

Молекулярные механизмы развития костных метастазов (обзор литературы)

И. В. Ковалева, лаборант-исследователь лаборатории биохимии опухолей¹

Л. В. Спирина, д.м.н., проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии², в.н.с.¹

А. К. Горбунов, м.н.с. отделения общей онкологии¹

Е. А. Усынин, д.м.н., зав. отделением общей онкологии²

¹НИИ онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, г. Томск

²ФГАОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

Molecular mechanisms of osteotropic cancer metastasis (literature review)

I. V. Kovalyova, L. V. Spirina, A. K. Gorbunov, E. A. Usynin

Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, Siberian State Medical University, Tomsk; Russia

Резюме

Появление метастазов является одной из ведущих причин летального исхода при раке предстательной железы, раке молочной железы и почечно-клеточном раке, представляющих серьезную медицинскую проблему населения. В этой связи особый интерес для изучения представляет костная локализация вторичной опухоли. Подобная тропность обусловлена молекулярными особенностями опухолевых клеток, которые подвержены аттрактированию факторами и молекулами, выделяемыми микроокружением костной ткани. Растущая в кости метастатическая ниша разрушает ее, вызывая сильную боль, переломы и нарастающую гиперкальциемию. Тяжелые клинические проявления, тянущие за собой высокую частоту осложнений, а также отсутствие эффективных стандартов терапии метастатического рака делают актуальным изучение молекулярного механизма их возникновения и прогрессирования.

Ключевые слова: **костные метастазы, метастатический рак, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак почки.**

Summary

Bone is a frequent site of metastasis for a wide range of cancer types. The most common cancers that often spread to bone are prostate cancer, breast cancer and renal cell carcinoma. In this regard, the preferential bone localization of tumor cells is determined by their molecular features and attraction by bone microenvironment. Metastatic niche growth destroys the bone, and as a result, patients are suffering from symptoms also known as skeletal-related events: severe pain, fractures, progressive hypercalcemia, resulting in high rates of cancer-dependent complications. Lack in effective guidelines and management procedures in metastatic cancer therapy highlights the issues of molecular mechanism investigation. Here, we discuss about bone microenvironment and how it impacts to tumor growth, cancer progression and dormancy.

Key words: **bone metastasis, metastatic cancer, prostate cancer, breast cancer, renal cell carcinoma.**

Введение

Прогрессирующий рак и высокий метастатический потенциал опухолевых клеток способствуют повышению процента смертности в исходах многих видов злокачественных новообразований. Костная ткань является предпочтительным местом метастазирования при таких социально-значимых опухолевых заболеваниях, как рак предстательной железы (РПЖ), почечно-клеточный рак (ПКР) и рак молочной железы (РМЖ) [2]. Подобная тропность обусловлена не только особенностями строения и кровоснабжения костной ткани, но и наличием у клеток данных опухолей специфических адгезивных молекул, значительно облегчающих процесс инвазии [3]. Клетки опухоли могут мигрировать как коллективно, так и индивидуально, причем циркулирующие опухолевые клетки могут на протяжении нескольких лет оставаться латентными до появления признаков роста и образования вторичного очага, называемого метастазом. Для метастазирования диссеминированные опухолевые клетки должны отделиться от первичной опухоли, уклониться от иммунной системы хозяина, проникнуть в сосудистую сеть, мигрировать во внеклеточный матрикс

и выжить в среде, отличной от среды возникновения. Общая стратегия побега от иммунного надзора включает такие механизмы, как антигенное упрощение, появление эмбриональных белков-антигенов, секрецию иммуносупрессивных и блокирующих факторов, в частности потерю комплекса гистосовместимости класса I и повышение экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) опухолевыми клетками [4]. В молекулярном механизме метастазирования в костную ткань огромная роль отведена микроокружению кости – остеокластам, остеобластам, костным стромальным клеткам и матриксу. При разрушении минерализованного вещества кости высвобождаются сигнальные молекулы и факторы, подавляющее большинство которых обладает иммуносупрессивными свойствами. Достижение понимания механизмов взаимодействия между остеобластами, остеокластами и раковыми клетками позволит найти эффективный терапевтический способ их устранения и предотвращения.

