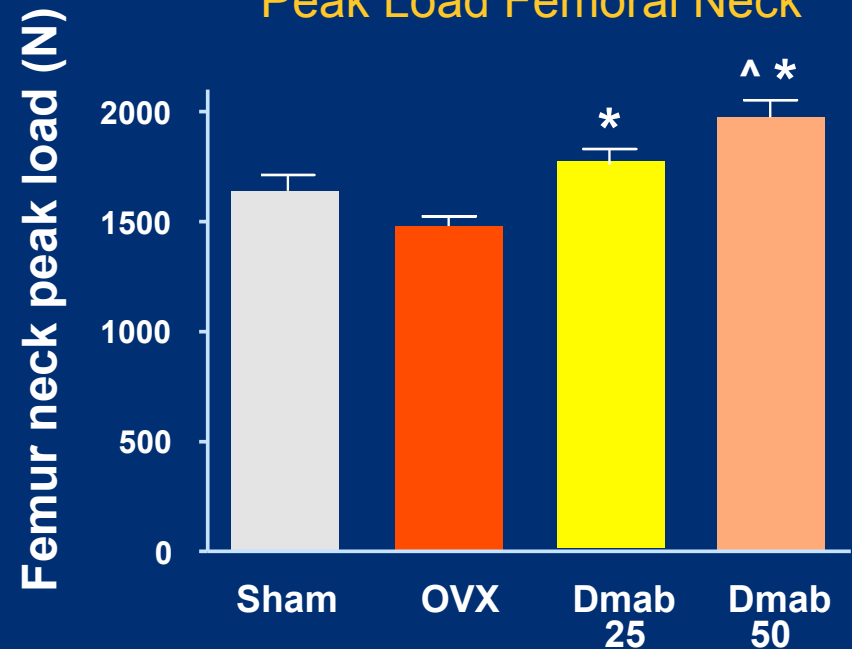
Denosumab increased bone strength in OVX monkeys at both trabecular and cortical sites



