

Лечебно-диагностический
Центр Международного
Института Биологических
Систем имени
С.М. Березина,
г. Санкт-Петербург

ФИЗИОЛОГИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ

Н.М. Волков

*Метастазирование
солидных опухолей
в кости не является
механистическим
процессом, а обусловлено
целым рядом
сложноорганизованных
процессов и
взаимодействий между
опухолевыми клетками и
костной тканью,
образующих порочный круг
взаимной стимуляции
опухолевого роста и
патологической
перестройки кости.*

Метастатическое поражение является самой частой формой злокачественных процессов в костной ткани. Среди всех локализаций метастазов злокачественных опухолей кости занимают третье место по частоте после печени и легких [1]. Подавляющее большинство метастатических изменений в костях происходит из опухолей молочной железы, предстательной железы и легких [2]. В таблице 1 представлена частота метастазирования в кости при опухолях некоторых локализаций.

Таблица 1
Частота метастазирования некоторых опухолей в кости [2]

Локализация	Частота метастазирования в кости
Рак молочной железы	65-75%
Рак предстательной железы	65-75%
Рак легких	30-40%
Рак щитовидной железы	60%
Меланома	14-45%
Рак почки	20-25%

Метастатические очаги в костях могут характеризоваться литическими, склеротическими или смешанными изменениями в костной ткани. При этом в любом случае механическая прочность кости значительно нарушается, что определяет высокий риск патологических переломов. Кроме того вследствие поражения костей повышается риск таких серьезных осложнений как боль, нарушение подвижности, компрессия спинного мозга или нервов, гиперкальциемия. Эти осложнения часто требуют не только медикаментозных, но и радиологических и хирургических вмешательств [3, 4]. Таким образом, метастатическое поражение костей представляет собой крайне актуальную проблему современной онкологии.

Еще более века назад Стивен Педжет обратил внимание на склонность рака молочной железы к метастазированию в кости, которая не может быть объяснена лишь механическими факторами, такими, как особенности кровотока в костной ткани [5]. Им была предложена теория «зерна и почвы», предполагающая, что опухолевые клетки («зерна») селективно колонизируют органы, в которых имеется благоприятное для роста микроокружение («почва»). Чтобы понять, почему костная ткань является благоприятной средой для развития метастатических очагов многих солидных опухолей, в первую очередь необходимо рассмотреть нормальные физиологические процессы, происходящие в ней.

Физиология костной ткани

Скелет человека выполняет целый ряд функций: механическая поддержка, защита внутренних органов от механических повреждений, депо кальция и фосфатов, резервуар для костного мозга. Костная ткань состоит из клеток, окруженных минерализованным органическим матриксом. Выделяют два основных структурных типа кости. Губчатая, или трабекулярная кость, представляет собой решетчатую структуру из костных пластинок (трабекул), ячейки между которыми заполнены костным мозгом и кровеносными сосудами, и обнаруживается она, в первую очередь, в позвонках, костях таза и метафизах трубчатых костей. Кортикальная или компактная кость, образует диафизы трубчатых костей и окружает губчатую кость в позвонках и костях таза.

Тогда как макроскопически скелет кажется абсолютно статичным, на микроскопическом уровне происходит непрерывный процесс обновления костной ткани, позволяющий поддерживать механическую прочность кости в условиях постоянной микротравматизации. Этот процесс, называемый ремоделированием костной ткани, основан на совместном функционировании остеолитических и формирующих костную ткань клеточных популяций – остеокластов и остеобластов [6]. Соотношение между процессами резорбции и формирования костной ткани находится под постоянным контролем как местных, так и системных регулирующих факторов, что позволяет в норме поддерживать постоянную плотность кости. Отклонение от этого баланса приводит либо к потере плотности костной ткани и склонности к переломам, либо к увеличению ее (остеопетроз) и развитию компрессионных синдромов.

Процесс ремоделирования костной ткани осуществляется так называемая Базовая Многоклеточная Единица (БМЕ), представляющая собой функционально объединенную совокупность остеокластов, остеобластов и остецитов в полости ремоделирования кости [7]. В губчатой кости ремоделирование происходит на поверхности трабекул. Продолжительность цикла составляет около 200 дней, хотя в определенных ситуациях длительность его может как уменьшаться до 100 дней, например, при тиреотоксикозе или первичном паратиреоидизме, так и увеличиваться вплоть до 1000 дней при микседеме или после лечения бисфосфонатами [8].

