

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Gabriela Picotto

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Hofbauer LC, Rachner T, Singh SK. Fatal attraction: why breast cancer cells home to bone. *Breast Cancer Res* 2008;10(4):101.

Las metástasis óseas son una complicación frecuente y severa de los tumores mamarios y se asocian a fracturas, dolor y disminución de calidad de vida de las pacientes. La mayoría de estas metástasis son osteolíticas, con evidencia histológica del aumento del número y actividad de osteoclastos. Desde hace mucho tiempo se sabe que los osteoclastos participan activamente en la destrucción ósea inducida por tumores. A su vez, las células tumorales producen un "factor activador de osteoclastos" que induce la resorción ósea y la liberación de otros factores desde la matriz ósea (PTHrP, IL-6, TGF- β) que actúan como factores de conservación tumoral. Un avance en el campo de la biología del hueso se produjo hace diez años¹ y fue la identificación de RANKL (activador del receptor del ligando NF-kB) como el factor inductor de osteoclastos. RANKL (también llamado OPGL, TRANCE u ODF), producido por osteoblastos, es un miembro de la familia de factores de necrosis tumorales (TNF) que se liga a su receptor (RANK), presente en los osteoclastos. La función de este factor es estimular el linaje, promover la maduración celular y prolongar la supervivencia de los osteoclastos, incrementando de esta manera la resorción ósea. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor soluble (no anclado a la membrana plasmática) producido también por los osteoblastos, que bloquea el ligando de RANKL a RANK y así bloquea la señal de diferenciación para los osteoclastos. Un amplio espectro de enfermedades óseas caracterizadas por aumento de la actividad de los osteoclastos como la osteoporosis, la artritis reumatoidea y las metástasis óseas, han sido relacionadas a una alteración del balance RANKL/OPG.

En 1999, se postuló que RANKL podría ser también el factor crítico expresado en las células tumorales mamarias que producía la activación de osteoclastos.² RANK se expresa constitutiva-

mente en la glándula mamaria normal y RANKL se induce durante el embarazo. Ambos son fundamentales para el desarrollo de la glándula para la futura lactancia. RANK y RANKL se expresan o pueden ser inducidos en muchas líneas celulares o cultivos primarios de células de cáncer de mama. Las lesiones óseas producidas en ratones susceptibles por inducción de tumores, pueden reducirse con análogos de OPG. Estos estudios sugieren que un incremento local de la relación RANKL/OPG es clave para el crecimiento en el hueso de metástasis mamarias y es un blanco potencial para una intervención terapéutica.

El sistema RANK/RANKL podría dirigir la migración preferencial de las células tumorales de mama hacia el hueso. Tomando en consideración la alta expresión constitutiva de RANK en distintos tipos de tumores mamarios, datos recientes sugieren que la expresión de RANK en las células de cáncer de mama determinaría si los tumores hacen metástasis en hueso, donde es abundante la expresión de su ligando correspondiente RANKL. Esta correlación expresión de RANKL vs. osteotropismo ha sido demostrada en distintos modelos de tumores murinos. El bloqueo del sistema con la administración externa de OPG redujo significativamente las lesiones tumorales en el esqueleto de estos animales.

En resumen, la interacción cáncer de mama y hueso se produciría mediante el sistema RANK/RANKL. La expresión de RANK le permite a las células tumorales migrar al hueso donde a su vez estimulan la expresión de RANKL a través de un contacto intercelular con osteoblastos. Esto crea un círculo vicioso: las células tumorales estimulan a los osteoclastos que degradan la matriz ósea liberando factores de crecimiento y citoquinas que a su vez le sirven al tumor como factores de supervivencia.



Qué podemos aprender de estos descubrimientos? El “ménage a trois” de células de cáncer de mama/ osteoblastos/ osteoclastos está ligado con el sistema RANK/ RANKL/OPG, lo que explicaría la migración preferencial hacia el hueso y el estímulo de su destrucción. Sería importante quizás evaluar a las pacientes con riesgo de metástasis identificándolas según la expresión de RANK en sus tumores primarios. Actualmente estas mujeres son tratadas con quimioterapia, radioterapia, bifosfonatos endovenosos o sus combinaciones. De ellos, sólo los bifosfonatos promueven la apoptosis de los osteoclastos. Recientemente se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal dirigido contra RANKL (denosumab) al que se evalúa en ensayos clínicos. El anticuerpo bloquea RANKL de manera similar a OPG. Se ha demostrado que disminuye la resorción ósea y el riesgo de fracturas³. Se necesitan más estudios a largo plazo para saber si nuestro conocimiento de la biología celular ósea y del sistema RANK/RANKL puede trasladarse a prevenir las metástasis óseas en mujeres que padecen cáncer de mama.

Referencias

1. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
2. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, et al. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999; 140: 4451-8.
3. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25:4431-7.