

## Mécanismes de formation des métastases osseuses

par Olivier Peyruchaud

INSERM U664, Faculté de Médecine Laennec, rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon Cedex 08, France.

E-mail : peyruchaud@lyon.inserm.fr

Reçu le 20 septembre 2006

### RÉSUMÉ

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreux cancers. Les cellules métastatiques présentent dans la cavité médullaire perturbent la balance naturelle (le remodelage osseux) qui existe entre la résorption osseuse, réalisée par les ostéoclastes et la formation osseuse effectuée par les ostéoblastes. Suivant la nature des nombreux facteurs qu'elles sécrètent (PTHrP, cytokines, ET-1, BMPs, autres...), les cellules tumorales vont stimuler soit la

résorption osseuse qui va se traduire par la formation d'une métastase ostéolytique, soit la formation osseuse qui va amener à l'établissement d'une métastase ostécondensante. Les facteurs générés au cours de la résorption et de la formation osseuse favorisent le développement tumoral. Les métastases osseuses sont alors le siège de cercles vicieux au niveau desquels le métabolisme osseux et le développement tumoral s'entre-tiennent mutuellement.

### SUMMARY Mechanisms of bone metastasis formation

Bone is a common metastatic site for many cancers. Tumor cells located in the bone marrow cavity disturb the natural balance (bone remodelling) established between new bone formation performed by osteoblasts and bone resorption carried out by osteoclasts. Tumor cells produce many factors including growth factors and cytokines (PTHrP, ET-1, BMPs, others...) that stimulate either osteoclast activity lea-

ding to osteolytic lesions or osteoblast activity generating osteosclerotic bone metastases. Growth factors released from resorbed bone matrix or throughout osteoblastic bone formation sustain tumor growth. Therefore, bone metastases are the site of vicious cycles wherein tumor growth and bone metabolism sustain each other.

### INTRODUCTION

La formation de métastases osseuses est une complication fréquente dans l'évolution de nombreux cancers dont les cancers du sein, de la prostate, du poumon, de la thyroïde, du rein et des poumons. Les métastases osseuses sont extrêmement invalidantes car elles induisent de fortes douleurs, une hypercalcémie, des compressions nerveuses et des fractures pathologiques (Body, 1992). L'arrivée de cellules métastatiques dans l'environnement osseux va perturber les propriétés physiologiques de l'os caractérisé par un remodelage permanent.

Le remodelage osseux est finement régulé et fait intervenir de façon séquentielle deux types de cellules, les ostéoclastes et les ostéoblastes. Les ostéoclastes sont des cellules géantes plurinucléées provenant de la différenciation et la fusion de précurseurs d'origine hématopoïétique dérivant de la lignée monocyte-macrophage, après stimulation par le *receptor-activated nuclear factor  $\kappa$ B-Ligand* (RANK-L) et le *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) (Boyle *et al.*, 2003 ; Lacey *et*

*al.*, 1998 ; Yasuda *et al.*, 1998 ). La fonction des ostéoclastes est de résorber l'os et ce sont à l'heure actuelle les seules cellules capables d'effectuer une telle tâche. Le traitement des animaux avec l'ostéoprotégérine (OPG) qui est un récepteur leurre soluble de RANK-L régule négativement la différenciation et la résorption ostéoclastique (Simonet *et al.*, 1997 ; Tsuda *et al.*, 1997).

Les ostéoblastes sont des cellules d'origine mésenchymateuse qui interviennent dans la formation osseuse *via* leur capacité à synthétiser les protéines de la matrice osseuse. La différenciation des ostéoblastes est déterminée par l'expression de différents facteurs de transcription tels que Runx2, osterix et la  $\beta$ -caténine (Karsenty, 2003 ; Komori, 2006). Les ostéoblastes se caractérisent par leur capacité à exprimer la phosphatase alcaline membranaire (ALP) et les protéines de type collagénique [collagène de type I, (Coll I)] et non collagénique [ostéocalcine (OCN), ostéopontine (OPN), sialoprotéine osseuse (BSP)] (Aubin & Triffitt, 2002).

Le remodelage osseux est donc la résultante d'un équilibre entre la résorption et la formation osseuse (Fig. 1)