Костная ткань является активной и динамичной, подвергаясь постоянному ремоделированию.

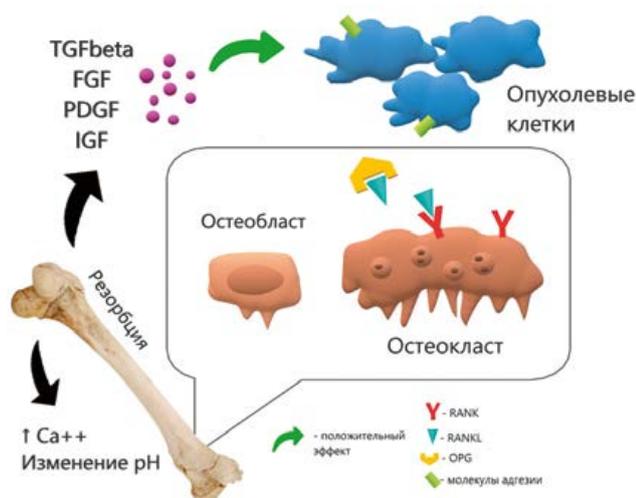


Рисунок. Молекулярный механизм развития костных метастазов. Примечание: при участии ростовых факторов, SIBLING-белков, системы цитокинов RANKL/RANK/OPG происходят процессы остеосинтеза и деструкции костной ткани.

Остеобласты способствуют «постройке» кости, а остеокласты опосредуют ее резорбцию, тем самым поддерживая соответствующую структуру и гомеостаз кальция в крови. Костная ткань в основном состоит из коллагена I типа, называемого также оссеином, коллагена V типа, неколлагеновых белков, таких как остеопонтин, остеокальцин, остеонектин, костных морфогенетических белков (BMPs) и протеогликанов, которые затвердевают в процессе минерализации. Опухолевые клетки, попадая в костную ткань, нарушают этот баланс, выделяют цитокины и вызывают поражения остеобластического, остеолитического или сочетанного типов [5]. К остеолитическому типу поражения приводит преобладание активности остеокластов, а к остеобластическому – остеобластов [6]. Так, при раке предстательной железы, в том числе и гормононезависимом, чаще наблюдают остеобластический тип поражения, который характеризуется неэффективной постройкой избыточной костной ткани. В исследовании Song-Chang Lin и соавт. зафиксирован повышенный уровень BMP4, выделяемого клетками РПЖ и действующего как паракринный фактор, побуждающий эндотелиальные клетки переходить в остеобласты [7]. При почечно-клеточном раке фиксируют оба типа поражения с незначительным преобладанием остеолитического. Независимо от типа повреждения, исход заболевания у пациентов обычно одинаков, а клиническая картина включает сильную боль в костях, патологические переломы, гиперкальциемию, анемию, нестабильность позвоночника, сдавление спинного мозга и нервов [8].

Актуальной проблемой в изучении механизмов метастазирования в костную ткань является отсутствие животной модели, подходящей для воспроизведения их в опыте [9]. В исследовании M. Landgraf и соавт. (2019) использовалась гуманизованная модель мыши. J. Simmons и соавт. (2015) предлагают использовать мышей линий 786-O/luc и RBM1 для исследования кост-

ных метастазов при почечно-клеточном раке ввиду успешного моделирования костных метастазов остеолитического типа [10].

