



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Bases celulares y moleculares de las metástasis óseas

Cellular and molecular bases of bone metastases

Autor: Dña. Desireé Giménez Morales

Director/es: Dr. Íñigo Casafont Parra
Dr. Carlos Garcés Zarzalejo

Santander, Septiembre 2017

Índice

1. Resumen.....	4
2. Introducción	6
2.1. Incidencia y epidemiología de las metástasis óseas	7
2.2. Tipos de metástasis óseas	8
2.3. Tumores mayormente relacionados con metástasis óseas	9
2.4. Localización de las metástasis óseas.....	10
2.5. Fisiopatología	10
2.6. Aspectos biológicos.....	11
2.6.1. Los osteoblastos	11
2.6.2. Citoquinas	12
2.6.3. Factores de crecimiento.....	12
2.6.4. Los osteoclastos	13
2.6.5. Osteoclastogénesis.....	13
2.7. Clínica	14
2.8. Diagnóstico de metástasis ósea con tumor primario conocido.....	16
2.8.1. Pruebas de laboratorio.....	16
2.8.2. Pruebas de imagen.....	17
2.8.2.1. Radiología simple.....	17
2.8.2.2. Tomografía computarizada y resonancia magnética.....	18
2.8.2.3. Gammagrafía ósea.....	19
2.8.2.4. Tomografía por emisión de positrones (PET).....	20
2.8.3. Biopsia y estudio histológico	21
2.9. Tratamiento	21
2.9.1. Regeneradores óseos.....	22
2.9.2. Radioterapia.....	22
Radioterapia externa	23
Radioterapia metabólica	23
2.9.3. Cirugía	24
Cirugía en la columna vertebral	26
3. Objetivos	28
4. Material y métodos.....	29



5. Resultados y Discusión	30
5.1. El rol del factor transcripcional RUNX2 en las metástasis óseas en el cáncer de mama	30
5.2. Rol de la PTHrP en las metástasis óseas	32
5.3. Rol de las citoquinas conocidas como metaloproteínas, MMPs	33
5.4. Rol del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, PDGF	34
5.5. Rol del factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF	34
5.6. Rol del calcio extracelular en las metástasis óseas.....	34
5.7. Rol del osteoblasto en metástasis óseas	36
5.7.1. Nicho endotelial	36
5.7.2. Nicho de células hematopoyéticas.....	37
5.7.3. Nicho vascular	37
5.7.4. Progresión de las metástasis en hueso	37
5.8. CD151 como mediador de comunicación entre células PC3 del cáncer de próstata y osteoblastos	39
5.8.1. CD151 facilita fenotipo migratorio e invasivo PC3 controlado por osteoblastos 40	
5.9. Los genes como factor involucrado en las metástasis óseas.....	40
5.10. Papel del TGF- β como promotor de la invasión celular.....	42
5. 11. Papel del microambiente óseo	42
5.11.1. Papel de la endotelina-1	45
5.12. Papel de COX-2 y prostaglandinas	46
5.13. MicroARNs derivados del hueso en metástasis óseas.....	46
5.14. Los hedgehogs derivados de tumor estimulan osteoblastos.....	47
5.15. IL-17 y metástasis del cáncer de mama.....	48
5.16. Sialoproteína ósea humana (BSP)	48
5.17. Papel de la inmunosupresión	49
5.18. Alteración del nicho metastásico óseo durante las terapias contra el cáncer	50
5.19. Papel del VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular, en el proceso metastásico	51
6. Conclusiones	54
7. Bibliografía	56
8. Agradecimientos	61

1. Resumen

La mayoría de las lesiones destructivas de hueso son secundarias a un tumor primario. Las metástasis o tumores óseos secundarios suponen el diagnóstico más común en pacientes mayores de 40 años con una tumoración primaria conocida; o bien, desconocido hasta el momento. No obstante, es mandatorio descartar lesiones de otra índole que se incluyen en el diagnóstico diferencial (Mieloma múltiple, linfomas, Tumores óseos primarios, osteomielitis o enfermedades metabólicas); cuyo pronóstico y tratamiento es radicalmente distinto⁽¹⁾.

Podemos encontrarnos con tres tipos de lesiones: osteolíticas, osteoblásticas o mixtas; dependiendo de la histología del tumor primario, pudiéndonos ayudar en su diagnóstico, si este no es conocido de antemano. Los carcinomas de mama, próstata, riñón, tiroides y pulmón son los que más frecuentemente metastatizan a hueso.

La localización más frecuente de las metástasis óseas es la columna vertebral, siendo la región lumbar la más comúnmente afectada. Otras áreas son: las costillas, la pelvis y los huesos largos⁽¹⁾.

Existen un conjunto amplio de células y moléculas, que forman conjuntamente las bases celulares y moleculares de las metástasis óseas, entre las que destacan: osteoblastos, osteoclastos, calcio extracelular, PTHrP (proteína relacionada con la paratohormona), metaloproteinasas, factor de transcripción RUNX2(proteína), entre otras, las cuales intervienen activamente en la formación de este tipo de lesiones destructivas de huesos⁽¹⁾.

A raíz de estos datos, se ha hecho una revisión bibliográfica de una serie de artículos de interés y un posterior análisis y recogida de datos, plasmados en el posterior contenido.

PALABRAS CLAVE: Metástasis óseas, región lumbar, PTHrP, metaloproteinasas.

ABSTRACT:

Most destructive bone lesions result from malignant tumors, including bone metastases, multiple myeloma, and lymphomas.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

It should be noted that bone metastases are the most common diagnosis of destructive bone injury in patients over 40 years of age, with a known or unknown primary cancer. Being the main treatment and possibly the only one, the palliative.

We may see two types of lesions; Osteolytic and osteoblastic, depending on the primary tumor, which can help in its diagnosis, if this is not known in advance.

The most frequent location of bone metastases is the spine, with the thoracic region being the most affected. Other areas are: ribs, pelvis and long bones.

There is a broad set of cells and molecules, which together form the cellular and molecular bases of bone metastases, including: osteoblasts, osteoclasts, extracellular calcium, PTHrP, metalloproteinases, RUNX2, among others, which actively participate in the formation of this type of destructive bone lesions.

As a result of these data, a bibliographic review of articles of interest and a subsequent analysis and data collection, expressed in the subsequent content, has been made.

KEYWORDS: Bone metastases, lumbar region, PTHrP, metalloproteinases.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

2. Introducción

Las metástasis representan una de las improntas que caracterizan a las células tumorales y consisten en la diseminación de las células de un tumor primario a órganos o tejidos distantes. En este trabajo, hablamos de las metástasis óseas como diseminación de las células tumorales al hueso constituyendo uno de los aspectos más devastadores del cáncer, por no decir que se trata del más devastador. Se ha calculado que hasta 3/4 partes de los pacientes que fallecen por cáncer presentan metástasis óseas en el momento de su fallecimiento⁽²⁾.

Esto supone una gran amenaza para su calidad de vida, ya de por sí deteriorada; y un reto para oncólogos, radioterapeutas y cirujanos ortopédicos que afrontan de manera multidisciplinar el problema para paliar su dolor y mejorar, en la medida de lo posible, su situación funcional⁽²⁾.

La magnitud global del problema y su grave repercusión en los pacientes obligan a un proceso constante de revisión en los métodos de detección y tratamiento de la llamada enfermedad metastásica ósea.

Desde un punto de vista celular, los tumores óseos secundarios ocurren dentro del proceso secuencial de la carcinogénesis. Las metástasis tienen lugar como resultado de un proceso en el que, tras un daño genotípico, y la incapacidad por reparar este daño en el DNA, se produce una alteración estable en éste, que se traduce en cambios paulatinos de sus características fenotípicas y funcionales⁽²⁾.

Durante este proceso, se produce un desequilibrio funcional y estructural en el microentorno celular. Es este punto, debido a la acción de enzimas proteolíticas la célula tumoral pierde el anclaje celular, siendo capaz de destruir la membrana basal y el endotelio sanguíneo o linfático de manera que puede ser transportada a los tejidos distantes⁽²⁾.

Para que se lleve a cabo la metástasis ósea es necesario que la célula, una vez retenida en los sinusoides de la médula, migre y atraviese la pared, para adherirse así a la matriz extracelular de alguna superficie ósea del endostio o periostio, donde será capaz de estimular la síntesis de osteoblastos y osteoclastos que llevarán a cabo las funciones que les corresponde⁽²⁾.

SEQUENCE OF METASTASIS

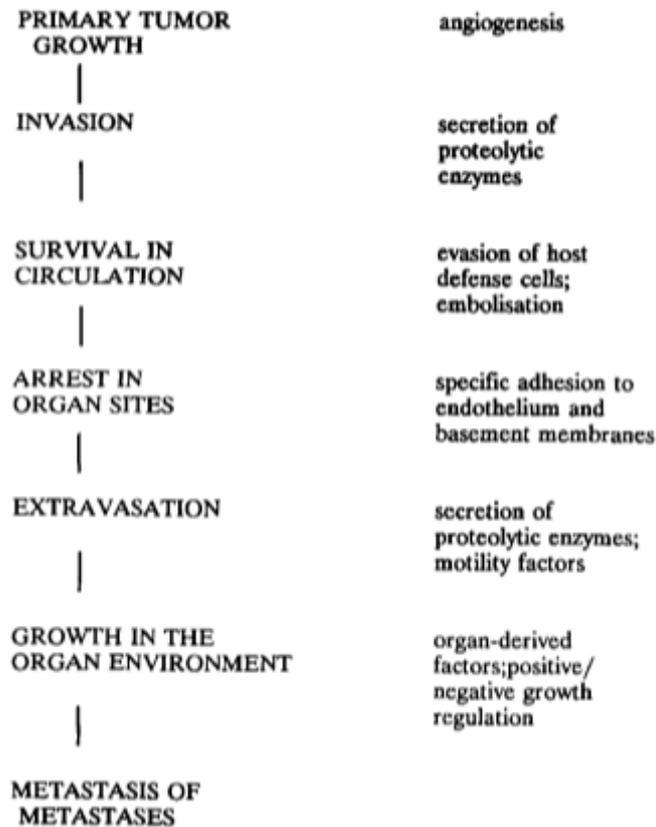


Figura 1. Secuencia de las metástasis ⁽¹³⁾

2.1. Incidencia y epidemiología de las metástasis óseas

Es difícil valorar la incidencia global de este tipo de lesiones, ya que cualquier tumor maligno puede metastatizar en hueso, siendo más frecuente, en aquellos tumores nombrados anteriormente, pudiendo oscilar esta incidencia entre el 30 y el 85% si bien se calcula que la incidencia media real rondaría entorno al 50% teniendo en cuenta de que se se trata de cifras en aumento debido al incremento en la esperanza de vida de la población⁽⁴⁾.

La enfermedad metastásica ósea puede aparecer en pacientes jóvenes, pero es más habitual en mayores de 40 años⁽⁴⁾.

En relación a la afectación por sexos de las metástasis óseas está demostrado que los tumores de mama son los que más metastatizan en mujeres y los de próstata en hombres⁽⁴⁾.

2.2. Tipos de metástasis óseas

Las metástasis en hueso pueden ser de dos tipos: osteolíticas y osteoblásticas siendo las primeras las más frecuentes.

En el caso de la osteolítica parece estar mediada por factores derivados de las células tumorales que actúan directamente sobre el microentorno celular, o bien indirectamente activando la diferenciación y activación de los osteoclastos mediante la liberación de factores osteoclastogénicos⁽²⁾. Este tipo de metástasis es muy frecuente en cáncer de pulmón⁽²⁾.

En las metástasis osteoblásticas sin embargo las células tumorales inducen una formación ectópica de hueso reticular⁽²⁾ siendo típicas del tumor de próstata.

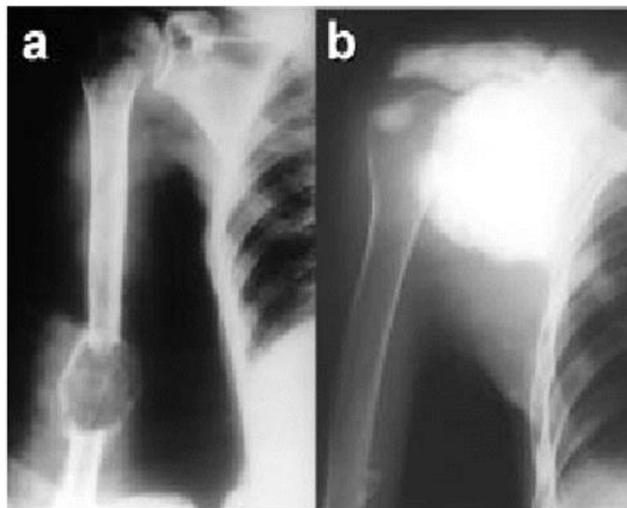


Figura 2. Diferentes tipos de tumores producen diversos tipos de lesiones. A. Tumor de pulmón que ha producido metástasis osteolíticas: obsérvese la epífisis proximal humeral y la metástasis distal. B. Carcinoma de próstata que ha producido una metástasis con formación de hueso ectópico, característica lesión osteoblástica ⁽²⁾

2.3. Tumores mayormente relacionados con metástasis óseas

Una de las características principales, tanto de los tumores sólidos como de los hematológicos, es su capacidad de metastatizar a hueso.

El hueso es el tejido diana de metástasis en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y un 30-40% en los pacientes con cáncer de pulmón⁽²⁾.

Estos datos quedan recogidos en esta tabla resumen:

	Incidencia de enfermedad	Mediana de supervivencia (meses)	Supervivencia a 5 años
Mieloma	95-100%	20	10%
Mama	65-75%	24	20%
Próstata	65-75%	40	25%
Pulmón	30-40%	<6	<5%
Riñón	20-25%	6	10%
Tiroides	60%	48	40%
Melanoma	15-45%	<6	<5%

Tabla1. Incidencia y pronosis de las metástasis óseas de diversos tipos de cáncer. Datos de Rubens y Coleman⁽²⁾

Cáncer	Lítica	Mixta	Blástica
Próstata	+		+++
Mama	+++	+	++
Pulmón	+++	++	+
Riñón	+++		
TGI	++	++	+
TGU	+++		+
CERVIX	+++	++	+

Tabla 2. Tipo de metástasis ósea asociada a los tumores más frecuentes ⁽²⁾

Esta apetencia que tienen diversos tumores por el tejido óseo es consecuencia de la irrigación propia de los huesos. Además, los huesos albergan una amplia variedad de tipos celulares y es un medio rico en factores de crecimiento, citoquinas y quimoquinas que junto con la atracción que ejercen sobre las células constituye un medio adecuado para el crecimiento celular⁽²⁾.

Entre los factores de crecimiento nombrados en el párrafo anterior destacan; IGF-1 (factor de crecimiento insulínico), FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y TGF- β (factor de crecimiento tumoral beta), un potente factor de crecimiento que regula multitud de procesos celulares⁽²⁾.

La llegada de las células tumorales a nivel óseo, lo primero que va a provocar es una alteración de este equilibrio, favoreciendo la resorción sobre la formación, apareciendo así las lesiones típicas de destrucción ósea.

2.4. Localización de las metástasis óseas

Las metástasis pueden afectar a cualquier hueso del cuerpo si bien presentan una mayor afinidad por el esqueleto axial constituyendo la columna vertebral el asiento más frecuente. La región lumbar es la más afectada, seguida de la torácica, cervical y sacra⁽⁴⁾.