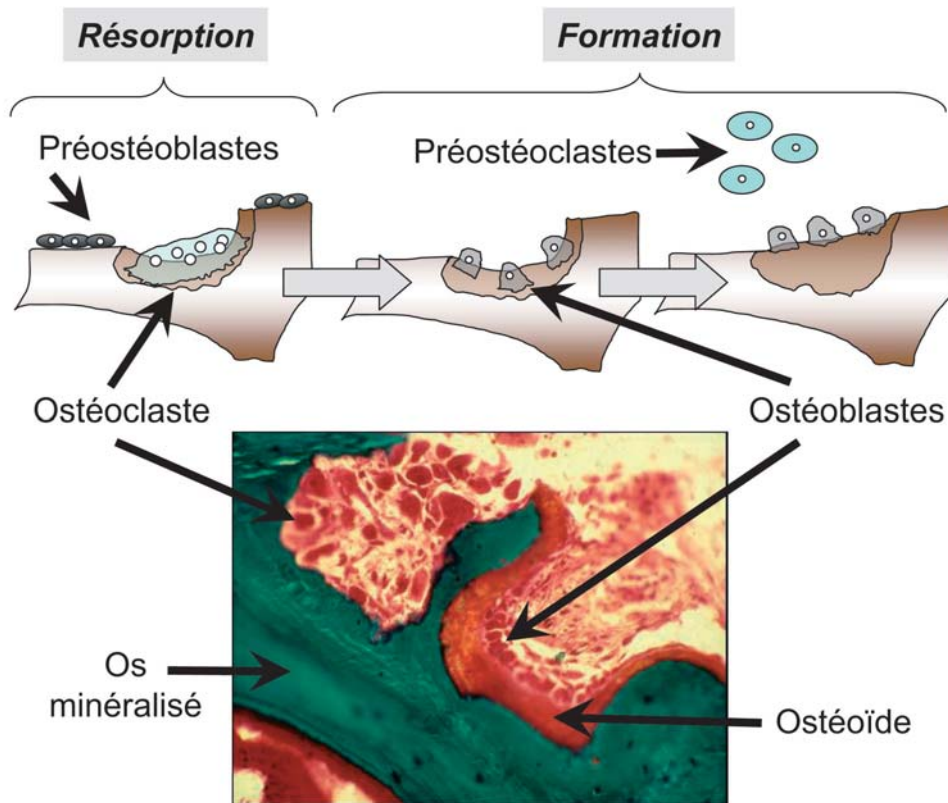


FIG. 1. – *Différentes phases du remodelage osseux.* Le remodelage osseux est la résultante d'un équilibre entre la résorption osseuse effectuée par les ostéoclastes (cellules géantes multinucléées) et la formation d'os nouveau réalisée par les ostéoblastes (cellules cubiques alignées le long de la matrice osseuse). Les préostéoblastes sont présents au niveau de la surface osseuse et les précurseurs des ostéoclastes sont présents dans la circulation générale. Image histologique d'une pièce osseuse après coloration au trichrome de Goldner (panneau du bas). On peut identifier deux unités de remodelage osseux. L'os minéralisé apparaît en vert et l'os nouvellement synthétisé et non minéralisé (ostéoïde) apparaît en orange.

(Karsenty, 2003). Lors de la formation d'une métastase osseuse, l'équilibre existant entre la formation et la résorption osseuse est rompu (Clines & Guise, 2004). Au niveau clinique, on distingue deux types de lésions, d'une part des lésions ostéolytiques amenant à une perte osseuse et des lésions ostéocondensantes amenant à une augmentation de la masse osseuse. En fait, il existe un continuum entre ces deux processus qui sont souvent mêlés au sein d'une même lésion, avec la prédominance de l'un ou de l'autre. Du fait du couplage entre résorption et formation osseuse, l'ostéolyse est fréquemment suivie d'une phase de néoformation osseuse. Cette propriété permet notamment la mise en évidence des lésions ostéolytiques par la scintigraphie qui visualise les zones de formation osseuse active (Fleisch, 2000). Les métastases osseuses ostéolytiques sont très fréquentes dans les cancers du sein. Les travées osseuses sont considérablement amincies, voire interrompues du fait de la destruction osseuse (Fig. 2). Dans ce cas, il s'établit un déséquilibre du remodelage osseux en faveur d'une destruction osseuse en partie due à l'augmentation incontrôlée du nombre d'ostéoclastes et de leur activité de résorption (Guise *et al.*, 2005). En revanche, dans les métastases ostéocondensantes, couramment observées dans le cas

des cancers de la prostate, il s'établit un déséquilibre du remodelage osseux en faveur de la formation osseuse. Ces métastases se caractérisent par un fort épaissement des travées osseuses causé par une augmentation du nombre d'ostéoblastes conduisant à une activité ostéomatrice intense.

Pour finir, la formation des métastases osseuses dépend de la succession d'étapes complexes (cascade métastatique) dont certaines sont communes aux processus généraux de dissémination métastatique de la plupart des cancers [formation de néovaisseaux (angiogenèse), dégradation de la matrice extracellulaire, mobilité cellulaire] et d'autres particulières liées à la spécificité du tissu osseux (attachement et prolifération cellulaire). La suite de cet exposé aborde les connaissances actuelles de la spécificité du tissu osseux comme cible d'implantation métastatique.

### MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES MÉTASTASES OSSEUSES OSTÉOLYTIQUES

Il est bien admis que l'ostéolyse est principalement la conséquence d'une activation des ostéoclastes par les