Молекулярный механизм развития костных метастазов

Молекулярный механизм развития костных метастазов связан с комплексом показателей, в которые включены ростовые факторы, SIBLING-белки, система цитокинов RANKL/RANK/OPG, источниками которых являются иммунные клетки, клетки опухолевого микроокружения, а также минерализованная костная ткань. Опухолевые клетки нарушают нормальную физиологию кости, что приводит к высвобождению факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF- β), активин, фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), и инсулиноподобный фактор роста (IGF) во внеклеточный матрикс, которые стимулируют рост опухолевых клеток и способствуют дальнейшему разрушению кости (см. рис.) [11].

Опухолевые клетки активно рекрутируют клеточное микроокружение, включая стволовые клетки, клетки воспаления и опухоль-ассоциированные фибробласты на поддержку собственного роста [12, 13]. Суперсемейство трансформирующих факторов роста β (TGF- β) контролирует многочисленные процессы в клетке, такие как пролиферация, дифференцировка и апоптоз [14]. В то же время он является одним из наиболее распространенных факторов роста в кости, высвобождаемых во время ее остеокластической резорбции. Существует двойственность его влияния, названная парадоксом TGF- β : в предзлокачественных клетках TGF- β в основном функционирует как опухолевый супрессор, тогда как на поздних стадиях рака передача сигналов TGF- β способствует инвазии и метастазированию [15].

Исследования последних лет позволяют предположить, что небольшие интегрин N-связывающие гликопротеины (SIBLING) могут опосредовать многие виды активности, необходимые для метастазирования в кости. Было высказано предположение, что высокая экспрессия SIBLING связана с более высоким риском метастазирования в кость, включая рак молочной железы и простаты [16].

Физиологическая роль SIBLING – морфогенез кости. Семейство SIBLING состоит из пяти известных в настоящее время белков – сиалопротеина кости (BSP), остеопонтина (OPN), матриксного белка 1 дентина (DMP1), фосфингликопротеина дентина (DSPP) и матричного внеклеточного фосфогликопротеина (MEPE). Три члена семейства SIBLING: костный сиалопротеин (BSP); остеопонтин (OPN); и белок дентина матрикса 1 (DMP1) способны связываться и взаимодействовать со специфичными к ним матриксными металлопротеиназами (MMP) BSP-MMP2; OPN-MMP3; DMP1-MMP9, являющимися протеолитическими ферментами, участвующими в миграции раковых клеток, инвазии

и метастазировании [17]. Остеопонтин (OPN) способен связываться с интегринами и CD44, различные изоформы которого продуцируются альтернативным сплайсингом пре-мРНК и обнаруживаются в раковых клетках. Таким образом, OPN может активировать внутриклеточные пути для регуляции экспрессии генов иммунной системы, а также повышать экспрессию NF-κB через усиление деградации IκBα [18]. Цитокиновая система RANKL/RANK/OPG является универсальным регулятором процессов ремоделирования кости [19]. Рецептор активатор ядерного фактора NF-κB (RANK) экспрессируется на остеокластах. При его связывании с лигандом рецептора активатора ядерного фактора NF-κB (RANKL), секретлируемым остеобластами, происходит активация остеокластов через NF-κB и Jun N-терминальные киназы, приводящая к активации остеолита. Рецептор-ловушка остеопротегерин (OPG) связывает RANKL и служит ингибитором резорбции. Для активации дифференцировки остеокластов необходимы RANKL и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF). При костной резорбции из матрикса высвобождаются матриксные металлопротеиназы-1, -9 (MMP-1, MMP-9), интерлейкины-6, -8 (IL-6, IL-8) и факторы роста эндотелия сосудов (VEGF). В ряде исследований фиксируется высокий уровень экспрессии RANKL в метастатических тканях опухоли предстательной железы, а ингибирование его приводит к снижению инвазивного потенциала опухолевых клеток [20].

