

Interaktion von Tumorzellen und Knochen bei osteolytischen/ osteosklerotischen Metastasen, Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung

Tilman D. Rachner und Lorenz C. Hofbauer

- 2.1 Einführung – 14**
- 2.2 Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung – 14**
- 2.3 Das RANKL-RANK- und OPG-System – 14**
 - 2.3.1 Regulation von RANKL und OPG – 15
 - 2.3.2 Expression von RANKL und OPG in osteotropen Tumoren – 15
 - 2.3.3 Bedeutung des RANKL-RANK- und OPG-Systems in der Osteoonkologie – 15
 - 2.3.4 RANKL-Inhibition in der Osteoonkologie – 16
- 2.4 Weitere Osteoklasten-modulierende Moleküle in osteolytischen Tumoren – 16**
 - 2.4.1 *Parathormon-related protein* (PTHrP) – 17
 - 2.4.2 *Transforming growth factor- β* (TGF- β) – 17
 - 2.4.3 Zytokine – 17
- 2.5 Osteoblasten-modulierende Moleküle in osteolytischen Tumoren – 18**
- 2.6 Osteosklerotische Läsionen – 19**
- Literatur – 20**

2.1 Einführung

Der Prozess der Knochenmetastasierung ist von einer engen Interaktion zwischen Tumorzelle und Knochen geprägt. Die Prädisposition bestimmter Tumoren, in den Knochen zu metastasieren, wurde bereits 1889 von Stephan Paget im Rahmen der **Seed-and-soil-Hypothese** beschrieben (Paget 1899). Grundlage dieser Hypothese ist es, dass im Knochen gespeicherte Wachstumsfaktoren und Zytokine, gepaart mit unterstützenden Faktoren wie die hohe Durchblutung des Knochens, ein besonders wachstumsförderndes Milieu für Tumorzellen darstellen.

Während viele Tumorentitäten in den Knochen metastasieren, weisen diese unterschiedliche Eigenschaften auf:

Arten von Knochenmetastasen

- Osteolytische Metastasen (häufig beim Mammakarzinom, multiplen Myelom)
- Osteosklerotische Metastasen (häufig beim Prostatakarzinom)
- Gemischte Metastasen mit beiden Anteilen

2.2 Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung

Die Idee des Circulus vitiosus basiert auf der Idee der **wechselseitigen Verstärkung** von Tumorzellen und Osteoklasten im Knochenmilieu (Hofbauer et al. 2008).

- Tumorzellen führen zu einer verstärkten Aktivierung der Osteoklasten durch eine Verschiebung des RANKL-OPG-Verhältnisses
- Durch die gesteigerte Knochenresorption werden in der Knochenmatrix gespeicherte Wachstumsfaktoren vermehrt freigesetzt
- Diese Wachstumsfaktoren begünstigen wiederum die Proliferation und lokale Expansion der Tumorzellen, was zu einer weiteren Verstärkung der Osteoklastenaktivität führt (Roodman 2004)

- **Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung** umschreibt die gegenseitige Verstärkung von Osteoklastenaktivierung und Tumorstadium.

2.3 Das RANKL-RANK- und OPG-System

Das RANKL-RANK-OPG-System ist ein essenzieller Regulator der Osteoklastenfunktion und somit des Knochenumsatzes. Das Gleichgewicht dieses Systems ist im Rahmen der ossären Metastasierung gestört und trägt wesentlich zur Entstehung von Metastasen bei.

RANKL (*receptor activator of NF- κ B Ligand*)

- Differenziert und aktiviert Osteoklasten aus mononukleären Vorläuferzellen (Lacey et al. 1998)
- Wird vorwiegend durch Osteoblasten und Osteozyten (Xiong et al. 2011) (Nakashima et al. 2011), aber auch Tumorzellen und Immunzellen sezerniert
- Im Knochen bindet RANKL an seinen Rezeptor RANK

RANK (*receptor activator of NF- κ B*)

- Im Knochen wird RANK vorwiegend auf reifen Osteoklasten und Osteoklasten-Vorläufern exprimiert
- Nach Bindung durch seinen Liganden RANKL kommt es zu einer TRAF-abhängigen Aktivierung einer Signalkaskade, die zur Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten führt (Hsu et al. 1999)