Otros asientos frecuentes son las costillas, la pelvis y la porción proximal de fémur y húmero.

Si nos referimos a la afectación a nivel vertebral inicialmente el daño tiene lugar en el cuerpo como lesión en el pedículo⁽⁴⁾.

2.5. Fisiopatología

Las metástasis óseas se desarrollan a partir de agrupaciones de células malignas, las cuales proceden de un tumor primario, y que, tras un mecanismo de crecimiento y necrosis tumoral, acceden a los vasos sanguíneos y linfáticos, y de esta manera, viajan al tejido óseo.

También podemos encontrarnos metástasis óseas por extensión directa de un tumor primario, como puede ser un carcinoma nasofaríngeo que viaja hacia la base del cráneo, aunque esto es mucho menos frecuente.

Por otra parte, factores quimiotácticos producidos por el propio tejido huésped, favorecen una "apetencia selectiva" de las células tumorales por determinados órganos. Esto explica el que algunos tumores como el carcinoma de próstata o mama y el cáncer de pulmón, tengan una especial "atracción" por el tejido óseo⁽⁴⁾.

Este conjunto de factores anatómicos y bioquímicos proporciona un "microambiente" adecuado para la colonización y desarrollo de las células tumorales.

Una vez en el hueso, la destrucción de este se produce por un doble mecanismo: el crecimiento del tumor y la activación de los osteoclastos⁽⁴⁾.

Es importante destacar, que las células tumorales intervienen poco de forma directa en la reabsorción ósea, sin embargo, producen factores que estimulan el reclutamiento y la activación de los osteoclastos. Algunos de los factores involucrados en la reabsorción ósea mediada por los tumores son: interleukinas 1 y 6, colágeno tipo I, TGF- β (*Transforming Growth Factor- Beta*), TNF- α (*Tumor Necrosis Factor-Alfa*) y osteocalcina⁽⁴⁾.

Otra vía importante en la osteoclastogénesis, es la vía RANKL/RANK/osteoprotegerina. Esta vía tiene una importante repercusión clínica, aunque todavía está en estudio, en el tratamiento de las metástasis óseas⁽⁴⁾.

Otra sustancia importante en la fisiopatología de las metástasis óseas es la PTHrP (*Parathyroid Hormone-Related Peptide*), favoreciendo la reabsorción ósea, interviniendo también en la hipercalcemia tumoral y en el mantenimiento de las metástasis óseas⁽⁴⁾.

Todo esto, deriva en el desarrollo de una osteolisis progresiva, que hace que las capacidades mecánicas del hueso se vayan deteriorando y haciendo más frecuente la fractura patológica.

2.6. Aspectos biológicos

2.6.1. Los osteoblastos

Son las células del hueso cuya función es sintetizar la parte orgánica de la matriz ósea: colágeno tipo I, sustancia fundamental (proteoglucanos y glucoproteínas adhesivas) y osteocalcina. La célula fabrica todos estos elementos en las fases iniciales a la mineralización, por lo que posee las características de una célula secretora:

- Citoplasma basófilo.
- Abundante aparato de Golgi.
- Vacuolas PAS (+).
- Grandes cantidades de fosfatasa alcalina, enzima hidrolasa necesaria para el proceso de mineralización.

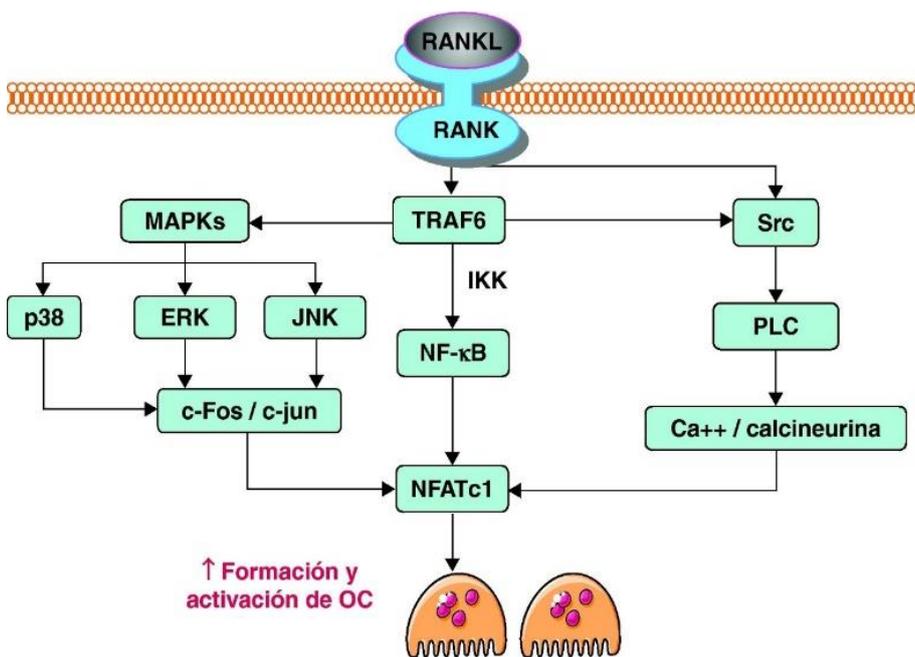
Son también las células que fabricarán moléculas que intervienen en la formación y reabsorción del hueso⁽³⁾.

2.6.2. Citoquinas

Son moléculas que intervienen en la comunicación celular. Entre ellas destaca el factor activador de colonias de macrófagos (M-CSF), el cual está íntimamente relacionado con los osteoclastos. La producción de estas citoquinas está favorecida por la vitamina D activa y la calcitonina, hormona fabricada por la glándula tiroides⁽³⁾.

2.6.3. Factores de crecimiento

Son moléculas generalmente proteicas cuya función principal, es estimular la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular, así como favorecer la migración y la diferenciación celular. Entre las más importantes destacamos:



- IGF-I (*Insulin-like Growth Factor*): Interviene en la formación y reabsorción ósea⁽³⁾.

- TGF (Transforming Growth Factor): Atrae por quimiotaxis a las células osteoprogenitoras y estimula la maduración de osteoblastos, que fabricarán matriz

extracelular.

De esta superfamilia, destacamos:

- RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B*): Estimulan la fabricación de osteoclastos⁽³⁾ (Figura 3)⁽²⁹⁾.

2.6.4. Los osteoclastos

Son células multinucleadas (6-50 núcleos o más), móviles y ampliamente ramificadas. Se localizan en las lagunas de Howship, unas cavidades superficiales del hueso⁽³⁾.

Su función principal es la resorción ósea, causando la destrucción del tejido óseo. Secretan ácidos, colagenasa y otras enzimas que atacan la matriz y liberan calcio. Esta capacidad fagocítica que poseen viene dada por su abundancia en lisosomas y núcleos que les permite fabricar una gran cantidad de proteínas involucradas en este proceso⁽³⁾.

Para facilitar el de resorción, el osteoclasto se sitúa entre un capilar y la trabécula ósea que va a reabsorber ⁽³⁾.

2.6.5. Osteoclastogénesis

El reclutamiento de osteoclastos hacia la zona ósea que será reabsorbida se debe a los osteocitos, células que actúan como mecanorreceptores. Intervienen también citoquinas que favorecen ese reclutamiento.

Una vez terminada la reabsorción, los osteoclastos mueren por apoptosis, de modo que no son movilizados a otro lugar. En el caso de que se necesiten de nuevo se repite el ciclo activando nuevos monocitos, pero nunca reutilizándose de nuevo.

Los osteoblastos son los responsables de regular en su comienzo la formación de osteoclastos, pues las moléculas que inician todo el proceso, M-CSF y RANKL, son producidas por estos ⁽³⁾.

Debemos en este punto resaltar la importancia de las osteoprotegerinas, proteínas que bloquean la unión del ligando RANKL a su receptor, impidiendo la maduración de más osteoclastos, y convirtiendo la resorción del hueso en un proceso acabado⁽³⁾.

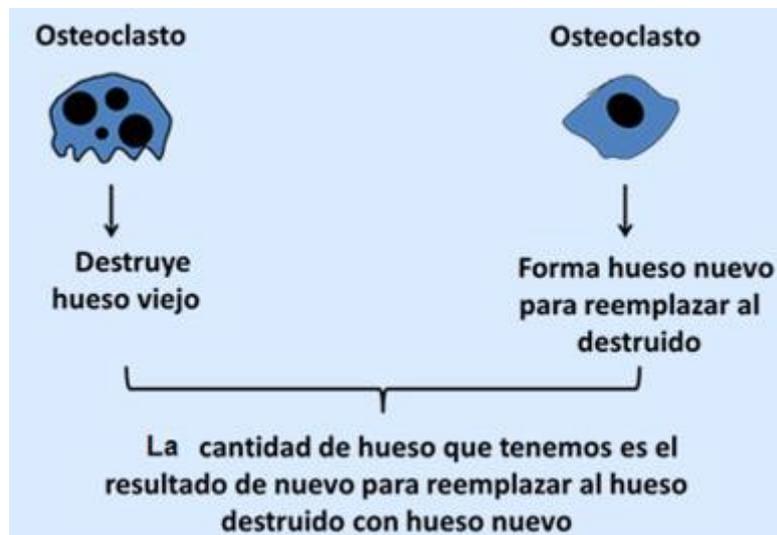


Figura 4. Funciones del osteocito y osteoclasto⁽²⁸⁾.

2.7. Clínica

El síntoma más frecuente es el dolor y suele ser la sintomatología inicial. Se trata de un dolor insidioso, progresivo y constante que no cede con el reposo, se exagera con el descanso nocturno; y tiene muy mala respuesta al tratamiento con analgésicos habituales. Ante un paciente que acude a consulta con un dolor de estas características, es importante realizar una historia clínica detallada; prestando especial atención a su edad, la clínica acompañante, sus antecedentes personales y todos aquellos datos que nos permitan descartar la posibilidad tumoral del diagnóstico diferencial ya que el dolor se puede manifestar incluso antes de que la metástasis se manifieste en las pruebas de imagen⁽⁴⁾. No obstante, el dolor no es un síntoma patognomónico ni imprescindible para llegar al diagnóstico de enfermedad ósea metastásica, pues puede no estar presente. (ver Figura 6) Entre el 30 y el 40% de los pacientes con metástasis óseas no refieren dolor y el motivo del diagnóstico es una fractura patológica. Las fracturas patológicas suelen producirse en las costillas, en la columna vertebral, en la pelvis o en los huesos largos (sobre todo fémur y húmero). Cuando las metástasis afectan a huesos de menor tamaño, como puede ser en manos y en pies, la demora en el diagnóstico suele ser la norma⁽⁴⁾. En los casos de afectación vertebral, puede existir dolor local e irradiado, con o sin signos de déficit neurológico.

No olvidar un hallazgo muy importante y frecuente en estos pacientes, como es la hipercalcemia.

La hipercalcemia ocurre en el 10-20% de los pacientes con cáncer, como, por ejemplo, en cáncer de mama, pulmón y próstata⁽²⁵⁾.

La hipercalcemia tumoral puede darse por tres mecanismos: por metástasis osteolíticas (frecuentes en cáncer de mama y pulmón), hipercalcemia tumoral (secreción tumoral de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea) y producción tumoral de Calcitriol (como por ejemplo en la enfermedad de Hodgkin)⁽²⁵⁾.

En la siguiente tabla; se puede ver los signos y síntomas más característicos:

General	Gastrointestinal	Neurológico	Cardiológico
Deshidratación	Anorexia	Fatiga	Bradicardia
Polidipsia	Pérdida de peso	Letargo	Arritmias auriculares
Prurito	Náuseas	Confusión	Arritmias ventriculares
	Vómitos	Miopatía	Aumento intervalo PR
	Estreñimiento	Convulsiones	Disminución del intervalo QT
	Ileo paralítico	Psicosis	Onda T ancha

Figura 5. Signos y síntomas de la hipercalcemia ⁽²⁵⁾

El tratamiento a aplicar en esta patología consiste en la rehidratación seguida de la administración de fármacos hipocalcemiantes (bifosfonatos, calcitonina, entre otros). También, hay que tener en cuenta aquellos fármacos que pueda estar tomando el paciente y que produzcan hipercalcemia de cara a poder retirarlos, como diuréticos tiazídicos ⁽²⁵⁾.



Figura 6. Metástasis ósea y dolor óseo⁽³⁰⁾.

2.8. Diagnóstico de metástasis ósea con tumor primario conocido

2.8.1. Pruebas de laboratorio

La prueba bioquímica no nos ayuda mucho en la detección y evaluación de las metástasis óseas, pues la mayor parte de los parámetros que se alteran, lo hacen de manera inespecífica.

En metástasis osteolíticas múltiples diseminadas con gran destrucción ósea aumentan la calcemia y la calciuria.

La fosfatasa alcalina, más relacionada con metástasis blásticas, no es específica, puesto que se puede elevar en otros procesos óseos benignos como en la enfermedad de Paget. Los niveles de fosfatasa ácida sin embargo sí tienen cierta significación en el carcinoma de próstata⁽⁴⁾.

Dentro de las pruebas de laboratorio, es importante, tener en cuenta también los marcadores tumorales como el PSA (antígeno prostático específico), proteína producida por la glándula prostática, que se utiliza como marcador en el cáncer de próstata. Pero siempre teniendo en cuenta que una elevación del PSA no es sinónimo de cáncer de próstata ya que una prostatitis o una hipertrofia benigna de próstata pueden cursar con una elevación del PSA⁽²⁶⁾. Por otro lado el CA 19.9 es un marcador tumoral que se eleva en pacientes con cáncer de páncreas, gastrointestinales, y en algunos cánceres de ovario y endometrio, sobre todo cuando se tratan de variantes histológicas de tipo mucinoso⁽²⁷⁾.

Otro marcador tumoral es el CA 125, elevado en cánceres de ovario y aspergiloma pulmonar entre otros.

En base al diagnóstico de mieloma, es importante la realización de un proteinograma. A nivel sérico se determina un patrón electroforético de gammaglobulina monoclonal o componente M, y en la orina se puede identificar las cadenas ligeras (kappa o lambda) denominada proteína de Bence-Jones⁽²⁷⁾.

2.8.2. Pruebas de imagen

2.8.2.1. Radiología simple

La radiología simple es el estudio inicial más frecuentemente utilizado en la detección y evaluación de las metástasis óseas junto con la gammagrafía. Las imágenes radiográficas deben incluir toda la longitud de hueso que genera dolor o sospechoso de albergar una lesión metastásica.

Se han descrito tres tipos de lesiones radiológicas según la forma y características de la destrucción ósea (Figura 7). La primera de las imágenes se asemeja a una imagen geográfica, con una osteolisis grande, solitaria, con buena definición de márgenes, que puede confundir en ocasiones con una lesión benigna. La segunda es una imagen moteada, con múltiples pequeñas áreas líticas afectando a hueso esponjoso y cortical, con bordes poco definidos o indefinidos, dando ya un aspecto claro de malignidad⁽⁴⁾.

La tercera es una imagen permeativa, con múltiples pequeñas áreas osteolíticas de 1 mm de tamaño o menores que se unen para dar un aspecto de destrucción cortico-medular, límites indefinibles y apariencia de gran agresividad⁽⁴⁾.