Цикл ремоделирования состоит из пяти фаз. В первой – фазе активации происходит распознавание стимулирующих сигналов (нагрузка на кость, гормональные и цитокиновые стимулы) остеоцитами, находящимися в толще костного матрикса, и передача сигнала клеткам остеобластического ряда, покрывающим поверхность костной ткани [9]. В ответ на этот стимул выделяются факторы, привлекающие к поверхности кости клетки-предшественники остеокластов (клетки моноцитарно-макрофагального ряда) и стимулирующие их пролиферацию, дифференцировку в многоядерные остеокласты и прикрепление к поверхности костной ткани. Кроме

того, покровные клетки подготавливают поверхность кости для прикрепления остеокластов, секретируя металлопротеиназы, разрушающие поверхностный белковый слой. Далее в фазе резорбции остеокласты выделяют ферменты, разрушающие костный матрикс, в результате чего образуется резорбтивная лакуна, глубина которой варьирует от 60 мкм у молодых до 40 мкм у пожилых людей, а кальций и фосфаты попадают в кровеносное русло. Резорбция длится около 30-40 дней [10]. Далее в фазе реверсии остеокласты подвергаются апоптозу, а их место занимают преостеобласты (клетки, происходящие из мезенхимального ростка). Следующая фаза формирования характеризуется образованием на дне лакуны покрова из созревших остеобластов, которые выделяют молекулы, составляющие органическую основу костного матрикса и регуляторы минерализации – коллаген I типа, остеокальцин, остеоонектин, остеопонтин. Далее происходит минерализация матрикса за счет преципитации кальция и фосфата, поступающих из кровеносного русла [11]. Формирование костной ткани занимает около 150 дней и в норме заканчивается полным заполнением резорбтивной лакуны новым матриксом [10]. В патологических условиях, при остеопорозе, резорбтивная лакуна заполняется не полностью, что приводит к потере массы костной ткани при каждом цикле ремоделирования [12]. В последней фазе остеобласты на завершающем этапе своего функционального цикла превращаются в покоящиеся остециты и покровные клетки на поверхности кости. В этом состоянии покоя БМЕ пребывает до следующего цикла ремоделирования [13].

В компактной кости ремоделирование происходит в туннелях (гаверсовых системах), образуемых резорбтивным конусом из остеокластов, удаляющих старую костную ткань, следом за которым замыкающий конус, состоящий из остеобластов, заполняет пространство новым матриксом [14]. В норме длительность цикла ремоделирования в компактной кости меньше, чем в губчатой, и составляет около 120 дней [14].

В среднем в год ремоделированию подвергается около 30% трабекулярной и около 3% компактной кости в организме человека [15].

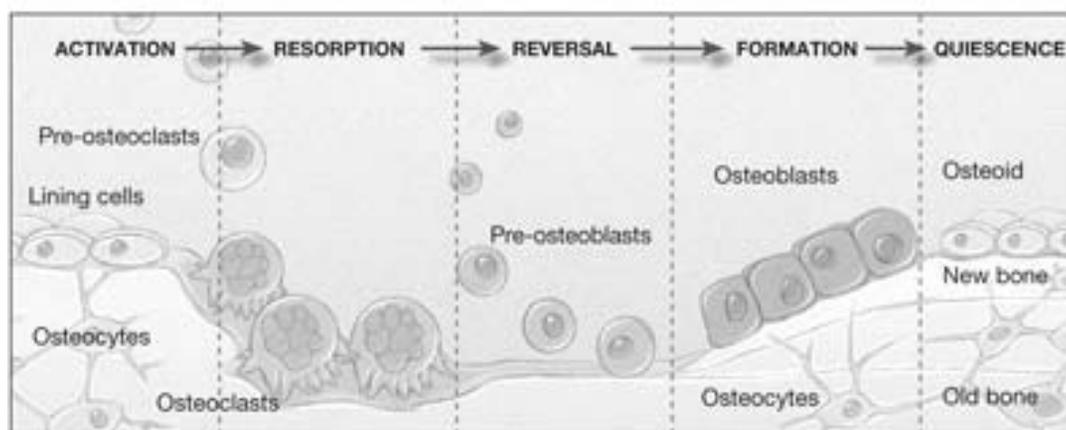


Рис.1. Цикл ремоделирования костной ткани (из [13]).

