

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 остеоцитов 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 остеоциты 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].

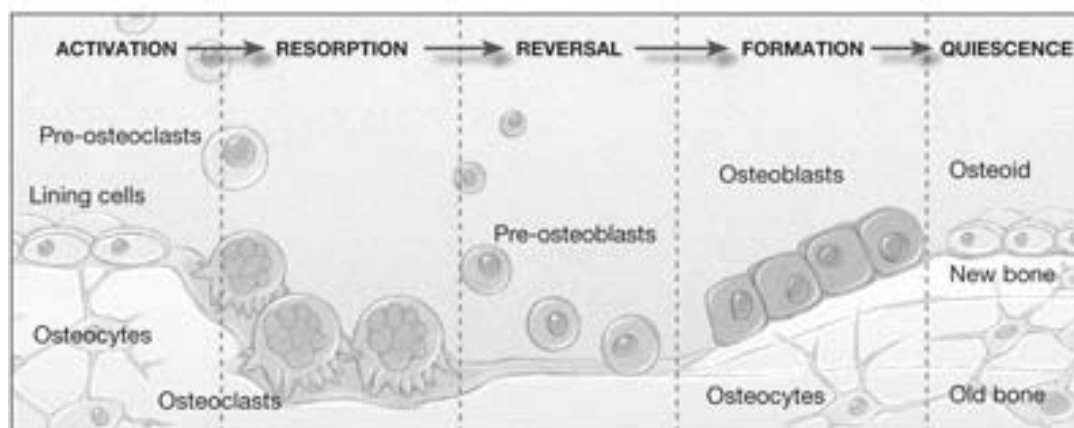


Рис.1. Цикл ремоделирования костной ткани (из [13]).

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 Е₂, 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