Figura 7. Patrones radiológicos de destrucción ósea en metástasis: geográfico (A), moteado (B) y permeativo (C) ⁽⁴⁾

Hay un período de tiempo desde que comienza la destrucción ósea y aparecen los primeros signos y se necesita un alto porcentaje de destrucción tisular para que sea visible, en esta prueba diagnóstica; por lo que, es un método de detección tardío⁽⁴⁾.

Por estas razones, a pesar de ser una de las primeras pruebas complementarias que se llevan a cabo, es necesario el uso de otros medios para un diagnóstico más precoz y concluyente.

2.8.2.2. Tomografía computarizada y resonancia magnética

Ambas técnicas son esenciales en el estudio local de las lesiones metastásicas y no suelen utilizarse como técnicas de *screening*. Permiten una valoración detallada de las características de la lesión (tamaño, extensión ósea, afectación de partes blandas y tejidos adyacentes) y facilitan a radioterapeutas y cirujanos escoger la mejor opción terapéutica.

El TAC (tomografía computarizada) puede mostrar pequeños detalles óseos sobre la cantidad de destrucción ósea, invasión cortical o sobre la existencia de calcificaciones intralesionales. Es la mejor prueba para valorar el grado de alteración de la estructura ósea. Sin embargo, La Resonancia Magnética (RM) es el método más seguro para evaluar la extensión en hueso medular de una metástasis y es la mejor técnica para delimitar la extensión a partes blandas y tejido adyacente⁽⁴⁾.



Figura 8. Resonancia Magnética de columna vertebral en mujer con antecedente de carcinoma de mama. Corte sagital en secuencia T1 mostrando áreas de disminución de señal distribuidas por varios cuerpos vertebrales que contrastan con la alta señal de la médula ósea grasa en relación con focos metastásicos múltiples ⁽⁴⁾

2.8.2.3. *Gammagrafía ósea*

Se trata de un método muy usado y de una gran sensibilidad en la detección de metástasis óseas, sin embargo, carece de especificidad. Es muy útil en la evaluación de la extensión en la diseminación metastásica, algo muy importante en este tipo de lesiones, ya que un diagnóstico precoz condiciona mucho el pronóstico⁽⁴⁾.

El isótopo más utilizado en esta técnica es el fosfato de Tecnecio 99⁽⁴⁾.

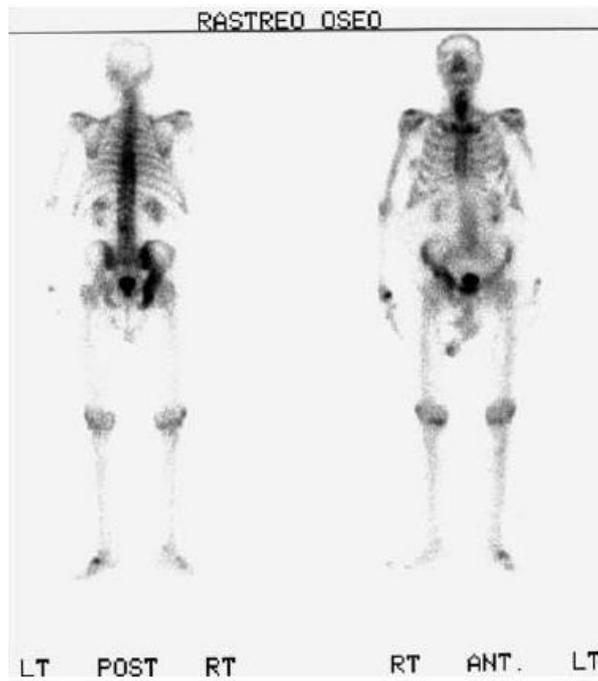


Figura 9. Gammagrafía con Tecnecio en la que se observa intensa hipercaptación del radiotrazador a nivel de rama isquiática derecha⁽³¹⁾.

El radioisótopo se localiza en el hueso nuevo formado y reactivo por presentar una mayor actividad osteoblástica y ser metabólicamente más activo que el hueso normal⁽⁴⁾.

Sin embargo, su pobre especificidad es un inconveniente, ya que existe un amplio número de situaciones no malignas que cursan con un aumento de la formación de hueso y marcada captación isotópica. Por ello, es importante tener en cuenta el contexto clínico del paciente⁽⁴⁾.

2.8.2.4. Tomografía por emisión de positrones (PET)

Se trata de una prueba reciente y en desarrollo. Se utiliza un trazador siendo el más empleado la fluorodesoxiglucosa (FDG), análogo de la glucosa, que alcanza las células a través de las mismas proteínas transportadoras de la glucosa. El aumento de la actividad metabólica en procesos malignos explica su acumulación⁽⁴⁾.

Tiene dos funciones relevantes, por un lado ayuda en la búsqueda de un tumor primario no conocido y por otro nos permite diferenciar entre una lesión benigna o maligna en fracturas patológicas cuando el resto de pruebas nombradas anteriormente no son concluyentes⁽⁴⁾.

En base al diagnóstico de las metástasis óseas podemos encontrarnos con tres situaciones diferentes:

- La primera sería el diagnóstico paralelo de la metástasis ósea y el tumor primario⁽⁴⁾.
- La segunda sería el diagnóstico de ésta en la evolución de un tumor primario ya diagnosticado, tratado o no⁽⁴⁾.
- La tercera sería el diagnóstico de metástasis óseas, pero sin conocer el tumor primario⁽⁴⁾.

2.8.3. Biopsia y estudio histológico

El estudio histológico de la lesión es la prueba que confirma el diagnóstico de manera definitiva.

Se recurre a la biopsia de la metástasis ósea en casos en los que el paciente debuta con una metástasis ósea y el tumor primario no se observe en las pruebas de rastreo corporal, o bien, cuando la punción de la lesión ósea secundaria es más sencilla que la punción de la tumoración primaria⁽⁴⁾.

Existen diferentes tipos de biopsia

- La punción aspiración con aguja fina (PAAF)
- La punción aspiración con aguja gruesa (PAAG)
- Biopsia escisional o abierta.

Los dos primeros tipos son los más frecuentemente utilizados y se realizan de manera percutánea mediante control radiológico (Ecográfico o TAC).

Encontrar tejido epitelial neoplásico en el interior de un hueso no puede significar otra cosa que la presencia de una metástasis⁽⁴⁾. Los marcadores inmunohistoquímicos específicos más utilizados en la detección de las metástasis son la citoqueratina y el antígeno epitelial de membrana⁽⁴⁾.

2.9. Tratamiento

El planteamiento terapéutico de las metástasis óseas debe ser multidisciplinar. La coordinación de esfuerzos entre oncólogos, oncólogos radioterapeutas, anatomopatólogos,

radiólogos intervencionistas, especialistas en tratamiento del dolor y cirujanos ortopédicos es esencial.

Antes de llevar a cabo la planificación del tratamiento es necesaria una valoración global del paciente y conocer el pronóstico del paciente para escoger la opción terapéutica más adecuada.

Entre las posibilidades de tratamiento de los tumores con metástasis óseas encontramos: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia, tratamiento médico del dolor y la destrucción ósea, técnicas de supresión vascular tumoral (embolización) y cirugía⁽⁴⁾.

2.9.1. Regeneradores óseos

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, causante directa de la destrucción ósea en las metástasis. Estos se asocian a la matriz ósea liberándose durante su reabsorción, interfiriendo en los procesos bioquímicos de los osteoclastos y anulándolos. Los bifosfonatos también son antagonistas de la génesis osteoclástica y favorecedores de la diferenciación osteoblástica. Como consecuencia de la disminución de la formación y actividad osteoclástica, inhiben la osteolisis inducida por el tumor⁽⁴⁾.

Se han llevado a cabo revisiones sistemáticas de diferentes ensayos clínicos, obteniéndose como conclusión, que cuando estos se comparan con placebo, reducen significativamente el índice de fracturas patológicas vertebrales. También reducen el uso de radioterapia, pero no de cirugía ni evitan la aparición de compresión medular⁽⁴⁾.

Ross y sus colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática de diferentes ensayos y vieron que el empleo de pamidronato (90 mg iv al mes durante 12 meses) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas demostrando una reducción en la incidencia y un aumento en el tiempo transcurrido hasta la aparición de complicaciones óseas con mejor evolución del dolor y la capacidad funcional⁽⁴⁾.

2.9.2. Radioterapia

La radioterapia es el método de tratamiento paliativo más utilizado en metástasis óseas. Es el tratamiento de elección para metástasis óseas dolorosas líticas sin riesgo de fractura a



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

corto plazo y se combina con la cirugía cuando la fractura es inminente o ya se ha producido⁽⁴⁾.

Su mecanismo de acción es la necrosis de las células tumorales que permite la regeneración posterior del tejido óseo.

Se utilizan dos métodos: la radioterapia externa localizada y la radioterapia sistémica o metabólica⁽⁴⁾.

Radioterapia externa

La radioterapia consigue un alivio del dolor en el 80-90% de los pacientes⁽⁴⁾.

Esta se administra sobre la lesión ósea con unos márgenes que son variables según la localización y el tipo de tumor. En la planificación del tratamiento resultan necesarias las técnicas de imagen antes descritas para definir la lesión ósea y la posible afectación de partes blandas.

Se han utilizado diversos cursos y fraccionamientos del tratamiento, siendo mejor aquellos tratamientos más fraccionados, pues hacerlo en una única dosis aumenta el número de intervenciones posteriores⁽⁴⁾.

Radioterapia metabólica

El tratamiento sistémico con radiofármacos está indicado en pacientes con afectación ósea difusa sintomática y como tratamiento adyuvante en pacientes que reciben radioterapia localizada y tienen además afectación difusa⁽⁴⁾.

Los pacientes deben tener una gammagrafía positiva, dolor progresivo en múltiples localizaciones o dolor sobre una zona previamente radiada. Está contraindicada en el momento agudo de una fractura patológica o de una compresión medular, pero una vez resuelto el tratamiento urgente puede administrarse⁽⁴⁾.

Los radiofármacos más utilizados son el estroncio-89 y el samario-153⁽⁴⁾.

2.9.3. Cirugía

El tratamiento quirúrgico se reserva para las metástasis óseas solitarias con tumor primario estable, lesiones óseas con elevado riesgo de fractura; o bien, para fracturas patológicas establecidas⁽⁴⁾.

El objetivo principal de la cirugía es restaurar la función de la región afectada, disminuyendo el dolor en los pacientes y mejorando así su calidad de vida⁽⁴⁾.

A la hora de plantearse el tratamiento quirúrgico de este tipo de lesiones, es obligado conocer las comorbilidades del paciente, el tipo histológico del tumor primario y su pronóstico vital para optar por la solución menos agresiva y definitiva.

La estrategia quirúrgica puede cambiar según varíen estos datos y otros propios de la metástasis como la localización, el tamaño y extensión. Suelen emplearse placas y clavos endomedulares para las lesiones diafisarias. Si se incluye la resección del fragmento óseo afectado, deberá planificarse su sustitución por cemento óseo, sustitutos biológicos o metálicos que den una solidez mecánica suficiente a la osteosíntesis y eviten su fracaso⁽⁴⁾.

Para las lesiones localizadas en la epífisis y/o metáfisis, se utilizan diversos tipos de prótesis articulares que permiten la movilidad precoz de la articulación afecta⁽⁴⁾.

La radioterapia postoperatoria de la zona de hueso afectada con amplios márgenes se haya realizado resección o no, es obligada.

A continuación, una serie de imágenes que muestran diferentes tipos de cirugía, ante diferentes casos clínicos:



Figura 10. Mujer con antecedente de carcinoma de tiroides. La radiología muestra lesiones líticas em fémur y fractura patológica subtrocantérea (A). Un año después de la fijación ósea con clavo endomedular, la situación permanece estable (B) ⁽⁴⁾



Figura 11. Varón con antecedente de carcinoma y lesión lítica en diálisis de húmero que cumple los criterios de fractura inminente (A). Su expectativa vital es corta por lo que se decide tratamiento paliativo con radioterapia externa que no puede iniciar al producirse una fractura patológica espontánea (B). El intenso dolor y la limitación funcional hacen reconsiderar el tratamiento. Dos meses después de la estabilización ósea con clavo endomedular encerrado, no hay dolor y mantiene una buena función a pesar de la progresión de la metástasis (C) ⁽⁴⁾

La introducción de los clavos endomedulares supuso un salto cualitativo mejorando la estabilidad rotacional y global del montaje y evitando el colapso en el defecto óseo originado por la metástasis mediante una intervención corta, segura y poco agresiva⁽⁴⁾. Es importante identificar a los pacientes con expectativas de supervivencia prolongada, para adaptar la estrategia de tratamiento.

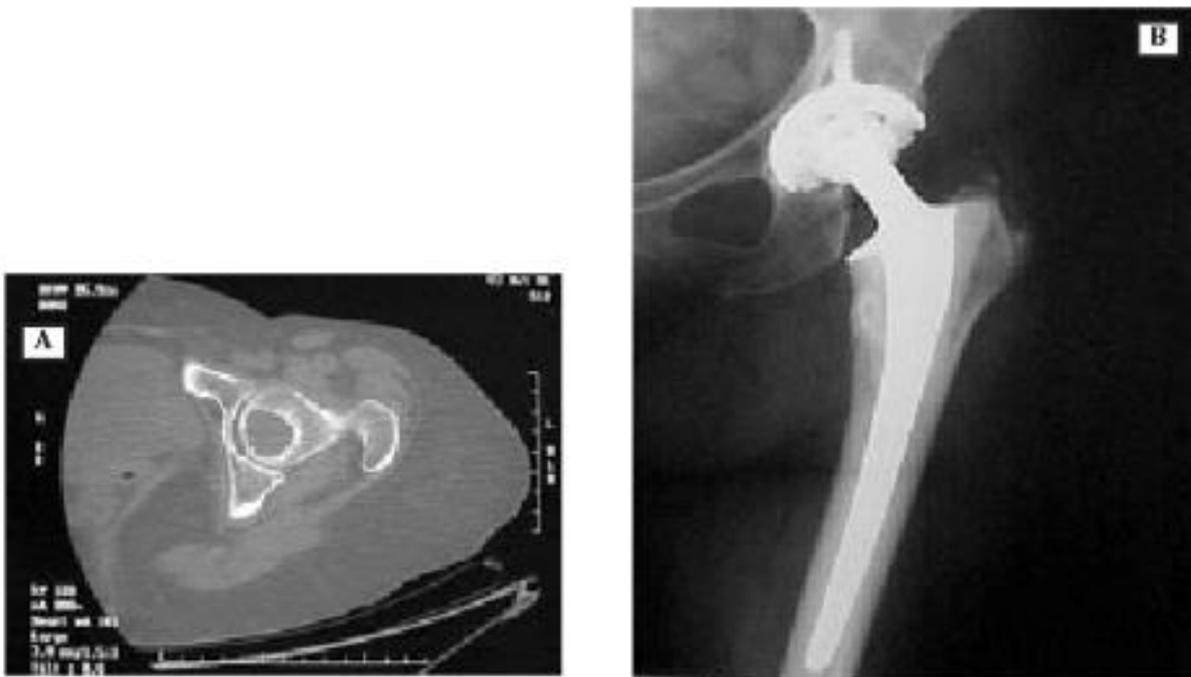


Figura 12. Mujer con antecedente de carcinoma de mama y lesiones líticas en cabeza femoral y región subtrocanterea (A). Aspecto con TC de la lesión epifisaria (A). La paciente no refiere dolor y camina sin ayudas un año después de la resección de la cabeza femoral, curetaje de la lesión subtrocanterea e implantación de una prótesis total de cabeza cementada (B) ⁽⁴⁾

Cirugía en la columna vertebral

El raquis es la primera localización en cuanto a frecuencia de las metástasis óseas. La mayor parte de ellas son asintomáticas, y de las que no lo son, tan solo un pequeño porcentaje de ellas requiere tratamiento quirúrgico⁽⁴⁾.