OPG (*Osteoprotegerin*)

- Natürlicher Rezeptorantagonist von RANKL
- OPG bindet an RANKL und verhindert so seine Wirkung auf Osteoklasten
- OPG wird u. a. von vielen Zellarten des Knochenstroma gebildet (Simonet et al. 1997)

Physiologischerweise unterliegt der Knochen einem kontinuierlichen Umbau. Dieser hat die Aufgabe, geschädigten und alten Knochen abzubauen und durch stabilen, frisch gebildeten Knochen zu er-

■ **Tab. 2.1** Regulation von RANKL und OPG im Knochen (Hofbauer u. Schoppet 2004)

Effekt	RANKL	OPG
Steigerung	IL-1, IL-17, IL-11, TNF- α , PTH, Glukokortikoide	17 β -Estradiol, BMP-2, TGF- β , IL-1, TNF- α , IL-13
Senkung	17 β -Estradiol, IL-4, TGF- β	PTH, Glukokortikoide, Prostaglandin E2

RANKL Receptor activator of NF- κ B Ligand, OPG Osteoprotegerin, IL Interleukin, TNF Tumornekrosefaktor, PTH Parathormon, BMP bone morphogenetic protein, TGF transforming growth factor.

setzen. Normalerweise gleicht der Knochenaufbau den stattfindenden Knochenabbau aus, sodass die Knochenmasse erhalten und stabil bleibt. Als Determinante für den Umfang des Knochenumbaus ist das Verhältnis von RANKL zu OPG wichtiger als die Höhe der jeweiligen RANKL- und OPG-Spiegel.

➤ **Effekte von RANKL und OPG auf den Knochenstoffwechsel werden in besonderem Maße durch den RANKL-OPG-Quotienten bestimmt.**

2.3.1 Regulation von RANKL und OPG

Sowohl RANKL als auch OPG werden durch Hormone, Zytokine sowie pharmakologische Einflüsse reguliert (■ Tab. 2.1). In vielen Fällen zeigt sich eine gegensätzliche Regulation der beiden Proteine, was zu einer starken Verschiebung des RANKL-OPG-Quotienten führt.

2.3.2 Expression von RANKL und OPG in osteotropen Tumoren

Mammakarzinom

- Eine Studie konnte eine OPG-Expression in 22/40 Brusttumoren nachweisen (Van Poznak et al. 2006)
- In einer weiteren Studie wurde eine negative Korrelation zwischen OPG-Expression und Tumorstadium nachgewiesen (Holen et al. 2005)
- RANKL wurde in 24 von 40 Geweben exprimiert (Van Poznak et al. 2006)
- Eine größere Studie gab die RANKL-Expression in 395 Brustkrebsfällen mit 14% an (Cross et al. 2006)

Prostatakarzinom

- Im Prostatakarzinom exprimieren 19% der primären Tumoren OPG, wohingegen der Anteil OPG-positiver Zellen in Metastasen auf 73% ansteigt
- Hier weisen Knochenmetastasen mit 83% den höchsten Anteil auf
- RANKL und RANK werden zu 31% und 38% etwa gleich hoch exprimiert (Chen et al. 2006)

Multiples Myelom

- Während gesichert erscheint, dass Myelomzellen die RANKL-Expression in Stromazellen des Knochenmarks verstärken, gibt es kontroverse Daten bezüglich der eigenen RANKL-Produktion der Myelomzellen
- Mittels FACS-Analyse konnte eine Expression von RANKL in Plasmazellen betroffener Patienten nachgewiesen werden, wohingegen Plasmazellen von gesunden Personen keine bzw. eine sehr geringe RANKL-Expression zeigten (Heider et al. 2003)
- Eine andere Studie konnte dagegen in Myelomzellen von 26 Patienten keine relevante RANKL-Expression nachweisen (Giuliani et al. 2001)

2.3.3 Bedeutung des RANKL-RANK- und OPG-Systems in der Osteoonkologie

Neben seiner physiologischen Rolle im Knochenstoffwechsel haben RANKL und OPG eine besondere Bedeutung im Rahmen der Osteoonkologie.