Peak Load L3-L4 Vertebral Body



Peak Load Femoral Neck

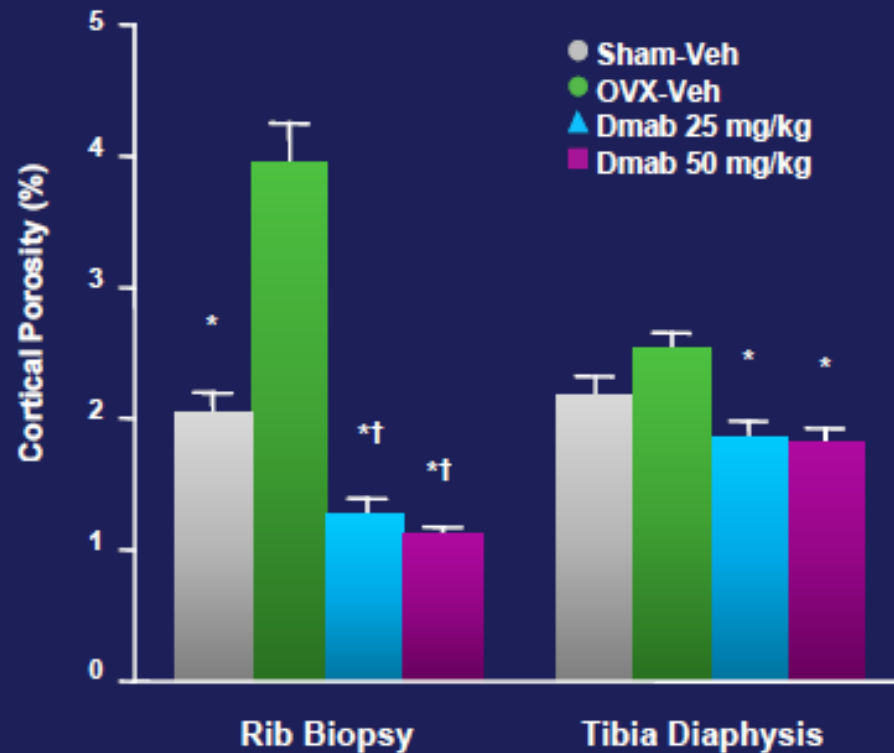


Data: Mean \pm SE

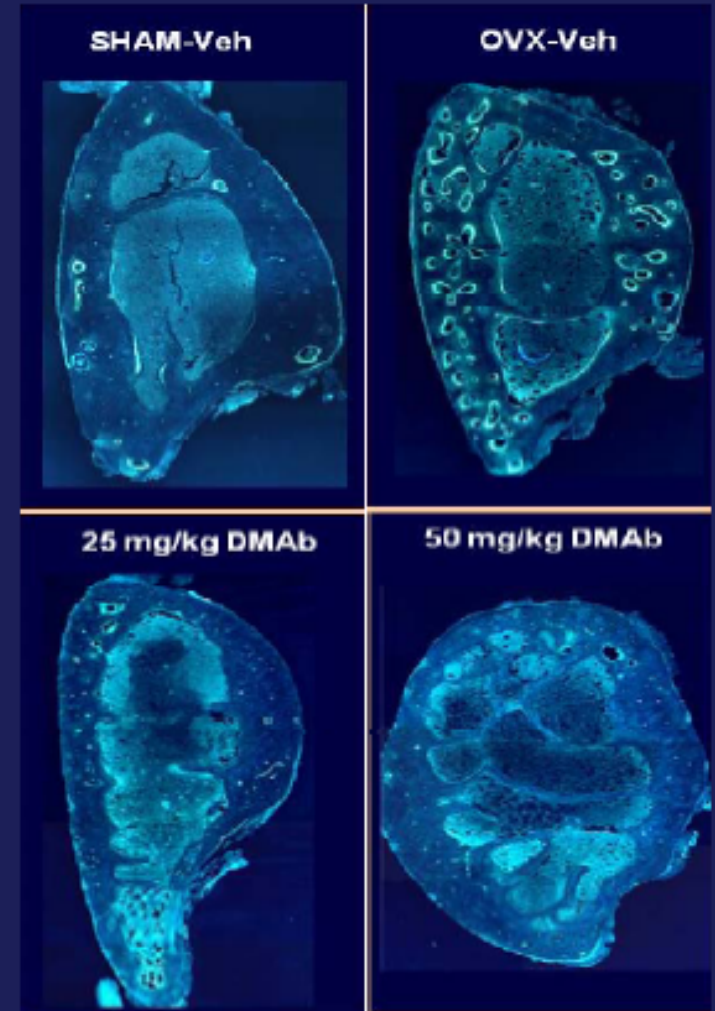
* $p < 0.05$ vs. OVX-Veh

[^] $p < 0.05$ vs. Sham-Veh

Denosumab Decreased Cortical Porosity by Histo-morphometry in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys



* $P < 0.05$ vs. OVX-Veh; † $P < 0.05$ vs. Sham-Veh control.



RANK-RANKL-OPG E SISTEMA IMMUNITARIO

In vitro:

- RANK e RANKL sono stati originariamente identificati su cellule dendritiche e linfociti T
- Linfociti B maturi esprimono OPG
- RANKL interagisce con le antigen-presenting cells e OPG è un costimolatore dei linfociti T

In vivo:

- l'effetto immunomodulatore è scarso o assente
- Ruolo «di memoria» per altre molecole più importanti (IL-2, CD40L) nel cross-talk tra linfociti T, linfociti B e cellule dendritiche
- I topi knock-out per RANKL nascono senza linfonodi ma non hanno una immunodeficienza grave

AGENDA

- ✓ Rimodellamento osseo e ruolo del sistema RANK-RANKL-OPG
- ✓ Controllo farmacologico del sistema RANK-RANKL-OPG: dati preclinici
- ✓ Studi Clinici sull' effetto dell' inibitore di RANKL, Denosumab.
- ✓ Ruolo di Denosumab nelle osteoporosi da terapia adiuvante ormonale.
- ✓ Possibile ruolo di Denosumab nel' osteoporosi da glucocorticoidi.

Proprietà farmacologiche di denosumab

- Anticorpo monoclonale completamente umano – isotipo IgG₂
- Elevata affinità per il RANK Ligando umano
- Elevata specificità per il RANK Ligando
 - Legame con TNF- α , TNF- β , TRAIL, o CD40L non rilevabile
- Ad oggi non è stata osservata la formazione di anticorpi neutralizzanti nel corso degli studi clinici

Struttura di denosumab



Ig = immunoglobuline; TNF = fattore di necrosi tumorale;
TRAIL = TNF- α -related apoptosis-inducing ligand.
Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066.
Elliott R, et al. *Osteoporos Int.* 2007;18:S54. Abstract P149.
McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:821-831.
Data on file, Amgen.

Proprietà farmacocinetiche di denosumab

- Somministrato per iniezione sottocutanea
- Significativa riduzione dei marcatori biochimici del turnover osseo entro 12-72 ore con effetto prolungato fino a 6 mesi
- Emivita media di circa 30 giorni al dosaggio di 1 mg/kg o 60 mg per via sottocutanea
- Lo sviluppo clinico di denosumab è stato eseguito con un dosaggio da 60 mg in regime di somministrazione semestrale

Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059.

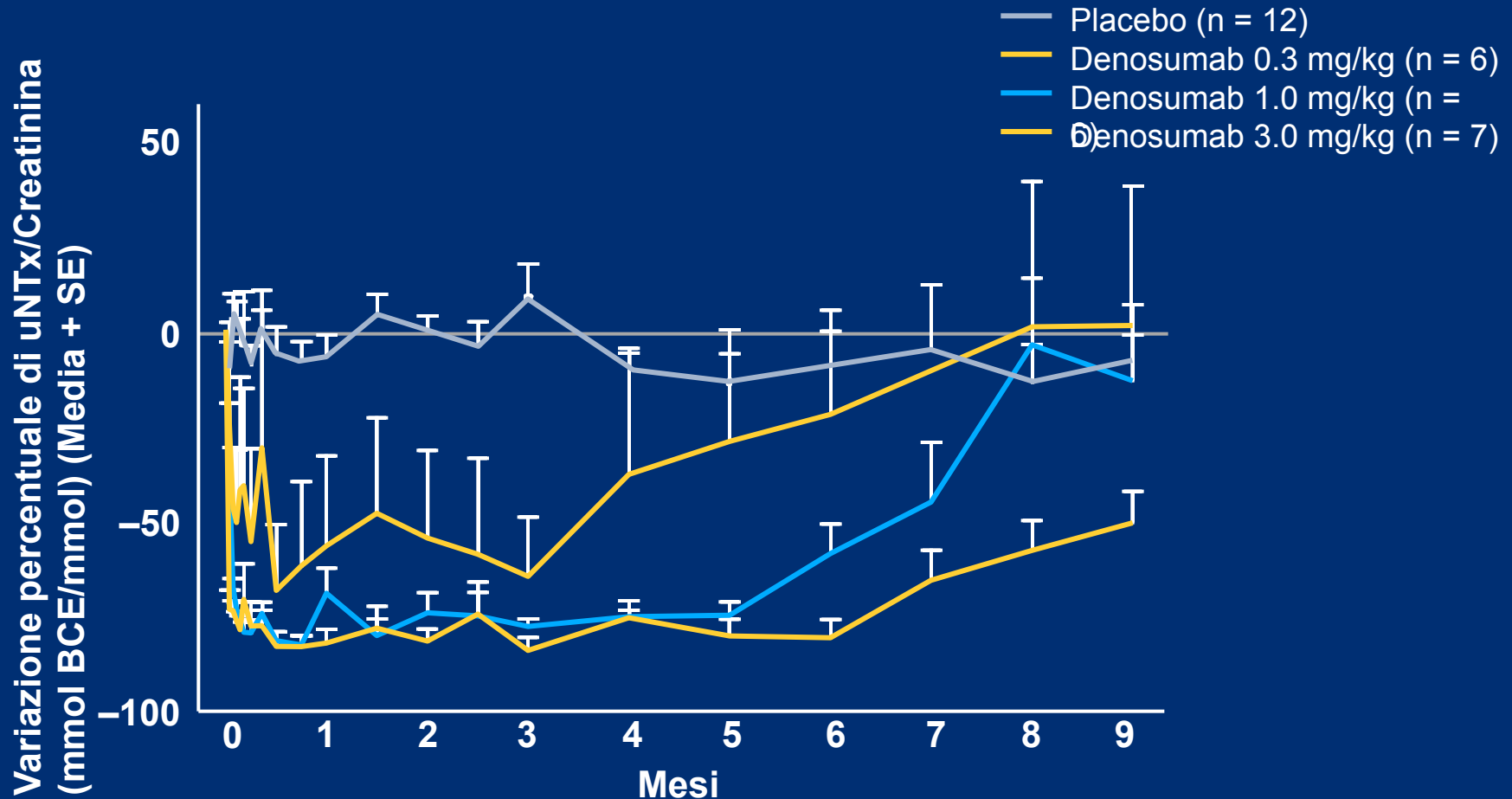
Jang G, et al. *J Bone Miner Res.* 2006;21(suppl 1):S190. Abstract SA403 and poster.

McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;23:821-831.

Peterson MC, et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(suppl 1):S293. Abstract SU446 and poster.

Riduzione del riassorbimento osseo

Sicurezza e la tollerabilità, gli effetti sul turnover osseo e la farmacocinetica di una dose singola di denosumab in donne sane in postmenopausa.

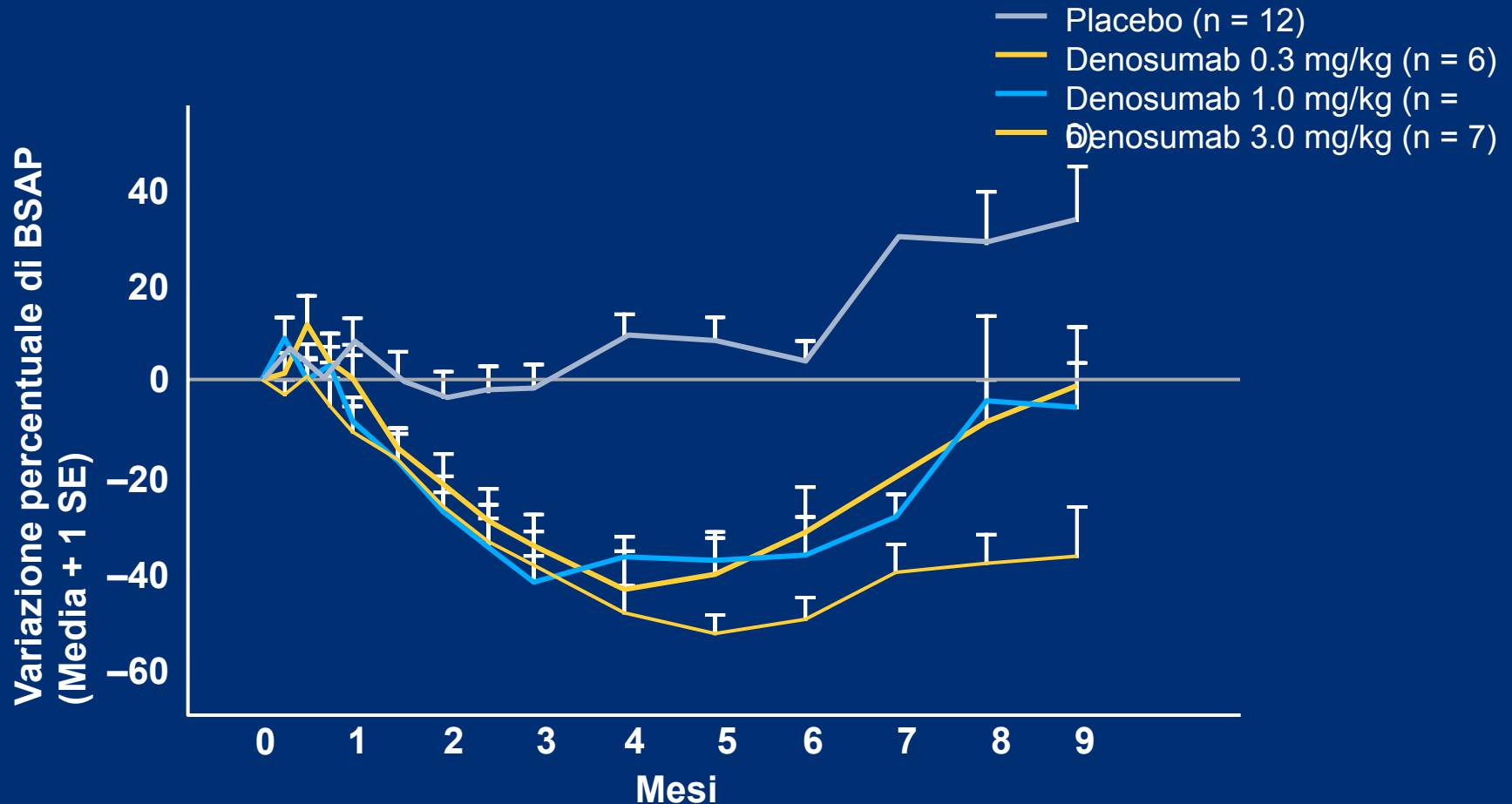


NTx = N-telopeptide; uNTx = NTx urinario.

Adattato da Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066.