En la valoración previa, es imprescindible la definición del déficit neurológico establecido; o bien, si existe o no la probabilidad de su aparición en algún momento del proceso.

En las metástasis vertebrales las opciones de tratamiento son los corticoides, la radioterapia y la cirugía. Los corticoides se utilizan por su efecto antiedema en lesiones neurológicas, nunca aislados, salvo cuando la situación general del paciente no permite otra cosa. La radioterapia está indicada para pacientes con dolor intenso sin complicación



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

medular o con déficit neurológico de comienzo y progresión lenta e incompleta, siempre que se descarte inestabilidad vertebral osteoarticular, punto clave de indicación quirúrgica⁽⁴⁾.

En los casos en que el pronóstico sea malo a corto plazo o la situación general del paciente contraindique la cirugía, es la única opción.

La cirugía está indicada ante un dolor de intensidad creciente incontrolable con otros métodos, un déficit neurológico agudo, completo, de instauración rápida y cuando la destrucción ósea provoca una inestabilidad segmentaria de la columna vertebral. Consiste en la resección del tejido tumoral, liberación de toda compresión sobre el tejido medular y/ radicular, y la instrumentación vertebral asociadas a injertos óseos por vías de abordaje anterior y/o posterior, intentando la fusión del segmento afectado con los inmediatamente superior e inferior⁽⁴⁾.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

3. Objetivos

Este trabajo se planteó teniendo en cuenta la importancia y la prevalencia que tienen hoy en día las metástasis óseas debido a que cada vez son más frecuentes y hay más tumores que dan lugar a éstas.

Debido a la relación tan estrecha que comparten con la evolución, pronóstico y supervivencia de los pacientes, siendo esta relación negativa, es de gran importancia tener el máximo conocimiento de éstas.

Este trabajo y ese conocimiento está basado en el estudio de las bases celulares y moleculares de las metástasis óseas, es decir, en el estudio del comportamiento de diferentes moléculas óseas, vías de transcripción entre otras opciones, implicadas en el proceso de formación de metástasis óseas.

Su conocimiento nos abre puertas a nuevos posibles tratamientos que nos ayuden a controlar esta enfermedad tan devastadora.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

4. Material y métodos

Una vez explicado en qué consisten las metástasis óseas, su fisiopatología, los tumores que más frecuentemente las producen, la clínica que presentan, los diferentes métodos diagnósticos con los que contamos y las diferentes opciones de tratamiento de las que disponemos; nos centramos en el principal objetivo de este trabajo: analizar las bases celulares y moleculares de las metástasis óseas, que nos ayuden a entender mejor el mecanismo de la generación de las metástasis óseas y también formar parte de una base de investigación en nuevas estrategias terapéuticas, o mejora de las ya existentes.

Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva de las publicaciones realizadas en los últimos años en bases de datos electrónicas (PubMed, Medline, Google Scholar, entre otras) Los términos que se han introducido para dichas búsquedas son: bases celulares, bases moleculares, metástasis óseas, tumores primarios óseos, osteoblastos y metástasis óseas, osteoclastos y metástasis óseas entre otros.

De esta manera, se ha podido encontrar gran variedad de artículos y revisiones de gran interés centradas en este tema.

A parte de la información obtenida a través de Internet, se ha buscado información en libros físicos, como los libros editados por CTO Medicina, entre otros..

Las diferentes vías de búsqueda de información quedan plasmadas en la bibliografía, descrita al final del presente trabajo.

Tras el estudio de todo lo nombrado anteriormente, se han obtenido unos resultados, citados a continuación.

5. Resultados y Discusión

Tras el estudio de una serie de artículos como he comentado anteriormente, plasmo el rol que desempeñan diferentes células/ moléculas en el mecanismo de las metástasis óseas. Cabe destacar que existen muchas vías de estudio abiertas sobre lo que posteriormente detallaré, es decir, no se trata de un tema en el que se conozca toda la información y parte de la información que se conoce no está estudiada y contrastada al 100% por lo que se puede sacar en claro de los diferentes artículos revisados.

La manera en la que será plasmada la información en este epígrafe será en forma de apartados que describen el rol que desempeñan las diferentes células y moléculas, que constituyen una parte de las bases celulares y moleculares de las metástasis óseas.

5.1. El rol del factor transcripcional RUNX2 en las metástasis óseas en el cáncer de mama

El factor de transcripción RUNX2 (proteína), es un determinante importante en las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama.

Proviene de la familia RUNX e interviene en el crecimiento y maduración de los osteoblastos durante la formación ósea⁽⁵⁾.

Se conoce que, en las células metastásicas del cáncer de mama, RUNX2, es capaz de iniciar la actividad de los osteoclastos y de esta manera inhibir así la diferenciación de los osteoblastos. De esta manera, predomina la destrucción sobre la formación ósea⁽⁵⁾.

RUNX2 requiere de un co-activador para llevar a cabo su acción. Se conoce que en las células metastásicas del cáncer de mama el complejo RUNX2 y su co-activador actúan en la expresión de muchos genes, como IL 11 (interleucina 11), CSF-2 (factor estimulante de colonia 2) y SOST (ligando para LRP5/LRP6 e inhibidor de la vía de señalización WNT (tipo de proteína))⁽⁵⁾.

IL 11 Y CSF-2 son citocinas osteoclastogénicas que producen lesiones osteolíticas en el hueso afectado⁽⁵⁾.

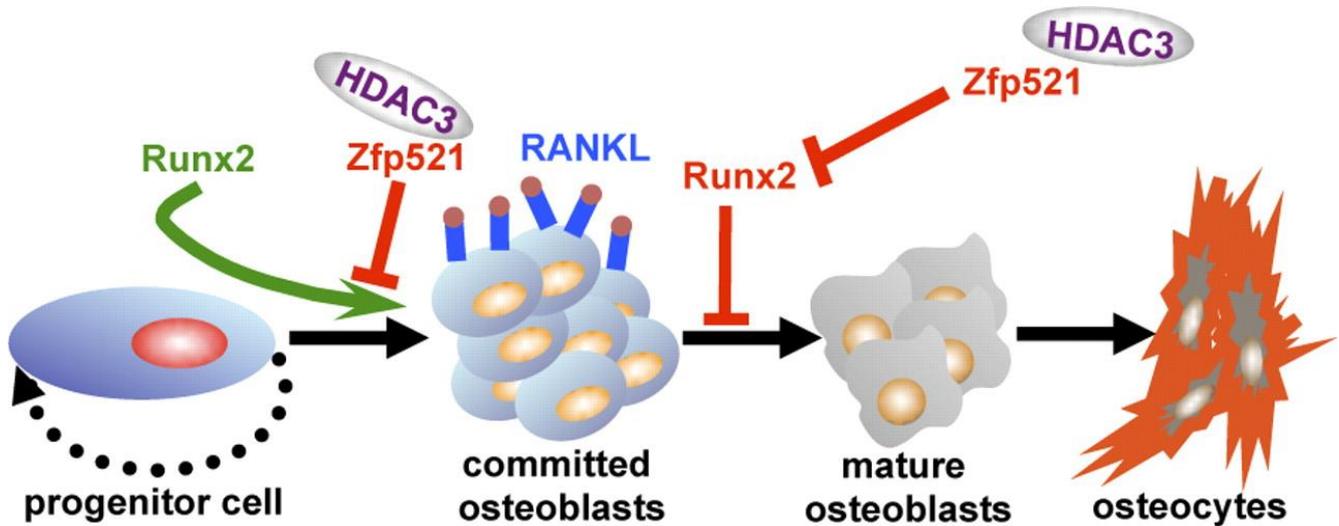


Figura 13. Papel de RUNX2 en la metástasis ósea⁽³²⁾.

Por otro lado, SOST codifica para la proteína esclerostina, un antagonista de la vía de señalización WNT. Ésta vía, actúa en los osteoblastos, que interviene en la diferenciación de las células óseas⁽⁵⁾.

Así, la producción por parte de las células metastásicas, de un agonista de la vía de señalización WNT, da lugar a la inhibición de la diferenciación de los osteoblastos⁽⁵⁾.



Figura 14. Imagen sugerente de cáncer de mama⁽³⁵⁾.

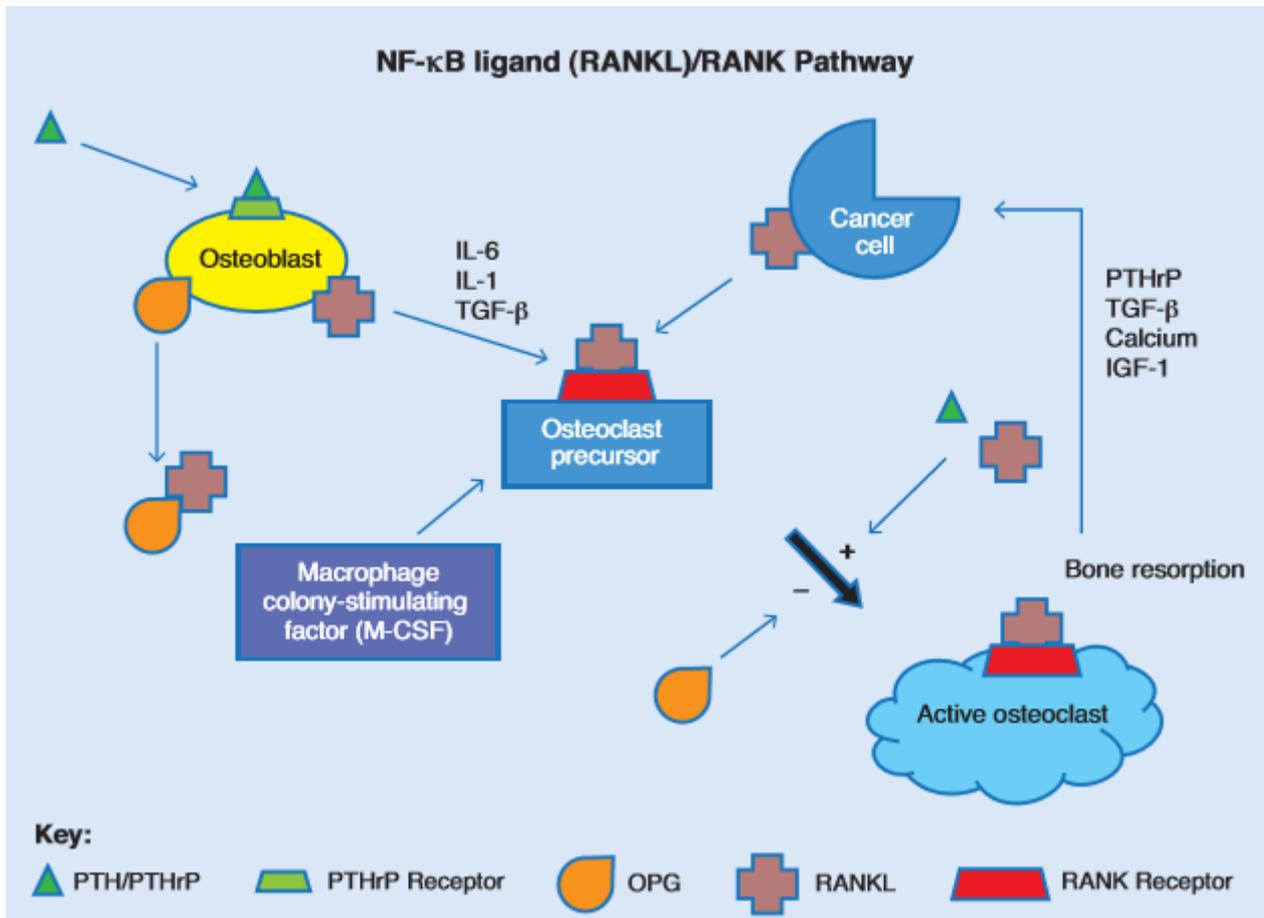


Figura 15. Papel de RANKL/RANK⁽²⁴⁾.

5.2. Rol de la PTHrP en las metástasis óseas

El efecto de la PTHrP (proteína relacionada con la paratohormona) está mediado por la producción del TGF beta (factor de crecimiento tumoral beta), el cual es un mediador crítico de las metástasis osteolíticas del cáncer de mama⁽⁶⁾.

La estimulación de los osteoclastos por parte de esta molécula se une a un incremento en la síntesis, por parte de los osteoblastos, de una proteína de membrana denominada RANKL. RANKL se une a RANK y esto da lugar a la expresión y diferenciación de los osteoclastos⁽⁶⁾.

La vía RANKL/RANK/osteoprotegerina. RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b-Ligand) la producen los osteoblastos y los osteoclastos expresan RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b). RANKL estimula la diferenciación y activación de los osteoclastos. La osteoprotegerina es una sustancia que compite con

RANK para su receptor RANKL y modula su efecto, disminuyendo la osteolisis y favoreciendo la formación ósea. Por el contrario, la ausencia de osteoprotegerina aumenta la reabsorción ósea⁽⁶⁾. Esta vía tendrá importante repercusión clínica, todavía en desarrollo, en el tratamiento de las metástasis óseas.

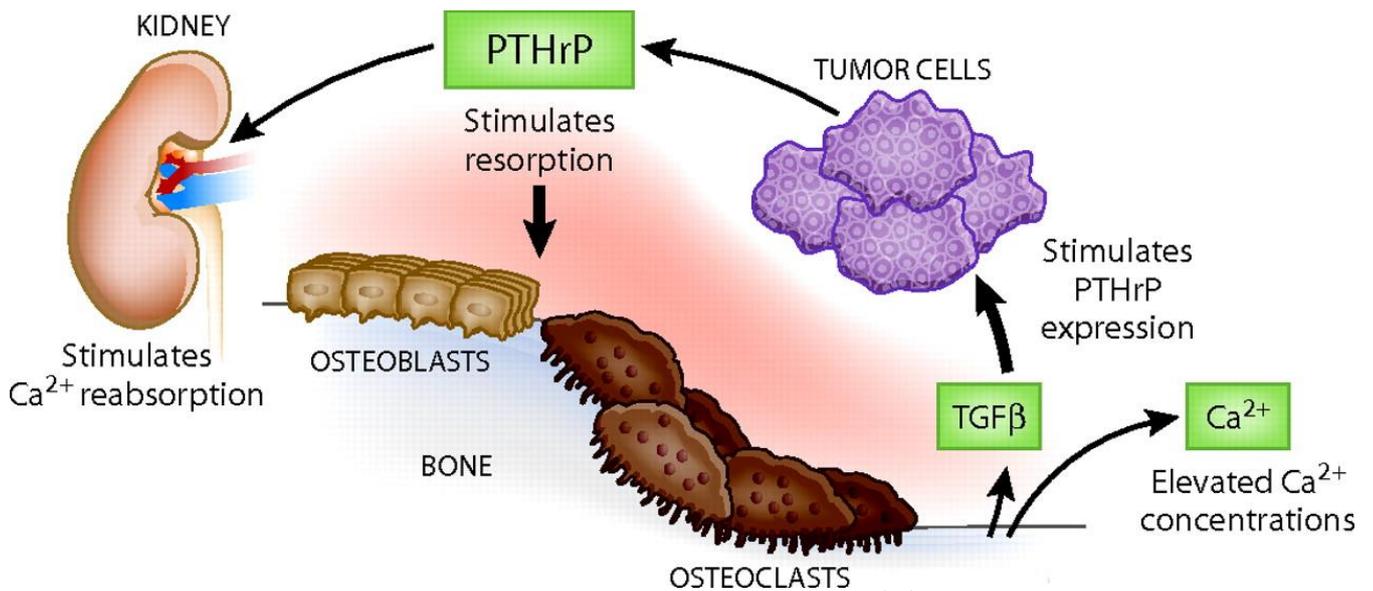


Figura 16. Papel del PTHrP en la metástasis ósea⁽³⁴⁾.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando RANKL e impide que active su receptor RANK sobre la superficie de los osteoclastos. Debido a ello, se inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que ocasiona una disminución en la resorción ósea y un aumento de la masa ósea⁽⁸⁾.

