

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-46-61>

Молекулярные механизмы костного метастазирования

А.Р. Зарипова, М.А. Бермишева*Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук»; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 71***Контакты:** Алия Рамилевна Зарипова al.zaripova@bk.ru

При различных типах солидных опухолей чаще всего метастазы локализуются в костях. Кость – динамичный орган, способный одновременно выполнять множество вспомогательных функций организма. Остеобласты и остеокласты и их изменения имеют большое значение в ремоделировании кости.

Цель работы – обобщение имеющихся данных о костном метастазировании для лучшего понимания биологической природы онкогенеза.

В статье проанализированы научные публикации последних лет, содержащие сведения о молекулярных процессах метастазирования в костную ткань, из баз данных National Center for Biotechnology Information (NCBI), eLibrary и Google Scholar, а также охарактеризованы костные клетки и их роль в онкогенезе. Увеличение знаний и глубокое понимание процессов костного метастазирования при различных солидных опухолях необходимы для разработки точных методов диагностики и эффективного своевременного лечения пациентов с метастазами в костях. Выявлено, что в настоящее время механизмы метастазирования рака и взаимодействия метастатических раковых клеток с микроокружением кости полностью не изучены. Эпигенетические изменения, связанные с клеточной дифференцировкой остеобластов и остеокластов, а также с передачей клеточных сигналов, играют большую роль в ремоделировании кости при различных видах злокачественных новообразований. Повышенная резорбция кости вызвана дисбалансом между остеобластами и остеокластами. Активность остеокластов приводит к высвобождению из костного матрикса факторов роста, которые необходимы для размножения опухолевых клеток в кости.

Ключевые слова: костный метастаз, биомаркер, персонализированная медицина, костное микроокружение

Для цитирования: Зарипова А.Р., Бермишева М.А. Молекулярные механизмы костного метастазирования. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(1):46–61.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-46-61>

Molecular mechanisms of bone metastasis

A.R. Zaripova, M.A. Bermisheva*Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; 71 Oktyabrya Ptospekt, Ufa 450054, Russia***Contacts:** Aliya Ramilevna Zaripova al.zaripova@bk.ru

For various types of solid tumors, bones are the most common location of metastases. Bone is a dynamic organ capable of simultaneously performing multiple auxiliary functions in the body. Osteoblasts and osteoclasts and their changes play a significant role in bone remodeling.

Aim. To summarize current data on bone metastases for better understanding of biological nature of oncogenesis.

The article analyzes recent scientific publications containing information on molecular mechanisms of metastasis into the bone from the National Center for Biotechnology Information (NCBI), eLibrary and Google Scholar databases, as well as characterizes bone cells and their role in oncogenesis. Knowledge and deep understanding of bone metastasis in various solid tumors are necessary for development of accurate diagnostic methods and effective modern treatment of patients with bone metastases. Currently, the mechanisms of cancer metastasis and interactions between metastatic cancer cells and bone microenvironment are not completely understood. Epigenetic changes associated with differentiation of osteoblasts and osteoclasts and cell signal transduction play a large role in bone remodeling in various malignant neoplasms. Increased bone resorption is caused by disbalance between osteoblasts and osteoclasts. Osteoclast activity leads to release of growth factors from the bone matrix necessary for tumor cell multiplication in the bone.

Keywords: bone metastasis, biomarker, personalized medicine, bone microenvironment

For citation: Zaripova A.R., Bermisheva M.A. Molecular mechanisms of bone metastasis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2026;13(1):46–61. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-46-61>

ВВЕДЕНИЕ

Метастазирование представляет собой процесс распространения опухолевых клеток из первичного очага поражения в окружающие ткани и отдаленные органы и является основной причиной смерти пациентов [1]. Опухолевые клетки отделяются от своего первичного очага, перемещаются через кровоток и лимфатические узлы и оседают в любом органе, расположенном далеко от места происхождения. Первичные опухолевые клетки подают сигналы будущим очагам метастазирования, чтобы подготовить предметастистическую нишу, т. е. создать микроокружение, позволяющее разместиться, выжить и вырасти клеткам злокачествен-

ной опухоли [2]. Диссеминированные опухолевые клетки (клетки, добравшиеся до стромы отдаленных органов), попав в новую микросреду, которая лишена привычных стромальных клеток, факторов роста и компонентов внеклеточного матрикса или содержит антипролиферативные факторы, могут переходить в состояние покоя или не очень активно делиться. Небольшое количество таких клеток погибает, в результате чего образуются микрометастатические очаги, клинически никак себя не проявляющие [3]. Состояние покоя – это временное явление до момента активации клетки каким-либо фактором, например при воспалении или ангиогенезе, когда увеличивается уровень ростовых факторов [4].

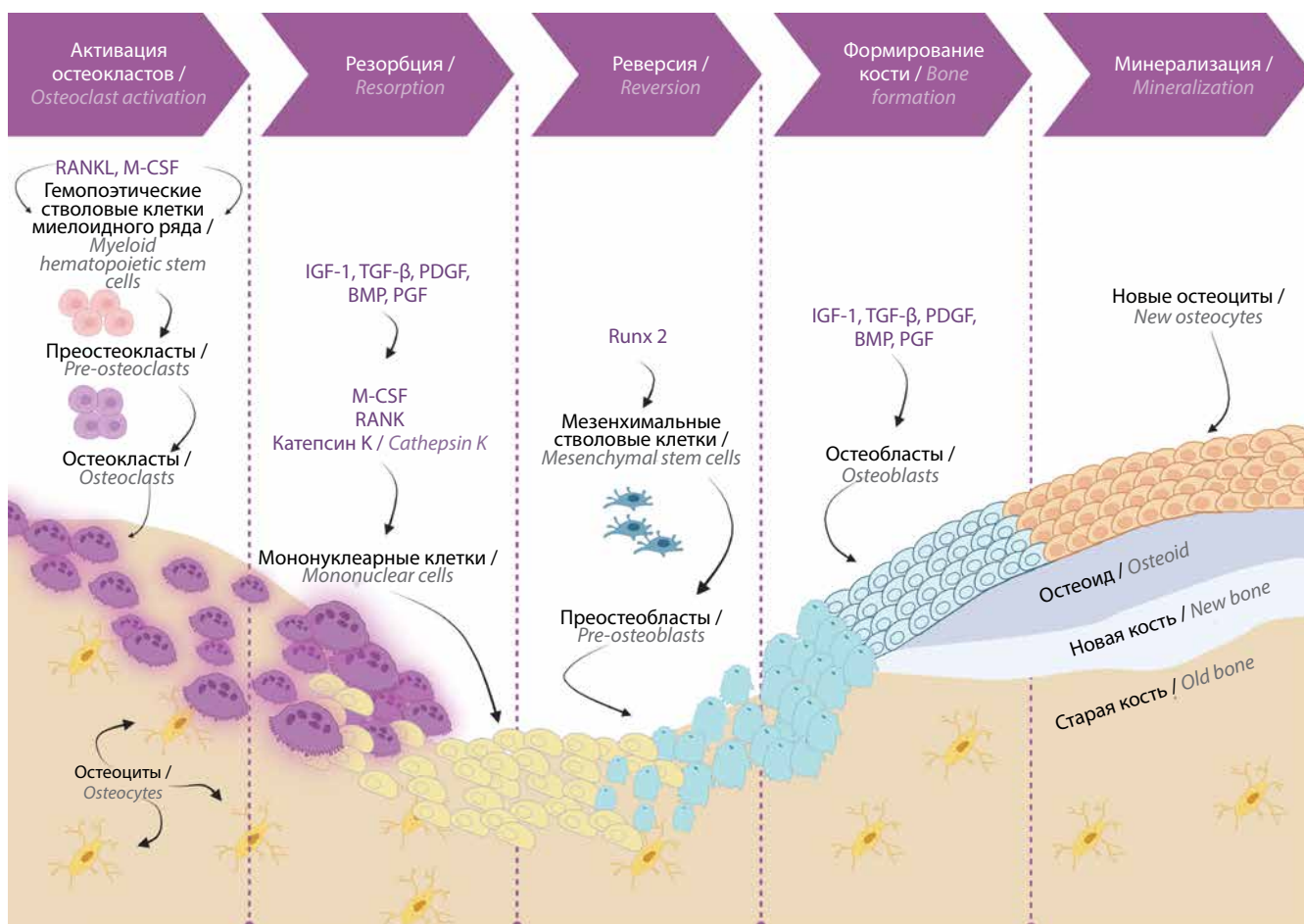


Рис. 1. Взаимосвязь и биологические эффекты сигнальных путей на каждом из этапов костного ремоделирования. M-CSF – фактор стимуляции колоний макрофагов; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; BMP – костные морфогенетические белки; PGF – плацентарный фактор роста
Fig. 1. Interplay and biological effects of signaling pathways on each point of bone remodeling. M-CSF – macrophage colony-stimulating factor; IGF-1 – insulin-like growth factor 1; TGF-β – transforming growth factor β; PDGF – platelet-derived growth factor; BMP – bone morphogenetic proteins; PGF – placental growth factor

В 1889 г. английский хирург Stephen Paget предложил теорию «семян и почвы», согласно которой для каждого типа рака характерно распространение опухолевых клеток («семена») в конкретные части организма («почву»). Например, рак предстательной железы (РПЖ) часто метастазирует в кости, а рак желудка – в печень. S. Paget также предположил, что метастазирование – не случайный и разрозненный, а сложный и скоординированный процесс [5].

Кость является предпочтительным местом для метастатического роста при многих видах рака. Она хорошо васкуляризирована и богата факторами роста, включая инсулиноподобные факторы роста (IGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), факторы роста фибробластов (FGF), тромбоцитарные факторы роста и костные морфогенетические белки (BMP), которые необходимы для метастазирования в кости. Это все делает кость привлекательной средой для локализации и роста опухолевых клеток [6].