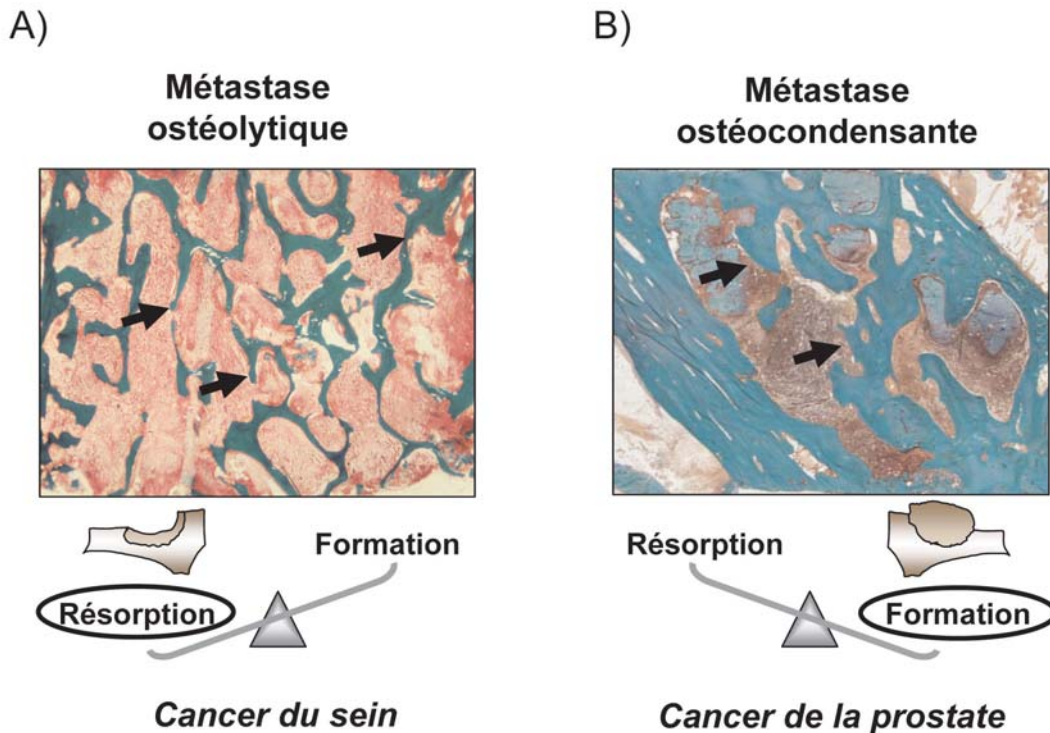


FIG. 2. – Types de métastases osseuses. Images histologiques caractéristiques de métastases osseuses après coloration des sections osseuses au trichrome de Goldner. L'os minéralisé apparaît en vert et les composants cellulaires tumorales et de la moelle osseuse en rose. **A)** Dans le cas d'une pathologie telle que le cancer du sein, le déséquilibre du remodelage osseux est en faveur de la résorption osseuse. Il en résulte le développement d'une métastase ostéolytique avec une destruction importante des travées osseuses. **B)** Dans le cas du cancer de la prostate, le déséquilibre du remodelage osseux est en faveur de la formation osseuse. Il en résulte l'établissement d'une métastase ostéocondensante avec un épaissement des travées osseuses. Les flèches indiquent les travées osseuses.

cellules tumorales. L'observation anatomopathologique des métastases osseuses ostéolytiques montre qu'il y a une augmentation du nombre d'ostéoclastes à l'interface entre les cellules tumorales présentes dans la cavité médullaire et les travées osseuses (Guisse & Mundy, 1998). C'est grâce à l'élaboration de modèles murins que la caractérisation des mécanismes moléculaires de la formation des métastases osseuses ostéolytiques a été possible (Sasaki *et al.*, 1995). Le plus couramment utilisé comprend l'injection par voie intracardiaque des cellules humaines MDA-MB-231 de carcinome mammaire à des souris immunodéficientes *nude* femelles. Quatre à cinq semaines après l'injection, les métastases ostéolytiques sont détectées et peuvent être alors quantifiées par radiographie.

#### La voie de la *parathyroid hormone related protein* (PTHrP)

C'est grâce à ce modèle que certaines cytokines ont été identifiées comme facteurs essentiels de la mise en place des métastases osseuses. C'est le cas de la PTHrP. L'étendue des surfaces de lyse osseuse induite par les cellules MDA-MB-231 chez les souris traitées à l'aide d'un anticorps dirigé contre la PTHrP, est très significativement diminuée par rapport aux souris traitées avec un anticorps contrôle (Guisse *et al.*, 1996). De plus, le nom-

bre et l'étendue des plages d'ostéolyse chez la souris sont très significativement augmentés lorsque les cellules de cancer du sein MCF-7 (qui ne produisent pas naturellement la PTHrP) sont préalablement transfectées pour induire l'expression de PTHrP (Thomas *et al.*, 1999). La PTHrP agit sur les ostéoblastes et les cellules stromales osseuses. Plus précisément, c'est en interagissant avec le récepteur membranaire de l'hormone parathyroïdienne (PPR) que la PTHrP stimule l'expression de RANK-L, ce qui a pour conséquence une augmentation de la différenciation et de la survie des ostéoclastes et donc une augmentation de la destruction osseuse (Thomas *et al.*, 1999). Plus récemment, l'importance de la voie dépendante de l'interaction RANK/RANK-L dans la formation des métastases ostéolytiques a été aussi démontrée par le fait que le traitement des animaux avec l'OPG inhibe totalement l'apparition de lésions ostéolytiques induites par les cellules MDA-MB-231 (Morony *et al.*, 2001).

#### Facteur de la matrice extracellulaire : voies du TGF $\beta$ et des IGFs

Les facteurs locaux, spécifiques du tissu osseux jouent un rôle important dans la formation des métastases osseuses. Le *Transforming Growth Factor  $\beta$*  (TGF $\beta$ ), qui est sécrété par les ostéoblastes et inclus dans la

matrice osseuse, peut être libéré de cette matrice lors de la résorption par les ostéoclastes. Ce relargage de TGF $\beta$  peut alors agir directement sur les cellules tumorales en augmentant la sécrétion de PTHrP mais aussi de prostaglandine E2 ce qui va alors induire une stimulation de la résorption osseuse (Guisse, 2000 ; Hiraga *et al.*, 2006 ; Yin *et al.*, 1999). Le rôle central du TGF- $\beta$  dans la progression des lésions ostéolytiques a été confirmé par le fait que l'injection intracardiaque chez la souris de cellules MDA-MB-231, génétiquement modifiées pour exprimer une forme négative dominante du récepteur de type II du TGF- $\beta$  (T $\beta$ RII $\Delta$ cyt), induit une réduction du nombre et des surfaces des plages d'ostéolyse, par rapport aux animaux injectés avec la lignée parentale (Yin *et al.*, 1999).