Riduzione della formazione ossea

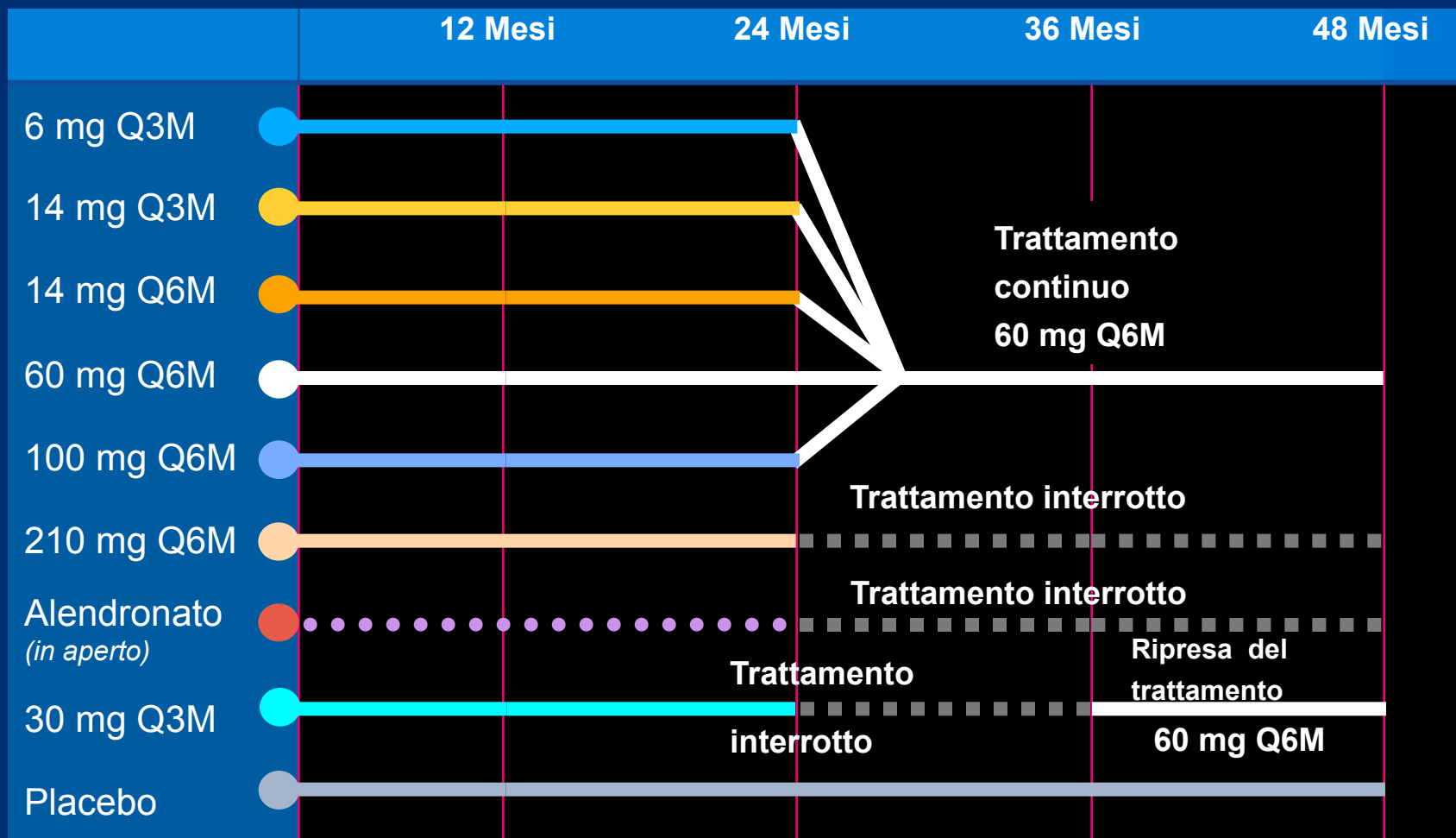
Sicurezza e la tollerabilità, gli effetti sul turnover osseo e la farmacocinetica di una dose singola di denosumab in donne sane in postmenopausa.



BSAP = Fosfatasi alcalina ossea

Adattato da: Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066.

Trattamento continuo, interruzione del trattamento e ripresa del trattamento con denosumab



McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:821-831.

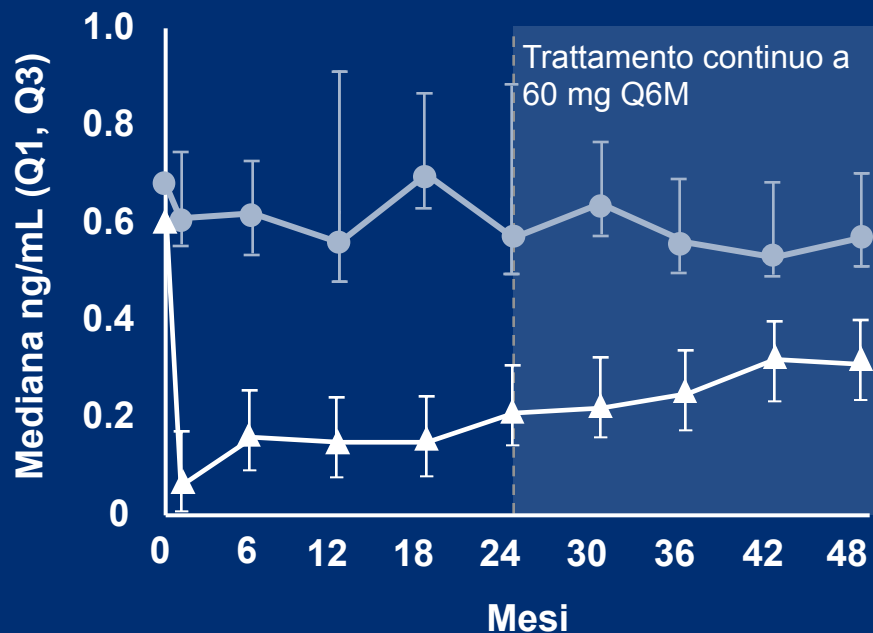
Lewiecki EM, et al. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1832-1841.