Процессы обновления кости представляют собой поочередную работу остеобластов, которые формируют новую костную ткань, и остеокластов, которые разрушают старую костную ткань (резорбция) (рис. 1). Опухолевые клетки нарушают работу этого слаженного механизма, вызывая избыточный синтез остеобластов или остеокластов, что приводит к нарушению процесса ремоделирования костной ткани. Ремоделирование кости – непрерывный и динамичный процесс формирования и резорбции кости для поддержания ее целостности и гомеостаза. Этот процесс продолжается на протяжении всей жизни, при этом до 20 % скелета подвергается постоянному ремоделированию для устранения повреждений, вызванных механическими стрессами, и поддержания целостности скелета [7]. Резорбция кости обычно более агрессивна и характерна для рака легкого, почки, молочной железы (РМЖ). Противоположный ему механизм – избыточное костеобразование, часто возникающее при раке предстательной железы (РПЖ), для которого характерно чрезмерное увеличение плотности костной ткани. Эти 2 процесса имеют различные клинические и молекулярные особенности, но их общей чертой является нарушение баланса между остеобластами и остеокластами под воздействием опухоли, что может превратить нормальные ниши в метастатические. Таким образом, костные метастазы могут влиять на кость по-разному: провоцируя избыточное костеобразование (остеобластические поражения), способствуя разрушению кости (остеолитические поражения) или сочетая эти 2 эффекта (смешанные поражения) [8].

Эпигенетическая регуляция является одним из ключевых механизмов ремоделирования кости. Метилирование ДНК, модификации гистонов и работа многочисленных молекул некодирующих РНК регулируют программы транскрипции, не вызывая специфических изменений на генетическом уровне [9].

Цель работы – обобщение имеющихся данных о костном метастазировании для лучшего понимания биологической природы онкогенеза.

Для этого проанализированы научные публикации последних лет, содержащие сведения о молекулярных процессах метастазирования в костную ткань, из баз данных National Center for Biotechnology Information (NCBI), eLibrary и Google Scholar.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Частота костных метастазов при различных онкологических заболеваниях варьирует в широком диапазоне (табл. 1) [10–17]. С 1959 по 1997 г. в Онкологическом центре Сикоку (Япония) исследованы случаи аутопсии. Установлено, что при РМЖ и РПЖ метастазы в кости развиваются в 75 % случаев, при раке желудка и толстой кишки – в 22 %, при раке легкого – в 30–40 % [10–12]. Эти данные подтверждены результатами крупномасштабного исследования, согласно которым самый высокий риск возникновения костных метастазов среди всех пациентов с солидными опухолями наблюдается у больных РПЖ, а также у пациентов с раком легкого, почки и РМЖ. Частота метастазирования в кости повышается с увеличением клинической стадии заболевания [17].

По результатам эпидемиологического анализа костных метастазов, который провели R. E. Coleman и соавт., при РМЖ метастазы в костях развиваются в 70 % случаев, при РПЖ – в 85 %, при раке легкого и почки – в 40 %, при множественной миеломе – в 95 %. Частота метастазирования опухолей в позвоночник составила 87 %, таз – 63 %, череп – 35 %, ребра – 77 %, в проксимальные отделы плечевых и бедренных костей – 53 %, дистальный аппендикулярный скелет – 1 % [7]. Медиана выживаемости пациентов с раком легкого, РМЖ, РПЖ и множественной миеломой с метастазами в костях варьировала от 1 до 3–5 лет [6, 7].

МЕХАНИЗМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Ремоделирование кости – сложный процесс, представляющий собой обновление костной ткани путем резорбции с последующим образованием новой костной ткани, что необходимо для костного гомеостаза, включающего поддержание физиологии костных клеток и микроархитектуры кости.

Механизм ремоделирования кости в норме

Весь цикл обновления костной ткани регулируется балансом между резорбцией кости остеокластами, которые дифференцируются из гемопоэтических стволовых клеток миелоидного ряда, и формированием кости остеобластами, которые происходят из мезенхимальных стволовых клеток [18]. Дифференцировку и функцию, которую выполняют костные клетки,

модулируют различные аутокринные и паракринные факторы. Ключевыми факторами остеокластогенеза и дифференцировки остеокластов являются рецептор-активатор лиганда транскрипционного ядерного фактора κB (NF- κB) (RANKL), фактор стимуляции колонии макрофагов (M-CSF), а также различные

цитокины. Зрелые остеобласты секретируют белки, способствующие образованию костного внеклеточного матрикса, который впоследствии минерализуется (происходит костеобразование). Остеобластогенез и дифференцировка остеобластов поддерживаются местными факторами, такими как TGF- β , BMP

Таблица 1. Частота метастазирования в кости при различных онкологических заболеваниях, %

Table 1. Incidence of bone metastases in different tumors, %

| Показатель Parameter | Значение Value | Источник Reference | Показатель Parameter | Значение Value | Источник Reference | |
|---|-------------------|--|---|-------------------|-----------------------|------|
| Распространенность костных метастазов (по данным N. Long и соавт.) при: Prevalence of bone metastases in different solid tumors (according to N. Long et al.): | | | Частота развития метастазов в костях при заболевании IV стадии при: Frequency of bone metastases in stage IV disease in: | | | |
| РПЖ | 32 | [13] | РПЖ | 88,7 | [14] | |
| PC | | | PC | | | |
| РМЖ | 25 | | РМЖ | 53,7 | | |
| BC | | | BC | | | |
| РЛ | 23 | | раке почки kidney cancer | 38,7 | | |
| LC | | | раке мочеполовой системы (кроме рака почки, мочевого пузыря, яичек и РПЖ) cancer of the genitourinary system (except kidney, bladder, testicles cancer and PC) | 37,9 | | |
| злокачественных опухолей центральной нервной системы malignant tumors of the central nervous system | 4 | аденокарциноме легкого lung adenocarcinoma | 36,9 | | | |
| раке яичек testicular cancer | 4 | злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (кроме рака яичников и эндометрия) malignant tumors of the female reproductive system (except ovarian, endometrial cancers) | 36,0 | | | |
| Частота развития метастазов в костях (по данным J. F. Huang и соавт.) при: Frequency of bone metastases in disease (according to J. F. Huang et al.) in: | | | мелкоклеточном РЛ small cell LC | 34,6 | | [17] |
| мелкоклеточном РЛ small cell LC | 23,2 | | мелкоклеточном РЛ small cell LC | | | |
| немелкоклеточном РЛ non-small cell LC | 22,5 | | немелкоклеточном РЛ non-small cell LC | 33,6 | | |
| аденокарциноме легкого lung adenocarcinoma | 20,3 | | раке мочевого пузыря bladder cancer | 31,1 | | |
| плоскоклеточном РЛ squamous cell LC | 8,4 | | Частота развития метастазов в костях в срок 5 лет при: Frequency of bone metastases in 5 years in: | | | |
| бронхиолоальвеолярном раке bronchioloalveolar cancer | 4,11 | | РПЖ | 24,5 | | |
| раке пищевода esophageal cancer | 8,0 | | PC | | | |
| раке желудка stomach cancer | 4,5 | [14] | РЛ | 12,4 | | |
| опухолях гепатобилиарной системы tumors in the hepatobiliary system | 4,4 | | LC | | | |
| раке поджелудочной железы pancreatic cancer | 3,8 | | раке почки kidney cancer | 8,4 | | |
| раке других органов пищеварения other digestive organs | 3,3 | | РМЖ | 6,0 | | |
| раке толстой кишки colon cancer | 1,2 | | BC | | | |
| раке ануса anal cancer | 1,0 | | колоректальном раке colorectal cancer | 2,1 | | |
| раке почки kidney cancer | 16,1 | | раке желудочно-кишечного тракта gastrointestinal cancers | 3,2 | | |
| РПЖ | 5,7 | | злокачественных опухолей женской репродуктивной системы malignant tumors of the female reproductive system | 1,9 | | |
| PC | | | меланоме melanoma | 2,5 | | |
| РМЖ | 3,7 | | | | | |
| BC | | | | | | |

Окончание табл. 1

End of table 1

| Показатель Parameter | Значение Value | Источник Reference | Показатель Parameter | Значение Value | Источник Reference |
|---|-------------------|-----------------------|--|-------------------|-----------------------|
| Частота развития метастазов в костях в срок 10 лет при: Frequency of bone metastases in 10 years in: | | | Частота метастазирования первичных опухолей в кости при: Frequency of primary tumor metastases in the bone: | | |
| РПЖ | 29,2 | [17] | РЛ | 44,4 | [15] |
| РС | | | ДС | | |
| РЛ | 12,9 | | РПЖ | 19,3 | |
| LC | | | РС | | |
| раке почки kidney cancer | 9,9 | | РМЖ | 12,3 | |
| РМЖ | 8,1 | | BC | 4,0 | |
| BC | | | раке почки kidney cancer | | |
| колоректальном раке colorectal cancer | 2,7 | | раке толстой кишки colon cancer | 2,2 | |
| раке желудочно-кишечного тракта gastrointestinal cancers | 3,6 | | | | |
| злокачественных опухолях женской репродуктивной системы malignant tumors of the female reproductive system | 2,4 | | | | |
| меланоме melanoma | 3,0 | | | | |
| Частота развития метастазов в костях при заболевании IV стадии в срок 5 лет при: Frequency of bone metastases in stage IV disease in 5 years in: | | | Частота выявления метастазов в костях на момент обращения к врачу при: Frequency of bone metastases detection at the time of doctor visit in: | | |
| РПЖ | 61,1 | [17] | мелкоклеточном РЛ small cell LC | 25,2 | [15] |
| РС | | | немелкоклеточном РЛ non-small cell LC | 18,0 | |
| РЛ | 50,6 | | аденокарциноме пищевода esophageal adenocarcinoma | 9,4 | |
| LC | | | | | |
| раке почки kidney cancer | 25,8 | | Участки костной ткани, которые чаще всего полностью поражаются метастазами при РМЖ: Areas of bone tissue which are most frequently affected by metastases in breast cancer: | | |
| РМЖ | 22,3 | | ребра ribs | 13,4 | |
| BC | | | грудные позвонки thoracic vertebrae | 12,4 | |
| колоректальном раке colorectal cancer | 5,8 | | таз pelvic | 12,2 | |
| раке желудочно-кишечного тракта gastrointestinal cancers | 6,8 | | поясничные позвонки lumbar vertebrae | 12,1 | |
| злокачественных опухолях женской репродуктивной системы malignant tumors of the female reproductive system | 6,2 | | грудина sternum | 10,5 | |
| меланоме melanoma | 9,0 | | | | |

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы;
РМЖ – рак молочной железы; РЛ – рак легкого.
Note. РС – prostate cancer; BC – breast cancer; LC – lung cancer.