5.3. Rol de las citoquinas conocidas como metaloproteínasas, MMPs

Preparan la superficie ósea para el asentamiento de los osteoclastos⁽⁷⁾.

5.4. Rol del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, PDGF

Polipéptido producido por los osteoblastos en el microambiente óseo, estimulando la replicación, resorción ósea y la degradación del colágeno, actuación similar al oncogen c-cis⁽⁷⁾.

5.5. Rol del factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF

No solo tiene la función de inducir el crecimiento de las células del endotelio vascular, sino, que también interviene en la formación y actividad de los osteoclastos⁽⁷⁾.

5.6. Rol del calcio extracelular en las metástasis óseas

Las células tumorales reconocen el calcio extracelular por el receptor caSRk, calcium-sensing receptor o el P2X- receptor⁽⁸⁾.

Cabe destacar, que los canales iónicos TRPV6 y SK3 han demostrado intervenir o más bien, ser factores relevantes en la formación de metástasis óseas⁽⁸⁾.

Estas afirmaciones podrían establecer la posible implicación del calcio extracelular como papel importante en la formación de metástasis óseas.

No olvidar, el rol que desempeña el microambiente en el desarrollo de las metástasis óseas.

El hueso es un órgano con un microambiente diferente al resto de órganos del organismo, en el que osteoclastos, osteoblastos, factores de crecimiento, citoquinas, TGF beta, insulin – like growth factor I y II (IGF I and II), FGF (fibroblast growth factor) entre otros forman parte⁽⁸⁾.

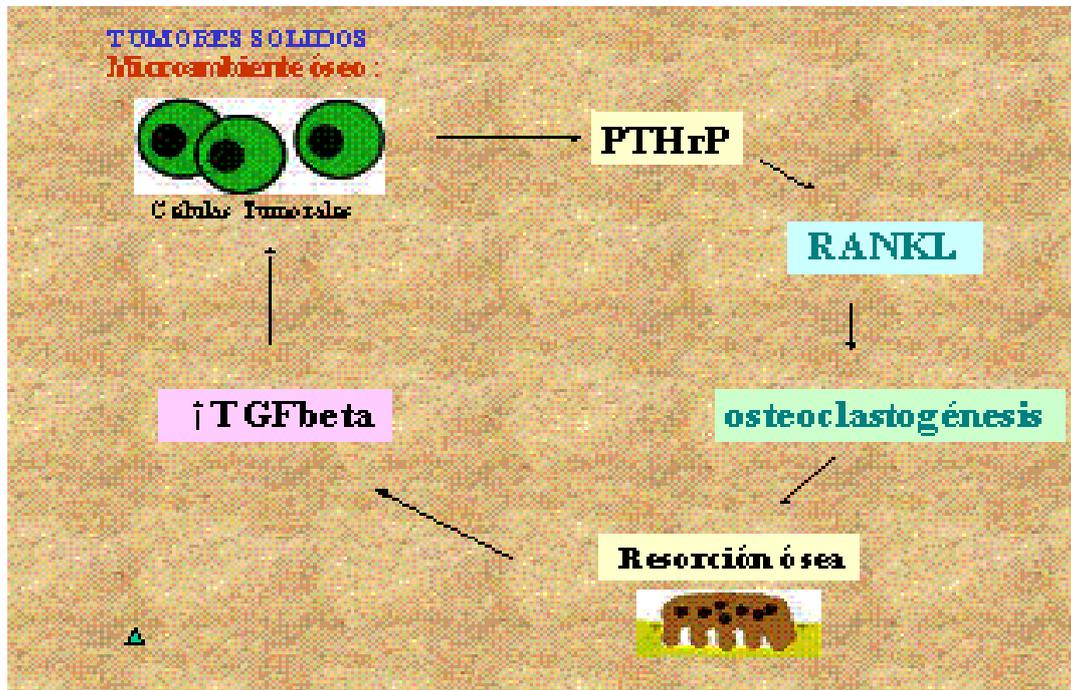


Figura 17. Proceso de resorción ósea⁽³³⁾.

A pesar de todas estas moléculas, el hueso está caracterizado por una alta concentración de iones calcio.

CaSR es un importante receptor de calcio en el tejido óseo, el cual, parece estar involucrado en la formación de metástasis óseas⁽⁸⁾.

En los tejidos sanos, este receptor es responsable de la regulación fisiológica de la homeostasis del calcio en numerosos órganos⁽⁸⁾.

Pero también, este receptor tiene la capacidad de ser expresado en tumores, y como, por ejemplo, en tumores gástricos y en el cáncer de colon⁽⁸⁾.

También ha sido demostrado, estar involucrado en metástasis óseas de múltiples tumores, como, por ejemplo; cáncer renal, de próstata y pulmonar⁽⁸⁾.

Un ejemplo; es que un paciente con carcinoma renal, el cual presente, este tipo de receptor en las células, desarrollan metástasis óseas en 5 años aproximadamente después de la nefrectomía⁽⁸⁾.

5.7. Rol del osteoblasto en metástasis óseas

En condiciones normales, los osteoblastos tienen como principal función la formación de hueso nuevo durante el proceso de desarrollo y remodelación ósea.

Los osteoblastos también intervienen en la diferenciación de células mesenquimales, un proceso que requiere de la acción secundaria de factores de transcripción como el RUNX2, que posteriormente, se desarrollará su papel en las metástasis óseas ⁽⁹⁾.

Además de estas dos funciones llevan a cabo la producción de un amplio rango de moléculas, como enzimas, factores de crecimiento, hormonas como fosfatasa alcalina, TGF beta, IGFs entre otras⁽⁹⁾.

Las células tumorales que desarrollan las metástasis deben llegar a un medio que sea permisivo para su colonización y su posterior crecimiento. En el caso de las metástasis óseas, las células tumorales se establecen en nichos específicos: el nicho endotelial, el cual es el primer lugar formador de osteoblastos, el nicho de células hematopoyéticas y el nicho vascular⁽⁹⁾.

5.7.1. Nicho endotelial

La interacción CXCR4/CXCL12 (ambas son citoquinas) se considera como un componente clave en la llegada y adhesión de las células tumorales en el hueso, formando los nichos específicos⁽⁹⁾.

Los osteoblastos expresan la citoquina CXCL12, mientras que la mayor parte de las metástasis de cáncer de pulmón y de cáncer de próstata expresan el correspondiente receptor CXCR4⁽⁹⁾.

Una vez que las células tumorales alcanzan el nicho endotelial, es cuando los osteoblastos llevan a cabo una de las principales acciones de su rol en este tipo de lesiones óseas⁽⁹⁾.

Esta acción es la de mantener en forma quiescente a las células tumorales, mediante la interacción anteriormente nombrada.

5.7.2. Nicho de células hematopoyéticas

Este nicho también es rico en CXCL12 y además atrae tumores que expresen también CXCR4, de la misma manera que ocurre en el nicho endotelial⁽⁹⁾.

Cuando las células tumorales alcanzan el nicho de células hematopoyéticas, se sabe que compiten con las células hematopoyéticas por este sitio. La posterior proliferación de células tumorales fuera de este nicho, permitiendo la formación de metástasis, se piensa que está facilitado por la movilización y proliferación de las células hematopoyéticas⁽⁹⁾. Todo este proceso es apoyado con el nicho vascular⁽⁹⁾.

5.7.3. Nicho vascular

El nicho vascular juega un rol significativo en las metástasis óseas y también se ha visto su implicación en metástasis cerebrales⁽⁹⁾.

Las células tumorales invaden tras un proceso de extravasación, en el que los capilares juegan un papel primordial. Dentro del hueso, el nicho endotelial es el responsable de mantener las células tumorales en un estado quiescente, mientras que los nichos de células hematopoyéticas y vascular, estimulan la proliferación de las células tumorales⁽⁹⁾.

Todo esto junto con el *turnover* del hueso son importantes reguladores de la estimulación de las metástasis óseas.

5.7.4. Progresión de las metástasis en hueso

Una vez que las células tumorales se encuentran a nivel óseo, lo más frecuente, es que las células tumorales estimulen la línea celular de osteoclastos, incrementando la diferenciación osteoclástica e inhibiendo así la acción de los osteoblastos.

Esto da lugar al predominio de los osteoclastos sobre los osteoblastos, así como de la degradación ósea y la formación de lesiones osteolíticas.

En otros casos, las células tumorales estimulan la línea de osteoblastos, incrementando la diferenciación de los osteoblastos y el depósito de hueso nuevo. Esto da lugar a la formación de lesiones osteoblásticas, caracterizadas por el incremento en hueso de ambos

procesos, reabsorción y formación ósea, dando lugar a una estructura anómala y frágil, haciendo más frecuentes en los pacientes, las fracturas patológicas⁽⁹⁾.

Las células tumorales producen factores estimulantes de los osteoblastos como BMPs (proteínas morfogénicas óseas), EGF y PDGF. Esta activación de los osteoblastos produce factores como IL-6, MCP-1 (*mitochondrial pyruvate carrier*), VEGF y MIP-2 (*macrophage inflammatory protein 2*), los cuales promueven además la colonización y crecimiento de las células tumorales en el hueso⁽⁹⁾.

Como conclusión de todo lo anteriormente dicho, es importante resaltar que existe una evidencia en el incremento de la importancia que tienen los osteoblastos en las metástasis óseas pero con la contribución de las células tumorales.

Cabe destacar que no se conoce a ciencia cierta todo sobre la acción de los osteoblastos, pero cada vez más se está conociendo su interacción con las células tumorales.

Esta idea hoy en día está cogiendo mucha fuerza ante posibles nuevas vías de tratamiento y en la práctica clínica.

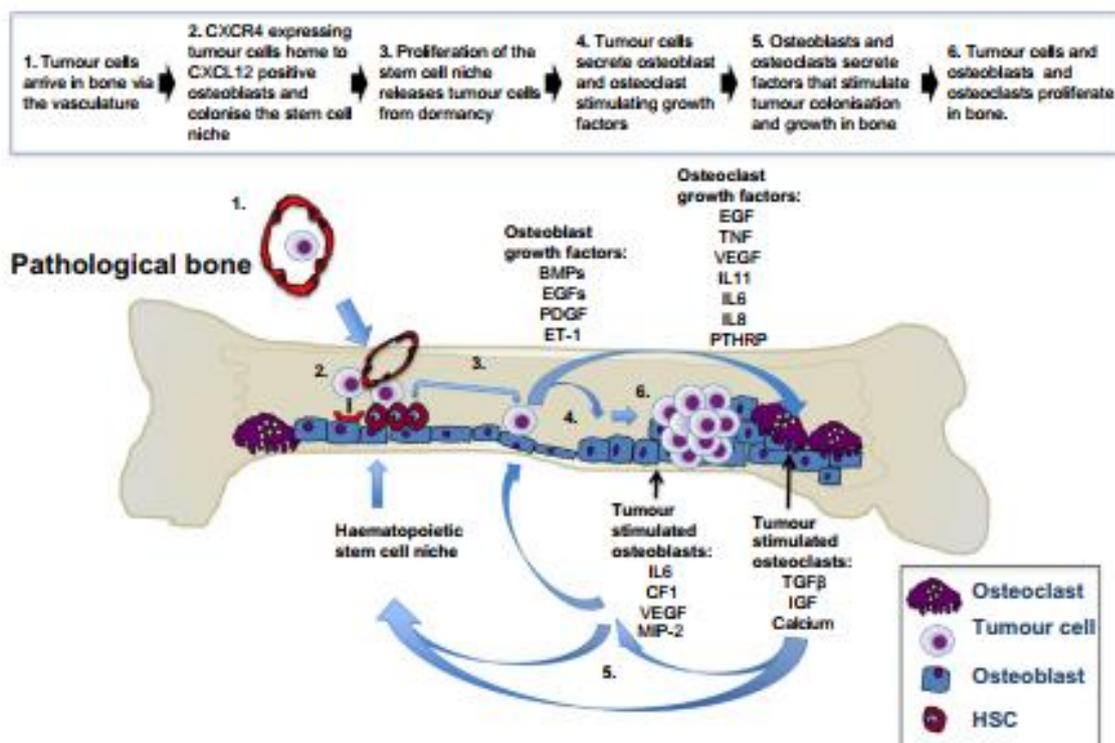


Figura 18. Invasión de células tumorales y mecanismos implicados⁽⁹⁾.

5.8. CD151 como mediador de comunicación entre células PC3 del cáncer de próstata y osteoblastos

La invasión y migración de las células tumorales es crucial es la formación de lesiones secundarias. Este proceso requiere de la activación y señalización de cascadas de moléculas reguladas. Una de estas moléculas es CD151⁽¹⁰⁾.

CD151 está involucrada en la adhesión celular, movilidad y progresión tumoral debido a la formación de complejos con las integrinas de la lámina basal y la regulación de receptores de factores de crecimiento como HGFR, TGF Beta y EGFR⁽¹⁰⁾.

Se trata de una molécula que interviene de forma fisiológica en la proliferación, movilidad y adhesión celular, pero en condiciones patológicas interviene en la progresión y metástasis tumoral⁽¹⁰⁾.

Estudios recientes han relatado la correlación que existe entre cáncer de próstata avanzado y la expresión de este tipo de moléculas⁽¹⁰⁾.

También se ha investigado el posible rol de CD151 en la comunicación entre células tumorales PC3 y fibroblastos asociados a cáncer (CAFs) u osteoblastos. Un rol significativo en la formación de metástasis⁽¹⁰⁾.

Los datos obtenidos revelaron que la inactivación de CD151 abolió la activación de quinasas pro-migratorias / pro-supervivencia (es decir, FAK, Src, HSP27) desencadenadas por osteoblastos, junto con la expresión de la metaloproteinasa-13 de matriz. Esto sugiere que el CD151 participa en la comunicación entre las células PC3 y el microambiente óseo y el proceso puede considerarse como un paso significativo de la progresión de la metástasis⁽¹⁰⁾.

Otra característica de CD151 es que está asociada con la regulación de la función de los factores de crecimiento como, por ejemplo, TGF- β 1. Esto permite conocer que CD151 interviene en la modulación de la actividad de los receptores para los factores de crecimiento producidos por las células del microambiente tumoral⁽¹⁰⁾.

5.8.1. CD151 facilita fenotipo migratorio e invasivo PC3 controlado por osteoblastos

Se ha sugerido previamente la contribución de los osteoblastos a la metástasis ósea del cáncer de próstata, entre otros tipos de tumores si bien el rol que desempeñan los osteoblastos ya ha sido mencionado previamente.