Регуляция процесса ремоделирования кости осуществляется целым рядом местных и системных факторов. Причем основной точкой приложения большинства регуляторных воздействий является процесс резорбции, осуществляемый остеокластами. Ключевым механизмом контроля дифференцировки и функции остеокластов является каскад, включающий рецептор активатора фактора транскрипции каппа В (RANK), его лиганд (RANKL) и остеопротегерин (OPG) [16]. RANKL активирует RANK на поверхности остеокластов и их предшественников, что приводит к увеличению пула этих клеток и усилению резорбции кости. OPG является секретируемым рецептором, связывающим RANKL и блокирующим его функцию, и, таким образом, оказывающим негативное воздействие на резорбцию [17]. RANKL и OPG экспрессируются остеобластами и стромальными клетками костного мозга, причем баланс между двумя этими факторами находится под контролем множества гормонов и цитокинов. Так, эстрогены стимулируют экспрессию RANKL и снижают экспрессию OPG в остеобластах, сдвигая баланс в сторону формирования кости [13]. Этим объясняется развитие остеопороза в постменопаузе, связанное со снижением уровня эстрогенов, сопровождающееся усилением процессов резорбции [17, 18]. С другой стороны, паратиреоидный гормон, 1,25-дигидроксивитамин-Д₃, простагландин E₂, интерлейкины 1 и 6 стимулируют экспрессию RANKL [13, 17, 19].

Помимо OPG/RANKL/RANK каскада прямое стимулирующее действие на пролиферацию и активацию остеокластов оказывают макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа [20].

Механизмы, ответственные за избирательность метастазирования в кости

Метастатический процесс – это комплексный каскад событий, в котором опухолевые клетки отделяются от первичной опухоли, проникают в кровоток, избегают воздействия иммунной защиты организма, задерживаются в капиллярном русле отдаленных органов, проникают в ткани и начинают деление. Высокая частота метастатического поражения костей при солидных опухолях позволяет говорить о наличии благоприятной почвы для опухолевого роста в этой ткани. Эта концепция нашла подтверждение в исследованиях метастазов рака молочной железы в кости.

Клетки рака молочной железы, мигрировавшие в кость стимулируют остеолитиз, в результате которого высвобождаются депонированные в костном матриксе цитокины – трансформирующий фактор роста – β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и некоторые другие, кроме того, повышается концентрация внеклеточного кальция. Цитокины связываются с рецепторами на поверхности опухолевых клеток и активируют внутриклеточные сигнальные каскады, кальций активирует мембранную кальциевую помпу. Все эти со-

бытия приводят к выживанию и пролиферации опухолевых клеток [20, 21].

Еще одним фактором, привлекающим опухолевые клетки в костную ткань, является RANKL. Известно, что RANK экспрессируется нормальными клетками молочной железы и абсолютно необходим для ее полноценного развития и лактации [22]. Также, постоянная высокая экспрессия RANK наблюдается в опухолях и клеточных линиях рака молочной железы. Причем корреляция высокой экспрессии RANK и склонности к метастазированию в кости на моделях у мышей показана как для клеток рака молочной железы, так и для меланомы [23].

Интересные данные были получены Kang Y. и соавт., которые провели сравнение профилей экспрессии генов между менее и более склонными к метастазированию в кости вариантами клеточной линии рака молочной железы. Выявлено 5 генов, экспрессия которых была связана с потенциалом метастазирования в кости: ген интерлейкина-11, матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1), остеопонтина, фактора роста соединительной ткани (CTGF) и CXCR-4. MMP-1 является коллагеназой, секретируемой остеобластами, которая разрушает коллаген на поверхности костной ткани, делая ее доступной для резорбции остеокластами [24]. Остеопонтин играет комплексную роль в метастазировании, включая модуляцию противоопухолевого иммунного ответа [25]. CTGF – фактор стимулирующий остеобласты [26]. CXCR-4 – рецептор хемокина SDF-1, являющегося аттрактантом для опухолевых клеток не только в костной, но и в других тканях [27]. Исследователи обнаружили, что при попытке превратить клеточную линию рака молочной железы с низким метастатическим потенциалом в высокометастатическую путем принудительной гиперэкспрессии перечисленных факторов конверсия происходит только при задействовании не менее, чем четырех из них [28]. Эти данные подтверждают многофакторность механизмов, обуславливающих органоспецифичного метастазирования опухолей.