и активация пути Wntless-INT (Wnt). Остеокласты, как и остеобласты, способствуют гомеостазу кости [8].

Цикл ремоделирования кости состоит из 5 последовательных фаз, в числе которых активация, резорбция, реверс, формирование и терминация (табл. 2). Первая фаза начинается с активации остеокластов. В ходе нее гемопоэтические стволовые клетки сначала дифференцируются в клетки-предостеокласты, которые сливаются с образованием многоядерных клеток. Следующая фаза – резорбции – характеризуется рас-

творением костных минералов и разрушением костного матрикса активированными остеокластами.

В реверсивную фазу удаляются остатки поврежденного костного матрикса и формируется новый остеоидный матрикс остеобластами, который будет затем минерализоваться. Во время резорбции происходит высвобождение факторов роста из костного матрикса. В фазу терминации они участвуют в увеличении популяции преостеобластов для замены поврежденных костных поверхностей [19].

Таблица 2. Фазы костного ремоделирования

Table 2. The phases of bone remodeling

| Фаза Phase | События Events |
|------------------------------|--|
| Этап I Stage I | |
| Активации Activation | <p>Происходит обнаружение инициирующего ремоделирования сигнала, который может принимать различные формы. Наблюдается воздействие гормонов (эстрогена или паратиреоидного гормона) на костные клетки в ответ на более системные изменения гомеостаза. Физические силы, вызывающие механическое напряжение и микроповреждения скелета, преобразуются в биологические сигналы, которые могут быть обнаружены остеоцитами</p> <p>Remodeling-inducing signal – which can have many forms – is identified. Action of hormones (estrogen or parathyroid hormone) on bone cells in response to systemic changes in homeostasis is observed. Physical forces causing mechanical tension and skeletal microdamage are transformed into biological signals which can be identified by osteocytes</p> |
| Этап II Stage II | |
| Резорбции Resorption | <p>Клетки выстилки кости втягиваются, коллагеназа расщепляет тонкий слой неминерализованного матрикса (эндостальной мембраны), далее предшественники остеокластов привлекаются из кровотока и активируются. Остеокласты дифференцируются: большие многоядерные остеокласты мигрируют и прикрепляются к поверхности кости, инициируя резорбцию для разрушения костного матрикса. На поверхности губчатой кости формируются полости. В процессе резорбции образуются «вырытые» области костного матрикса (лакуны Хаушипа). Оставшийся органический костный матрикс разрушается набором коллагенолитических ферментов, а остеокласты подвергаются апоптозу</p> <p>Bone lining cells retract, collagenase breaks down a thin layer of non-mineralized matrix (endosteal membrane), osteoclast precursors are recruited from the bloodstream and activated. Osteoclasts differentiate: large multinuclear osteoclasts migrate and attach to the bone surface initiating resorption for destruction of bone matrix. Cavities are formed on the surface of spongy bone. During resorption, “burrowed” areas of bone matrix (Howship’s lacunae) are formed. The remaining organic bone matrix is destroyed by a set of collagenolytic enzymes, and osteoclasts undergo apoptosis</p> |
| Этап III Stage III | |
| Обратная Reversal | <p>Остеокласты заменяются остеобластами, которые инициируют формирование кости</p> <p>Osteoclasts are then replaced by osteoblasts, which initiate bone formation</p> |
| Этап IV Stage IV | |
| Формирования Formation | <p>Остеобласты синтезируют остеоид, белковый матрикс, состоящий из коллагена 1-го типа, для заполнения пустот, оставленных остеокластами. По мере минерализации костного матрикса образуется новая кость. В дальнейшем остеобласты превращаются в покоящиеся выстилающие клетки, которые полностью покрывают вновь образованную поверхность кости. Некоторые остеобласты погружаются во вновь сформированный костный матрикс, становясь остеоцитами с разветвленной сетью каналов, что необходимо для контактов с клетками, выстилающими поверхность кости, остеобластами и другими остеоцитами</p> <p>Osteoblasts synthesize osteoid, a protein matrix composed primarily of type I collagen, to fill the cavities by osteoclasts. As the bone matrix mineralizes, new bone is formed. Subsequently, osteoblasts differentiate into quiescent bone-lining cells that fully cover the newly formed bone matrix, transforming into osteocytes. These osteocytes develop a branched canalicular network essential for maintaining contact with bone surface cells, osteoblasts, and other osteocytes</p> |
| Этап V Stage V | |
| Завершения Termination | <p>Происходит минерализация (кальцификация) кости. После минерализации зрелые остеобласты подвергаются апоптозу, возвращаясь к фенотипу костной ткани или внедряясь в минерализованный матрикс, и дифференцируются в остеоциты. Состояние покоящейся поверхности кости восстанавливается и поддерживается до начала следующей волны ремоделирования</p> <p>Bone mineralization (calcification). Following mineralization, mature osteoblasts undergo apoptosis, revert to a bone lining cell phenotype, or become embedded within the mineralized matrix, differentiating into osteocytes. The quiescent bone surface state is thereby restored and maintained until the initiation of the next remodeling cycle</p> |

На молекулярном уровне цикл костного ремоделирования регулируется сложной сигнальной сетью, включающей как локально секретируемые факторы, так и системные гормоны. Выделяют 2 типа ремоделирования кости — целевое (таргетное), наблюдаемое при микроповреждениях, и стохастическое (вероятностное), которое находится под влиянием гормонов [20].

Микроповреждения костной ткани инициируют цикл костного ремоделирования. Остеобласты, которые покрывают поверхность костной трабекулы, получают сигналы от остеоцитов и образуют зону костного ремоделирования, которая снабжается кровеносными сосудами. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин обеспечивают связь между сосудами и костной тканью, контролируя жизнедеятельность остеокластов и остеобластов. Цикл ремоделирования костей начинается с дифференциации предшественников остеокластов в зрелые остеокласты проостеокластогенными цитокинами RANKL и M-CSF [19].

Известно, что активация сигнала Wnt/ β -катенин в остеобластах происходит при уменьшении выработки склеростина остеоцитами. Этот сигнальный путь способствует остеобластогенезу, участвуя в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в преостеобласты, и в дальнейшем в их преобразовании в остеобласты [20].

Важные участники процесса костного ремоделирования — факторы роста, интерлейкин 1, M-CSF, который стимулирует образование преостеокластов, маркеры Runx2 (фактор транскрипции 2, связанный с карликовостью) и остерикс [19]. Для резорбции костной ткани необходимы M-CSF, рецептор-активатор NF- κ B (RANK) и катепсин K, который является одним из ферментов, разрушающих коллаген 1-го типа [21]. Экспериментальные данные показали, что RANKL стимулирует резорбцию кости у мышей без M-CSF [22]. Активность процессов резорбции кости оценивают по уровню тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5b (TRACP) в плазме крови [23]. Остеопротегерин (OPG), секретируемый остеобластами, является частью цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG. OPG, связываясь с RANKL, ингибирует процессы дифференцировки и активации остеокластов, защищая скелет от чрезмерной резорбции [24]. Таким образом осуществляется контроль баланса остеокластов и остеобластов цитокиновой системой при остеокластогенезе.

Процесс костного ремоделирования завершается минерализацией органического матрикс-остеоида, восстановлением разрушенного синцития новыми остеоцитами и выработкой склеростина [19]. В норме в ходе ремоделирования формируется новая костная ткань в том же объеме [20].

Механизм ремоделирования кости при наличии костных метастазов

На сегодняшний день до конца неизвестен механизм, посредством которого метастазы распростра-

няются в скелетную систему, а также то, каким образом метастатические раковые клетки взаимодействуют со специфическим микроокружением кости. Выделяют остеолитические и остеобластические поражения костной ткани. Первые характеризуются снижением плотности костной ткани, вторые — ее повышением [25].

Активация опухолевых факторов роста сопровождается выработкой белка, связанного с паратиреоидным гормоном (PTHrP) и интерлейкином 6, стимулирующей процессов созревания и активности остеокластов, что приводит к усиленной резорбции костной ткани [26]. Особенностью резорбции костного матрикса является высвобождение IGF-1, TGF- β , факторов роста тромбоцитов (PDGF), BMP и FGF, которые стимулируют рост опухоли. Опухолевые факторы роста также активируют остеобласты и индуцируют высвобождение эндотелина-1 (ET-1) и ингибирование антагониста сигнального пути Wnt dickkopf-1 (DKK-1), что приводит к усилению активности остеобластов и патологическому костеобразованию [27]. Повреждение тканей запускает процесс иммунного ответа, в котором участвуют нейтрофилы, тучные клетки, моноциты и макрофаги, адаптивные иммунные клетки (Т- и В-клетки), необходимые для поддержания и ускорения формирования кости.

Основным проявлением костных метастазов служит рентгенологически идентифицируемый процесс разрушения костной ткани, известный как остеолитические поражения. Эти поражения возникают в результате повышенной активности остеокластов, при которых кость становится очень хрупкой, из-за чего повышается риск патологических переломов.

Однако при РМЖ метастазы в 20 % случаев приводят к образованию новой костной ткани — развитию склеротических или плотных участков в кости. Метастазы при РПЖ обычно вызывают остеобластические поражения с избыточным образованием новой костной ткани с измененной структурой, при которых может усиливаться резорбция кости [28].

Для множественной миеломы характерны остеолитические поражения. Патологические особенности метастазов при данной патологии подчеркивают критический дисбаланс между резорбцией и формированием кости, а также агрессивный характер поражения кости [29].

Несмотря на наличие остеолитических поражений при РМЖ и раке легкого, для этих патологий характерны специфические гормональные механизмы, что влияет на потенциал остеогенных поражений. При РМЖ сигнальные пути рецепторов эстрогена существенно влияют на микроокружение кости и способствуют метастатической колонизации и прогрессированию заболевания. Сверхэкспрессия гена *Notch3* связана с костным метастазированием при немелкоклеточном раке легкого и влияет на экспрессию и активность *ZEB-1*, облегчая эпителиально-мезенхимальный переход и инвазию [30]. Способность к метастазирова-

нию при РПЖ зависит от соотношения андрогенов и эстрогенов.

