

# Cancro della prostata e metabolismo osseo: nuovi orizzonti

Simona Di Francesco<sup>1</sup>, Raffaele L. Tenaglia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'invecchiamento, Università degli Studi G. D'annunzio Chieti-Pescara, Italia

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi G. D'annunzio Chieti-Pescara, Italia

**Riassunto.** La reciproca relazione tra metabolismo osseo e Cancro della prostata è argomento di acceso dibattito. Nel nostro lavoro abbiamo analizzato tale controverso rapporto da un nuovo punto di vista, evidenziando in particolare come le stesse cellule tumorali prostatiche possano produrre specifiche proteine in grado di influenzare direttamente l'attività metabolica ossea.

**Parole chiave:** Cancro prostata, metabolismo osseo, metastasi ossee, RANKL, RANK, OPG

«PROSTATE CANCER AND BONE METABOLISM: NEW HORIZONS»

**Summary.** The reciprocal relationship between bone metabolism and prostate cancer remains heated debate. In this review we analyzed the mutual relationship between bone tissue and prostate cancer, highlighting in particular as the tumor cells themselves can produce specific proteins able to directly influence the bone metabolic activity.

**Key words:** Prostate cancer, bone metabolism, bone metastases, RANKL, RANK, OPG

## Introduzione

Il tessuto osseo è un sistema dinamico sottoposto a un costante meccanismo di formazione e riassorbimento in risposta a cambiamenti meccanici o ad alterazione di fattori sia sistemici che locali (1). I processi di formazione ossea e riassorbimento sono finemente regolati e qualsiasi cambiamento nel loro bilancio provoca osteoporosi o osteosclerosi (1).

Recentemente un nuovo sistema di citochine per la regolazione del riassorbimento osseo è stato identificato ed estensivamente caratterizzato. Tale sistema è formato da un ligando RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand), il suo specifico recettore RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B) ed il suo recettore di richiamo osteoprotegerina (OPG).

RANKL, RANK, e OPG costituiscono un asse che è capace di regolare tutti gli aspetti della funzione degli osteoclasti, inclusi la proliferazione, la differenziazione, la fusione, l'attivazione e l'apoptosi (2,3).

RANK è un recettore trans membrana di segnale espresso sulle cellule con attività di precursore degli osteoclasti e degli osteoclasti attivati.

RANKL è un mediatore essenziale per la formazione, funzione e sopravvivenza degli osteoclasti. Esso è espresso dagli osteoblasti, dalle cellule T attivate e dalle Bone Marrow Stromal Cells e, attraverso il legame a RANK, stimola i precursori degli osteoclasti a formarsi e differenziarsi in osteoclasti attivati (4).

OPG blocca la differenziazione degli osteoclasti, promuove l'apoptosi degli osteoclasti attivati e riduce l'adesione degli osteoclasti attivati alla superficie ossea con un effetto netto di riduzione dell'attività osteoclastica.

stica (5). Conseguentemente differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti sono regolati dal bilancio tra OPG e RANKL.

OPG e RANKL mediano gli effetti stimolatori o inibitori sull'osteoclastogenesi di una varietà di ormoni sistemici, fattori di crescita e citochine. Il rapporto RANKL/OPG viene deregolato in alcune condizioni caratterizzate da un tasso patologico di riassorbimento osseo, come l'osteoporosi e le metastasi ossee tumorali (6-8).

### Alterazioni del metabolismo osseo nel tumore della prostata

Circa il 90% dei pazienti con tumore avanzato della prostata presenta lesioni ossee metastatiche dopo la morte (8).

Le metastasi ossee sono associate ad una disregolazione del metabolismo osseo, ad un incremento nel riassorbimento osseo o ad una anormale formazione ossea.

Le metastasi sono classificate come osteoblastiche o osteolitiche, in base all'aspetto radiologico (9, 10). Le metastasi ossee nel cancro della prostata sono tipicamente caratterizzate dalla predominanza della formazione di tessuto osseo neoformato (metastasi osteoblastiche) e da una modesta componente osteolitica. Pochi pazienti sviluppano metastasi ossee a prevalente componente osteolitica (8, 11).

Il RANKL pathway è alla base dei disturbi patologici osservati nei pazienti con metastasi ossee. L'equilibrio tra gli opposti effetti del RANKL e OPG viene distrutto nel cancro della prostata, disturbando

il normale tasso di riassorbimento osseo e neoformazione e provocando anomalie nell'architettura ossea (8, 12).