L'*insulin-like growth factor-1* (l'IGF-1) quant à lui exerce *in vitro* une action chimiotactique et mitogène sur les cellules tumorales (Guisse & Mundy, 1998). Les cellules de carcinome mammaire MDA-MB-231/B0 sélectionnées à partir de métastases osseuses induites chez la souris sont plus sensibles à l'action de l'IGF-1 que les cellules parentales. De plus, il a été observé une augmentation de l'adhésion et de la motilité de ces cellules tumorales lorsqu'elles sont mises en présence d'IGF-1 (Jackson *et al.*, 2001). Différentes études réalisées *in vitro* suggèrent que d'autres composants libérés de la matrice osseuse pourraient agir sur les cellules métastatiques. C'est le cas, par exemple, du calcium qui stimule la sécrétion de PTHrP par les cellules MDA-MB-231 (Sanders *et al.*, 2000) ou de l'ostéonectine et des fragments protéolytiques du collagène de type I qui stimulent la migration et l'invasion des cellules tumorales (Gilles *et al.*, 1998 ; Mundy *et al.*, 1981). Au-delà de la capacité des cellules métastatiques à stimuler la résorption osseuse, il est possible que ces cellules inhibent aussi la formation osseuse. Par exemple, le milieu de culture conditionné de cellules de carcinomes mammaires inhibe la prolifération des ostéoblastes (Siwiek *et al.*, 1997). Les facteurs impliqués dans cette inhibition sont inconnus. Toutefois, à l'image du rôle joué par la protéine dickkopf 1 (DKK1) dans le myélome qui inhibe l'activité des ostéoblastes en interférant avec la voie Wnt (Tian *et al.*, 2003), il est possible que les cellules de cancers ostéolytiques produisent également ce facteur, ainsi les cellules tumorales pourraient agir sur le métabolisme osseux par un double mécanisme à la fois en inhibant la formation et en stimulant la résorption osseuse (Hall *et al.*, 2005).

### Les interleukines

Les interleukines sont des modulateurs importants du remodelage osseux, qui agissent sur la différenciation et l'activité des ostéoclastes (Mundy *et al.*, 2001). En conséquence, les interleukines pourraient intervenir également dans la formation des métastases osseuses. Les données actuelles montrent qu'en effet l'augmentation de l'ostéolyse au cours du développement des métastases osseuses peut être corrélée avec une élévation de la sécrétion, par les cellules de cancer du sein, de certaines interleukines

dont IL-6 (de la Mata *et al.*, 1995), IL-8 (Bendre *et al.*, 2002), IL-11 (Kang *et al.*, 2003) ou IL-18 (Gunel *et al.*, 2002).

### À la recherche de nouvelles molécules de prédisposition du cancer du sein à induire des métastases au niveau du tissu osseux

De nombreuses études présentent l'existence d'un lien entre la formation de métastases osseuses et l'expression dans les cellules tumorales de protéines spécifiques du tissu osseux telles que la sialoprotéine osseuse (BSP) et l'ostéopontine (OPN) (Adwan *et al.*, 2004 ; Bellahcene *et al.*, 1996 ; Diel *et al.*, 1999 ; Ibrahim *et al.*, 2000). Cependant, l'intérêt thérapeutique de telles observations n'a pas encore été démontré.

Nous avons montré que l'acide lysophosphatidique (LPA), qui est un lipide biologique produit massivement par les plaquettes sanguines lors de leur agrégation, était capable de jouer un rôle dans la mise en place des métastases osseuses (Boucharaba *et al.*, 2004). Plus précisément, le LPA a une activité de type facteur de croissance sur les cellules de cancer du sein et notre laboratoire a montré qu'il est produit au site même de la métastase osseuse, lors de l'interaction entre les cellules tumorales et les plaquettes sanguines. De plus, le LPA est capable de stimuler la progression métastatique en agissant directement sur les cellules tumorales en stimulant leur prolifération et la sécrétion d'interleukines pro-ostéoclastiques comme l'IL-6 et l'IL-8. Nous avons observé que le blocage fonctionnel du récepteur de type 1 (LPA<sub>1</sub>) du LPA exprimé par les cellules tumorales, par des approches génétiques (ARN interférence) ou pharmacologique (Ki-16425), inhibe la formation de métastases osseuses chez l'animal (Boucharaba *et al.*, 2006).

Le site de la métastase osseuse est donc le siège d'un cercle vicieux complexe où les phénomènes de destruction osseuse, de croissance tumorale et d'agrégation plaquettaire s'entretiennent mutuellement (Fig. 3).

### MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES MÉTASTASES OSSEUSES OSTÉOCONDENSANTES

Ce type de métastases est détecté dans plus de 80 % des lésions osseuses induites dans les cancers de la prostate (Mundy, 2002). Du fait de l'absence de modèle animal satisfaisant, les mécanismes moléculaires mis en jeu dans la formation des métastases ostéoblastiques sont encore largement méconnus. Cependant, certaines cellules de carcinome prostatique comme les cellules LNCap et C4-2B sont capables de former des métastases ostéoclastiques (Zhang *et al.*, 2001). De manière intéressante ces cellules expriment RANK-L et, *in vivo*, des antagonistes de RANK-L (OPG et RANK-Fc) inhibent la formation de métastases osseuses expérimentales induites chez l'animal par les cellules prostatiques C4-2B et LuCaP 35 (Zhang *et al.*, 2001 ; Jian Zhang *et al.*, 2003).