Механизм развития остеолитических метастазов

Деструктивные (литические) изменения характерны для метастазов рака молочной железы и многих других опухолей в кости. Причем деструкция костной ткани происходит за счет активации остеокластов, индуцированной опухолью. Ключевой причиной активации резорбции кости при метастатическом поражении является паратгормон-подобный пептид (PTHrP), секретируемый клетками многих опухолей и, при повышении уровня в системном кровотоке, вызывающий гуморальную гиперкальциемию [29]. Стимуляция остеокластогенеза и резорбции кости PTHrP происходит опосредованно через остеобласты, в которых после воздействия этого фактора на соответствующие рецепторы баланс экспрессии OPG и RANKL смещается в сторону последнего, что и оказывает непосредственное активирующее влияние на остеокласты. Первоначально на основании данных о более

высокой экспрессии PTHrP в костных метастазах по сравнению с метастазами других локализаций [30] возникла гипотеза об определяющей роли этого фактора в тропности опухолевых клеток к костям. Однако в проспективном исследовании было показано, что высокая экспрессия PTHrP в первичной не только является благоприятным фактором прогноза, но и снижает риск метастазирования в кости [31]. В последующем выяснили, что гиперэкспрессия PTHrP опухолевыми клетками является следствием действия TGF-β, который высвобождается из костного матрикса при остеоллизе в метастатическом очаге и связывается с соответствующим рецептором на поверхности опухолевой клетки, запуская Smad и MAPK-внутриклеточные каскады сигнальной трансдукции [32]. Кроме этого, известно, что повышение уровня внеклеточного кальция также является фактором, стимулирующим продукцию PTHrP опухолевыми клетками через кальций-чувствительный рецептор [33].

Таким образом, во взаимодействии опухоли и костной ткани в пределах метастатического очага образуется, так называемый, «порочный круг», в котором резорбция костного матрикса высвобождает цитокины, стимулирующие опухолевый рост и продукцию PTHrP, который в свою очередь воздействует на остеобласты, снижая экспрессию OPG и повышая экспрессию RANKL. Последний стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеокластов, усиливая, таким образом резорбцию костного матрикса и высвобождение цитокинов [32].

В результате этого процесса формируются литические метастатические очаги в костях.

Механизм развития остеобластических метастазов

Метастазы, характеризующиеся избыточным образованием структурно неполноценной костной ткани (ос-

теобластические) весьма характерны для рака предстательной железы (более 90% костных изменений при данной опухоли) [34], а также образуются приблизительно в 15% случаев при раке молочной железы.

В патофизиологии остеобластических метастазов процесс костеобразования происходит не изолированно, т.е. та же, как и в остеолитических очагах резорбция костной ткани в значительной степени повышена [35]. Повышенная активность формирования костного матрикса определяется активацией остеобластов. Факторы, ответственные за этот процесс, не вполне ясны. Ключевая роль в развитии остеобластических метастазов на сегодняшний день отводится эндотелину-1 (ET-1). ET-1 – vasoактивный пептид, который, кроме того, является мощным стимулятором остеобластов и формирования костной ткани. Этот фактор секретируется клетками рака предстательной железы и рака молочной железы, и способен стимулировать развитие остеобластических метастазов на моделях опухолей у мышей [36]. Концентрация ET-1 повышается в сыворотке больных раком предстательной железы [36]. Интересно, что ингибирование рецептора эндотелина-1 ET_A блокирует не только активацию остеобластов, но и резорбцию костной ткани [37].

В остеобластических метастазах так же, как и в остеолитических, важную роль играет PTHrP, который практически всегда экспрессируется клетками рака предстательной железы. Однако некоторые наблюдения свидетельствуют о несколько ином механизме его действия в этом случае. Так, известно, что простатический специфический антиген (PSA), являющийся сериновой протеазой, разрезает PTHrP на фрагменты, неспособные активировать соответствующий рецептор [38]. Более того, показано, что один из фрагментов PTHrP способен активировать рецептор эндотелина ET_A, а в пробирке – стимулировать остеогенез [37]. Таким образом, вероятно, PSA