Tumorpathogenese

- Die Progesteron-vermittelte Entstehung des Mammakarzinoms ist RANKL-vermittelt

- Kürzlich konnte in zwei Arbeiten gezeigt werden, dass
 - Progesteronderivate eine massive Induktion von RANKL bewirken
 - Durch eine Hemmung von RANKL im Mausmodell die Tumorentstehung verhindert werden kann (Schramek et al. 2010; Gonzalez-Suarez et al. 2010)

Tumorzellmigration

- Es konnte ferner belegt werden, dass RANKL direkt die Bildung von Knochenmetastasen fördert
- Die Bindung von RANKL an RANK fördert die Migration verschiedener Tumorzellen (Mamma-Ca, Prostata-Ca und Melanom)
- Es wird postuliert, dass die hohen lokalen RANKL-Spiegel im Knochen die Migration zum Knochen fördern (Jones et al. 2006; Armstrong et al. 2008)

Entstehung von Osteolysen

- RANKL vermittelt die lokale Knochen destruction, insbesondere im Falle osteolytischer Läsionen
- Im Mikromilieu der metastatischen Läsion kommt es unter dem Einfluss tumorspezifischer Faktoren zu einer Steigerung der RANKL-Sekretion von Osteoblasten/Osteozyten
- Dies führt zu einer verstärkten Osteoklasten-Aktivierung und zu konsekutivem Knochenabbau
- Unklar bleibt weiterhin, ob Tumorzell-sezerniertes RANKL selbst in der Lage ist, in relevantem Umfang an der Osteoklasten-Aktivierung mitzuwirken

- RANKL ist zentral bei der Entstehung und Migration von Tumoren beteiligt und fördert die Etablierung osteolytischer Läsionen.

2.3.4 RANKL-Inhibition in der Osteoonkologie

Das Potenzial, das RANKL-OPG-System als therapeutisches Ziel zur Therapie der Knochenmetasta-

sierung zu nutzen, wurde ausführlich im Tiermodell dargestellt. Die Behandlung mit rekombinantem OPG von mit Tumorzellen injizierten Mäusen resultierte in einem deutlichen Rückgang der radiographisch nachweisbaren Knochenläsionen (Morony et al. 2001).

Denosumab

- Monoklonaler Antikörper gegen RANKL
 - In Europa als Antiresorptivum zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose sowie zur Behandlung der männlichen Osteoporose unter Hormonablation unter dem Handelsnamen Prolia (60 mg alle 6 Monate) zugelassen (► Kap. 6)
 - Einsatz zur Behandlung etablierter Knochenmetastasen unter dem Namen XGEVA (120 mg jeden Monat)
 - Besitzt aufgrund fehlender Studiendaten momentan keine Zulassung zur Behandlung von Osteolysen beim multiplen Myelom
 - Bei Männern konnte nachgewiesen werden, dass die adjuvante Therapie mit Denosumab das Auftreten von Knochenmetastasen verzögert (Smith et al. 2012)
 - Eine Studie mit gleicher Fragestellung beim Mammakarzinom läuft aktuell (D-CARE, NCT01077154)
 - Eine Zulassung für die Prävention von Knochenmetastasen besteht bisher nicht
- Denosumab ist ein monoklonaler RANKL-Antikörper, der Einsatz in der Therapie von benignen und malignen Knochenkrankungen findet.

2.4 Weitere Osteoklasten-modulierende Moleküle in osteolytischen Tumoren

Tumorzellen sezernieren eine Reihe von Faktoren, welche die Osteoklastenfunktion beeinflussen und somit den Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung unterstützen.

2.4.1 *Parathormon-related protein* (PTHrP)

PTHrP ist ein Mitglied der Parathormon-Familie, welches an den gleichen Rezeptor bindet wie PTH. Neben einer physiologischen Rolle in der Zahn- und Brustentwicklung (Hens et al. 2007), ist PTHrP einer der am längsten bekannten Faktoren, welche mit der Entwicklung osteolytischer Knochenmetastasen assoziiert sind.

PTHrP wird v. a. eine Bedeutung bei der Entstehung des **Mammakarzinoms** und **bestimmter Lungenkrebsformen** zugeschrieben.