Циркулирующие опухолевые клетки были идентифицированы как предикторы метастазирования в кости. Небольшая доля этих клеток, попавших в кровотоки, может вызвать метастазирование (<0,1 % случаев) [31]. Опухолевые клетки покидают первичную опухоль и претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход, что делает их более подвижными, инвазивными и способными проникать в базальную мембрану и окружающие ткани. После этого они могут попасть в кровоток и распространиться по организму. Опухолевые клетки покидают кровеносную систему путем экстравазации и вступают во взаимодействие с остеокластами и остеобластами. Это приводит к увеличению факторов опухолевого происхождения в микроокружении кости, что способствует образованию новых клеток кости и активации остеокластов. В результате активируется передача сигналов RANKL-RANK, осуществляются распространение, рост и пролиферация опухолевых клеток [32].

Выделяют ряд факторов, обуславливающих локализацию опухолевых клеток в кости. К ним относится степень васкуляризации. Костный мозг сильно васкуляризован и приспособлен к колонизации циркулирующих опухолевых клеток. Физическая жесткость внеклеточного матрикса опухоли повышает экспрессию транскрипционного фактора *GLI2*, который, в свою очередь, усиливает экспрессию *RHNP* посредством передачи сигналов интегрин β -3 и *TGF- β* в клетках РМЖ, тем самым способствуя пролиферации опухолевых клеток. Еще одним фактором является физическая сила. Пролиферирующие опухолевые клетки оказывают давление на микроокружение кости. Остеоциты, встроенные в костный матрикс, ощущают это давление и повышают регуляцию хемокинового лиганда 5 (*CCL5*) и матриксных металлопротеиназ, способствуя росту костных метастазов РПЖ. Согласно результатам исследований, низкая минеральная плотность костной ткани у пациентов с РМЖ увеличивает риск метастазирования в кости [33]. Кость является резервуаром кальция и иммобилизованных факторов роста, которые высвобождаются остеокластами во время резорбции кости. *TGF- β* , *IGF*, *FGF*, *BMP*, *VEGF*, *ET-1* и *PDGF* входят в число высвобождаемых факторов роста, которые помогают метастатическим опухолевым клеткам в их выживании и росте. Повышенное высвобождение факторов роста при остеокластической активности приводит к увеличению частоты метастазирования. Экспрессия адгезивных молекул и рецепторных лигандов на поверхности опухолевых клеток позволяет увеличить частоту развития костных метастазов и хоминга. Так, *VCAM-1* (молекула адгезии сосудистых клеток 1) на опухолевых клетках, взаимодействуя с рецептором предшественника остеокластов интегрин $\alpha 4 \beta 1$, способствует остеокластогенезу [34].

Эпигенетическая регуляция ремоделирования кости и метастазирования в кости

Эпигенетическая регуляция представляет собой изменение экспрессии генов и клеточных процессов без изменений в последовательности ДНК. В регуляции костного ремоделирования большую роль играет ряд эпигенетических факторов: метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие РНК. Любые патологические изменения, произошедшие под воздействием эпигенетических факторов во время костного ремоделирования, приводят к нарушению гомеостаза в кости, регуляции формирования и резорбции костной ткани, а также ее минерализации [35].

ДНК-метилирование в опухолевых клетках. Метилирование ДНК представляет собой модификацию молекулы ДНК путем переноса метильной группы от S-аденозилметионина в 5-е положение пиримидинового кольца цитозина. ДНК-метилтрансферазы *DNMT1*, *DNMT3A* и *DNMT3B* влияют на метилирование ДНК. *DNMT1* тесно связан с поддержанием метилирования ДНК, в то время как *DNMT3A* и *DNMT3B* способны повышать скорость метилирования ДНК [36]. Подавление процесса транскрипции является результатом метилирования промоторных регионов генов как следствие нарушений при связывании транскрипционных факторов или к их колонизации на CpG-сайтах с последующей конденсацией хроматина и снижением экспрессии гена в определенном локусе генома. Метилирование ДНК ответственно за процесс компактизации хромосом, которая учитывает конфигурацию нуклеосом и их расположение [35].

Изменение профиля метилирования характерно для любого патологического процесса. Канцерогенез может быть вызван мутацией, эпигенетической репрессией или гиперэкспрессией ДНК-метилтрансфераз и белков семейства TET, приводящих к гипо- и гиперметилированию ДНК.

М. Yang и соавт. показали, что метилирование ДНК влияет на экспрессию гена *ALDH2*, которая опосредована ДНК-метилтрансферазой 3A (*DNMT3A*) и метилированным CpG-связывающим белком 4 (*MBD4*), и что экспрессия этих регуляторов значительно увеличивает вероятность развития костных метастазов у пациентов с раком легкого [37]. К. Nishikawa и соавт. изучили механизмы остеокластогенеза, регулируемого *DNMT3A*, и обнаружили, что экспрессия *RANKL* индуцирует метаболический сдвиг за счет увеличения продукции S-аденозилметионина (*SAM*) [38]. *DNMT3A* может регулировать эпигенетическое ингибирование антиостеокластогенных генов путем *SAM*-опосредованного метилирования ДНК. Согласно результатам исследования М. Yang и соавт., экспрессия *ALDH2* может быть индуцирована путем ингибирования экспрессии *DNMT3A* [37]. Это значительно снижает вероятность костного метастазирования у пациентов с раком легкого.

Показана большая роль митохондриальной ДНК (мтДНК) в онкогенезе и метастатической прогрессии [39]. Выявлена прямая связь между гиперметилованием мтДНК и ростом опухоли с метастазами в костях у пациентов со светлоклеточной почечно-клеточной карциномой. Z. Liu и соавт. установили, что клетки светлоклеточной карциномы на стадии метастазирования в кости способны секретировать значительно больше индуцированного стрессом фосфопротеина 1 (STIP1), чем первичные клетки опухоли [40]. В процессе резорбции костной ткани STIP1 участвует в пролиферации и миграции/инвазии опухолевых клеток светлоклеточной почечно-клеточной карциномы через аутокринные рецепторы и способствует дифференцировке остеокластов, параллельно повышая регуляцию катепсина К для деградации коллагена и других матриксных белков [41].

J. Wang и соавт. провели протеомный анализ костных метастатических клеток светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, сравнили их с первичными клетками опухоли и определили, что окислительное фосфорилирование и митохондриальная дисфункция очень важны для дифференциально экспрессируемых внутриклеточных белков [42]. Помимо окислительного фосфорилирования, митохондрии являются основным генератором активных форм кислорода (АФК) при индуцировании окислительного стресса, способствующего метастазированию [43].

Известно, что гиперметилование мтДНК в клетках светлоклеточной почечно-клеточной карциномы изменяет окислительное фосфорилирование и активирует митохондриальный окислительный стресс [44]. АФК, метаболиты цикла трикарбоновых кислот, гомеостаз кальция и активация АМФ-активируемой (АМФ — аденозинмонофосфат) протеинкиназы представляют собой механизмы передачи сигнала ядру митохондриями, которые важны для контроля процесса метастазирования. По данным Z. Liu и соавт., гомология STIP1 STUB1 (индуцированный стрессом и U-бокс, содержащий белок 1) необходима для защитной деградации АФК-стресс-пероксисом [40]. J. Wang и соавт. считают, что передача сигналов АФК при поддержании нарушенного баланса внутриклеточного уровня АФК имеет решающее значение для детоксикации клеток светлоклеточной карциномы от АФК и способствует метастазированию в кости [42].

Экзогенный SPARC способствует метастазированию в кости [45], косвенно стимулируя подвижность и хемотаксис к витронектину, который является одним из основных белковых компонентов плазмы крови [46]. Однако SPARC, продуцируемый аденовирусом, подавляет *in vivo* метастазирование клеток MDA-MB231 в легкие и кости, уменьшая агрегацию опухолевых клеток с тромбоцитами. На клетках модели ксенотрансплантата мыши установлено, что при воздействии dAza (5-аза-2'-дезоксцитидин) происходит снижение экспрессии не только SPARC,

но и ET-1. Экзогенная miR29a снижала экспрессию SPARC, а трансактивация ET-1 зависела от 3'-UTR. Уровень ET-1 был снижен при активности PPAR γ (пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор γ) и miR98, присутствующей в метастатических клетках. Эти особенности SPARC могут иметь функциональное и терапевтическое значение [47]. Интересно, что блокировка ДНК-метилтрансферазы влияет на активность микроРНК [48], а микроРНК играют большую роль в дерегулированных механизмах гиперметилования ДНК [47].

Несмотря на то что во многих опухолях SPARC метилируется в островке CpG, охватывающем экзон 1 [45], точный механизм его регуляции путем метилирования при метастазировании в кости изучен недостаточно.

Модификация гистонов. С-концевой домен и N-концевой хвост гистоновых белков подвержены различным посттрансляционным модификациям. Например, ацетилирование лизина регулирует экспрессию генов, необходимых в канцерогенезе и метастазировании [49]. Факторы транскрипции, рецепторы гормонов, шапероны и белки цитоскелета входят в группу негистоновых белков и обратимо ацетируются с последующим изменением функции, стабильности, локализации и белок-белковых взаимодействий [50]. Из всех посттрансляционных модификаций хорошо изучены процессы ацетилирования и метилирования остатков лизина гистонов H3 и H4. Ацетилирование представляет собой механизм, который основан на модели нейтрализации заряда: положительный заряд остатков лизина на H3/H4 способствует плотной упаковке отрицательно заряженной ДНК с гистонами. Добавление ацетильной группы может привести к потере плотной конфигурации хроматина, но в то же время открывает доступ транскрипционным факторам для инициации процесса транскрипции. Ацетилтрансферазы (HAT) и деацетилазы (HDAC) гистонов ответственны за катализ добавления и удаления ацетильных групп.

Семейство белков бромодомена и экстраконцевого домена (BET) влияют на экспрессию онкогенов путем привлечения факторов транскрипции и коактиваторов к ацетилированным лизинам гистонов. Данный эффект был показан в исследовании *in vitro*, в котором клетки пациента с остеосаркомой обработали JQ1 — член семейства белков BET. Это привело к снижению экспрессии онкогенов MYC, CDK4, CDK6 и RUNX2 за счет истощения BRD4 в промоторном сайте, что, в свою очередь, способствовало снижению пролиферации опухолевых клеток остеосаркомы [51]. JQ1 также сдерживает остеокласты, предотвращая BRD4-зависимую индукцию сигнального пути RANKL, что делает его хорошим помощником в борьбе с костными метастазами и разрушением костей. При РМЖ с метастатическим поражением костей JQ1 и природный флавоноид икаритин подавляют рост опухолевых клеток и блокируют резорбцию костной

ткани, ингибируя дифференцировку остеокластов, что создает основу для исследования их потенциального синергизма в терапии костных метастазов [52].