RON-рецепторная тирозинкиназа была открыта при исследованиях популяции макрофагов как рецептор к белку, стимулирующему макрофаги, в последние годы показана его важная роль в инициации и развитии эпителиальных раков [21]. В исследовании N. Brown и соавт. (2018) показано, что RON-рецепторная тирозинкиназа высоко экспрессируется в большинстве гормонорезистентных форм рака простаты, в то время как потеря RON повышает чувствительность опухоли к андрогенной депривации [22]. Избыточная экспрессия RON приводит к активации онкогенных транскрипционных факторов β-катенина и NF-κB, способных к активации генов, в нормальной клетке реагирующих на AR, и в условиях депривации поддерживают устойчивый к кастрации рост [23].

Структурное и физиологическое сходство паратиреоидного гормон-родственного белка с паратиреоидным гормоном определило его название, но, в отличие от паратгормона, паратиреоидный гормон-родственный белок синтезируется не только в паращитовидных железах, но и во многих тканях организма, как нормальных, так и трансформированных [24]. Известны три изоформы белка, кодируемые одним геном и образующиеся в результате альтернативного сплайсинга. Отмечается плейотропность его действия при злокачественных новообразованиях, а также участие в процессах метастазирования при РМЖ и РПЖ за счет стимуляции остеокластов, однако его экспрессия не является универсальным показателем [25].

Особенности метастатического рака простаты

Приблизительно 1,7–11,9% больных раком предстательной железы имеют метастазы в кости при постановке первичного диагноза, заболеваемость значительно варьируется в разных странах и регионах, что может быть связано с принятием различной политики скрининга простатоспецифического антигена (ПСА) [26]. Общепринятая стратегия лечения рака предстательной железы на ранней стадии включает хирургическое удаление, химиотерапию и андрогендепривационную терапию (АДТ) [27]. Однако при появлении метастазов в кости эффективность химиотерапии заметно снижается. В то же время у большинства пациентов рак предстательной железы в конечном счете трансформируется в устойчивый к АДТ рак предстательной железы, и на этой стадии пациенты почти всегда имеют метастазы в кости, а их предпочтительная локализация – позвонки. Впоследствии это приводит к спонтанным переломам и сдавлению спинного мозга. Повышенная экспрессия RANKL зафиксирована при РПЖ, РП и некоторых других солидных опухолях. Воздействие RANKL на клеточные линии некоторых опухолей вызывает индукцию таких факторов, как матриксные металлопротеиназы-1 и -9, ICAM-1, IL-6, IL-8, а также фактор роста эндотелия сосудов VEGF, способствующих миграции и инвазии опухолевых клеток.

Развитие рака предстательной железы также тесно связано с повреждением нормальной транскрипционной сети в результате нерегулируемой экспрессии и появлением мутантных форм рецептора андрогенов (AR). В общей картине механизмы роста и прогрессии опухоли включают андрогенозависимые и андрогенонезависимые пути. Первый путь реализуется посредством связывания дигидротестостерона с AR. Полученный комплекс мигрирует в ядро, где оказывает влияние на транскрипцию контролируемых генов. Путь NF-κB, являясь медиатором иммунного воспаления в клетке, играет важную роль в хронической воспалительной реакции при раке предстательной железы, повышая общую выживаемость клеток и пролиферацию [28].

Было показано, что экспрессия рецептора активатора ядерного фактора NF-κB (RANK) повышена при злокачественной патологии предстательной железы по сравнению с аденомой, при этом более высокая экспрессия фиксируется при метастатическом РПЖ по сравнению с локализованными формами [29]. На сегодняшний день блок деятельности остеокластов бифосфонатами и ингибирование пути RANK/RANKL получили особое распространение в подходе к лечению метастатического РПЖ [30]. Помимо этого, в клинической практике существуют такие подходы, как применение комбинации препаратов таксана и кортикостероидов, препарат деносумаб, нейтрализующий RANKL, и золедроновая кислота, являющаяся бифосфонатом. Оба подхода к ингибированию остеолита – блокировка остеокластов бифосфонатами и связывание RANKL показывают низкую эффективность терапии, несмотря

на то что бифосфонаты в какой-то мере оказывают непосредственное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, снижают адгезию клеток на костной ткани и инвазию. Препарат сипулейсел-Т был первым препаратом иммунотерапии, одобренным Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) для метастатического рака предстательной железы [31]. Механизм действия этого препарата состоит в повышении заметности клеток опухоли для цитотоксических Т-лимфоцитов. Многолетнее статистическое исследование показывает, что препарат имеет ряд тяжелых побочных эффектов, значительно влияющих на качество жизни пациентов [32].