- Im Rahmen einer Studie von Southby et al. (1990) wurde PTHrP in 60% von 102 Fällen des primären Mammakarzinoms exprimiert
- In Fällen des ossär metastasierten Mammakarzinoms erhöhte sich die Zahl der PTHrP-positiven Tumoren auf 92%, wohingegen nur bei 17% der Patienten mit Weichteilmetastasen ein PTHrP-Nachweis gelang (Powell et al. 1991)
- In einer weiteren Studie waren 57% der untersuchten Mammakarzinome PTHrP-positiv; von diesen Tumoren waren 83% der Fälle, die im Verlauf ossäre Metastasen bildeten positiv, aber davon nur 38% ohne Rezidiv (Kohn et al. 1994)

Bei Patienten mit gesunder Prostata ist in seltenen Fällen eine geringe PTHrP-Expression nachweisbar. Diese scheint mit dem Tumorgrad zu korrelieren. So ist in bis zu 100% der untersuchten Fälle eines **metastasierten Prostatakarzinoms** die PTHrP-Expression positiv (Asadi et al. 1996).

Auch bei Patienten mit **multiple Myelom** treten vereinzelt hohe PTHrP-Spiegel auf, jedoch scheint dieser Faktor hier nicht von vorrangiger Bedeutung zu sein.

PTHrP und sein Rezeptor werden häufig koexprimiert, und sie können sowohl autokrine als auch parakrine Funktionen erfüllen:

- Auf Tumorzellen wirkt PTHrP proliferationsfördernd und apoptosehemmend
- Im Knochen stimuliert PTHrP die Produktion von RANKL im Osteoblasten und ist somit direkt am Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung beteiligt (Liao u. McCauley 2006)

Neue Daten weisen darauf hin, dass PTHrP neben der etablierten Osteoklasten-fördernden Wirkung auch die Osteoblastenaktivität sowie die frühe Differenzierung verstärkt und dadurch an der Entstehung osteosklerotischer Prostataläsionen beteiligt sein könnte (Liao et al. 2008). Im Mammakarzinom wurde eine Assoziation von PTHrP und Tumorkalzifizierung durch Liapis et al. beschrieben (Liapis et al. 1993). Die molekularen Mechanismen dieser Befunde sind noch nicht hinreichend geklärt, lassen sich aber möglicherweise durch eine dem PTH-ähnliche knochenanabole Wirkung erklären.

2.4.2 *Transforming growth factor-β* (TGF-β)

Durch die gesteigerte lokale Knochenresorption im Mikromilieu der Knochenmetastasen werden in der Knochenmatrix gespeicherte Faktoren freigesetzt. Hier kommt TGF-β eine besondere Bedeutung zu:

- Im fortgeschrittenen Tumorstadium verstärkt TGF-β das Wachstum und die Invasion der Tumorzellen (Derynck et al. 2001)
- Des Weiteren fördert TGF-β die Entstehung von Knochenmetastasen durch Steigerung der PTHrP-Produktion in den Tumorzellen
- TGF-β fördert zudem die Expression der metastasierenden Zytokine IL-8 und IL-11 (Gupta et al. 2011)

2.4.3 *Zytokine*

Eine Reihe von Zytokinen ist direkt mit Prozessen der Knochenmetastasierung verknüpft.

Interleukin-6

- Das pro-inflammatorische Zytokin IL-6 wird u. a. von Tumorzellen und Zellen des Knochens produziert
- Exposition mit IL-6 stimuliert die Osteoklasten-Formation durch eine Steigerung der IL-1-Sekretion (Kurihara et al. 1990)
- In den Osteoblasten kommt es unter dem Einfluss von IL-6 zu einer STAT3-abhängigen Induktion von RANKL; dieser Signalweg wird

als Schlüsselweg für die beschriebenen Osteoklasten-Effekte gesehen (O'Brien et al. 1999)

- In Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl Myelomzellen als auch Brustkrebszellen die IL-6-Produktion stromaler Zellen im Knochen steigern