Ацетилирование гистонов по ϵ -аминогруппе остатков лизина регулируется балансом активности гистон-ацетилтрансферазы и гистондеацетилазы. Известно, что нарушение этого баланса приводит к онкогенезу и метастазированию за счет снижения экспрессии опухолевых супрессоров и увеличения экспрессии онкогенов и прометастатических генов [53]. Согласно данным литературы, тирозинкиназа *c-Src* может быть биомаркером для прогнозирования чувствительности костного метастатического РМЖ к ингибиторам гистондеацетилазы. Доказана роль *c-Src* в онкогенезе и остеокластической активности, связанной с метастазами в костях. В мышинной модели РМЖ ингибирование *c-Src* снижало частоту развития костных метастазов, при этом увеличивалась выживаемость. Считается, что ингибитор гистондеацетилазы трихостатин А снижает активность сигнального пути *c-Src/Ets1* и блокирует связывание *Ets1* с промотором *CXCR4*. Гистондеацетилазы регулируют активность *c-Src*, а трихостатин А ингибирует промоторы *c-Src* [54].

Эффект метилирования гистонов зависит от целевых остатков [53]. Метилирование лизина 4/36/79 гистона H3 (H3K4/36/79) способствует активации процесса транскрипции, тогда как метилирование H3K9/27 и H4K20 обычно считается репрессивной эпигенетической меткой. SET7/9 катализирует H3K4me, который активирует экспрессию генов воспалительного ответа, а удаление метильных групп из этих меток с помощью гистондеметилаз, наоборот, приводит к остановке процесса транскрипции [55].

Согласно результатам последних исследований, установлено, что усилитель гомолога *zeste 2* (EZH2) — каталитическая субъединица поликомб-репрессивного комплекса 2 (PRC2) — необходим для прогрессирования костного метастатического РМЖ. EZH2 катализирует метилирование гистона H3K27 (H3K27me3), который уплотняет хроматин, вызывая репрессию транскрипции генов. Этот механизм запускает эпигенетическое перепрограммирование костно-диссеминированных клеток РМЖ и РПЖ, увеличивая стволовость и усиливая метастатическое распространение в другие ткани. Такие клетки могут стимулировать появление метастазов в разных органах. Подавление активности EZH2 снижает стволовость и пластичность костно-диссеминированных опухолевых клеток, что значительно ограничивает образование вторичных метастазов [56].

Гистондеацетилазы обладают значительным потенциалом в качестве терапевтических мишеней, и их ингибиторы уже получили одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения гематологических злокачественных

новообразований, а также проходят клинические испытания для определения их эффективности при различных солидных опухолях, в том числе III–IV стадий. Несмотря на то что ингибиторы гистондеацетилазы не предназначены для лечения метастазов в костях и легких, они влияют на сигнальные пути, которые играют большую роль в распространении опухолевых клеток [50].

Некодирующие РНК. Выделяют несколько типов некодирующих РНК (нкРНК): микроРНК, малые интерференционные РНК (миРНК), рiРНК (обнаружены в комплексах с белками семейства Piwi), длинные некодирующие РНК (днРНК), малые ядерные РНК (мяРНК) и циркулирующие РНК [57]. Длинные некодирующие РНК считаются главными регуляторами транскрипции. Находясь в ядре после транскрипции, они могут закрепляться на хроматине в месте транскрипции или накапливаться в отдаленном месте. Эти РНК играют роль первичных регуляторов образования костных метастазов и индукторов колонизации отдаленных органов метастатическими клетками. Длинные некодирующие РНК способствуют инвазии и метастазированию, воздействуя на различные процессы, индуцируя эпителиально-мезенхимальный переход, который проявляется в фенотипическом преобразовании эпителиальных клеток в мезенхимоподобные клетки с высокой подвижностью и способностью проникать в окружающие ткани. Этот переход воздействует на молекулы клеточной адгезии и матрикса металлопептидазы, а также на регуляцию микроРНК и модуляцию клеточного цикла и путей апоптоза [58].

Обнаружено, что склеростин (*Sost*) — эндогенный ингибитор канонического сигнального пути Wnt/ β -катенин — дерегулируется в остеобластах, в модели взаимодействия остеобластов и РПЖ *in vitro*, и действует как основной регулятор экспрессии генов в высокоинвазивных клетках этой опухоли. *Sost* регулирует работу *MALAT1* (транскрипт 1, связанный с метастазированием аденокарциномы легкого), а снижение экспрессии данного ингибитора в микроокружении опухоли при РПЖ может способствовать метастазированию в кости за счет активации *MALAT1* [57].

Примечательно, что N⁶-метиладенозин (N⁶-methyladenosine, m⁶A) участвует в посттранскрипционных модификациях матричной РНК (мРНК) и нкРНК (миРНК, днРНК, циркулирующие РНК), связанных с онкогенезом и развитием метастазов. Модификации m⁶A могут действовать как структурный переключатель в модуляции судьбы РНК на различных уровнях, изменяя конформацию днРНК. Согласно данным S. Wen и соавт., уровни NEAT1 (днРНК, обогащенный ядерным веществом транскрипт 1) и m⁶A положительно коррелируют с метастазированием в кости при РПЖ. Сообщалось, что NEAT1/m⁶A облегчает онкогенную функцию комплекса CYCLINL1/CDK19 в метастатическом костном ксенотрансплантате (PDX)

пациентов и играет большую роль в прогрессировании РПЖ [59]. Нокдаун *PCAT6* (транскрипт 6, связанный с раком простаты) *in vitro* ингибирует миграцию, инвазию и пролиферацию клеток этой опухоли, а также противодействует росту опухоли и развитию метастазов в кости *in vivo* [60].

При попадании в микроокружение кости различные микроРНК и мяРНК, находясь под воздействием метастатических раковых клеток, играют непосредственную роль в поддержании петли положительной обратной связи между опухолевыми клетками, остеокластами и остеобластами, известной как порочный цикл [61]. Этот процесс происходит при наличии метастазов и отрицательно сказывается на гомеостазе, вызывая дисбаланс в соотношении клеток костного микроокружения. Когда метастатические клетки проникают в кости через кровоток, они могут колонизироваться и размножаться в новой среде. В этом контексте микроРНК, поступающие из первичного опухолевого очага, способны непосредственно влиять на активность остеокластов (miR-214, -19a, -26a-5p, -27a-3p, -30e-5p, -92a-1-5p и др.) и остеобластов (miR-92a-1-5p, SNORD166 и др.) [8]. Кроме того, микроРНК, вырабатываемые остеокластами и остеобластами, могут вызывать рост метастатических клеток в костном мозге [62].

В клетках РМЖ miR-21 экспрессируется через сигнальный путь LPA1/Pi3K/ZEB1 под воздействием лизофосфатидной кислоты (LPA1). Эта микроРНК способствует колонизации метастатических клеток в костной ткани и образованию макрометастазов. Ингибирование ее экспрессии снижает миграционную способность клеток РМЖ в условиях *in vitro* и ограничивает образование метастазов в костях в условиях *in vivo*. Ключевыми регуляторами miR-21 являются *LPA1* и *ZEB1*, при подавлении которых наблюдаются вышеописанные эффекты. Таким образом, воздействие на несколько мишеней в сигнальном пути LPA1/Pi3K/ZEB1 может предотвратить миграцию метастатических клеток в кости [63].

Повышенный уровень miR-214-3p в остеокластах также связан с метастазированием в кости при РМЖ [64]. Эта микроРНК нацелена на ингибитор дифференцировки остеокластов Traf3, что способствует опосредованной остеокластами резорбции кости. Выявлено, что ингибирование miR-214-3 оказывает терапевтический эффект на животных моделях за счет уменьшения степени остеолитических метастазов. Экзосомальная miR-214-3p, происходящая из остеокластов, может передаваться в остеобласты, подавляя процесс образования кости [65].

Уровень экспрессии miR-218-5p у пациентов с костными метастазами выше, чем у пациентов с первичным РМЖ, что позволяет предположить его участие в прогрессировании костных метастазов [66]. Низкий уровень экспрессии miR-218-5p, возможно,

способствует подавлению генов, связанных с костным метастазированием и активацией остеокластов. Считается, что miR-218-5p влияет на свойства остеомимикрии метастатических клеток, вызывая их адаптацию в костной ткани. Кроме того, подавление экспрессии гена коллагена 1-го типа $\alpha 1$ цепи (*COL1A1*) в преостеобластических клетках MC3T3 приводит к снижению отложения коллагена 1-го типа зрелыми остеобластами в условиях *in vitro*, а экзосомальная miR-218-5p, вырабатываемая клетками MDA-MB-231, напрямую воздействует на этот процесс [67].

Секретируемая опухолевыми клетками miR-940 индуцирует остеобластные метастазы в кости. Экзосомальная miR-940 способствует остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток человека, из которых происходит линия остеобластов. Обычно miR-940 вызывает остеолитические поражения у животных, однако при экспериментальной сверхэкспрессии miR-940 в клеточной линии РМЖ MDA-MB-231 данные клетки способны индуцировать остеобластические поражения *in vivo*. Это демонстрирует, как одна микроРНК, вырабатываемая опухолевыми клетками и секретируемая в экзосомах, может влиять на активность и созревание нормальных клеток-реципиентов в костном микроокружении [68].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Для лечения метастатического поражения костей у пациентов с солидными опухолями, а также для профилактики потери костной массы и/или переломов вследствие хрупкости костей, связанных с противоопухолевой терапией, применяют антирезорбтивный препарат деносуаб. Это синтетическое моноклональное антитело, ингибирующее дифференцировку, выживание и активность остеокластов путем конкурентного связывания RANKL, что блокирует связывание RANK с RANKL. Деносуаб считается высокоэффективным ингибитором резорбции костной ткани остеокластами. Результаты исследований *in vitro* показали, что этот препарат подобно OPG обладает высоким сродством к растворимому и связанному с мембраной RANKL [69]. Ингибируя функцию зрелых остеокластов, он также подавляет созревание их клеток-предшественников, уменьшает резорбцию и способствует восстановлению костной ткани, приостанавливая, таким образом, патологические процессы, связанные с костной тканью [70]. Деносуаб обладает хорошими фармакокинетическими свойствами, и, хотя имеет индивидуальные метаболические особенности, его молекулярная масса и структурные свойства обеспечивают быструю абсорбцию и нелинейный метаболический профиль, который может поддерживаться *in vivo* [71].