Adattato da Miller PD, et al. *Bone.* 2008;43:222-229.

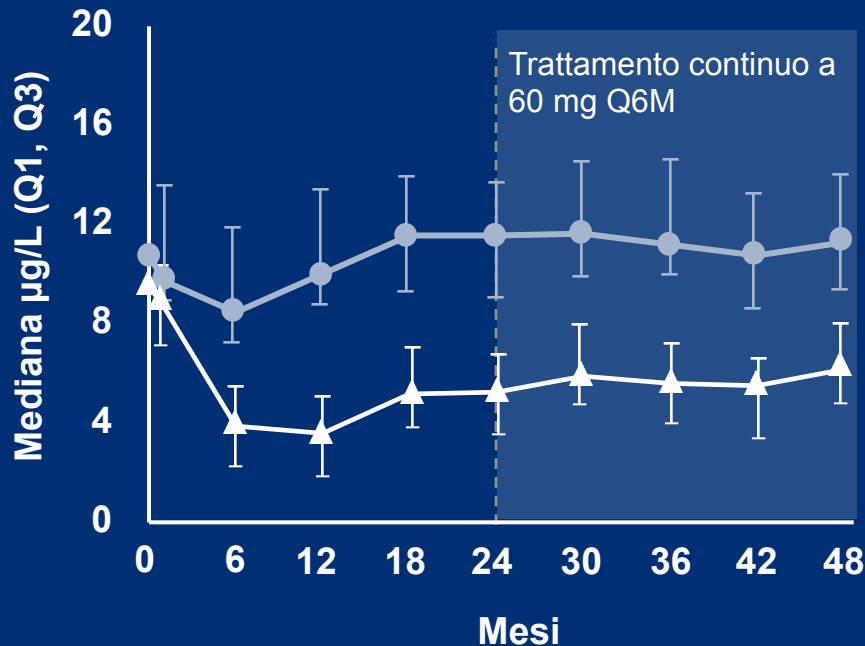
Efficacia del trattamento con denosumab sui livelli sierici di CTx e di BSAP a 4 anni

- Placebo
- ▲ 60 mg Q6M

CTx sierico



BSAP

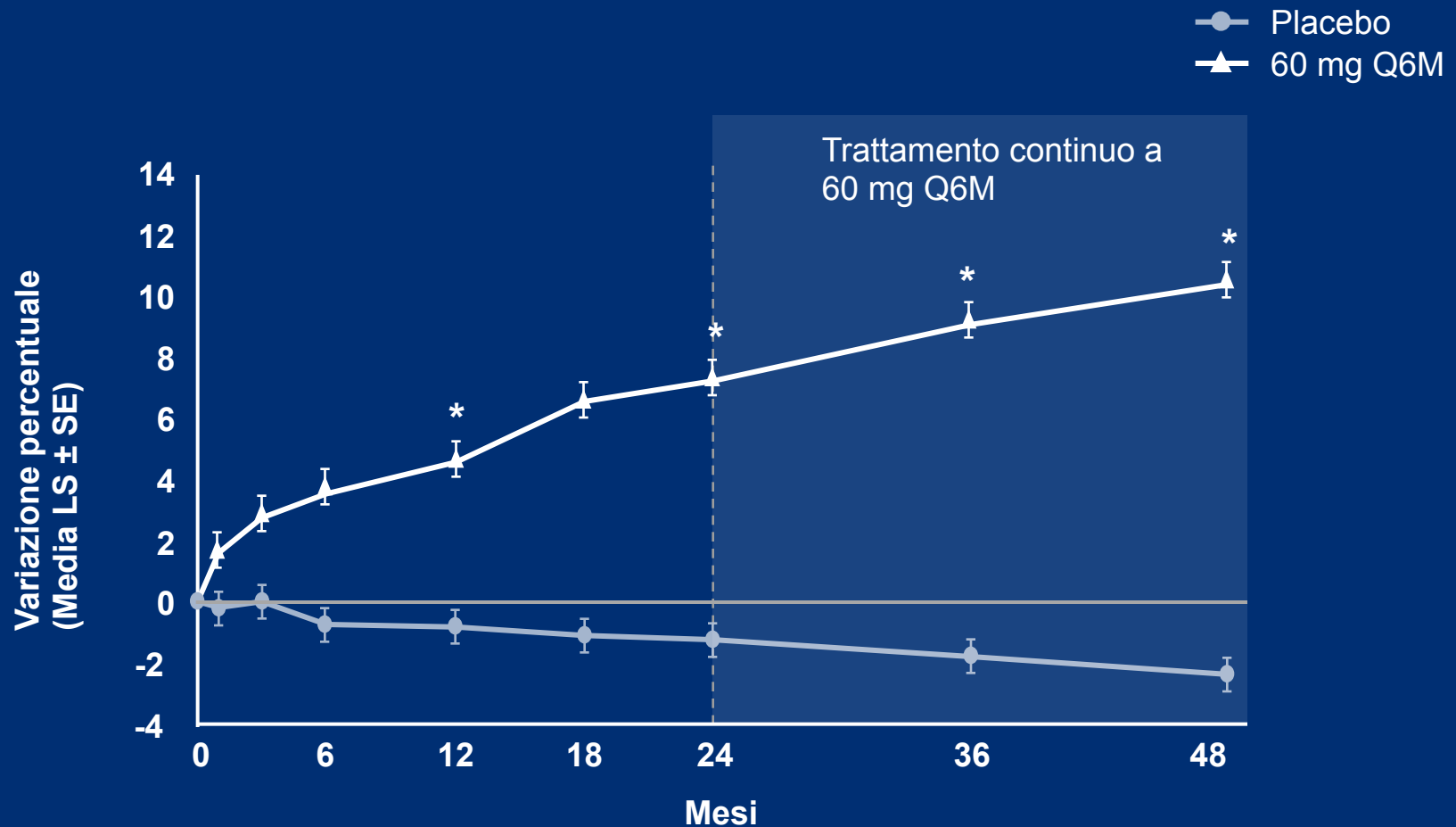


Note: Il grafico mostra solo il gruppo trattato con 60 mg Q6M dal basale fino a 48 mesi.