Interleukin-8

- IL-8 unterstützt direkt die Differenzierung von Osteoklasten und fördert das Auftreten von Knochenmetastasen im Tiermodell (Bendre et al. 2003); es ist erwähnenswert, dass dieser Prozess anscheinend unabhängig vom RANKL-Signalweg reguliert wird (Bendre et al. 2005)
- In Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs wurden in 67% der Fälle gesteigerte IL-8 Serumspiegel nachgewiesen; in dieser Studie korrelierten die IL-8 Spiegel mit dem Verlauf der Erkrankung und dem Überleben der betroffenen Patientinnen (Benoy et al. 2004)
- Im Prostatakarzinom wurde im Tiermodell IL-8 eine androgenunabhängige Funktion in der Metastasierung zugewiesen; es konnte gezeigt werden, dass IL-8 die Angiogenese im Prostatakarzinom fördert (Inoue et al. 2000)
- In Serumproben von Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom wurden erhöhte IL-8-Spiegel nachgewiesen, des Weiteren konnte gezeigt werden, dass PTHrP zu einer Steigerung von IL-8 im Prostatakarzinom führt (Gujral et al. 2001)

Interleukin-11

- Das in den Knochen produzierte IL-11 aktiviert Osteoklasten und steigert somit den Knochenabbau
- Brustkrebszellen sind in der Lage, die Osteoklastogenese indirekt über eine Steigerung der IL-11-Produktion in Osteoblasten zu regulieren; dieser Effekt scheint z. T. PTHrP-vermittelt zu sein (Morgan et al. 2004)
- Eine Analyse von Brustkrebsgeweben konnte eine gesteigerte IL-11-Produktion in schlecht differenzierten, fortgeschrittenen Tumoren nachweisen (Hanavadi et al. 2006)
- Des Weiteren wurde eine hohe IL-11-mRNA-Expression im Mammakarzinom mit einem

erhöhten Risiko für das Auftreten von Knochenmetastasen assoziiert (Sotiriou et al. 2001)

- **Vielfältige Faktoren sind an der pathologischen Aktivierung der Osteoklasten beteiligt und tragen somit zum Circulus vitiosus der Knochenmetastasierung bei.**

2.5 Osteoblasten-modulierende Moleküle in osteolytischen Tumoren

Neben einer verstärkten Osteoklasten-Aktivierung führt auch eine Hemmung der Osteoblastenfunktion zu einer Verstärkung der strukturellen Dysbalance im Knochen.

■ Wnt-Inhibitor Dickkopf-1

Wnt-Signalweg

- Bedeutende Rolle in der Knochenentwicklung und dem Knochenerhalt
- Unter dem Einfluss von Wnt-Liganden wird eine komplexe Signalkaskade aktiviert, welche am Ende zu einer Reifung und Aktivierung von Osteoblasten führt (Rachner et al. 2011)

Wnt-Inhibitor Dickkopf-1 (DKK-1)

- Hemmung dieses Signalwegs und somit der Osteoblastenfunktion
- Erhöhte DKK-1-Spiegel wurden zuerst im multiplen Myelom beschrieben
- Patienten mit radiographisch nachweisbaren Knochenläsionen zeigten signifikant höhere DKK-1-Spiegel als Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung (Tian et al. 2003)
- Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Mammakarzinom, wo die DKK-1-Spiegel in Patientinnen mit etablierten Knochenmetastasen am höchsten waren (Voorzanger-Rousselot et al. 2007)
- Im Prostatakarzinom fördern Wnt-Liganden über eine Osteoblastenaktivierung möglicherweise die Entstehung sklerotischer Läsionen
- Während in frühen Tumorstadien erhöhte DKK-1-Spiegel nachweisbar sind, verringert sich die DKK-1-Expression mit fortschreitendem Tumorstadium, was möglicherweise den

Progress zugunsten einer osteosklerotischen Metastase unterstützt (Hall et al. 2006)

- Eine Hemmung von DKK-1 mittels Antikörpertherapie ist aktuell Gegenstand früher klinischer Studien bei Patienten mit multiplem Myelom

2.6 Osteosklerotische Läsionen

Im Vergleich zu den osteolytischen Metastasen ist über die Pathophysiologie der osteosklerotischen Metastasen vergleichsweise wenig bekannt. Ein großes Problem der Forschung auf diesem Gebiet ist das Fehlen gut funktionierender osteosklerotischer Tiermodelle.