Quando le cellule tumorali invadono l'osso secernono fattori di crescita come FGF, PDGF, TGF- $\beta$ , BMP, IGF-1, Wnt, ET1. Insieme questi fattori stimolano gli osteoblasti a produrre e rilasciare RANKL, che a sua volta attiva gli osteoclasti e provoca il riassorbimento osseo (8, 10).

Le metastasi ossee perciò incrementano il riassorbimento osseo attraverso l'aumentata espressione del RANKL, che sommerge l'effetto neutralizzante di OPG. Il riassorbimento osseo è poi ulteriormente esacerbato dal rilascio mediato dagli osteoclasti di vari fattori di crescita derivati dall'osso come TGF- $\beta$  e FGF, che promuovono l'ulteriore crescita tumorale perciò perpetuando un circolo vizioso di crescita tumorale e riassorbimento osseo (9).

### Prostata e controllo diretto del metabolismo osseo

Le cellule tumorali prostatiche secernono direttamente fattori osteogenici oppure inducono le cellule stromali nel microambiente osseo a secernere fattori osteogenici come BMPs, Urokinase Plasminogen Activator (uPA), C-Terminal Parathyroid Hormone Related Protein (C-PTHrP), Platelet Derived Growth Factor-BB (PDGF-BB), IGF, Wnts, ET-1 e FGF.

I fattori osteogenici inducono la proliferazione dei preosteoblasti e la maturazione in osteoblasti attivi che depositano nuovo tessuto osseo. In aggiunta alla promozione dell'attività degli osteoblasti le cel-

**Table 1.** Proteine secrete dalle cellule tumorali prostatiche e ruolo metabolico. Le cellule tumorali prostatiche sono in grado di produrre specifiche proteine in grado di regolare proliferazione, differenziazione e sopravvivenza delle cellule ossee, modulando così direttamente l'attività metabolica ossea.

Proteine prostatiche	Ruolo metabolico
ET-1, uPA, BMP3, Wnt4, Dkk2	↑ Differenziazione osteoblasti
BMP2, VEGF	↑ Differenziazione osteoblasti e mineralizzazione
BMP6	Proliferazione osteoblasti e mineralizzazione
PTHrP; TGF- $\beta$ , FGF-2, Wnt3a, Wnt7b, PSA	↑ Proliferazione osteoblasti e Differenziazione
IGF-1	↑ Proliferazione e ↓ Differenziazione osteoblasti
PDGF-BB	↑ Proliferazione e sopravvivenza osteoblasti
Wnt5a	↑ Sopravvivenza osteoblasti

lule cancerogene prostatiche secernono fattori di osteoclasto genesi come N-PTHrP, RANKL, e metalloproteinasi di matrice, che incrementano l'attività degli osteoclasti e il riassorbimento osseo da essi mediato. Il riassorbimento osseo determina il rilascio di fattori di crescita dalla matrice ossea quali IGF, FGF, TGF- $\beta$ , BMP, importanti per la sopravvivenza delle cellule tumorali prostatiche e per l'attività osteogenica.

### *Tumore della prostata e proteine Wnt*

Il tumore della prostata produce le proteine Wnt che possiedono sia un potenziale di cancerogenesi che osteogenico (13). Esse sono una grande famiglia di glicoproteine ricche di cisteina che funzionano primariamente durante lo sviluppo per controllare la simmetria dell'asse corporeo e la morfogenesi (14). Tuttavia la disregolazione del segnale delle Wnt è implicata nello sviluppo di diverse neoplasie, compreso il cancro della prostata. Inoltre è stato riportato come diverse Wnt siano sottoposte ad upregulation nelle neoplasie determinando un incremento della crescita tumorale (15). L'espressione genica di WNT5A (uno dei 19 membri della famiglia delle Wnt) è aumentata di oltre 50 volte nel tumore della prostata, attraverso l'ipometilazione, rispetto ai controlli (16).

L'Upregulation del segnale delle Wnt è stato dimostrato promuovere la sopravvivenza tumorale e la progressione, mentre la sua soppressione inibire la proliferazione delle cellule tumorali (13).