CTx = C-telopeptide.

Adattato da Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

Efficacia del trattamento con denosumab sulla BMD della colonna lombare a 4 anni



* $P < 0.001$ vs placebo.

Note: Il grafico mostra solo il gruppo trattato con 60 mg Q6M dal basale fino a 48 mesi.

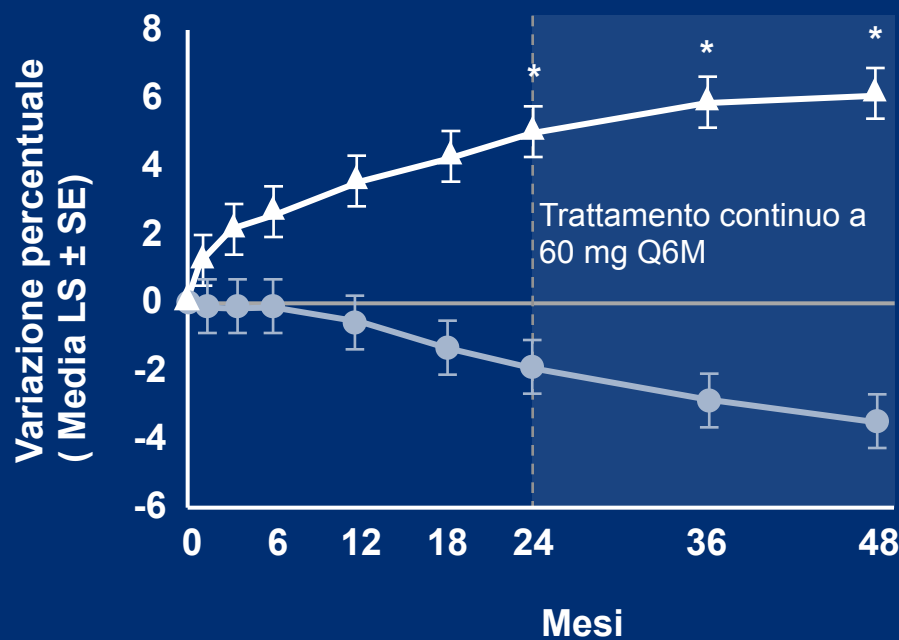
McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:821-831.

Adattato da Miller PD, et al. *Bone.* 2008;43:222-229.

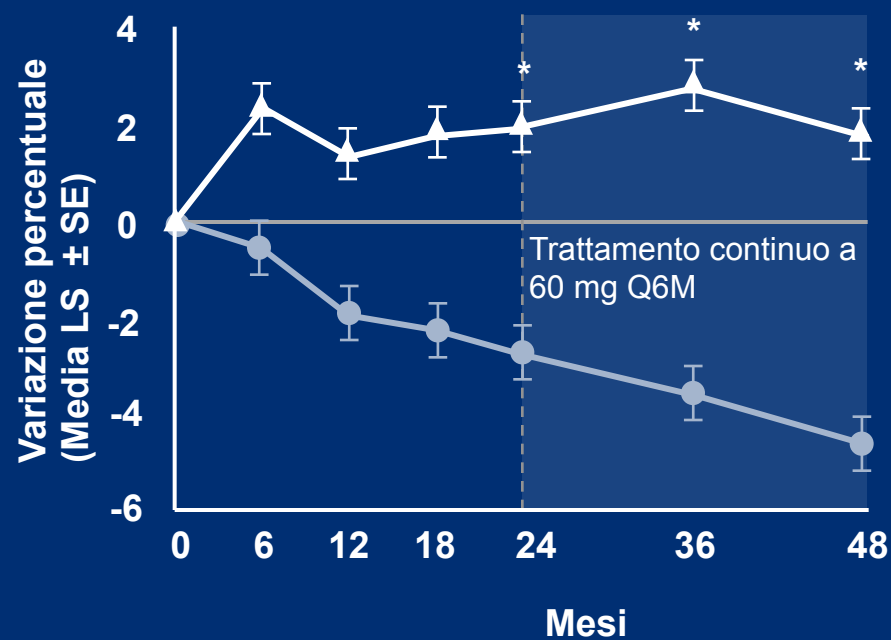
Efficacia del trattamento con denosumab sulla BMD di femore totale e 1/3 distale del radio a 4 anni