Дифференциация и созревание остеобластов регулируются двумя системами – RANK/RANKL и системой рецептора M-CSF/c-FMS (macrophage colony-

stimulating factor/colony-stimulating factor-1 receptor). Последняя отвечает за регуляцию дифференцировки ранних гемопоэтических стволовых клеток в клетки — предшественники остеокластов и выживание клеток — предшественников остеокластов, тогда как система RANK/RANKL является важным триггером дифференцировки предшественников остеокластов в функциональные остеокласты. RANKL — это гомологичный тримерный трансмембранный белок, который имеет 2 рецептора: мембраносвязывающий рецептор RANK и растворимый рецептор-приманку OPG. В костях RANKL экспрессируется в костном матриксе, клетках — предшественниках остеобластов и остеобластах, а RANK — на поверхности мембраны остеокластов и предшественников остеокластов в качестве рецептора, связывающегося с мембраной [72].

Связывание RANKL с RANK приводит к активации белка TRAF6, который активирует сигнальные пути NF-κB, MAPK и Fos/AP-1, что способствует активации NFATc1 — ключевого фактора транскрипции генов, ассоциированных с остеокластами, необходимых для их формирования. OPG конкурентно связывается с RANKL и, таким образом, ингибирует активацию остеокластов. Деносумаб, имеющий такую же молекулярную массу, что и OPG, также связывается с RANKL и подавляет активацию и созревание остеокластов [72].

Благодаря приемлемым профилю безопасности и переносимости, еще один антирезорбтивный препарат, бензодиазепин III поколения — золедронат (золедроновая кислота, 1-гидрокси-2-[(1H-имидазол-1-ил)этилиден]-1-бисфосфонат) — одобрен для профилактики и лечения событий, связанных со скелетом, у пациентов с метастатическим поражением костей, особенно с метастазами в костях при прогрессирующем почечно-клеточном раке, РПЖ и РМЖ [73]. Бисфосфонаты ингибируют остеокластическую резорбцию кости, прикрепляясь к участкам связывания гидроксиапатита на костных поверхностях. Включенный бисфосфонат ухудшает способность остеокластов прикрепляться к костной поверхности, а также подавляет стимуляцию костной резорбции [74].

Опухолевым клеткам обычно требуется пренилирование внутриклеточных белков для поддержания своих функций, подобно тому, как нормальным остеокластам необходимы пренилированные малые ГТФазы. Азотсодержащие бисфосфонаты не только эффективно подавляют активность остеокластов и вызванную опухолью резорбцию кости, снижая заболеваемость у онкологических больных с метастатическим поражением костей, но и вызывают апоптоз опухолевых клеток и другие противоопухолевые эффекты, такие как ингибирование инвазии и адгезии клеток опухоли [75]. Золедронат может вызывать апоптоз клеток как косвенно, через ингибирование пренилирования белков, так и напрямую, через блокаду митохондриальной транслоказы АДФ/АТФ с помощью Arpp1 [75].

Распространенные побочные эффекты золедроната — системные воспалительные симптомы и почечная токсичность. К серьезным нежелательным явлениям при использовании этого препарата относятся гипокальциемия, атипичные переломы бедренной кости и остеонекроз челюсти.

Однако у лиц с высокой вероятностью переломов риск отказа от лечения антирезорбтивными препаратами часто значительно превышает риск развития этих редких побочных эффектов.

В настоящее время разрабатываются новые эффективные методы противоопухолевой терапии, которые можно внедрить в клиническую практику. R. Liu и соавт. продемонстрировали, что EZH2 играет значимую роль в поражении костей, вызванных миеломными клетками [76]. EZH2 — каталитическая субъединица PRC2 — имеет большое значение в эпигенетической регуляции, что приводит к репрессии транскрипции целевых генов. Так, EZH2 образует комплекс с транскрипционным фактором AP2α, подавляющий транскрипцию. Этот комплекс способствует триметилрованию лизина 27-го гистона H3 (H3K27me3) в промоторной области гена-супрессора опухолей *EMPI*, подавляя транскрипцию. Подавление *EMPI* вызывает усиление пролиферации миеломных клеток и сопутствующей секреции остеолитических цитокинов, которые способствуют разрушению костей. Воздействие на EZH2 представляет собой потенциальную терапевтическую стратегию для профилактики и лечения миеломной болезни костей [76]. Отметим, что в настоящее время для пациентов с данной патологией доступно немного таргетных препаратов. Чаще всего для лечения опухоли индуцированного поражения костей в клинической практике используются бисфосфонаты, но они демонстрируют частичную эффективность и связаны с развитием побочных эффектов. Нарушение регуляции EZH2 происходит и при других видах рака, включая лимфомы, РПЖ и РМЖ. Подтверждено, что воздействие на EZH2 является эффективной стратегией терапии рака. FDA одобрены таземетостат (tazverik) и валеметостат (ezharmia), многие ингибиторы EZH2 в настоящее время проходят клинические испытания [77].

Деацетилирование гистонов является основным регулятором аномальной экспрессии генов в опухолевых клетках, поэтому ингибиторы HDAC активно изучаются, благодаря их способности перепрограммировать опухолевые клетки. HDAC — ферменты, катализирующие удаление ацетильной группы εN-ацетиллизина гистонов. Они модифицируют гистоны и изменяют конформацию хроматина, благодаря чему играют большую роль в регуляции экспрессии генов. Таким образом, HDAC является важной эпигенетической мишенью при терапии рака, а ингибиторы HDAC служат успешными цитотоксическими агентами [78]. Некоторые ингибиторы HDAC одобрены FDA для ле-

чения гематологических злокачественных новообразований. Эффективность многих ингибиторов HDAC при использовании различных комбинированных методов лечения солидных опухолей, включая метастатический РМЖ, в настоящее время изучается.

Результаты исследования М.Е. Clements и соавт. продемонстрировали, что некоторые ингибиторы HDAC усиливают остеолитиз и рост метастазов в костях, но их можно смягчить с помощью терапии бисфосфонатами. Например, лечение энтиностадом или панобиностадом, но не вальпроевой кислотой, увеличило опухолевую нагрузку и заболеваемость в экспериментальной модели метастазов РМЖ в костях. *In vitro* множественные ингибиторы HDAC стимулировали экспрессию проостеолитических генов в опухолевых клетках молочной железы, на основании чего авторы предположили, что это может быть механизмом, посредством которого ингибиторы HDAC стимулируют рост опухоли [79].

Перспективным направлением в лечении опухолей костей с высокими специфичностью и эффективностью является разработка малых молекул и белков с таргетными молекулами для лечения опухолей костей.

Наличие в костях таких ключевых неколлагеновых белков, как остеопонтин и костный сиалопротеин, которые обладают высоким сродством к гидроксиапатиту и участвуют в закреплении клеток и регуляции минерализации костной ткани, способствовало рассмотрению использования олигопептидов для таргетного воздействия на костную ткань. Повторяющиеся последовательности L-Asp и L-Glu в структурах этих белков обуславливают их сильное сродство к костной ткани. Пептиды Asp и Glu преимущественно связываются с поверхностью костной ткани и остеолитическими костными нишами, что обусловлено высоким уровнем кристалличности костной ткани в этих местах [80].

Большая площадь вновь резорбированных поверхностей обнаруживается как в остеолитических, так и в остеобластических метастазах. Исследователи использовали олигопептиды, содержащие 4–10 повторяющихся остатков Glu или Asp, при этом наилучшая аффинность связывания с гидроксиапатитом наблюдалась при использовании 6 или 8 дубликатов, а в качестве мощного компонента, воздействующего на костную ткань, для доставки малых молекул, белков, микроРНК и наночастиц в костную нишу – поликислотные аминокислоты [81].

В последнее десятилетие для доставки лекарств все чаще стали применяться наноносители, поскольку это способствует преодолению ограничений, присущих традиционным лекарственным формам. Нанопрепараты, воздействующие на кости, которые используют алендронат и памидронат, не обладают селективностью (действуют как на здоровую кость, так и на остеолитические поражения) из-за высокого сродства бисфосфонатов ко всем костным тканям. Многообещающей

альтернативой является дендример с карбоксильным концом, который доставляет терапевтические наночастицы в основном к остеолитическим поражениям. Его высокая плотность обеспечивает большую способность к связыванию с костью, позволяя наночастицам платины накапливаться преимущественно на остеолитических участках, а не в здоровой кости. Фототермическая терапия с использованием этого дендримера эффективно подавляет опухоли костей и остеолитизис с минимальной цитотоксичностью и гематологической токсичностью. Такой подход предполагает целенаправленную и эффективную стратегию лечения злокачественных опухолей костей [82].

Для лечения пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ и симптоматическими метастазами (вторичные очаги злокачественной опухоли) в костях без других висцеральных метастазов предложено использовать радий-223 (дихлорид радия-223). Это первый в своем роде одобренный FDA терапевтический радиофармацевтический препарат, кальций-миметический агент, воздействующий на поражения костей, который разрывает порочный круг между опухолевыми клетками и микроокружением кости, улучшает показатели общей выживаемости, задерживает развитие скелетных осложнений и способствует повышению качества жизни. Радий-223 испускает α -частицы, что обуславливает его безопасность как для пациентов, так и для лиц, находящихся с ними в тесном контакте. При использовании этого препарата снижается патологический костный метаболизм и происходит облучение опухоли. Радий-223 быстро поглощается костной тканью и костными метастазами после внутривенного введения. Кроме того, способность этого препарата вызывать повреждение ДНК в опухолевых клетках дает веские основания для его потенциально синергизма с ингибиторами PARP и иммунотерапевтическими препаратами [83, 84].