Особенности метастатического рака молочной железы

Рак молочной железы, как известно, классифицируется на биологические подтипы – люминальный А (LUMA), люминальный В (LUMB 1, LUMB 2), HER2-положительный (HER2+), базально-подобный и тройной негативный рак молочной железы (TNBC).

Было показано, что кость является наиболее частым регионом метастазирования для люминальных подтипов А и В 1, являющихся положительными по эстрогеновому рецептору (ER). В исследовании С. Arciero и соавт. (2019) отмечено, что ER+/HER2+ РМЖ более склонен к метастазированию в кости, чем ER-/HER2+ [33]. Этот факт указывает на важную роль эстрогенов во взаимоотношениях «рак – кость». Дефицит эстрогенов у женщин, как и андрогенов у мужчин, способен приводить к патологическим состояниям костей, поскольку оба подтипа рецептора эстрогена ER- α и ER- β экспрессируются на остеобластах и остеокластах. В эксперименте было отмечено, что генетический ER- α – нокаут у мышей приводил к значительной потере кортикальной костной массы, а ER- β – трабекулярной [34].

Особенности метастатического рака почки

Костные метастазы возникают у 30% пациентов с диагнозом «почечно-клеточный рак почки» [35]. В метастазирующей опухоли зафиксирована более высокая экспрессия интегрина $\alpha 5$ и компонентов пути АКТ, а сами метастазирующие клетки имеют более высокую адгезию к фибронектину и коллагену I типа, активно вовлеченным в процесс эпителиально-мезенхимального перехода [36, 37]. Накоплены данные о роли CXС-хемокинов в онкогенезе, пролиферации, метастазировании и инвазии опухолевых клеток. Отмечается высокая экспрессия CX3CL1 в тканях позвоночных метастазов при раке почки, показана роль этого хемокина в процессах миграции опухолевых клеток *in vitro* [38, 39].

В мПКР мутация VHL приводит к HIF-зависимой активации CXCR 4, а экспрессия CXCR 4 предсказывает плохую выживаемость больных [40]. В канце-

рогенезе светлоклеточных карцином почки зачастую происходит инактивация VHL, белка, производящего убиквитинизацию HIF-а в условиях нормоксии и, следовательно, опосредует его дальнейшую протеасомную деградацию. Однако в отсутствии VHL HIF-а связывается с HIF-В, транслицируется в ядро и активирует экспрессию генов HRE (HIF responsible region). К ним относится, например, ген VEGF-А, продуктом которого является ростовой фактор VEGF, повышающий плотность сосудов и риск метастазирования. Q. Zeng и соавт. (2019) в своем исследовании продемонстрировали, что случаи мПКР с низкой экспрессией CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 и CXCL13 были достоверно связаны с лучшей общей выживаемостью больных [41].

Имеются данные о вовлечении рецептора андрогена (AR) в прогрессию ПКР благодаря участию в сигнальном пути АКТ \rightarrow NF- κ B \rightarrow CXCL5 [42]. За последнее десятилетие достигнут большой прогресс в терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Показано, что препараты, нацеленные на ингибирование VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR- α и PDGFR- β), контрольных точек иммунного ответа, PD-1 и PD-L1, а также их комбинации значительно повышают общую выживаемость. Однако полная ремиссия и излечение все еще остаются редким явлением при данном заболевании [43, 44, 45]. Сунитиниб и пазопаниб – примеры препаратов, являющихся многоцелевыми ингибиторами тирозинкиназ. Они одобрены FDA и внедрены в клиническую практику для терапии мПКР в США, Австралии и некоторых странах Европы. Действующее вещество сунитиниб было зарегистрировано на территории Российской Федерации в 2007 году, включено в перечень жизненно важных лекарственных препаратов и защищено патентом до 2022 года [46, 47].