Así mismo se ha demostrado que los osteoblastos no diferenciados estimulan tanto la migración como la invasión de células PC3 si bien no hubo un efecto claro de los osteoblastos diferenciados en la migración de las células cancerosas y la invasión, que sugiere la falta de movilidad del promotor de los factores de crecimiento secretado por este grupo de osteoblastos⁽¹⁰⁾.

Es importante destacar que CD151 ejerció un crecimiento claro y un efecto promotor de la invasión de las células tumores⁽¹⁰⁾.

5.9. Los genes como factor involucrado en las metástasis óseas

También se han llevado a cabo diferentes estudios centrados en el ámbito genético de las metástasis óseas, y parece que existe una clara naturaleza multigénica implicada en las metástasis.

Han sido estudios mediante *microarrays* de expresión, por ejemplo, en el cáncer de mama y se ha podido establecer, que existen genes de mal pronóstico, que son capaces de predecir el aumento de invasividad en relación también con la disminución de la supervivencia de los pacientes⁽²⁾.

Conociendo el perfil genético que existe en los diferentes tumores, puede tomarse como una vía para conocer mejor las características del tumor y predecirse el pronóstico clínico de los pacientes⁽²⁾.

Pero cabe destacar, que la existencia de genes de mal pronóstico, no se relaciona siempre con la presencia de metástasis, por lo que se está estudiando, la posible existencia de genes que estén relacionados con el riesgo de metástasis⁽²⁾.

Teniendo en cuenta los resultados que se van obteniendo en los diferentes estudios, es predecible que, en los siguientes años de estudio, mediante la utilización de las mismas estrategias, queden definidas las huellas predictivas de metástasis en diferentes órganos, y en nuestro caso, a nivel óseo.

Para la realización de estos estudios, son necesarios el desarrollo de nuevos modelos animales para que se pueda recapitular de manera fidedigna el desarrollo de metástasis en el ser humano y las herramientas de bioinformática para el análisis de microarrays de expresión⁽²⁾.

Estos estudios como ya he establecido anteriormente tienen como finalidad, la identificación de genes marcadores, predictores, y mediadores del proceso metastásico, que puedan constituir posteriormente dianas eficaces para el diseño de nuevos fármacos, o permitan la administración racional y selectiva de fármacos ya en desarrollo.

Sin embargo, un estudio reciente en el que se investigan diferentes genes implicados en la producción de metástasis óseas, por la línea de cáncer de mama MDA-MB-231, sugiere que, además del perfil de mal pronóstico que tengan esos genes, se requiere el funcionamiento de un grupo adicional de genes implicados en distintos procesos tales como “*bone-homing*” (CXCR4), angiogénesis (FGF5, CTGF), diferenciación de osteoclastos (IL11) y osteolisis (MMP1, metaloproteinasa), entre otros procesos de interés, para que se desarrolle la metástasis en el hueso⁽²⁾.

Los autores de este estudio sugieren que el tumor originario es una población heterogénea, la cual contiene células con diversas combinaciones de genes implicados en el desarrollo de metástasis óseas⁽²⁾.

La producción de lesiones metastásicas estaría en relación con la llegada al hueso de células que sobreexpresen un número suficiente de genes implicados en este proceso y, por tanto, cuya función se complemente⁽⁷⁾.

Así mismo se indica el carácter específico de los genes implicados en la metástasis en distintos órganos, siendo diferentes los implicados, por ejemplo, en las metástasis óseas frente a las de glándula suprarrenal por ejemplo⁽⁷⁾.

Un caso específico es el del gen, llamado MTDH, el cual se encuentra en una pequeña región del cromosoma humano 8, y parece ser crucial para la diseminación o metástasis del cáncer⁽⁷⁾.

Todo ello es debido a que este ayuda a las células tumorales a adherirse con firmeza a los vasos sanguíneos en órganos distantes. El gen también hace más resistente a los tumores frente a los potentes agentes quimioterapéuticos que se emplean comúnmente para combatir a las células tumorales, siendo este, un grave problema a nivel terapéutico⁽⁷⁾.

5.10. Papel del TGF- β como promotor de la invasión celular

El TGF- β (factor de crecimiento tumoral beta) es parte de una familia grande de factores de crecimiento de polipéptidos que incluye activinas, inhibinas y proteínas morfogenéticas óseas (BMPs)⁽¹¹⁾.

TGF- β apoya la progresión tumoral mediante la estimulación de la diferenciación de células, mediante la promoción de la invasión celular y la diseminación a sitios distantes y mejora la angiogénesis. Así, además de los efectos directos sobre las células tumorales, TGF- β influye en el microambiente tumoral para estimular el desplazamiento local y la supervivencia de las células neoplásicas⁽¹¹⁾.

En numerosos modelos de invasión y metástasis asociada al cáncer de mama, la señalización TGF- β activada induce una mayor agresividad. Por ejemplo, en ratones que sobreexpresan el oncogén "de Neu", la señalización de TGF- β activada aumenta el número de metástasis pulmonares, incluso disminuyendo el crecimiento del tumor primario⁽¹¹⁾.

Del mismo modo, la ablación de TGF- β , en el mismo modelo, disminuye la metástasis pulmonar, mientras que también disminuye la latencia de crecimiento del tumor primario⁽¹¹⁾.

Cabe destacar, que también se ha observado la señalización del TGF- β activado en las metástasis óseas del cáncer de mama y contribuye al establecimiento de estas lesiones⁽¹¹⁾.

Como conclusión, es importante establecer:

El importante papel que desempeña el factor de crecimiento tumoral beta como responsable del crecimiento tumoral y de la diseminación de este.

El TGF- β se libera y se activa a partir de la matriz ósea mineralizada mediante resorción osteoclástica e induce además la producción de factores osteolíticos y prometastáticos que incluyen PTHrP e IL-11⁽¹⁸⁾.

5.11. Papel del microambiente óseo

¿Por qué ciertos cánceres metastatizan tan fácilmente al hueso? Los cánceres osteotrópicos son un ejemplo de cómo existen patrones específicos de metástasis⁽¹²⁾.

En 1889, Stephen Paget estableció la hipótesis de la "semilla y el suelo", lo que sugiere que la interacción entre las propiedades de las células cancerosas y el microambiente de órgano determinado determina la ventaja selectiva de las células para crecer. Más

específicamente, se espera que la capacidad de las células para sobrevivir, expandirse clonalmente y reclutar un suministro de sangre determine la metástasis exitosa⁽¹²⁾.

Una consideración importante en la comprensión de las metástasis óseas es la composición del microambiente óseo. El hueso es un órgano dinámico, el cual está constituido por un amplio número de células, entre las que destacan, los osteoblastos (derivan de las células estromales) encargados de la formación de matriz ósea nueva, y los osteoclastos (derivan del sistema mononuclear- fagocítico) y se encargan de la resorción ósea⁽¹²⁾. Pero para entender el proceso de las metástasis óseas, lo que importa, es la interacción entre ambos.

Este microambiente óseo es rico en factores de crecimiento, los cuales, no solo son capaces de estimular el crecimiento de células cancerígenas, sino también de promover la resorción ósea⁽¹²⁾.

En base a los tipos de metástasis óseas que pueden tener lugar, destacar que la metástasis osteolítica es la forma más común de metástasis ósea en todos los pacientes con cáncer. La lesión dominante es lítica y destructiva, aunque también se puede observar la respuesta de formación ósea local. La metástasis osteolítica ocurre en tumores sólidos incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón y cáncer renal⁽¹²⁾.

Para poder entender también el proceso de metástasis ósea, es importante conocer factores como: PTHrP, IL-1, IL-6, prostaglandina E2, TNF y CSF-1, siendo PTHrP es uno de los principales mediadores de la metástasis ósea osteolítica relacionada con el cáncer de mama⁽¹²⁾.

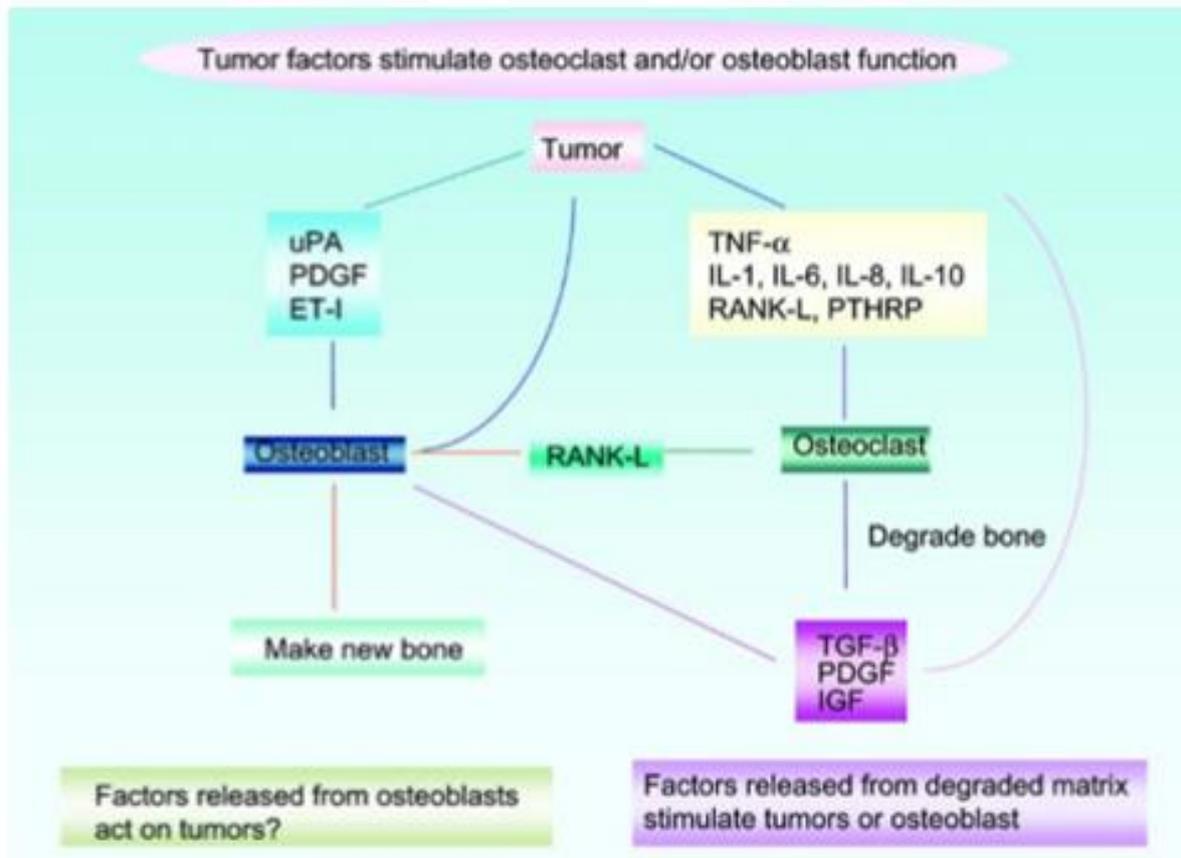


Figura 19. Factores estimulantes de osteoclastos y osteoblastos (12)

Osteolytic factors	Osteoblastic factors
IL-6	Endothelin 1
PTHrP	BMPs
Prostaglandins	Prostaglandins
TNF α	TNF α
EGF, TGF α	IGFs
TGF β	TGF β
IL-1	IL-1
Colony Stimulating Factors	BDGF
PDGF	PDGF

Tabla 3. Factores estimulantes de osteoclastos y osteoblastos (12)

5.11.1. Papel de la endotelina-1

Existen evidencias que implican la endotelina-1 (ET-1) como un mediador central de la metástasis osteoblásticas⁽¹²⁾.

El microambiente óseo puede aumentar la expresión de ET-1 por las células cancerosas. Una definición mecanicista de la acción ET-1 incluye el hallazgo de que ET-1 impulsa la formación ósea neta inhibiendo la resorción ósea de los osteoclastos y su motilidad⁽¹²⁾.

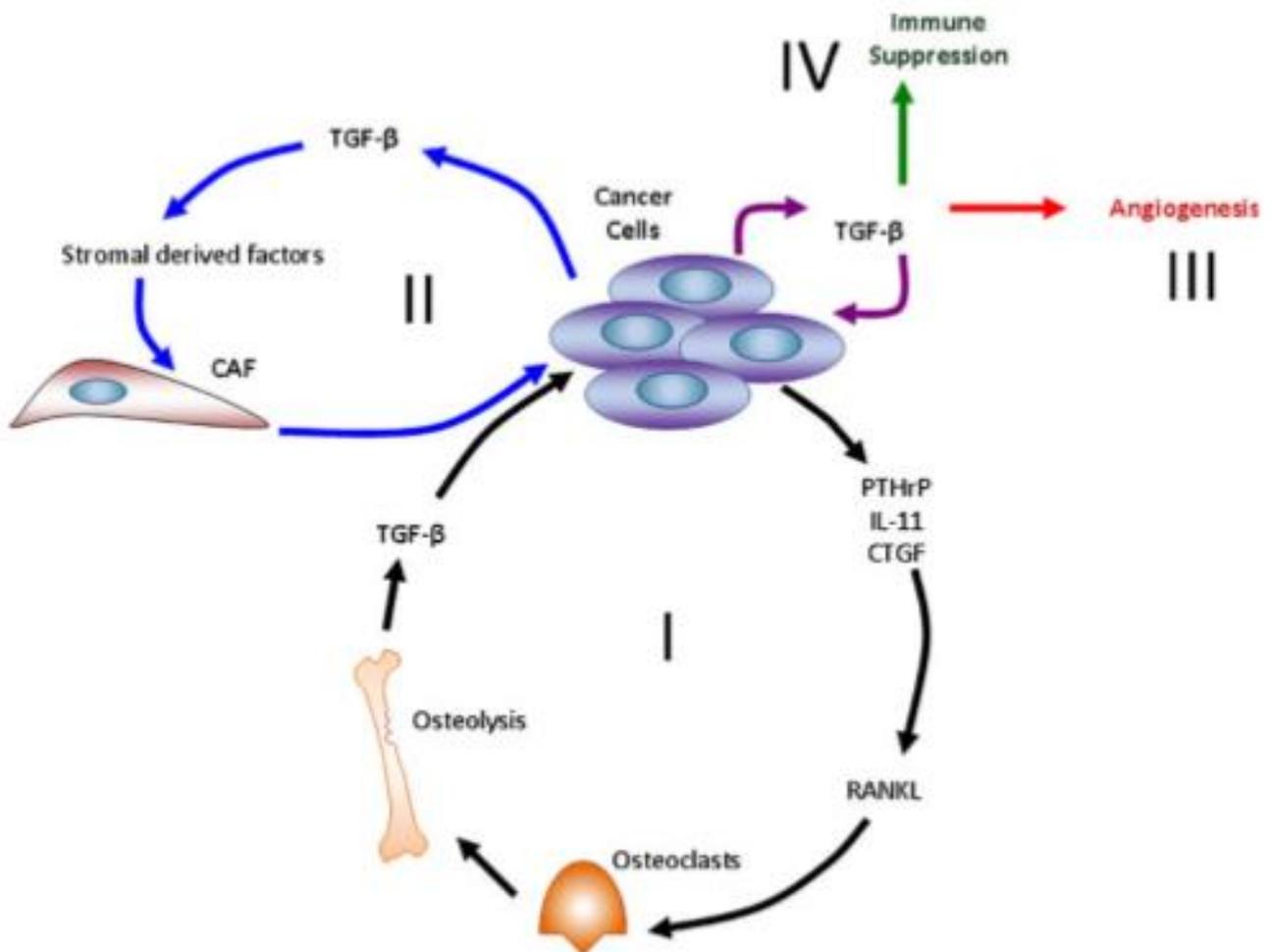


Figura 20. Componentes del microambiente óseo⁽¹²⁾.