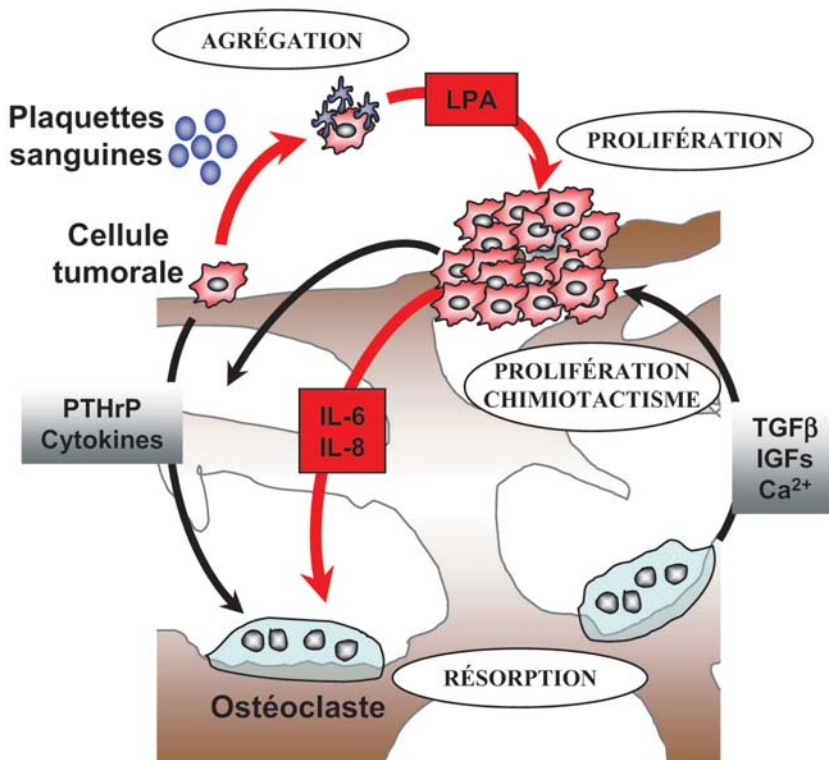


FIG. 3. – Mécanismes moléculaires de développement d'une métastase ostéolytique : un cercle vicieux. Les cellules tumorales produisent de nombreux facteurs dont la PTHrP et des cytokines qui stimulent la résorption osseuse. Les facteurs de croissance et le  $\text{Ca}^{2+}$  libérés de la matrice osseuse résorbée stimulent la prolifération cellulaire et le recrutement de nouvelles cellules tumorales au site métastatique et augmentent la sécrétion des facteurs proostéoclastiques (PTHrP, PGE2). L'interaction des cellules tumorales avec les plaquettes sanguines induit l'agrégation plaquettaire et la formation d'acide lysophosphatidique (LPA). Le LPA va agir directement sur la prolifération tumorale et indirectement sur la résorption osseuse en stimulant la sécrétion des interleukines proostéoclastiques IL-6 et IL-8. Le développement tumoral et la résorption osseuse et l'agrégation plaquettaire sont des phénomènes qui s'entretiennent mutuellement. Adapté d'après (Guise & Mundy, 1998 ; Peyruchaud *et al.*, 2005).

L'ensemble de ces résultats indique que, par le biais de RANK-L, les cellules de carcinome prostatique stimulent directement l'ostéoclastogénèse et suggère que la phase d'ostéocondensation des métastases nécessite une phase d'ostéolyse.

Il a aussi été montré que la concentration sérique d'ET-1 est augmentée chez les patients qui présentent des métastases ostéoblastiques d'un cancer de la prostate (Nelson *et al.*, 2003). En fait, l'endothéline-1 (ET-1) stimule la prolifération des ostéoblastes et inhibe l'activité des ostéoclastes. Les cellules de cancer du sein sont aussi capables de former des métastases ostéocondensantes chez les souris. C'est le cas des cellules humaines ZR-75-1. Le traitement des animaux avec un antagoniste du récepteur ETA de l'endothéline-1 bloque l'ostéocondensation induite par ces cellules (Yin *et al.*, 2003).

Il a aussi été montré que les cellules métastatiques du cancer de la prostate produisent des facteurs de la famille Wnt qui stimulent la différenciation des ostéoblastes *in vitro* et induisent des lésions ostéoblastiques *in vivo* (Hall *et al.*, 2006). De façon intéressante, les cellules prostatiques sécrètent également l'inhibiteur soluble de Wnt, DKK-1. L'expression de DKK-1 au niveau précoce du développement métastatique favoriserait la phase préliminaire d'ostéolyse précédant la phase d'ostéocondensation. Le changement dans la nature de la métastase dépendrait alors de la chute d'expression de DKK-1 permettant l'émergence de l'activité pro-ostéoblastique des protéines de la famille Wnt (Hall *et al.*, 2006). Comme ceux du sein, les cancers de la prostate sont connus pour produire de la PTHrP qui, au niveau de l'os, stimule la résorption.

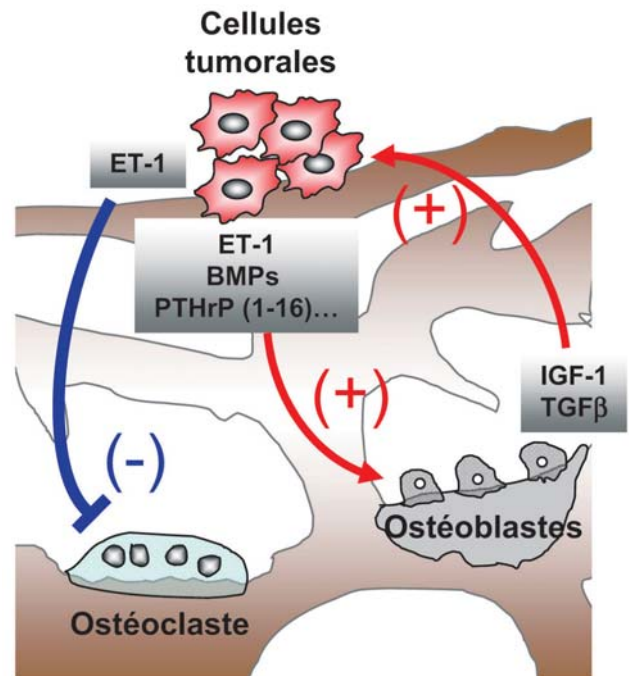


FIG. 4. – Mécanismes moléculaires de développement d'une métastase ostéocondensante : un deuxième cercle vicieux. Les facteurs produits par les cellules tumorales inhibent l'activité des ostéoclastes (ET-1) et stimulent celle des ostéoblastes (ET-1, BMPs, PTHrP1-16). Au cours de la formation osseuse, les facteurs de croissance (IGF-1, TGFβ) produits par les ostéoblastes stimulent la progression tumorale. Le développement tumoral et la formation osseuse s'entretiennent mutuellement.