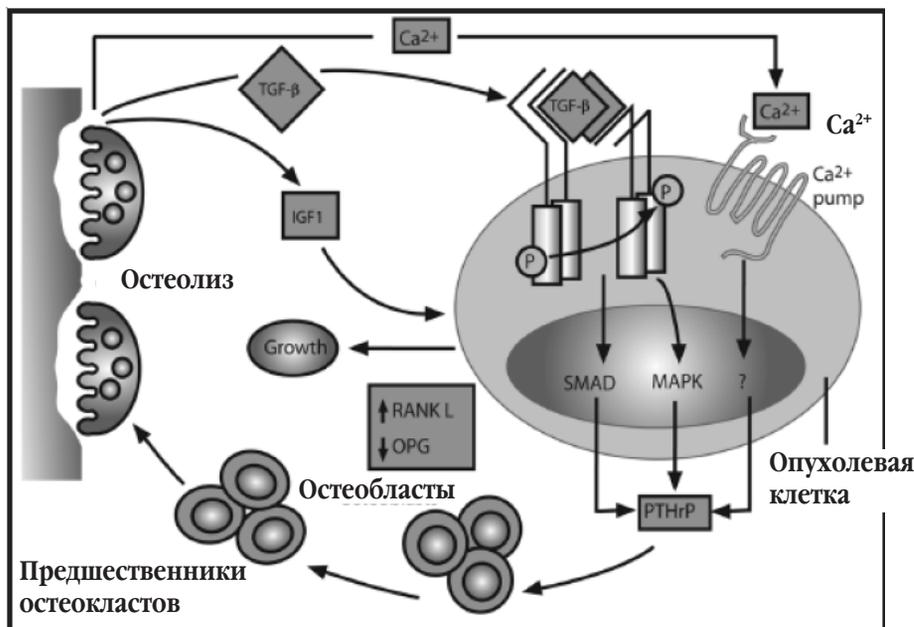


Рис. 2. «Порочный круг» в остеолитических метастазах (адаптировано из [32])

способен конвертировать РТНрР из остеолитического в остеобластический фактор. Играет ли данный механизм роль в развитии остеобластических метастазов *in vivo*, пока неизвестно.

Заключение

Таким образом, очевидно, что метастазирование солидных опухолей в кости не является механистичес-

ким процессом, а обусловлено целым рядом сложно-организованных процессов и взаимодействий между опухолевыми клетками и костной тканью, образующих порочный круг взаимной стимуляции опухолевого роста и патологической перестройки кости. Основой терапевтических подходов в лечении метастатических поражений скелета должен стать разрыв этого порочного круга.

Список литературы

1. Hage W.D., Aboulaflia A.J., Aboulaflia D.M. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease // Orthop. Clin. North Am. – 2000. – Vol.31. – №4. – P.515-28, vii.
2. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy // Cancer. – 1997. – Vol.80. – №8, Suppl. – P.1588-1594.
3. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials // Cancer. – 2000. – Vol.88. – №5. – P.1082-1090.
4. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian N.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial // Cancer. – 2004. – Vol.100. – №12. – P.2613-2621.
5. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 // Cancer Metastasis Rev. – 1989. – Vol.8. – №2. – P.98-101.
6. Eriksen E.F. Cellular mechanisms of bone remodeling // Rev.Endocr.Metab Disord. – 2010. – Vol.11. – №4. – P.219-227.
7. Frost H.M. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling // Calcif. Tissue Res. – 1969. – Vol.3. – №3. – P.211-237.
8. Eriksen E.F. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease // Endocr. Rev. – 1986. – Vol.7. – №4. – P.379-408.
9. Zaman G., Pitsillides A.A., Rawlinson S.C. et al. Mechanical strain stimulates nitric oxide production by rapid activation of endothelial nitric oxide synthase in osteocytes // J. Bone Miner. Res. – 1999. – Vol.14. – №7. – P.1123-1131.
10. Eriksen E.F., Melsen F., Mosekilde L. Reconstruction of the resorptive site in iliac trabecular bone: a kinetic model for bone resorption in 20 normal individuals // Metab Bone Dis. Relat Res. – 1984. – Vol.5. – №5. – P.235-242.
11. Murshed M., Harmey D., Millan J.L. et al. Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone // Genes Dev. – 2005. – Vol.19. – №9. – P.1093-1104.
12. Eriksen E.F., Hodgson S.F., Eastell R. et al. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels // J. Bone Miner. Res. – 1990. – Vol.5. – №4. – P.311-319.
13. Murthy R.K., Morrow P.K., Theriault R.L. Bone biology and the role of the RANK ligand pathway // Oncology (Williston.Park). – 2009. – Vol.23. – №14, Suppl. 5. – P.9-15.
14. Agerbaek M.O., Eriksen E.F., Kragstrup J. et al. A reconstruction of the remodelling cycle in normal human cortical iliac bone // Bone Miner. – 1991. – Vol.12. – №2. – P.101-112.
15. Rodan G.A. The development and function of the skeleton and bone metastases // Cancer. – 2003. – Vol.97. – №3, Suppl. – P.726-732.
16. Hofbauer L.C., Heufelder A.E. Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol.85. – №7. – P.2355-2363.
17. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system // Endocrinology. – 2001. – Vol.142. – №12. – P.5050-5055.
18. Riggs B.L. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol.106. – №10. – P.1203-1204.
19. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // Endocr. Rev. – 2000. – Vol.21. – №2. – P.115-137.
20. Berenson J.R., Rajdev L., Broder M. Pathophysiology of bone metastases // Cancer Biol. Ther. – 2006. – Vol.5. – №9. – P.1078-1081.
21. Manisben W.J., Sivananthan K., Orr F.W. Resorbing bone stimulates tumor cell growth. A role for the host microenvironment in bone metastasis // Am. J. Pathol. – 1986. – Vol.123. – №1. – P.39-45.
22. Fata J.E., Kong Y.Y., Li J. et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development // Cell. – 2000. – Vol.103. – №1. – P.41-50.
23. Jones D.H., Nakashima T., Sanchez O.H. et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL // Nature. – 2006. – Vol.440. – №7084. – P.692-696.