- Placebo
- ▲ 60 mg Q6M

Femore totale



1/3 distale del radio

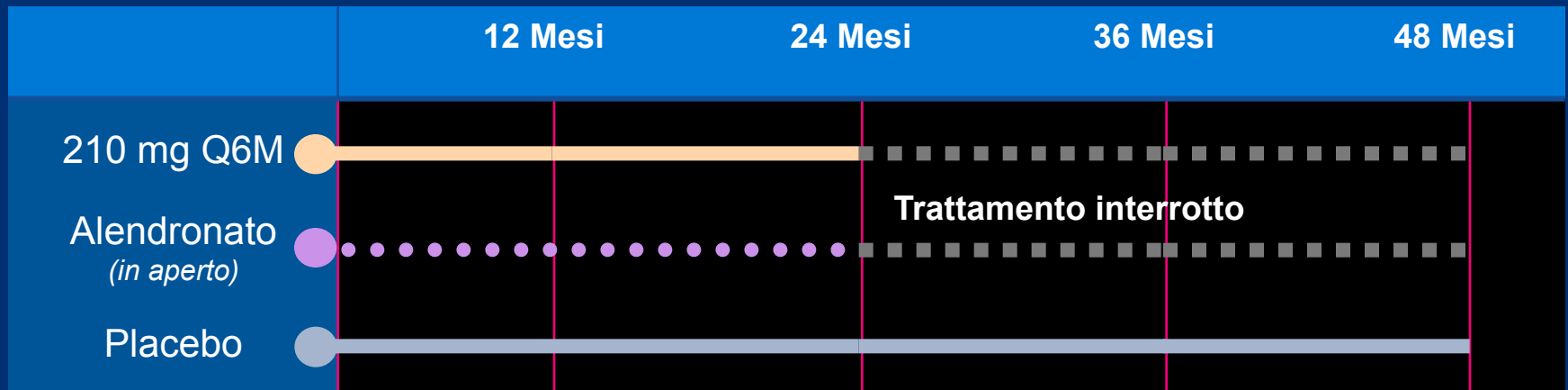


* $P < 0.001$ vs placebo.

Note: Il grafico mostra solo il gruppo trattato con 60 mg Q6M dal basale fino a 48 mesi.

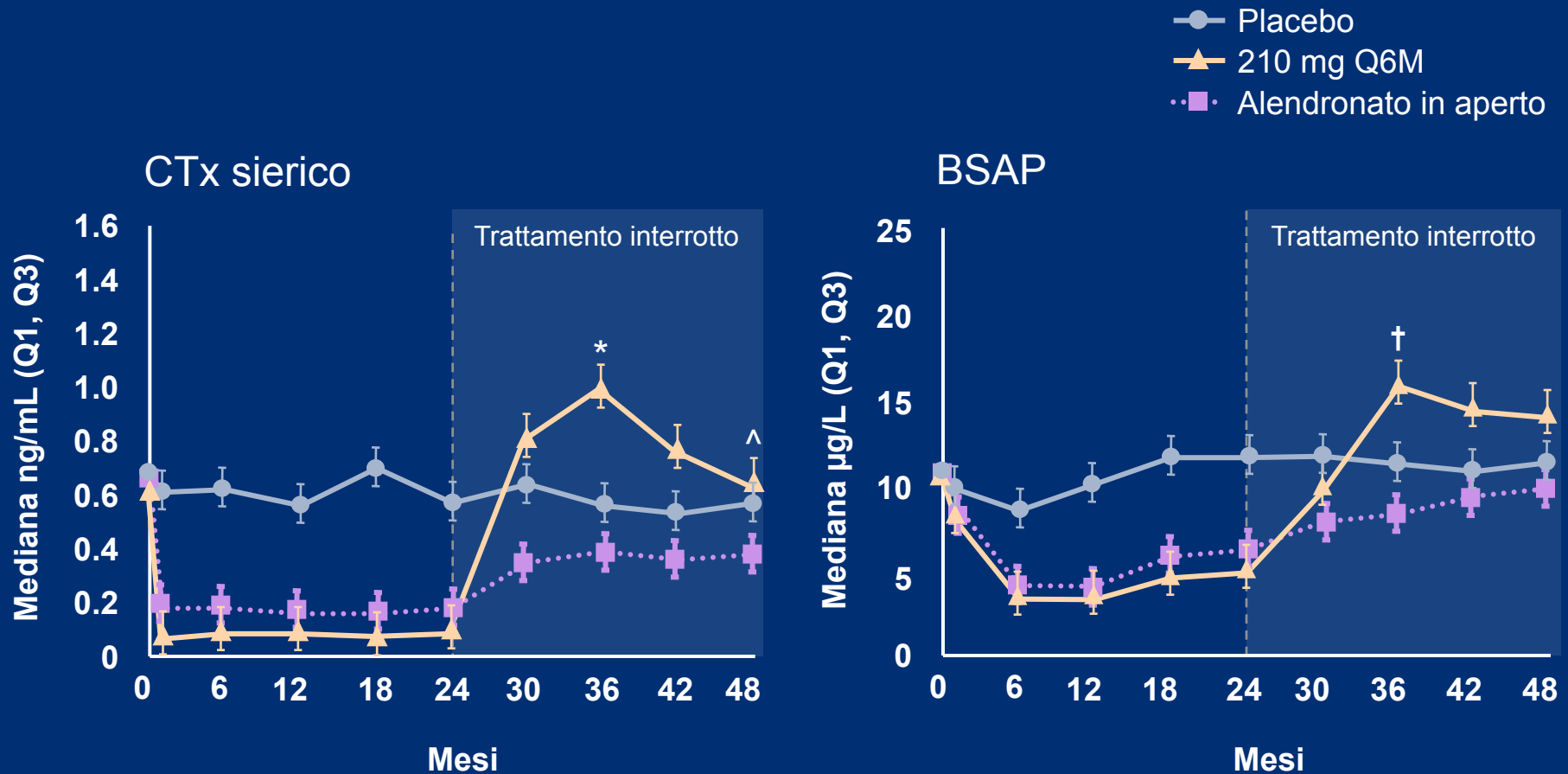
Adattato da Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

Interruzione del trattamento a 24 mesi



- I pazienti nel gruppo trattato con denosumab 210 mg Q6M e nel gruppo trattato con alendronato hanno interrotto il trattamento durante gli ultimi 24 mesi di studio

Interruzione del trattamento con denosumab: variazioni dei livelli sierici di CTx e di BSAP