Toutefois, la PTHrP produite par les cellules de carcinome prostatique peut être dégradée par une molécule spécifiquement exprimée par les cellules de la prostate, à savoir le *prostate specific antigen* (PSA). Certains fragments protéolytiques de la PTHrP (PTHrP1-16, PTHrP1-23) pourraient alors être capables d'agir directement sur le récepteur ETA de l'endothéline-1 pour stimuler la formation osseuse (Mohammad *et al.*, 2003).

Les cellules de cancer de la prostate sécrètent aussi de nombreux facteurs de croissance qui stimulent la prolifération (*vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), ET-1, Wnt) ou la différenciation (*bone morphogenetic protein 2* (BMP2), ET-1) des ostéoblastes (Logothetis & Lin, 2005). À l'inverse, différents facteurs produits par les ostéoblastes (TGF $\beta$ , IGF-1) sont capables, par le biais de leurs récepteurs respectifs, d'agir sur les cellules tumorales et d'induire l'expression du facteur de transcription Runx-2 qui est un facteur déterminant de la différenciation ostéoblastique (Karsenty, 2003). Runx-2 va alors stimuler la production de protéines osseuses (OCN, BSP, SPARC, biglycan) (Blyth *et al.*, 2005; Huang *et al.*, 2005; Knerr *et al.*, 2004; Yeung & Chung, 2002; Zayzafoon *et al.*, 2004) par les cellules métastatiques. Les cellules tumorales vont aussi pouvoir s'adapter à l'environnement osseux. L'ensemble de ces résultats suggère que la métastase ostéocondensante est également le siège d'un cercle vicieux au niveau duquel les cellules tumorales stimulent l'activité des ostéoblastes qui, à leur tour, de par l'action de facteurs de croissance stimulent le développement tumoral (Fig. 4).

## RÔLE DES PROTÉINES OSSEUSES ET DES INTÉGRINES DANS LA FORMATION DES MÉTASTASES OSSEUSES

À la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, Sir Paget évoque pour la première fois sa théorie du "seed and soil" (traduction : la graine et le terrain), selon laquelle les foyers métastatiques ne se développeraient pas dans n'importe quel organe mais qu'il existerait une spécificité entre l'organe ciblé et le type cellulaire métastatique (Paget, 1989).

Ainsi, l'augmentation du remodelage osseux favoriserait la colonisation du tissu osseux par les cellules de cancer de la prostate (Schneider *et al.*, 2005). À l'inverse, l'inhibition de la résorption osseuse chez l'animal inhiberait les étapes précoces de la formation des métastases osseuses induites par les cellules de cancer du sein (van der Pluijm *et al.*, 2005). Les intégrines sont des récepteurs membranaires hétérodimériques constitués d'une sous-unité  $\alpha$  et d'une sous-unité  $\beta$  impliqués dans la reconnaissance cellulaire et l'interaction des cellules à la matrice extracellulaire (Hughes *et al.*, 1996). Les ostéoclastes, connus pour être des cellules à forte capacité de migration, comme les cellules tumorales expriment fortement l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  (Teitelbaum, 2000). L'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  est capable de reconnaître de nombreuses molécules de la matrice extracellulaire spécifique du tissu osseux, telles que OPN et

BSP. L'ostéonectine est capable de stimuler la migration des cellules de carcinome prostatique en interagissant également avec l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  (De *et al.*, 2003) et la BSP stimule l'invasion des cellules métastatiques en formant un complexe trimoléculaire avec l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  et la métalloprotéase MMP-2 (Karadag *et al.*, 2004). Récemment, notre laboratoire a montré que l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  confère une propension supérieure aux cellules de cancer du sein à former des métastases osseuses chez l'animal (Pecher *et al.*, 2002). L'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  joue donc un rôle particulièrement important dans la capacité des cellules métastatiques à s'implanter au niveau du tissu osseux.

## RÔLE DES CYTOKINES DANS LA FORMATION DES MÉTASTASES OSSEUSES

La synthèse de molécules attractrices (chimiokines) spécifiques à chaque tissu soutient la théorie de Paget. C'est le cas des chimiokine CXCL-12 et CX3CL-1. La chimiokine CXCL-12 (SDF-1 $\alpha$ ) est synthétisée au niveau du tissu osseux par les ostéoblastes (Fernandis *et al.*, 2004; Muller *et al.*, 2001). Les cellules de cancer du sein et de la prostate expriment CXCR-4, le récepteur de CXCL-12 (Smith *et al.*, 2004; Taichman *et al.*, 2002). Les études menées chez l'animal indiquent que le ciblage moléculaire (siRNA) ou pharmacologique de CXCR-4 inhibent la croissance et la dissémination métastatique des cellules de cancer du sein (Smith *et al.*, 2004). CXCL-12 de son côté stimulerait la migration et la prolifération des cellules de carcinomes prostatiques PC-3 et C4-2. Aussi, l'utilisation d'un anticorps anti-CXCR-4 inhibe la formation des métastases osseuses induites par les cellules PC-3 (Sun *et al.*, 2005; Taichman *et al.*, 2002; Trojan *et al.*, 2005). La chimiokine CX3CL-1 (fractalkine), elle aussi exprimée par les ostéoblastes mais également par les cellules endothéliales, stimule *in vitro* la migration des cellules de cancer de la prostate PC3-ML par le biais du récepteur CX3CR-14 (Shulby *et al.*, 2004). Récemment il a été montré que le facteur majeur de la résorption osseuse, RANK-L, sécrété par les ostéoblastes est un facteur d'attraction spécifique des cellules de cancer du sein, de la prostate et du mélanome, en interagissant avec le récepteur RANK exprimé à la surface des cellules tumorales (Jones *et al.*, 2006).