Заключение

Существуют различные типы поражений костной ткани при метастатических злокачественных новообразованиях – остеолитические и остеобластические. Превалирующий тип поражения определяется продукцией молекулярных факторов, усиливающих дифференцировку клеток-предшественников в остеобласт или остеокласт. К таким факторам относятся SIBLING-белки, система цитокинов RANKL/RANK/OPG, CXС-хемокины, факторы роста TGF- β , PDGF, IGF. В механизме метастазирования РПЖ и РМЖ особая роль отведена гормонам. Так, дефицит эстрогенов у женщин, как и андрогенов у мужчин, способен вызывать патологию костной ткани.

Разнообразие костей по форме, локализации и составу, а также невозможность полноценного воспроизведения метастазов в кости в исследовательских условиях значительно усложняют процесс изучения и понимания их механизма. Однако на сегодняшний день накоплены обширные данные о роли ростовых факторов, цитокинов и гормональной рецепции в патогенезе данного заболевания.

Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ (НМИЦ радиологии) Минздрава России. 2019; С. 250. [Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Condition of the oncology aid to the population of Russia in 2018. M. edition: P. Hertsen Moscow Oncology Research Center, branch of the FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2019; p. 250 (In Rus)]
- Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019; 39 (1): 76. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0425-1>
- Wong E. C. L., Kapoor A. Does Bone-targeted Therapy Benefit Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma? *Transl Oncol*. 2020; 13 (2): 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.10.009>
- Xiang L., Gilkes D. M. The Contribution of the Immune System in Bone Metastasis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (4): 999. <https://doi.org/10.3390/ijms20040999>
- Chen S. C., Kuo P.-L. Bone Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (6): 987. <https://doi.org/10.3390/ijms17060987>
- Quayle L., Ottewill P. D., Holen I. Bone Metastasis: Molecular Mechanisms Implicated in Tumour Cell Dormancy in Breast and Prostate Cancer. *Current Cancer Drug Targets*. 2015; 15 (6): 469–80. <https://doi.org/10.2174/15680096150506092443>
- Lin S.-C., Yu-Lee L.-Y., Lin S.-H. Osteoblastic Factors in Prostate Cancer Bone Metastasis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018; 16 (6): 642–647. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0480-6>
- Yang M., Liu C., Yu X. Skeletal-related adverse events during bone metastasis of breast cancer: current status. *Discov Med*. 2019; 27 (149): 211–220
- Simmons J. K., Hildreth B. E., Supsavhad W., Elshafae S. M., Hassan B. B., Dirksen W. P., Toribio R. E., Rosol T. J. Animal Models of Bone Metastasis. *Vet Pathol*. 2015; 52 (5): 827–841. <https://doi.org/10.1177/0300985815586223>
- Landgraf M., Lahr C. A., Sanchez-Herrero A., Meinert C., Shokoohmand A., Pollock P. M., Hutmacher D. W., Shafiee A., McGovern J. A. Humanized bone facilitates prostate cancer metastasis and recapitulates therapeutic effects of zoledronic acid in vivo. *Bone Research*. 2019; 7: 31. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0092-5>
- Mandal C. C. Cancer and Bone Metastasis. *Front. Endocrinol*. 2019; 10: 852. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00852>
- Zhang L., Gong Z. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 4087–4094. <https://doi.org/10.12659/MSM.902971>
- Fornetti J., Welm A. H., Godwin A. K. et al. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *JBMР*. 2018; 33 (12): 2099–2113. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3618>
- Xie F., Ling L., van Dam H. et al. TGF- β signaling in cancer metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018; 50 (1): 121–132. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmx123>
- Karlsson T., Sundar R., Widmark A. Osteoblast-derived factors promote metastatic potential in human prostate cancer cells, in part via non-canonical transforming growth factor β (TGF- β) signaling. *Prostate*. 2018; 78 (6): 446–456. <https://doi.org/10.1002/pros.23489>