5.12. Papel de COX-2 y prostaglandinas

Existen dos tipos de enzimas ciclooxigenasas, COX-1 y COX-2, ambas encargadas de la formación de prostaglandinas y tromboxanos. Aunque la COX-1 está constitutivamente expresada en la mayoría de los tejidos, la expresión de la COX-2 parece estar limitada al cerebro, riñón, hueso, órganos reproductores y algunas neoplasias. Las PG son factores autocrinos y paracrinos que ayudan a gobernar la homeostasis fisiológica⁽¹⁴⁾.

De las muchas prostaglandinas, PGE2 es conocido por desempeñar un papel crítico en la progresión del cáncer. PGE2 se asocia con los términos inflamación, crecimiento celular, desarrollo de tumores y metástasis, a través de su receptor EP4, induciendo osteolisis mediante monocitos que forman osteoclastos maduros⁽¹⁴⁾.

El aumento de la secreción de PGE2, uniéndose a su receptor, provoca un aumento en la producción de RANKL y este induce la génesis de osteoclasto vía RANK (vía explicada en los apartados anteriores)⁽¹⁴⁾.

A principios de los años setenta se informó que las prostaglandinas podían reabsorber el hueso fetal en cultivo, y que la aspirina, un inhibidor de la COX-1 y la indometacina, un inhibidor de la COX-2, podrían prevenir la osteolisis en el cultivo de tejidos. Estos hallazgos condujeron a un flujo de estudios para desarrollar COX e inhibidores de prostaglandina como curas para la metástasis ósea⁽¹⁴⁾.

También se ha descubierto que la actividad de COX-2 en células de cáncer de mama modula la expresión y la actividad de las MMP (metaloproteinasas), contenidas en el microambiente óseo y consideradas importantes en el proceso metastásico óseo⁽¹⁴⁾.

5.13. MicroARNs derivados del hueso en metástasis óseas

Además de mediar en el desarrollo óseo y la homeostasis fisiológica se ha demostrado que los miARNs también influyen en la interacción tumor-estroma para mediar en la metástasis.

Muchos cánceres metastásicos óseos desregulan la expresión miARN intrínseca del tumor para establecer estas interacciones tumor-estroma promotoras de metástasis. Por ejemplo, el miR-33a está regulado negativamente en las células de cáncer de pulmón porque funciona como un supresor de metástasis óseo dirigiendo PTHrP, y reduciendo la

capacidad de las células cancerosas para inducir la diferenciación y actividad de los osteoclastos⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, también es posible que la expresión aberrante de los miARN del estroma implicados en la formación ósea y la homeostasis, de lugar a que puedan participar potencialmente en metástasis óseas. Estos miARNs desregulados podrían potencialmente ser utilizados como biomarcadores de la progresión metastásica ósea y/o como dianas terapéuticas⁽²²⁾.

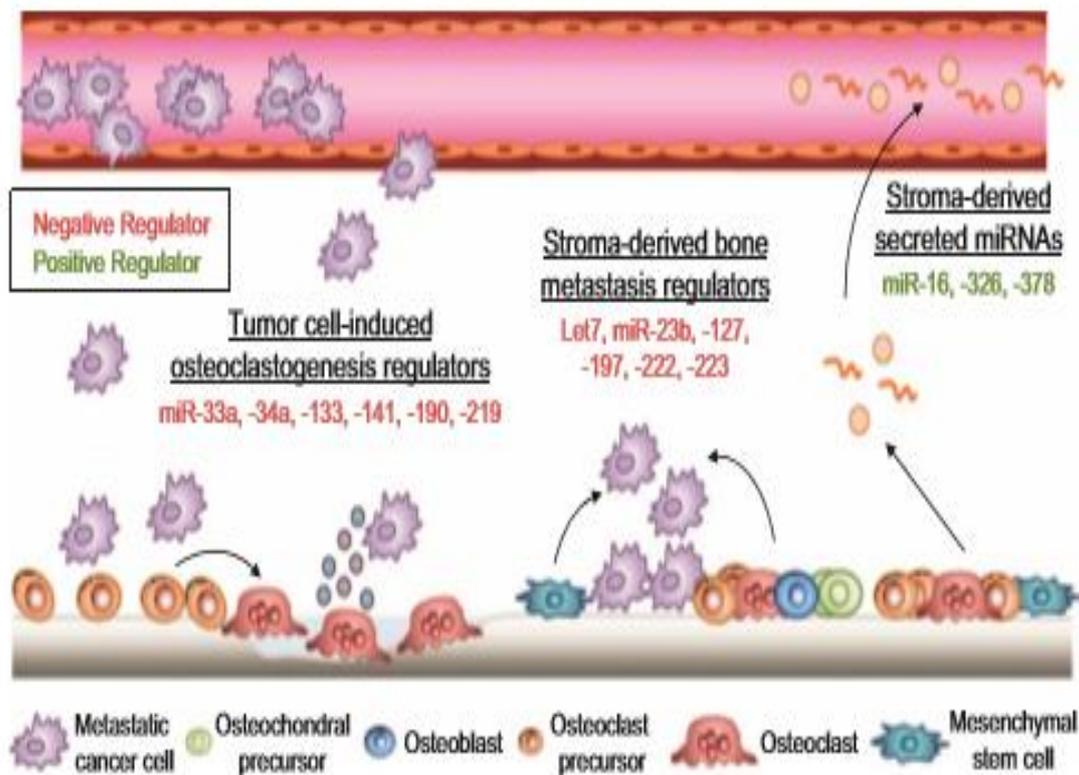


Figura 21. MicroARNs implicados en las metástasis óseas ⁽¹⁵⁾

5.14. Los hedgehogs derivados de tumor estimulan osteoblastos

Hedgehog (Hh) de señalización es importante en el desarrollo, la regulación del crecimiento celular, la formación del patrón corporal y la organogénesis⁽¹⁶⁾.

Los mamíferos tienen tres tipos de proteínas Hh, como son: Sonic, Indian, y Desert Hh con Sonic Hh (SHH) siendo las más profundamente investigadas en desarrollo y patología.

Varias líneas de evidencia sugieren que Hh están involucradas en metástasis específicas de órganos a hueso, especialmente en cánceres de mama y próstata, así como en tumores óseos tales como osteosarcomas⁽¹⁶⁾.

Cabe destacar que en un estudio llevado a cabo se demostró que SHH up-regula RANKL y con ello su expresión en las células del estroma del hueso y en osteoblastos, dando lugar a la formación de osteoclastos. Posteriormente, un aumento de los osteoclastos contribuye a la osteolisis inducida por tumores y, en última instancia, aumenta el crecimiento tumoral en el hueso⁽¹⁶⁾.

Con esto, se llega a la conclusión que Hh es un factor paracrino en el microambiente tumoral. Por consiguiente, las proteínas Hh derivadas de tumores metastásicos estimulan las células estromales del hueso para promover el crecimiento tumoral metastático⁽¹⁶⁾.

5.15. IL-17 y metástasis del cáncer de mama

Una de las características a destacar, es que IL-17 también puede promover la metástasis a través de sus actividades inflamatorias.

En varios estudios que se realizaron en base a esta molécula, se encontró que IL-17 es uno de los factores proinflamatorios asociados con las células de MMP-11, implicadas también en la formación de metástasis óseas. También se encontró que afecta a diferentes etapas de la metástasis, como en la migración de neutrófilos⁽¹⁷⁾.

5.16. Sialoproteína ósea humana (BSP)

La sialoproteína ósea humana (BSP), una glicoproteína de 33 kDa, es una proteína extracelular no colagenosa de tejidos mineralizados, tales como hueso, dentina, cemento y cartílago calcificado⁽¹⁹⁾.

Este tipo de moléculas no solo es producida por las células implicadas en la morfogénesis ósea, sino que enfermedades como el mieloma múltiple y cáncer de mama, próstata, pulmón, tiroides y cervicales, pueden expresarlas y ser responsables en el proceso de metástasis⁽¹⁹⁾.

Además, el factor de transcripción Runx2, hablado de él en los apartados anteriores, regula también la producción de BSP en células de linaje esquelético. Un ejemplo de esto es que media la expresión de BSP en el cáncer de mama metastásico humano y células de cáncer

de próstata. La producción de BSP en células malignas también puede ser estimulada por el factor 2 de crecimiento de fibroblastos (FGF2)⁽¹⁹⁾.

La expresión de BSP en estos tumores malignos puede ser la base de eventos relacionados con la progresión tumoral tales como adhesión, proliferación, invasión, angiogénesis, evasión de los mecanismos de defensa inmune del huésped y, en última instancia, metástasis. La producción endógena de BSP por células cancerosas también promueve estas actividades pro-metastásicas⁽¹⁹⁾.

Esto se puede ver, por ejemplo, en células de cáncer de mama (MDA-MB-231, Hs578T) y cáncer de próstata (PC3) *in vitro*. Esto a su vez, es decir, la expresión de BSP, hacen que las células de cáncer de mama tengan mayor capacidad de migración e invasión⁽¹⁹⁾.

A modo de conclusión destacar que:

- Los estudios *in vivo* sugieren que BSP está involucrado en la progresión tumoral y metástasis. Esto se ha podido comprobar en estudios con ratones, estableciendo que la expresión forzada de BSP en células de cáncer de mama humano aumenta la metástasis ósea *in vivo*⁽¹⁹⁾.
- BSP parece mediar, en parte, los efectos pro-metastásicos de TGF- β tanto *in vitro* como *in vivo*⁽¹⁹⁾.

5.17. Papel de la inmunosupresión

El establecimiento de la inmunosupresión tanto en los tumores primarios como en las metástasis es bien conocido.

Mientras existen múltiples programas celulares intrínsecos que interfieren con la vía de presentación del antígeno, la desregulación entre las células tumorales y el sistema inmunológico es responsable de establecer un estado de inflamación crónica y alteración inmune⁽²⁰⁾.

Las células supresoras mieloides derivadas (MDSC), las células dendríticas plasmocitoides (pDC) y las células Treg están fuertemente implicadas en la metástasis ósea. Se acepta generalmente que los macrófagos infiltrantes, las pDC, las células Treg y las MDSC inducen una respuesta Th2 sostenida, suprimen la actividad de las células CD8 (a través de la vía STAT6) o NK (célula natural killer) y exacerban las tensiones de remodelación ósea. La creación de este entorno puede fomentar la invasión ósea⁽²⁰⁾.

Del mismo modo, el ácido lisofosfatídico liberado de las plaquetas activadas en el microambiente óseo estimula la secreción de IL6 e IL8, aumentando la proliferación tumoral a través del aumento de la osteolisis⁽²⁰⁾.

Paradójicamente, las células T de memoria específica del antígeno asociado al tumor (TAA) aumentan selectivamente en la médula ósea de pacientes avanzados de cáncer de mama con DTC de médula ósea⁽²⁰⁾.

La médula ósea es también un reservorio significativo de células Treg, lo que indica que la actividad de estas células T de memoria específicas de TAA es potencialmente suprimida por células Treg. Las células Treg asociadas con metástasis también aumentan específicamente en los microambientes de la metástasis ósea del cáncer de próstata e inhiben la resorción ósea al exhibir un amplio perfil inmunosupresor⁽²⁰⁾.

Como conclusión: la creación de un microambiente inflamatorio con una abundancia de señales proliferativas y angiogénicas es propicia para el crecimiento de células primarias y metastásicas.

Si bien el establecimiento de inmunosupresión es un sello de la mayoría de los tumores metastásicos, pocas terapias inmunomoduladoras han demostrado éxito clínico.

Tanto el carcinoma de células renales metastásico como el melanoma parecen especialmente susceptibles a las terapias inmunomoduladoras y varias terapias han resultado en una recaída completa. En el cáncer de células renales metastásico quimiorresistente o melanoma, el tratamiento con interleucina-2 (IL2) provocó una respuesta anti-metastásica en el 20% de los pacientes y se utiliza actualmente en la práctica clínica. IL2 también se demostró eficazmente a través de la actividad de las células NK en un modelo de metástasis óseas de neuroblastoma⁽²⁰⁾.

El tratamiento con interferón α es marginalmente efectivo en la metástasis de las células renales, con un 30% de los pacientes que muestran una respuesta⁽²⁰⁾.

5.18. Alteración del nicho metastásico óseo durante las terapias contra el cáncer

Las terapias convencionales de cáncer, incluyendo la quimioterapia y la radioterapia podrían causar un daño significativo en las células progenitoras / hematopoyéticas y células estromales⁽²¹⁾.

Durante el tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas, varios estudios recientes sugirieron que las terapias utilizadas contra el cáncer podrían reorganizar los nichos de metástasis óseas ya disfuncionales y conferir una quimiorresistencia importante para la invasión de células de leucemia o células de linfoma *in vivo*. Esto también se ha podido ver en tumores sólidos como el cáncer de mama y de próstata⁽²¹⁾.

Además, numerosos estudios han demostrado que la quimioterapia puede inducir una quimiorresistencia adquirida a través de la modulación de la interacción CXCL12-CXCR4 entre el estroma y las células cancerígenas⁽²¹⁾.

También se ha podido demostrar, que la radioterapia o el fármaco quimioterapéutico, ciclofosfamida, son capaces de regular positivamente varias quimiocinas y factores de crecimiento en el nicho metastásico ósea, como VEGF y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) así como los lípidos bioactivos; esfingosina-1-fosfato (S1P) y ceramida-1-fosfato (C1P)⁽²¹⁾.

Con esto se llega a la conclusión, de que las técnicas terapéuticas de tumores, alterando el nicho metastásico, de la manera en la que se ha establecido anteriormente, pueden desempeñar papeles en la promoción de la supervivencia de células tumorales y la proliferación. Esto podría ayudar a mejorar la eficacia de las terapias cancerosas que tenemos hoy en día.

5.19. Papel del VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular, en el proceso metastásico

El VEGF es expresado por osteoblastos y tiene efectos autocrinos y paracrinos incluyendo migración quimiotáctica, proliferación y diferenciación de osteoblastos, así como estimular la formación, supervivencia y actividad reabsortiva de los osteoclastos⁽²³⁾.

Se trata de un factor esencial para la angiogénesis normal y la adecuada reparación ósea y mineralización en respuesta a la lesión ósea⁽²³⁾.

Las metástasis óseas causan alteraciones en el metabolismo óseo normal y en el equilibrio entre los osteoblastos y los osteoclastos, como ya se ha establecido anteriormente, a lo largo del trabajo. Durante este proceso, se liberan factores de crecimiento, como el que se nombra en este apartado, que producen un microambiente permisivo para el desarrollo de metástasis y promueven además el crecimiento del tumor.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

El VEGF a través de la vía VEGFR2, modula las respuestas migratorias de las células tumorales alentando moléculas de adhesión como la fibronectina y la sialoproteína ósea dentro de la matriz extracelular. Adicionalmente, el VEGF y sus receptores afines pueden ser capaces de regular la actividad de la integrina, promoviendo el reconocimiento de la matriz ósea⁽²³⁾.