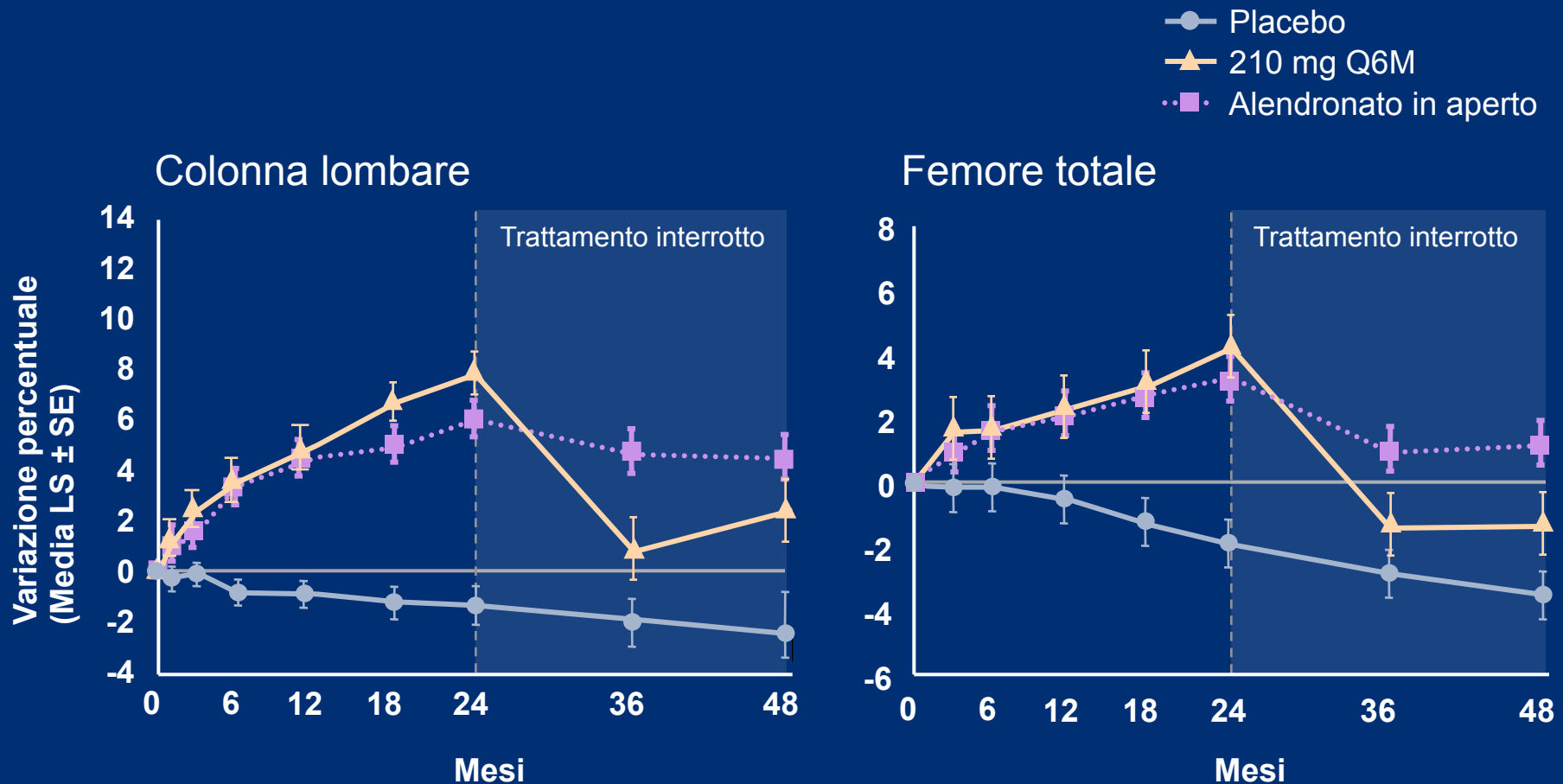
* $P < 0.001$ a 36 mesi vs placebo

^ $P = 0.05$ a 48 mesi vs placebo.

† $P = 0.008$ a 36 mesi vs placebo.

Adattato da Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

Interruzione del trattamento con denosumab: variazioni del BMD della colonna lombare e del femore totale



Ripresa del trattamento con denosumab

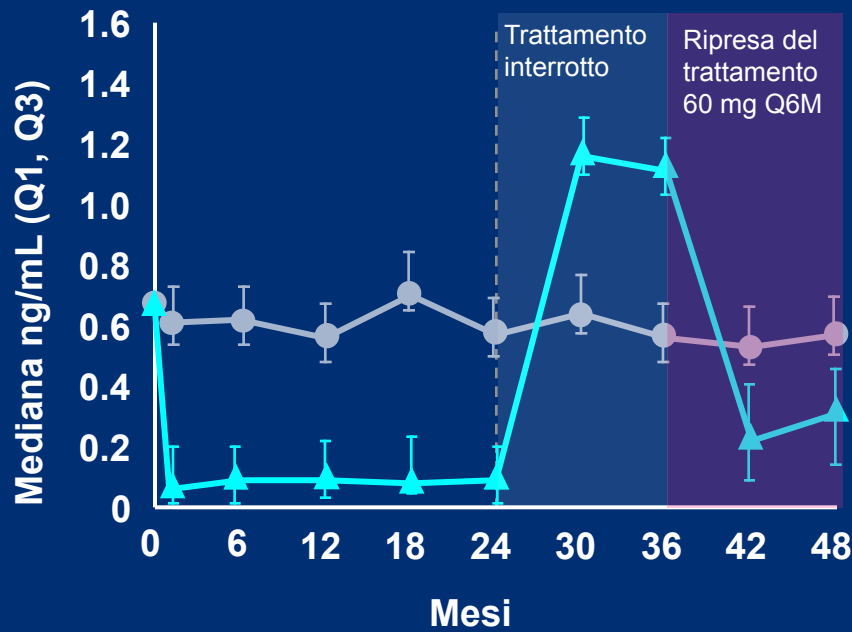


- I pazienti trattati con 30 mg Q3M hanno interrotto il trattamento per 12 mesi e successivamente hanno ripreso il trattamento con denosumab alla dose di 60 mg Q6M per i rimanenti 12 mesi di studio

Ripresa del trattamento con denosumab: variazioni dei livelli sierici di CTx e di BSAP

- Placebo
- ▲ 30 mg Q3M

CTx sierico



BSAP