## CONCLUSION

Cette revue fait la synthèse des connaissances actuelles sur les mécanismes de formation des métastases osseuses ostéolytiques et ostéocondensantes. Les traitements actuels des patients présentant des métastases osseuses ostéolytiques ou ostéocondensantes font appels à des antirésorptifs puissants (les bisphosphonates). Ces traitements améliorent très significativement la qualité de vie des patients mais restent malheureusement largement inefficaces sur leur survie (Body *et al.*, 1998). L'identification récente

du rôle du LPA, de l'endothéline 1 et de RANK-L permet d'entrevoir le développement de nouvelles approches thérapeutiques très encourageantes (Abrahamsen & Teng, 2005 ; Boucharaba *et al.*, 2006 ; Yin *et al.*, 2003).

## BIBLIOGRAPHIE

- Abrahamsen B. & Teng A. Y., Technology evaluation: denosumab, Amgen. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2005, 7, 604-610.
- Adwan H., Bauerle T. J. & Berger M. R., Downregulation of osteopontin and bone sialoprotein II is related to reduced colony formation and metastasis formation of MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Cancer Gene Ther.*, 2004, 11, 109-120.
- Aubin J. & Triffitt J., Mesenchymal stem cells osteoblast differentiation. In: *Principles of Bone Biology*. Bilezikian J. P., Raisz L. G., Rodan G. A. (eds). Academic Press, San Diego, 2002, 59-81.
- Bellahcene A., Kroll M., Liebens F. & Castronovo V., Bone sialoprotein expression in primary human breast cancer is associated with bone metastases development. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 665-670.
- Bendre M. S., Gaddy-Kurten D., Mon-Foote T., Akel N. S., Skinner R. A., Nicholas R. W. & Suva L. J., Expression of interleukin 8 and not parathyroid hormone-related protein by human breast cancer cells correlates with bone metastasis *in vivo*. *Cancer Res.*, 2002, 62, 5571-5579.
- Blyth K., Cameron E. R. & Neil J. C., The RUNX genes: gain or loss of function in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2005, 5, 376-387.
- Body J. J., Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone*, 1992, 13, S57-62.
- Body J. J., Bartl R., Burckhardt P., Delmas P. D., Diel I. J., Fleisch H., Kanis J. A., Kyle R. A., Mundy G. R., Paterson A. H. & Rubens R. D., Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, 3890-3899.
- Boucharaba A., Serre C.-M., Gres S., Saulnier-Blache J. S., Bordet J.-C., Guglielmi J., Clezardin P. & Peyruchaud O., Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J. Clin. Invest.*, 2004, 114, 1714-1725.
- Boucharaba A., Serre C. M., Guglielmi J., Bordet J. C., Clezardin P. & Peyruchaud O., The type 1 lysophosphatidic acid receptor is a target for therapy in bone metastases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 9643-9648.
- Boyle W. J., Simonet W. S. & Lacey D. L., Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003, 423, 337-342.
- Clines G. A. & Guise T. A., Mechanisms and treatment for bone metastases. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 2004, 2, 295-301.
- de la Mata J., Uy H. L., Guise T. A., Story B., Boyce B. F., Mundy G. R. & Roodman G. D., Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 2846-2852.
- De S., Chen J., Narizhneva N. V., Heston W., Brainard J., Sage E. H. & Byzova, T. V., Molecular pathway for cancer metastasis to bone. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 39044-39050.
- Diel I. J., Solomayer E. F., Seibel M. J., Pfeilschifter J., Maisenbacher H., Gollan C., Pecherstorfer M., Conradi R., Kehr G., Boehm E., Armbuster F. P. & Bastert G., Serum bone sialoprotein in patients with primary breast cancer is a prognostic marker for subsequent bone metastasis. *Clin. Cancer Res.*, 1999, 5, 3914-3919.
- Fernandis A. Z., Prasad A., Band H., Klosel R. & Ganju R. K., Regulation of CXCR4-mediated chemotaxis and chemoinvasion of breast cancer cells. *Oncogene*, 2004, 23, 157-167.
- Fleisch H., Bisphosphonates in bone disease. *Academic Press*, 2000. Fourth edition.
- Gilles C., Bassuk J. A., Pulyaeva H., Sage E. H., Foidart J. M. & Thompson E. W., SPARC/osteonectin induces matrix metalloproteinase 2 activation in human breast cancer cell lines. *Cancer Res.*, 1998, 58, 5529-5536.
- Guise T. A., Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases. *Cancer*, 2000, 88, 2892-2898.
- Guise T. A., Kozlow W. M., Heras-Herzig A., Padalecki S. S., Yin J. J. & Chirgwin J. M., Molecular mechanisms of breast cancer metastases to bone. *Clin. Breast Cancer*, 2005, 5 Suppl., S46-S53.
- Guise T. A. & Mundy G. R., Cancer and bone. *Endocr. Rev.*, 1998, 19, 18-54.
- Guise T. A., Yin J. J., Taylor S. D., Kumagai Y., Dallas M., Boyce B. F., Yoneda T. & Mundy G. R., Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 1544-1549.
- Gunel N., Coskun U., Sancak B., Gunel U., Hasdemir O. & Bozkurt S., Clinical importance of serum interleukin-18 and nitric oxide activities in breast carcinoma patients. *Cancer*, 2002, 95, 663-667.
- Hall C. L., Bafico A., Dai J., Aaronson S. A. & Keller E. T., Prostate cancer cells promote osteoblastic bone metastases through Wnts. *Cancer Res.*, 2005, 65, 7554-7560.
- Hall C. L., Kang S., MacDougald O. A. & Keller E. T., Role of Wnts in prostate cancer bone metastases. *J. Cell Biochem.*, 2006, 97, 661-672.
- Hiraga T., Myoui A., Choi M. E., Yoshikawa H. & Yoneda T., Stimulation of Cyclooxygenase-2 expression by bone-derived transforming growth factor- $\beta$  enhances bone metastases in breast cancer. *Cancer Res.*, 2006, 66, 2067-2073.
- Huang H., Groth J., Sossey-Alaoui K., Hawthorn L., Beall S. & Geradts J., Aberrant expression of novel and previously described cell membrane markers in human breast cancer cell lines and tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2005, 11, 4357-4364.
- Hughes P. E., Diaz-Gonzalez F., Leong L., Wu C., McDonald J. A., Shattil S. J. & Ginsberg M. H., Breaking the integrin hinge. A defined structural constraint regulates integrin signaling. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 6571-6574.
- Ibrahim T., Leong I., Sanchez-Sweatman O., Khokha R., Sodek J., Tenenbaum H. C., Ganss B. & Cheifetz S., Expression of bone sialoprotein and osteopontin in breast cancer bone metastases. *Clin. Exp. Metastasis*, 2000, 18, 253-260.
- Jackson J. G., Zhang X., Yoneda T. & Yee D., Regulation of breast cancer cell motility by insulin receptor substrate-2 (IRS-2) in metastatic variants of human breast cancer cell lines. *Oncogene*, 2001, 20, 7318-7325.
- Jones D. H., Nakashima T., Sanchez O. H., Koziaradzki I., Komarova S. V., Sarosi I., Morony S., Rubin E., Sarao, R. Hojilla C. V., Komnenovic V., Kong Y. Y., Schreiber M., Dixon S. J., Sims S. M., Khokha R., Wada T. & Penninger J. M., Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature*, 2006, 440, 692-696.
- Kang Y., Siegel P. M., Shu W., Drobnjak M., Kakonen S. M., Cordon-Cardo C., Guise T. A. & Massague J., A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell*, 2003, 3, 537-549.
- Karadag A., Ogbureke K. U., Fedarko N. S. & Fisher L. W., Bone sialoprotein, matrix metalloproteinase 2, and  $\alpha_3\beta_1$  integrin in osteotropic cancer cell invasion. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004, 96, 956-965.
- Karsenty G., The complexities of skeletal biology. *Nature*, 2003, 423, 316-318.
- Knerr K., Ackermann K., Neidhart T. & Pyerin W., Bone metastasis: osteoblasts affect growth and adhesion regulons in prostate tumor cells and provoke osteomimicry. *Int. J. Cancer*, 2004, 111, 152-159.