- Kruger T. E., Miller A. H., Godwin A. K. et al. Bone Sialoprotein and Osteopontin in Bone Metastasis of Osteotropic Cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 89 (2): 330–341. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.08.013>
- Wieczorek E., Jablonska E., Wasowicz W. et al. Matrix metalloproteinases and genetic mouse models in cancer research: a mini-review. *Tumour Biol*. 2015; 36 (1): 163–175. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2747-6>
- Zhao H., Chen Q., Alam A., Cui J., Suen K. C. et al. The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour. *Cell Death Dis*. 2018; 9 (3): 356. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0391-6>
- Infante M., Fabi A., Cognetti F. et al. RANK/RANKL/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38: 12. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1001-2>
- Li X., Liu Y., Wu B. et al. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metastasis. *Oncol Rep*. 2014; 32 (6): 2605–11. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3511>
- Brown N. E., Sullivan C., Waltz S. E. Therapeutic Considerations for Ron Receptor Expression in Prostate Cancer. *EMS Cancer Sci J*. 2018; 1 (1): 003.
- Brown N. E., Paluch A. M., Nashu M. A. Tumor Cell Autonomous RON Receptor Expression Promotes Prostate Cancer Growth Under Conditions of Androgen Deprivation. *Neoplasia*. 2018; 20 (9): 917–929. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.07.003>
- Andrade K., Fornetti J., Ling Zhao L. et al. RON kinase: A target for treatment of cancer-induced bone destruction and osteoporosis. *Sci Transl Med*. 2017; 9 (374): eaai9338. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai9338>
- Huang D. C., Yang X. F., Ochieff B. et al. Parathyroid Hormone-Related Protein: Potential Therapeutic Target for Melanoma Invasion and Metastasis. *Endocrinology*. 2014; 155 (10): 3739–3749. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1803>
- Frieling J. S., Lynch C. C. Proteolytic Regulation of Parathyroid Hormone-Related Protein: Functional Implications for Skeletal Malignancy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (11): 2814. <https://doi.org/10.3390/ijms20112814>
- Zhao F., Wang J., Chen M. et al. Sites of synchronous distant metastases and prognosis in prostate cancer patients with bone metastases at initial diagnosis: a population-based study of 16,643 patients. *Clin Transl Med*. 2019; 8: 30. <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0247-4>
- Frieling J. S., Basanta D., Lynch C. C. Current and Emerging Therapies for Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Control*. 2015; 22 (1): 109–120. <https://doi.org/10.1177/107327481502200114>
- Спирина Л. В., Горбунов А. К., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Слонимская Е. М. Связь молекулярных маркеров с эффективностью и временем ответа на андрогендепривационную терапию у больных раком предстательной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2019; 6 (1): 44–48. [Spirina L. V., Gorbunov A. K., Kondakova I. V., Usynin E. A., Slonimskaya E. M. Association between the molecular markers, effect and time of response to the androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2019; 6 (1): 44–48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2019-6-1-44-48>
- Ohtaka M., Kawahara T., Mochizuki T., Takamoto D. RANK/RANKL expression in prostate cancer. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 30: 106–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.11.042>
- Christoph F., König F., Lebentrau S. et al. RANKL/RANK/OPG cytokine receptor system: mRNA expression pattern in BPH, primary and metastatic prostate cancer disease. *World J Urol*. 2018; 36 (2): 187–192. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2145-y>
- Handy C. E., Antonarakis E. S. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. *Future Oncol*. 2018; 14 (10): 907–917. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0531>
- Dores G. M., Bryant-Genevier M., Perez-Vilar S. Adverse Events Associated With the Use of Sipuleucel-T Reported to the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System, 2010–2017. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (8): e199249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9249>