Auch wenn osteosklerotische Metastasen definitionsgemäß eine Zunahme des Knochens aufweisen, so ist dieser doch qualitativ minderwertig. Patienten mit osteosklerotischen Läsionen neigen daher, ähnlich wie Patienten mit osteolytischen Läsionen, vermehrt zu pathologischen Frakturen.

Im klinischen Alltag fällt die Differenzierung zwischen den beiden Formen von Knochenmetastasen oft schwer, und histologische und radiographische Analysen bestätigen das häufige Auftreten von Mischformen.

Pharmakotherapeutisch ergibt sich aus der Differenzierung bislang auch keine Konsequenz, da beide Typen von Knochenmetastasen primär antiresorptiv behandelt werden. Hierfür sind in Europa zugelassen:

- Bisphosphonate (Zoledronsäure und Ibandronat) sowie
- Denosumab

➤ **Sowohl osteolytische als auch osteoblastische Läsionen werden pharmakotherapeutisch antiresorptiv behandelt.**

Einige vielversprechende Zielgene sind aktuell Gegenstand aktiver Forschung auf dem Gebiet der osteoblastischen Knochenläsionen.

Endothelin-1 (ET-1)

- Wirksamer Vasokonstriktor
- Bei Gefäßerkrankungen wie pulmonal arterieller Hypertonie und chronischen Herzversagen von Bedeutung (Rachner et al. 2012)

- Förderung der Osteoblastendifferenzierung und -aktivität im Knochen
- Im Prostatakarzinom sind ET-1-Spiegel bei Männern mit metastatischer Erkrankung deutlich erhöht (Nelson et al. 1995)
- Im Tiermodell konnte durch eine Blockade des ET-1-Rezeptors das Auftreten osteosklerotischer Metastasen verhindert werden (Yin et al. 2003)
- Aktuell laufen mehrere klinische Studien, um das Potenzial einer ET-1-Rezeptor-Blockade zur Therapie osteosklerotischer Tumoren zu untersuchen

■ BMP und Noggin

Knochenmorphogenetische Proteine (*bone morphogenetic proteins*, BMP)

- BMP sind Mitglieder der TGFβ-Familie
- BMP regulieren viele zelluläre Funktionen und sind von zentraler Bedeutung in der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen, den Osteoblasten-Vorläuferzellen
- BMP können unterschiedliche Rezeptoren und Signalwege in Osteoblasten aktivieren (Chen et al. 2004)
- Im Prostatakarzinom wurde die Expression von BMP (u. a. 2, 4, 6 und 7) nachgewiesen
- Im Tierversuch wurde mittels eines BMP-6-Antikörpers das osteoblastische Potenzial von Prostatakarzinomzellen gehemmt (Dai et al. 2005)
- BMP werden in großer Menge in der Knochenmatrix gespeichert
- Im Rahmen des gesteigerten Knochenumbaus im Milieu der Metastase werden BMP freigesetzt und können so die Osteoblastenaktivität steigern und zum osteoblastischen Phänotyp der Metastase beitragen

Noggin

- Physiologisch vorkommender Hemmer des BMP-Signalwegs mit regulativer Funktion der Osteoblastogenese
- Im Mausmodell konnte eine Überexpression von Noggin die Entstehung des osteoblastären Anteils einer aus Lungenkrebszellen entstandenen Knochenmetastase verhindern (Feeley et al. 2006)

- Ähnliche Befunde konnten im Prostatakarzinom erhoben werden (Virk et al. 2011)

Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial einer BMP-Hemmung in der Behandlung osteosklerotischer Knochenläsionen.

Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (*insulin-like growth factors*, IGF)

- IGF haben ihren Namen aufgrund einer hohen Sequenzhomologie zu Insulin
- Das IGF-System setzt sich aus 2 Liganden (IGF-1 und IGF-2) und 2 Rezeptoren zusammen (IGF1R und IGF2R)
- Im Knochen stimuliert IGF die Osteoblastenaktivität und hemmt den Abbau von Kollagen
- Ergänzend zeigen Prostatakarzinomzellen, die in den Knochen metastasiert sind, eine gesteigerte Aktivität des IGF-1-Signalwegs (Rubin et al. 2004)