24. Zhao W., Byrne M.H., Boyce B.F. et al. Bone resorption induced by parathyroid hormone is strikingly diminished in collagenase-resistant mutant mice // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol.103. – №4. – P.517-524.
25. Weber G.F. The metastasis gene osteopontin: a candidate target for cancer therapy // Biochim. Biophys. Acta. – 2001. – Vol.1552. – №2. – P.61-85.
26. Safadi F.F., Xu J., Smock S.L. et al. Expression of connective tissue growth factor in bone: its role in osteoblast proliferation and differentiation in vitro and bone formation in vivo // J. Cell Physiol. – 2003. – Vol.196. – №1. – P.51-62.
27. Muller A., Homey B., Soto H. et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis // Nature. – 2001. – Vol.410. – №6824. – P.50-56.
28. Kang Y., Siegel P. M., Shu W. et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone // Cancer Cell. – 2003. – Vol.3. – №6. – P.537-549.
29. Suva L.J., Winslow G.A., Wettenhall R.E. et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression // Science. – 1987. – Vol.237. – №4817. – P.893-896.
30. Powell G.J., Southby J., Danks J.A. et al. Localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites // Cancer Res. – 1991. – Vol.51. – №11. – P.3059-3061.
31. Henderson M., Danks J., Moseley J. et al. Parathyroid hormone-related protein production by breast cancers, improved survival, and reduced bone metastases // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol.93. – №3. – P.234-237.
32. Guise T.A. The vicious cycle of bone metastases // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. – 2002. – Vol.2. – №6. – P.570-572.
33. Sanders J.L., Chattopadhyay N., Kifor O. et al. Ca(2+)-sensing receptor expression and PTHrP secretion in PC-3 human prostate cancer cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol.281. – №6. – P.E1267-E1274.
34. Bagi C.M. Skeletal implications of prostate cancer // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. – 2003. – Vol.3. – №2. – P.112-117.
35. Saylor P.J., Smith M.R. Bone health and prostate cancer // Prostate Cancer Prostatic. Dis. – 2010. – Vol.13. – №1. – P.20-27.
36. Nelson J.B., Hedican S.P., George D.J. et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate // Nat. Med. – 1995. – Vol.1. – №9. – P.944-949.
37. Chirgwin J.M., Mohammad K.S., Guise T.A. Tumor-bone cellular interactions in skeletal metastases // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. – 2004. – Vol.4. – №3. – P.308-318.
38. Iwamura M., Hellman J., Cockett A.T. et al. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen // Urology. – 1996. – Vol.48. – №2. – P.317-325.