- Arciero C. A., Guo Y., Jiang R., Behera M. ER+/HER2+ Breast Cancer Has Different Metastatic Patterns and Better Survival Than ER-/HER2+ Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2019; 19 (4): 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.02.001>
- Bado I., Gugala Z., Fuqua S. A. W., Zhang X. H.-F. Estrogen Receptors in Breast and Bone: from Virtue of Remodeling to Villainess of Metastasis. *Oncogene*. 2017; 36 (32): 4527–4537. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.94>
- Chen S. C., Kuo P. L. Bone Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (6): 987. <https://doi.org/10.3390/ijms17060987>
- Emily C. L., Wong A. K. Does Bone-targeted Therapy Benefit Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma? *Transl Oncol*. 2020; 13 (2): 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.10.009>
- Haber T., Jöckel E., Roos F. C. Bone Metastasis in Renal Cell Carcinoma is Preprogrammed in the Primary Tumor and Caused by AKT and Integrin $\alpha 5$ Signaling. *J Urol*. 2015; 194 (2): 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.079>
- Liu W., Bian C., Liang Y., Chen Q. et al. CX3CL1: a potential chemokine widely involved in the process of spinal metastases. *Oncotarget*. 2017; 8 (9): 15213–15219. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14773>
- Yao X., Qi L., Chen X., Du J., Zhang Z., Liu S. Expression of CX3CR1 associates with cellular migration, metastasis, and prognosis in human clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014; 32: 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.12.006>
- Lerano C., Santagata S., Napolitano M., Guardia F. et al. CXCR4 and CXCR7 transduce through mTOR in human renal cancer cells. *Cell Death Dis*. 2014; 5 (7): e1310. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.269>
- Guan Z., Li C., Fan J., He D., Li L. Androgen receptor (AR) signaling promotes RCC progression via increased endothelial cell proliferation and recruitment by modulating AKT \rightarrow NF- κ B \rightarrow CXCL5 signaling. *Sci Rep*. 2016; 6: 37085. <https://doi.org/10.1038/srep37085>
- Zeng Q., Sun S., Li Y. et al. Identification of the Therapeutic Targets and Prognostic Biomarkers Among CXC Chemokines in the Renal Cell Carcinoma Microenvironment. *Front Oncol*. 2019; 9: 1555. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01555>
- Venkatesan P. Intermittent sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *The Lancet Oncology*. 2017; 18 (3), e139. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30082-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30082-7)
- Varkaris A., Xu W., Davis R. B. et al. Combining Immune Checkpoint and VEGFR Inhibition in Favorable Risk and Elderly Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2019. pii: S1558-7673(19)30367-2.
- Cihan Y. B. Effectiveness of pazopanib and SBRT in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018; 36 (11): 1797–1798. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2323-6>
- Grimm M. O., Leucht K., Grünwald V. et al. New First Line Treatment Options of Clear Cell Renal Cell Cancer Patients with PD-1 or PD-L1 Immune-Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapies. *Clin Med*. 2020; 9 (2). pii: E565. <https://doi.org/10.3390/jcm9020565>
- Алексеев Б. Я., Шевчук И. М., Каприн А. Д. Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2018; 2: 68–78. [Alekshev B. Y., Shevchuk I. M., Kaprin A. D. Individual approach in choosing second-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Urology*. 2018; 14 (2): 68–78. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-68-78>

Для цитирования: Ковалева И. В., Спирина Л. В., Горбунов А. К., Усынин Е. А. Молекулярные механизмы развития костных метастазов (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2020; (38): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-41-45>.

For citation: Kovalyova I. V., Spirina L. V., Gorbunov A. K., Usynin E. A. Molecular mechanisms of osteotropic cancer metastasis (literature review). *Medical alphabet*. 2020; (38): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-41-45>.