In particolare è stato dimostrato come la secrezione delle Wnts nel tumore della prostata possa giocare un importante ruolo nella attivazione diretta del recettore androgenico e nello sviluppo di metastasi osteoblastiche (17, 18).

Il trattamento con Wnt promuove l'autorigenerazione delle cellule tumorali prostatiche con caratteristiche di Stem-Cell indipendentemente dall'attività dei recettori androgenici e contribuisce al meccanismo attraverso il quale le cellule tumorali prostatiche con caratteristiche di Stem-Cell inducono l'attività osteoblastica nell'osso. Quindi l'inibizione del segnale delle Wnt potrebbe avere il potenziale di ridurre la crescita incontrollata delle cellule che si autorigenerano e migliorare i risultati terapeutici (19).

## **Conclusioni**

Le cellule tumorali prostatiche possono alterare l'omeostasi ossea sia direttamente, secernendo proteine osteogeniche e osteoclastogeniche, sia indirettamente modulando l'attività del microambiente osseo.

Una terapia combinata che abbia come target le cellule tumorali e le proteine da essi secrete potrebbe rappresentare un interessante approccio terapeutico per la prevenzione e il trattamento del tumore della prostata.

## **Bibliografia**

1. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Sem Cell Dev Biol.* 2008; 19: 444-451.
2. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79: 243-253.
3. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 2001; 92: 460-470
4. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:3597-602.
5. O'Brien EA, Williams JH, Marshall MJ. Osteoprotegerin ligand regulates osteoclast adherence to the bone surface in mouse calvaria. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ;274:281-90.
6. Wittrant Y, Théoleyre S, Chipoy C, Padrines M, Blanchard F, Heymann D et al. RANKL/RANK/OPG: new therapeutic targets in bone tumours and associated osteolysis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1704: 49-57.
7. Blair JM, Zhou H, Seibel MJ, Dunstan CR. Mechanisms of disease: roles of OPG, RANKL and RANK in the pathophysiology of skeletal metastasis. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 41-49.
8. Larson SR, Zhang X, Dumpit R, Coleman I, Lakely B, Roudier M et al. Characterization of osteoblastic and osteolytic proteins in prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2013;73: 932-40.
9. Guise TA, Mohammad KS, Clines G, Stebbins EG, Wong DH, Higgins LS, Vessella R, Corey E, Padalecki S, Suva L, Chirgwin JM. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res* 2006;12:6213-6.
10. Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34:92-101.

11. Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological Assessment of Prostate Cancer Bone Osteoblastic Metastases. *J Urol* 2008 ;180:1154-60.
12. Stenzl A . RANK Ligand: A Key Role in Cancer-Induced Bone Destruction? *Eur Urol Suppl* 2009; 8 : 823-828.
13. Lu W, Tinsley HN, Keeton A, Qu Z, Piazza GA, Li Y. Suppression of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Inhibits Prostate Cancer Cell Proliferation. *Eur J Pharmacol* 2009 ;602:8-14.
14. Logan CY, Nusse R. The Wnt Signaling Pathway in Development and Disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004 ;20:781-810.
15. Chen G, Shukeir N, Potti A, Sircar K, Aprikian A, Goltzman D, Rabbani SA Up-Regulation of Wnt-1 and  $\beta$ -Catenin Production in Patients with Advanced Metastatic Prostate Carcinoma. *Cancer* 2004 ;101:1345-56
16. Wang Q, Williamson M, Bott S, Brookman-Amissah N, Freeman A, Nariculam J, et al. Hypomethylation of WNT5A, CRIP1 and S100P in prostate cancer. *Oncogene* 2007; 26:6560-6565.
17. Hall CL, Bafico A, Dai J, Aaronson SA, Keller ET. Prostate cancer cells promote osteoblastic bone metastases through Wnts. *Cancer Res* 2005 ; 65 :7554-60.
18. Di Francesco S, Castellan P, Manco R, Tenaglia RL. Reciprocal cross-talk between Prostaglandin E2 and bone in prostate cancer: a current review. *Central Eur. J. Urol* 2011 ;64 : 201-204.
19. Bisson I, Prowse DM WNT signaling regulates self-renewal and differentiation of prostate cancer cells with stem cell characteristics. *Cell Research* 2009; 19: 683-697.

Correspondence:

Simona Di Francesco, MD

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento

Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara

E-mail: docveronica@gmail.com