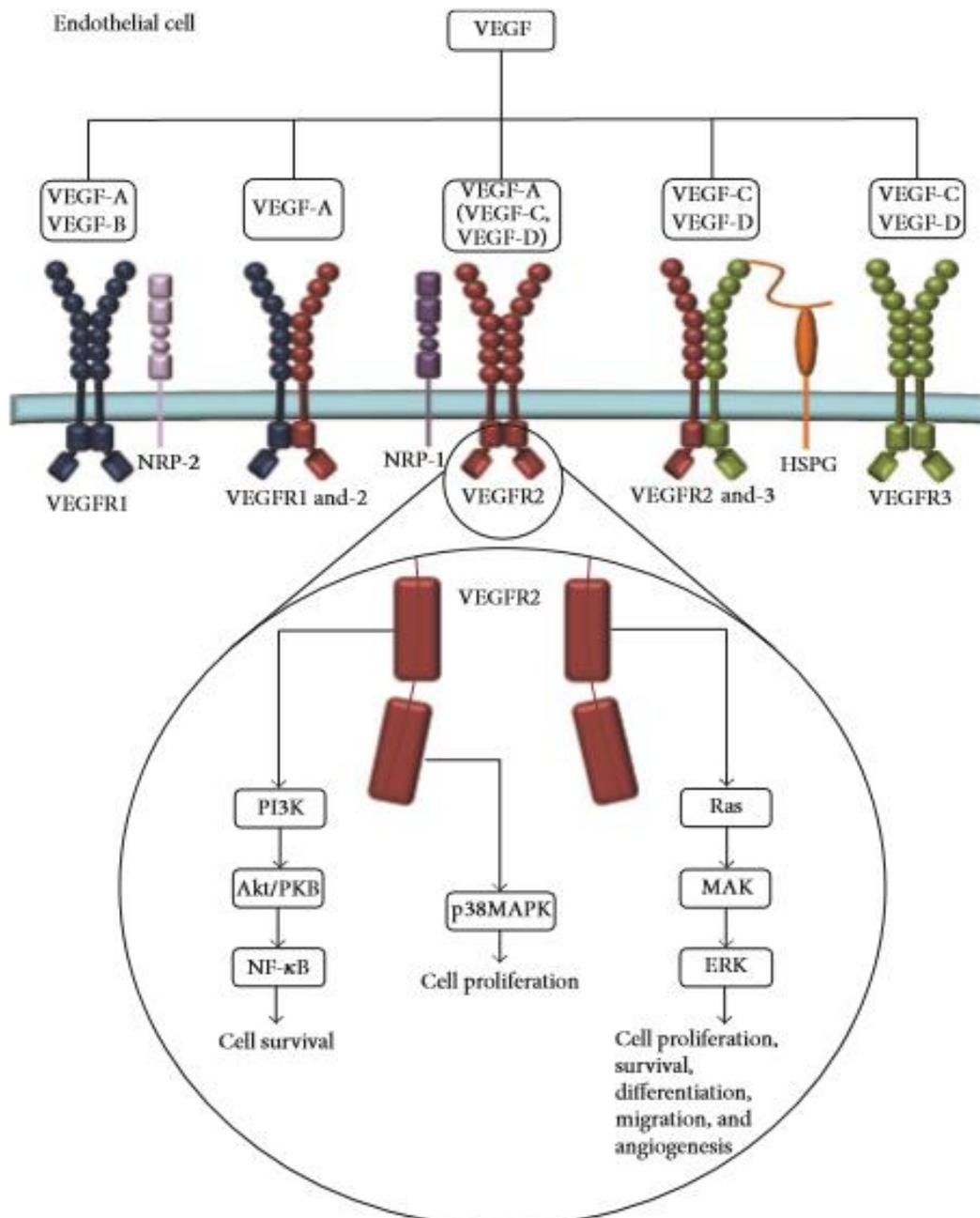


Figura 22. Papel del VEGF ⁽²³⁾

6. Conclusiones

Después de todo lo anterior, es importante destacar que:

- El área de investigación en lo referido a las metástasis, y en este caso, en lo referido a las metástasis óseas ha conocido grandes avances, especialmente relacionados con la biología celular y molecular implicada en el desarrollo de este tipo de lesiones, tan frecuentes en la clínica médica hoy en día.
- Todo este análisis masivo de información, sobre las células y moléculas nombradas a lo largo de toda la exposición del trabajo, han permitido sentar las bases de aquellos marcadores implicados de manera directa e indirecta de las metástasis, teniendo todo esto, sin olvidar, relevancia diagnóstica, pronóstica y terapéutica. Sobre todo, destacar esto último, abriendo así un amplio camino en el descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas que ayuden a intentar frenar el desenlace tan desfavorable característico de las metástasis óseas.
- Desde el punto de vista molecular, podemos entender que existe un proceso de cambios celulares, cambios en el ambiente óseo, alteraciones de las células del sistema inmune, cambios genéticos y epigenéticos del tumor entre otros cambios.
- Todos estos cambios, que se han podido relacionar con el proceso de formación de metástasis óseas, explicados en el trabajo, confieren a las células tumorales la capacidad de motilidad, adherencia y quimiotaxis, favoreciendo así el tropismo y la invasividad, adquiriendo la capacidad metastásica, consistiendo ésta en:
 - Invasión de células tumorales desde donde se encuentra el tumor primario (pulmón, próstata, y mama, sobre todo).
 - Llegada a los vasos sanguíneos y linfáticos.
 - Supervivencia en estos.
 - Adhesión a las células endoteliales.
 - El proceso de extravasación.
 - Colonización y crecimiento en el tejido diana, es este caso, a nivel óseo.

- Es importante conocer en qué consisten las metástasis óseas, la clínica; los síntomas y signos que pueden sufrir los pacientes y que nos tienen que hacer sospechar de un proceso metastásico como resultado de un tumor primario, conocido o no, los diferentes métodos diagnósticos y las diferentes estrategias terapéuticas con las que contamos, pero también es relevante conocer las bases celulares y moleculares, qué tipos de células y moléculas junto con su mecanismo de intervención, están involucradas en el proceso de formación de metástasis óseas.

No olvidar, que como ya he establecido anteriormente, se trata de un tema que se encuentra en auge en la actualidad, del cual no se conoce mucha información, pero que la que se va conociendo a través de diversos estudios, sobre todo en animales, tiene especial relevancia clínica, pero sobre todo terapéutica.

- Cuando un tema es tan importante en la práctica clínica, tan condicionante en el estilo de vida y supervivencia del paciente, al igual que en el pronóstico de la enfermedad y tan frecuente como está siendo en nuestros días, es de gran importancia que existan un amplio número de vías de investigación en desarrollo, que nos permitan obtener la máxima información posible y de esta manera, mejorar la vida del paciente, que tan perjudicada se ve con la evolución tan devastadora de este tipo de lesiones a nivel óseo.
- El advenimiento de un futuro en el que el problema de la metástasis podrá ser tratado de forma eficaz farmacológicamente se hará realidad con una inversión coherente de la industria, junto con la sinergia del capital público, teniendo como horizonte indefectible la mejora de la salud y la calidad de vida de los pacientes.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

7. Bibliografía

- (1) Evaluation of the adult patient (aged > 40 years) with a destructive bone lesion. Kristy L. Weber, MD. J Am Acad Orthop Surg 2010; 18; 169-179.
- (2) Las metástasis óseas del cáncer. S. Vicent, D. Luis-Ravelo, I. Anton, J. Hernández, S. Martínez, J. de las Rivas, A. Gúrpide. Anales Sistema Sanitario Navarra. Vol. 29. No 2. Pamplona. Mayo/Agosto. 2006.
- (3) Página de Internet: Tejido óseo. Componentes, matriz ósea y células. Link: <https://quizlet.com/65382037/28-tejido-oseo-componentes-matriz-osea-y-celulas-flash-cards/>
- (4) Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento. A.J. Garbayo, E. Villafranca, A. De Blas, A. Tejero, E. Elava, A. Manterola, P. Romero, M. Martínez. Anales Sistema Sanitario Navarra. Vol. 27. Supl. 3. Pamplona. 2004.
- (5) Bases celulares y moleculares de la metástasis ósea en cáncer de mama controlada por el factor transcripcional Runx2. Paula Donoso Herrera, Jessenia Domke Lobos, Paulina Domínguez. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Link: https://www.ucursos.cl/medicina/2012/1/OB01010106003/1/material_docente/previsualizar?id_material=426955
- (6) The multifaceted action of PTHrP in skeletal metastasis. Fabiana N. Soki, Serk in Pank and Laurie K. McCauley. Future Oncol. 2012 July; 8(7): 803-807.
- (7) Aspectos moleculares y celulares de la metástasis cancerosa. Francisco Aruelo y Marie- France Poupon. Facultad de ciencias, Venezuela. Instituto Curie, Paris. Acta científica Venezolana, 52:304-312, 2001.
Link: <http://ceupromed.ucol.mx/morfo/articulos/articulos/200135am1.pdf>



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

- (8) The role of extracellular calcium in bone metastases. I. Breuksch, M. Weinert, W. Brenner. *Journal of bone oncology* 5, 2016. 143-145. Published by Elsevier.
- (9) The role of osteoblasts in bone metastases. Penélope D. Ottewell. *Journal of bone oncology* 5, 2016. 124-127. Published by Elsevier.
- (10) Tetraspanin CD151 mediates communication between PC3 prostate cancer cells and osteoblasts. A. Grudowska, D. Czaplínska, W. Polom, M. Matuszewski, A. C. Składanowski. *Acta Biochimica Polonica*. Vol. 64, No 1/2017 135–141.
- (11) TGF- β Signaling in Breast Cancer Cell Invasion and Bone Metastases. Y. Drabsch, P. Ten Dijke. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* (2011) 16:97–108.
- (12) Mechanisms of cancer metastases to the bone. J. Yin, Claire B. Pollock, K. Kelly. *Cell Research*, 15(1):57-62, January 2005.
- (13) The Biology of Metastatic Breast Cancer. Janet E. Price, DPhil. *CANCER*. Vol. 66;1313-1320. Suplemento Septiembre, 1990.
- (14) Breast cancer metastases to the bone: mechanisms of bone loss. Yu-Chi Chen, D. M. Sosnoski, A. M. Mastro. *Breast Cancer Research*,12:215, 2010.
- (15) Bone marrow stroma-derived miRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets of bone metastases. M. Aleckovic, Y. Kang. Department of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, NJ, USA. *Bonekey Reports* 4, Article number: 671, 2015.
- (16) Osteoblasts Are the Centerpiece of the Metastatic Bone Microenvironment. H. M. Jeong, S. Wook Cho, Serk In Park. *Endocrinology and Metabolism*. Vol.31;485-492, 2016.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

- (17) Interleukin-17 Could Promote Breast Cancer Progression at Several Stages of the Disease. T. Welte, Xiang H.F. Zhang. Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation, November 2015, Article ID 804347.
- (18) The Metastasis-Promoting Roles of Tumor-Associated Immune Cells. H. A. Smith, Y. Kang. Department of Molecular Biology. J Mol Med (Berl); 91(4): 411–429, April 2013.
- (19) Bone Sialoprotein and Osteopontin in Bone Metastases of Osteotropic Cancers. T. E. Krugera, A. H. Millera, A. K. Godwinb, J. Wanga. Crit Rev Oncol Hematol; 89(2): 330–341, February 2014.
- (20) Targeting tumor-stromal interactions in bone metástasis. M. Esposito, Y. Kang. Department of Molecular Biology. Pharmacol Ther; 141(2): 222–233, February 2014.
- (21) Bone metastases and the metastatic niche. G. Ren, M. Esposito, Y. Kang. Department of Molecular Biology. J Mol Med (Berl); 93(11): 1203–1212, November 2015.
- (22) The Biology and Clinical Implications of Prostate Cancer Dormancy and Metastases. C. Morrissey, R. L. Vessellab, P. H. Langeb, H. M. Lama. Department of Urology. J Mol Med (Berl); 94(3): 259–265, March 2016.
- (23) The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Metastatic Prostate Cancer to the Skeleton. E. Roberts, D. A. F. Cossigny, G. M. Y. Quan. Hindawi Publishing Corporation. Prostate Cancer, November 2013, Article ID 418340.
- (24) Biology of Bone Metastases. R. L. Theriault, MD, R. L. Theriault. Cancer Control, Vol. 19, No. 2. April 2012.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

- (25) Página de Internet: Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Link: http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/completa/apartado06/control_sintomas_9.html
- (26) Página de Internet: Instituto Nacional del Cáncer. Análisis del antígeno prostático específico. Link: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/hoja-informativa-psa>
- (27) Página de Internet: Portales Médicos. Mieloma Múltiple. Diagnóstico. Link: <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/3442/1/Mieloma-multiple>
- (28) Página de Internet: Centro de diagnóstico de osteoporosis y enfermedades reumáticas. CEDOR. Link: <http://www.cedor.pe/web/hueso5.html>
- (29) Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. José. A. Riancho, Jesús Delgado Calle. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Reumatol Clin 2011;7 Supl 2:1-4 – Vol.7.
- (30) Página de Internet: ¿Impacta la aparición de una metástasis ósea en la calidad de vida del paciente con cáncer?. Ana Llunch. Hospital Clínico Universitario Valencia.
- (31) Lesiones tumorales y pseudotumorales del esqueleto: contribución de las técnicas de medicina nuclear. G.L. Sotomayor. Medwave 2003; 3(7).
- (32) Zfp521 controls bone mass by HDAC3- dependent attenuation of Runx2 activity. E. Hesse, H. Saito, R. Kiviranta, D. Correa, K. Yamana et al. 191(7): 1271.
- (33) Página de Internet: Osteoporosis y enfermedades malignas. Alicia Ramagli. Sociedad Uruguaya de Reumatología.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

- (34) Página de Internet: PTH-Related Peptide in Hypercalcemia. Link: <http://jasn.asnjournals.org/content/19/4/672/F1.expansion>.
- (35) Imagen periódico LaVanguardia. Link: <http://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20150916/54436569935/cancer-de-mama-metastasis-osea-gen-responsable-maf.html>



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

8. Agradecimientos

Tras un intenso periodo de investigación y duro trabajo, hoy es el día: escribo este apartado para dar por finalizado mi Trabajo de Fin de Grado del Grado de Medicina en la Universidad de Cantabria.

Ha sido un periodo de aprendizaje muy intenso, no solo a nivel educativo y científico, sino también a nivel personal.

El hecho de llevar a cabo el desarrollo de este trabajo ha tenido un gran impacto en mí, creando un nuevo peldaño en mi conocimiento adquirido en el ámbito de la Medicina.

Me gustaría agradecerlo a todas aquellas personas que me han acompañado, apoyándome y ayudándome, durante estos años de la carrera. Haciéndome ver que todo esfuerzo tiene su recompensa.

Análogamente, quiero agradecerle a mi director D. Iñigo Casafont Parra y a mi co-director D. Carlos Garcés Zarzalejo por su cooperación en este proyecto, sin importar, cuantas revisiones hayan sido necesarias ni cuantas dudas se hayan tenido que resolver.

Por último, y no por ello menos importante, quiero agradecer a la Facultad de Medicina de Santander y al Hospital Valdecilla, a sus profesores y médicos por la gran labor que hacen día a día con todos sus alumnos, brindándonos su conocimiento y sabiduría sobre la Medicina. Sin este conjunto, nada hubiera sido posible.