➤ **Endothelin-1, BMP und IGF-1 stellen möglich zukünftige spezifische Therapieziele bei der Behandlung osteosklerotischer Knochenläsionen dar.**

Literatur

- Armstrong AP, Miller RE, Jones JC et al (2008) RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. *Prostate* 68: 92–104
- Asadi F, Farraj M, Sharifi R et al (1996) Enhanced expression of parathyroid hormone-related protein in prostate cancer as compared with benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol* 27: 1319–1323
- Bendre MS, Montague DC, Peery T et al (2003) Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. *Bone* 33: 28–37
- Bendre MS, Margulies AG, Walser B et al (2005) Tumor-derived interleukin-8 stimulates osteolysis independent of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand pathway. *Cancer Res* 65: 11001–11009
- Benoy IH, Salgado R, Van Dam P et al (2004) Increased serum interleukin-8 in patients with early and metastatic breast cancer correlates with early dissemination and survival. *Clin Cancer Res* 10: 7157–7162
- Chen D, Zhao M, Mundy GR (2004) Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 22: 233–241
- Chen G, Sircar K, Aprikian A et al (2006) Expression of RANKL/RANK/OPG in primary and metastatic human prostate cancer as markers of disease stage and functional regulation. *Cancer* 107: 289–298
- Cross SS, Harrison RF, Balasubramanian SP et al (2006) Expression of receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand (RANKL) and tumour necrosis factor related, apoptosis inducing ligand (TRAIL) in breast cancer, and their relations with osteoprotegerin, oestrogen receptor, and clinicopathological variables. *J Clin Pathol* 59: 716–720
- Dai J, Keller J, Zhang J et al (2005) Bone morphogenetic protein-6 promotes osteoblastic prostate cancer bone metastases through a dual mechanism. *Cancer Res* 65: 8274–8285
- Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A (2001) TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 29: 117–129
- Feeley BT, Liu NQ, Conduah AH et al (2006) Mixed metastatic lung cancer lesions in bone are inhibited by noggin overexpression and Rank:Fc administration. *J Bone Miner Res* 21(10): 1571–1580
- Giuliani N, Bataille R, Mancini C et al (2001) Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* 15(98): 3527–3533
- Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J et al (2010) RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 468: 103–107
- Gujral A, Burton DW, Terkeltaub R, Deftos LJ (2001) Parathyroid hormone-related protein induces interleukin 8 production by prostate cancer cells via a novel intracrine mechanism not mediated by its classical nuclear localization sequence. *Cancer Res* 61: 2282–2288
- Gupta J, Robbins J, Jilling T, Seth P (2011) TGFβ-dependent induction of interleukin-11 and interleukin-8 involves SMAD and p38 MAPK pathways in breast tumor models with varied bone metastases potential. *Cancer Biol Ther* 11: 311–316
- Hall CL, Kang S, MacDougald OA, Keller ET (2006) Role of Wnts in prostate cancer bone metastases. *J Cell Biochem* 97: 661–672
- Hanavadi S, Martin TA, Watkins G et al (2006) Expression of interleukin 11 and its receptor and their prognostic value in human breast cancer. *Ann Surg Oncol* 13: 802–808
- Heider U, Langelotz C, Jakob C et al (2003) Expression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on bone marrow plasma cells correlates with osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 9: 1436–1440
- Hens JR, Dann P, Zhang JP et al (2007) BMP4 and PTHrP interact to stimulate ductal outgrowth during embryonic mammary development and to inhibit hair follicle induction. *Development* 134: 1221–1230
- Hofbauer LC, Schoppert M (2004) Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 292: 490–495