Для предотвращения метастазирования в кости при кастрационно-резистентном РПЖ предложено использовать абитузумаб (abiruzumab) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к иммуноглобулину G2, нацеленное на интегрин α -V (ITGAV), являющийся субъединицей белка интегрина, трансмембранного рецептора, который, функционируя механически, облегчает адгезию клеточного цитоскелета к внеклеточному матриксу, а биохимически определяет наличие адгезии. Интегрины, содержащие α -V-субъединицу, способствуют возникновению злокачественных опухолей, таких как меланома, рак почек, колоректальный рак и РПЖ. Связывание абитузумаба с целевыми α -V-субъединицами предотвращает активацию множества сигнальных путей, способствующих росту клеток, клеточной подвижности, и снижает выживаемость опухолевых клеток, вызывает блокировку клеточного цикла, а также уменьшает рост опухоли и метастазирование. Эффективность этого препарата при колоректальном

раке и РПЖ исследовалась в клинических испытаниях [85], но он не одобрен ни в одной стране мира. В клиническом исследовании II фазы, посвященном лечению метастатического кастрационно-резистентного РПЖ, абитузумаб применялся в комбинации с антагонистом/агонистом лютеинизирующего гормона. Выявлено, что изучаемый препарат ингибирует миграцию и инвазию клеток РПЖ и снижает фосфорилирование FAK, Akt и ERK. Однако для оценки эффективности абитузумаба при РПЖ необходимы дальнейшие исследования [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре рассмотрена многофакторная природа костного метастазирования. Выявлено, что одну из ключевых ролей при развитии солидных опухолей играет эпигенетическая регуляция. Углубленное исследование сложных механизмов инвазии опухолевых клеток в костную ткань и последующих метаболических перестроек в костном микроокружении является фундаментальной основой для поиска новых прогностических биомаркеров и разработки эффективных таргетных терапевтических стратегий.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- Zhang X., Miao J., Song Y. et al. Review on effects and mechanisms of plant-derived natural products against breast cancer bone metastasis. *Heliyon* 2024;10(18):e37894. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37894
- Yue Z., Niu X., Yuan Z. et al. RSP02 and RANKL signal through LGR4 to regulate osteoclastic premetastatic niche formation and bone metastasis. *J Clin Invest* 2022;132(2):e144579. DOI: 10.1172/JCI144579
- Springfeld C., Ferrone C.R., Katz M.H.G. et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20(5):318–37. DOI: 10.1038/s41571-023-00746-1
- Zöllner S.K., Amatruda J.F., Bauer S. et al. Ewing sarcoma – diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *J Clin Med* 2021;10(8):1685. DOI: 10.3390/jcm10081685
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889;133(3421):571–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)49915-0
- Taipaleenmäki H. Secreted microRNAs in bone metastasis. *J Bone Miner Metab* 2023;41(3):358–64. DOI: 10.1007/s00774-023-01424-z
- Coleman R.E., Croucher P.I., Padhani A.R. et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primer* 2020;6(1):83. DOI: 10.1038/s41572-020-00216-3
- Puppo M., Jaafar M., Diaz J.-J. et al. MiRNAs and snoRNAs in bone metastasis: functional roles and clinical potential. *Cancers* 2022;15(1):242–242. DOI: 10.3390/cancers15010242
- Sharma G., Sultana A., Abdullah K.M. et al. Epigenetic regulation of bone remodeling and bone metastasis. *Semin Cell Dev Biol* 2024;154:275–85. DOI: 10.1016/j.semcdb.2022.11.002
- Shibata H., Kato S., Sekine I. et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. *ESMO Open* 2016;1(2):e000037. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000037
- Nishimura K. Management of bone metastasis in prostate cancer. *J Bone Miner Metab* 2023;41(3):317–26. DOI: 10.1007/s00774-023-01435-w
- Tang J., Gu Z., Yang Z. et al. Bibliometric analysis of bone metastases from lung cancer research from 2004 to 2023. *Front Oncol* 2024;14:1439209. DOI: 10.3389/fonc.2024.1439209
- Long N., Woodlock D., D’Agostino R. et al. Incidence and prevalence of bone metastases in different solid tumors determined by natural language processing of CT reports. *Cancers* 2025;17(2):218. DOI: 10.3390/cancers17020218
- Huang J.F., Shen J., Li X. et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med* 2020;8(7):482. DOI: 10.21037/atm.2020.03.55
- Knapp B.J., Cittolin-Santos G.F., Flanagan M.E. et al. Incidence and risk factors for bone metastases at presentation in solid tumors. *Front Oncol* 2024;14:1392667. DOI: 10.3389/fonc.2024.1392667
- Nie H., Yuan Y., Li J. et al. Occurrence and distribution of bone metastases in 984 metastatic breast cancer patients. *Transl Breast Cancer Res* 2021;2. DOI: 10.21037/tbcr-20-64
- Hernandez R.K., Wade S.W., Reich A. et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* 2018;18(1):44. DOI: 10.1186/s12885-017-3922-0
- Curtis E.M., Fuggle N.R., Cooper C. et al. Epigenetic regulation of bone mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36(2):101612. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101612
- Weivoda M.M., Bradley E.W. Macrophages and bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2023;38(3):359–69. DOI: 10.1002/jbmr.4773
- Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. *Архив внутренней медицины* 2018;8(2):100–10. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110
- Nurullina G.M., Akhmadullina G.I. Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2018;8(2):100–10. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110
- Veis D.J., O’Brien C.A. Osteoclasts, master sculptors of bone. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2023;18(1):257–81. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-040919
- Zhang Y., Liang J., Liu P. et al. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis: potential mechanisms and therapeutic strategies. *Front Endocrinol* 2022;13:1063815. DOI: 10.3389/fendo.2022.1063815
- Silver S.A., Adhikari N.K., Bell C.M. et al. Nephrologist follow-up versus usual care after an acute kidney injury hospitalization (FUSION): a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(7):1005–14. DOI: 10.2215/CJN.17331120
- Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT- сигнального пути. *Остеопороз и остеопатии* 2015;18(2):15–9. DOI: 10.14341/osteo2015215-19
- Maylyan E.A. Multifactority of etiopathogenesis of osteoporosis and the role of genes of the canonical WNT-signaling pathway. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy* 2015;18(2):15–9. (In Russ.). DOI: 10.14341/osteo2015215-19
- Ben-Ghedalia-Peled N., Vago R. Wnt Signaling in the development of bone metastasis. *Cells* 2022;11(23):3934. DOI: 10.3390/cells11233934
- Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А. и др. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных

- новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). Успехи молекулярной онкологии 2015;2(3):51–9. Gerstein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A. et al. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2015;2(3):51–9. (In Russ.).
27. Vičić I., Belev B. The pathogenesis of bone metastasis in solid tumors: a review. *Croat Med J* 2021;62(3):270–82. DOI: 10.3325/cmj.2021.62.270
 28. Pu D., Zhang H.E., Li L. Immune-related osteoblastic bone alterations mimicking bone metastasis in a small-cell lung cancer patient treated with durvalumab: a case report. *Transl Lung Cancer Res* 2024;13(8):2043–9. DOI: 10.21037/tlcr-24-461
 29. Lu K., Wang W., Liu Y. et al. Advancements in microenvironment-based therapies: transforming the landscape of multiple myeloma treatment. *Front Oncol* 2024;14:1413494. DOI: 10.3389/fonc.2024.1413494
 30. Elaasser B., Arakil N., Mohammad K.S. Bridging the gap in understanding bone metastasis: a multifaceted perspective. *Int J Mol Sci* 2024;25(5):2846. DOI: 10.3390/ijms25052846
 31. Luzzi K.J., MacDonald I.C., Schmidt E.E. et al. Multistep nature of metastatic inefficiency. *Am J Pathol* 1998;153(3):865–73. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65628-3
 32. Choi S.W., Sun A.K., Cheung J.P.-Y. et al. Circulating tumour cells in the prediction of bone metastasis. *Cancers* 2024;16(2):252. DOI: 10.3390/cancers16020252
 33. Choi S., Whitman M.A., Shimpi A.A. et al. Bone-matrix mineralization dampens integrin-mediated mechanosignalling and metastatic progression in breast cancer. *Nat Biomed Eng* 2023;7(11):1455–72. DOI: 10.1038/s41551-023-01077-3
 34. Ernst C., Wang H. Bone mineral slows down breast cancer cells. *Nat Biomed Eng* 2023;7(11):1346–7. DOI: 10.1038/s41551-023-01122-1
 35. Ялаев Б.И., Тюрин А.В., Миргалиева Р.Я. и др. Роль метилирования ДНК в нарушении костного метаболизма. Вавиловский журнал генетики и селекции 2019;23(1):67–74. DOI: 10.18699/VJ19.463
Yalaev B.I., Tyurin A.V., Mirgalieva R.Y. et al. The role of DNA methylation in bone metabolism disorders. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding* 2019;23(1):67–74 (In Russ.). DOI: 10.18699/VJ19.463
 36. Sibuh B., Quazi S., Panday H. et al. The Emerging role of epigenetics in metabolism and endocrinology. *Biology* 2023;12(2):256. DOI: 10.3390/biology12020256
 37. Yang M., Wang A., Li C. et al. Methylation-induced silencing of ALDH2 facilitates lung adenocarcinoma bone metastasis by activating the MAPK pathway. *Front Oncol* 2020;10:1141. DOI: 10.3389/fonc.2020.01141
 38. Nishikawa K., Iwamoto Y., Kobayashi Y. et al. DNA methyltransferase 3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosylmethionine-producing metabolic pathway. *Nat Med* 2015;21(3):281–7. DOI: 10.1038/nm.3774
 39. Scheid A.D., Beadnell T.C., Welch D.R. Roles of mitochondria in the hallmarks of metastasis. *Br J Cancer* 2021;124(1):124–35. DOI: 10.1038/s41416-020-01125-8
 40. Liu Z., Tian J., Peng F. et al. Hypermethylation of mitochondrial DNA facilitates bone metastasis of renal cell carcinoma. *J Cancer* 2022;13(1):304–12. DOI: 10.7150/jca.62278
 41. De Azevedo A.L.K., Gomig T.H.B., de Souza Fonseca Ribeiro E.M. Stress-induced phosphoprotein 1: how does this co-chaperone influence the metastasis steps? *Clin Exp Metastasis* 2024;41(5):589–97. DOI: 10.1007/s10585-024-10282-6
 42. Wang J., Zhao X., Qi J. et al. Eight proteins play critical roles in RCC with bone metastasis via mitochondrial dysfunction. *Clin Exp Metastasis* 2015;32(6):605–22. DOI: 10.1007/s10585-015-9731-4
 43. Ishikawa S., Umemura M., Nakakaji R. et al. EP4-induced mitochondrial localization and cell migration mediated by CALML6 in human oral squamous cell carcinoma. *Commun Biol* 2024;7(1):567. DOI: 10.1038/s42003-024-06231-4
 44. Liu Z., Mao H., Chu D. et al. Clinical Implications of a six-protein signature in bone metastasis of renal cell carcinoma. *J Cancer* 2024;15(10):3034–44. DOI: 10.7150/jca.88612
 45. Ma W., Yan Y., Bai S. et al. SPARC expression in tumor microenvironment induces partial epithelial to mesenchymal transition of esophageal adenocarcinoma cells via cooperating with TGFβ signaling. *Cell Biol Int* 2023;47(1):250–9. DOI: 10.1002/cbin.11927
 46. Nätkin R., Pennanen P., Syväälä H. et al. Adaptive and non-adaptive gene expression responses in prostate cancer during androgen deprivation. *PLoS One* 2023;18(2):e0281645. DOI: 10.1371/journal.pone.0281645
 47. Matteucci E., Maroni P., Disanza A. et al. Coordinate regulation of microenvironmental stimuli and role of methylation in bone metastasis from breast carcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(1):64–76. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.10.010
 48. Tu C., Wei L., Wang L. et al. Eight differential miRNAs in DN identified by microarray analysis as novel biomarkers. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2022;15:907–20. DOI: 10.2147/DMSO.S355783
 49. Zaib S., Rana N., Khan I. Histone modifications and their role in epigenetics of cancer. *Curr Med Chem* 2022;29(14):2399–411. DOI: 10.2174/0929867328666211108105214
 50. Edwards C.M., Johnson R.W. Targeting Histone Modifications in Bone and Lung Metastatic. *Cancers* 2021;19(3):230–46. DOI: 10.1007/s11914-021-00670-2
 51. Wang C., Zhang H., Wang X. et al. Targeting BRD4 to attenuate RANKL-induced osteoclast activation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Mol Cell Biochem* 2024;480(3):1669–84. DOI: 10.1007/s11010-024-05073-2
 52. Li Z., Liu P., Chen W. et al. Hypoxia-cleavable and specific targeted nanomedicine delivers epigenetic drugs for enhanced treatment of breast cancer and bone metastasis. *J Nanobiotechnology* 2023;21(1):221. DOI: 10.1186/s12951-023-01939-7
 53. Searcy M.B., Johnson R.W. Epigenetic control of the vicious cycle. *J Bone Oncol* 2024;44:100524. DOI: 10.1016/j.jbo.2024.100524
 54. Raji L., Tetteh A., Amin A.R.M.R. Role of c-Src in carcinogenesis and drug resistance. *Cancers* 2023;16(1):32. DOI: 10.3390/cancers16010032
 55. Lu Y., Chan Y.-T., Tan H.-Y. et al. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol Cancer* 2020;19(1):79. DOI: 10.1186/s12943-020-01197-3
 56. Zhang W., Bado I.L., Hu J. et al. The bone microenvironment invigorates metastatic seeds for further dissemination. *Cell* 2021;184(9):2471–86.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.011
 57. Maroni P., Gomarasca M., Lombardi G. Long non-coding RNAs in bone metastasis: progresses and perspectives as potential diagnostic and prognostic biomarkers. *Front Endocrinol* 2023;14:1156494. DOI: 10.3389/fendo.2023.1156494
 58. Wang X., Gong Z., Ma L. et al. LncRNA GACAT1 induces tongue squamous cell carcinoma migration and proliferation via miR149. *J Cell Mol Med* 2021;25(17):8215–21. DOI: 10.1111/jcmm.16690
 59. Wen S., Wei Y., Zen C. et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes bone metastasis of prostate cancer through N6-methyladenosine. *Mol Cancer* 2020;19(1):171. DOI: 10.1186/s12943-020-01293-4
 60. Lang C., Yin C., Lin K. et al. m₆A modification of lncRNA PCAT6 promotes bone metastasis in prostate cancer through IGF2BP2 mediated IGF1R mRNA stabilization. *Clin Transl Med* 2021;11(6):e426. DOI: 10.1002/ctm.2.426
 61. Li K.X., Sun X., Li B.Y. et al. Conversion of osteoclasts into bone-protective, tumor-suppressing cells. *Cancers* 2021;13(22):5593. DOI: 10.3390/cancers13225593
 62. Bonci D., Coppola V., Patrizii M. et al. A microRNA code for prostate cancer metastasis. *Oncogene* 2016;35(9):1180–92. DOI: 10.1038/onc.2015.176
 63. Takai M., Mori S., Honoki K. et al. Roles of lysophosphatidic acid (LPA) receptor-mediated signaling in cancer cell biology. *J Bioenerg Biomembr* 2024;56(4):475–82. DOI: 10.1007/s10863-024-10028-9

64. Liu Y., Chen H., Chen T. et al. The emerging role of osteoclasts in the treatment of bone metastases: rationale and recent clinical evidence. *Front Oncol* 2024;14:1445025. DOI: 10.3389/fonc.2024.1445025
65. Puppo M., Valluru M.K., Clézardin P. MicroRNAs and their roles in breast cancer bone metastasis. *Curr Osteoporos Rep* 2021;19(3):256–63. DOI: 10.1007/s11914-021-00677-9
66. Taipaleenmäki H., Farina N.H., van Wijnen A.J. et al. Antagonizing miR-218-5p attenuates Wnt signaling and reduces metastatic bone disease of triple negative breast cancer cells. *Oncotarget* 2016;7(48):79032–46. DOI: 10.18632/oncotarget.12593
67. Shojaei S., Moradi-Chaleshtori M., Paryan M. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes enriched with miR-218 reduce the epithelial–mesenchymal transition and angiogenesis in triple-negative breast cancer cells. *Eur J Med Res* 2023;28(1):516. DOI: 10.1186/s40001-023-01463-2
68. Ariffin S.H.Z., Wahab R.M.A., Razak M.A. et al. Evaluation of in vitro osteoblast and osteoclast differentiation from stem cell: a systematic review of morphological assays and staining techniques. *PeerJ* 2024;12:e17790. DOI: 10.7717/peerj.17790
69. Kostenuik P.J., Nguyen H.Q., McCabe J. et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009;24(2):182–95. DOI: 10.1359/jbmr.081112
70. Polyzos S.A., Makras P., Tournis S., Anastasilakis A.D. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. *Bone* 2019;129:115048. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115048
71. Keizer R.J., Huitema A.D., Damen C.W. et al. The pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(12):683–8. (In Dutch).
72. Lu J., Hu D., Zhang Y. et al. Current comprehensive understanding of denosumab (the RANKL neutralizing antibody) in the treatment of bone metastasis of malignant tumors, including pharmacological mechanism and clinical trials. *Front Oncol* 2023;13:1133828. DOI: 10.3389/fonc.2023.1133828
73. Cheung Y.M.M., Morgans A., Hamnvik O.P.R. Bone health and denosumab discontinuation in oncology populations. *Oncologist* 2022;27(12):998–1003. DOI: 10.1093/oncolo/oyac213
74. Rodan G.A., Fleisch H.A. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97(12):2692–6. DOI: 10.1172/JCI118722
75. Lu K.H., Lu E.W., Lin C.W. et al. New insights into molecular and cellular mechanisms of zoledronate in human osteosarcoma. *Pharmacol Ther* 2020;214:107611. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107611
76. Liu R., Li Z., Chen R. et al. EZH2 serves as a viable therapeutic target for myeloma-induced osteolytic bone destruction. *Nat Commun* 2025;16(1):1206. DOI: 10.1038/s41467-025-56506-5
77. Tang M., Gong M., Liu X. et al. Recent update on the development of EZH2 inhibitors and degraders for cancer therapy. *Eur J Med Chem* 2025;299:118106. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.118106
78. Verza F.A., Das U., Fachin A.L. et al. Roles of histone deacetylases and inhibitors in anticancer therapy. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1664. DOI: 10.3390/cancers12061664
79. Clements M.E., Holtlander L., Johnson J.R., Johnson R.W. Select HDAC inhibitors enhance osteolysis and bone metastasis outgrowth but can be mitigated with bisphosphonate therapy. *JBM Plus* 2023;7(3):e10694. DOI: 10.1002/jbm4.10694
80. Dang L., Liu J., Li F. et al. Targeted delivery systems for molecular therapy in skeletal disorders. *Int J Mol Sci* 2016;17(3):428. DOI: 10.3390/ijms17030428
81. Sekido T., Sakura N., Higashi Y. et al. Novel drug delivery system to bone using acidic oligopeptide: pharmacokinetic characteristics and pharmacological potential. *J Drug Target* 2001;9(2):111–121. DOI: 10.3109/10611860108997922
82. Yan Y., Gao X., Zhang S. et al. Carboxyl-terminated dendrimer enables osteolytic lesion targeting and photothermal ablation of malignant bone tumors. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019;11:160–8. DOI: 10.1021/acsami.8b15827
83. Gupta N., Devgan A., Bansal I. et al. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017;30(4):424–6. DOI: 10.1080/08998280.2017.11930213
84. Lunan M., Raval A.D., Phan N.T. N. et al. Effectiveness and safety of radium-223 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a systematic literature review of 48 real-world studies. *J Clin Oncol* 2025;43(5):81. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.81
85. Liu Z., Zhang X., Ben T. et al. Focal adhesion in the tumour metastasis: from molecular mechanisms to therapeutic targets. *Biomark Res* 2025;13(1):38. DOI: 10.1186/s40364-025-00745-7
86. Hussain M., Le Moulec S., Gimmi C. et al. Differential effect on bone lesions of targeting integrins: randomized phase II trial of abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(13):3192–200. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2512

Вклад авторов

A.P. Зарипова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

M.A. Бермишева: разработка концепции исследования, руководство исследованием, редактирование.

Authors' contributions

A.R. Zaripova: literature review on the topic of the article, article writing, editing;

M.A. Bermisheva: development of the research concept, research management, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.P. Зарипова / A.R. Zaripova: <https://orcid.org/0000-0001-6975-5151>

M.A. Бермишева / M.A. Bermisheva: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.03.2025. **Принята к публикации:** 12.01.2026. **Опубликована онлайн:** 16.03.2026.

Article submitted: 10.03.2025. **Accepted for publication:** 12.01.2026. **Published online:** 16.03.2026.