- Hofbauer LC, Rachner T, Singh SK (2008) Fatal attraction: why breast cancer cells home to bone. *Breast Cancer Res* 10: 101
- Holen I, Cross SS, Neville-Webbe HL et al (2005) Osteoprotegerin (OPG) expression by breast cancer cells in vitro and breast tumours in vivo – a role in tumour cell survival? *Breast Cancer Res Treat* 92(3): 207–215
- Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR et al (1999) Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3540–3545
- Inoue K, Slaton JW, Eve BY et al (2000) Interleukin 8 expression regulates tumorigenicity and metastases in androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 6(5): 2104–2119
- Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH et al (2006) Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 440: 692–696
- Kohno N, Kitazawa S, Fukase M et al (1994) The expression of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer with skeletal metastases. *Surg Today* 24: 215–220
- Kurihara N, Bertolini D, Suda T et al (1990) IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol* 144: 4226–4230
- Lacey DL, Timms E, Tan HL et al (1998) Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93: 165–176
- Liao J, McCauley LK (2006) Skeletal metastasis: established and emerging roles of parathyroid hormone related protein (PTHrP). *Cancer Metastasis Rev* 25: 559–571
- Liao J, Li X, Koh AJ, Berry JE et al (2008) Tumor expressed PTHrP facilitates prostate cancer-induced osteoblastic lesions. *Int J Cancer* 123: 2267–2278
- Liapis H, Crouch EC, Grosso LE et al (1993) Expression of parathyroid-like protein in normal, proliferative, and neoplastic human breast tissues. *Am J Pathol* 143: 1169–1178
- Morgan H, Tumber A, Hill PA (2004) Breast cancer cells induce osteoclast formation by stimulating host IL-11 production and downregulating granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Int J Cancer* 109: 653–660
- Morony S, Capparelli C, Sarosi I et al (2001) Osteoprotegerin inhibits osteolysis and decreases skeletal tumor burden in syngeneic and nude mouse models of experimental bone metastasis. *Cancer Res* 61: 4432–4436
- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T et al (2011) Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 17: 1231–1234
- Nelson JB, Hedican SP, George DJ et al (1995) Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1: 944–949
- O'Brien CA, Gubrij I, Lin SC et al (1999) STAT3 activation in stromal/osteoblastic cells is required for induction of the receptor activator of NF-kappaB ligand and stimulation of osteoclastogenesis by gp130-utilizing cytokines or interleukin-1 but not 1,25-dihydroxyvitamin D3 or parathyroid hormone. *J Biol Chem* 274: 19301–19308
- Paget S (1889) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 8: 98–101
- Powell GJ, Southby J, Danks JA et al (1991) Localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites. *Cancer Res* 51: 3059–3061
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC (2011) Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 377: 1276–1287
- Rachner TD, Hadji P, Hofbauer LC (2012) Novel therapies in benign and malignant bone diseases. *Pharmacol Ther* 134: 338–344
- Roodman GD (2004) Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 350: 1655–1664
- Rubin J, Chung LW, Fan X et al (2004) Prostate carcinoma cells that have resided in bone have an upregulated IGF-I axis. *Prostate* 58: 41–49
- Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V et al (2010) Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progesterin-driven mammary cancer. *Nature* 468: 98–102
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al (1997) Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89: 309–319
- Smith MR, Saad F, Coleman R et al (2012) Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 379: 39–46
- Sotiriou C, Lacroix M, Lescapart L et al (2001) Interleukins-6 and -11 expression in primary breast cancer and subsequent development of bone metastases. *Cancer Lett* 169: 87–95
- Southby J, Kissin MW, Danks JA et al (1990) Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer. *Cancer Res* 50: 7710–7716
- Tian E, Zhan F, Walker R et al (2003) The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2483–2494
- Van Poznak C, Cross SS, Saggese M et al (2006) Expression of osteoprotegerin (OPG), TNF related apoptosis inducing ligand (TRAIL), and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in human breast tumours. *J Clin Pathol* 59: 56–63
- Virk MS, Alaei F, Petrigliano FA et al (2011) Combined inhibition of the BMP pathway and the RANK-RANKL axis in a mixed lytic/blastic prostate cancer lesion. *Bone* 48: 578–587
- Voorzanger-Rousselot N, Goehrig D, Journe F et al (2007) Increased Dickkopf-1 expression in breast cancer bone metastases. *Br J Cancer* 97: 964–970
- Xiong J, Onal M, Jilka RL et al (2011) Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med* 17: 1235–1241
- Yin JJ, Mohammad KS, Käkönen SM et al (2003) A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10954–10959

Knochenmetastasen

Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie - Unter

Mitarbeit von T. Todenhöfer

Stenzl, A.; Fehm, T.; Hofbauer, L.C.; Jakob, F. (Hrsg.)

2014, XXII, 224 S. 35 Abb., 12 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-662-43470-3