- Komori T., Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors. *J. Cell Biochem.*, 2006, 99, 1233-1239.
- Lacey D. L., Timms E., Tan H. L., Kelley M. J., Dunstan C. R., Burgess T., Elliott R., Colombero A., Elliott G. & Scully S., Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998, 93, 165-176.
- Logothetis C. J. & Lin S. H., Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat. Rev. Cancer*, 2005, 5, 21-28.
- Morony S., Capparelli C., Sarosi I., Lacey D. L., Dunstan C. R. & Kostenuik P. J., Osteoprotegerin inhibits osteolysis and decreases skeletal tumor burden in syngeneic and nude mouse models of experimental bone metastasis. *Cancer Res.*, 2001, 61, 4432-4436.
- Muller A., Homey B., Soto H., Ge N., Catron D., Buchanan M. E., McClanahan T., Murphy E., Yuan W., Wagner S. N., Barrera J. L., Mohar A., Verastegui E. & Zlotnik A., Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 2001, 410, 50-56.
- Mundy G., Oyojobi B., Tاراianedes K., Dallas S. & Chen D., *Cytokines and bone remodeling* (second ed., 2001. Vol. 1). London: Academic Press.
- Mundy G. R., Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer*, 2002, 2, 584-593.
- Mundy G. R., DeMartino S. & Rowe D. W., Collagen and collagen-derived fragments are chemotactic for tumor cells. *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1102-1105.
- Nelson J., Bagnato A., Battistini B. & Nisen P., The endothelin axis: emerging role in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3, 110-116.
- Paget S., The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.*, 1989, 8, 98-101.
- Pecheur I., Peyruchaud O., Serr C. M., Guglielmi, J., Voland C., Bourre F., Margue C., Cohen-Solal M., Buffet A., Kieffer N. & Clezardin P., Integrin  $\alpha_v\beta_3$  expression confers on tumor cells a greater propensity to metastasize to bone. *Faseb J.*, 2002, 16, 1266-1268.
- Peyruchaud O., Boucharaba A., Saulnier-Blache J. S., & Clezardin P., Lysophosphatidic acid: a new link between blood platelets and bone metastasis. *Med. Sci. (Paris)*, 2005, 21, 353-355.
- Sanders J. L., Chattopadhyay N., Kifor O., Yamaguchi T., Butters R. R. & Brown E. M., Extracellular calcium-sensing receptor expression and its potential role in regulating parathyroid hormone-related peptide secretion in human breast cancer cell lines. *Endocrinology*, 2000, 141, 4357-4364.
- Sasaki A., Boyce B. F., Story B., Wright K. R., Chapman M., Boyce R., Mundy G. R. & Yoneda T., Bisphosphonate rise-dronate reduces metastatic human breast cancer burden in bone in nude mice. *Cancer Res.*, 1995, 55, 3551-3557.
- Schneider A., Kalikin L. M., Mattos A. C., Keller E. T., Allen M. J., Pienta K. J. & McCauley L. K., Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton. *Endocrinology*, 2005, 146, 1727-1736.
- Shulby S. A., Dolloff N. G., Stearns M. E., Meucci O. & Fatatis A., CX3CR1-fractalkine expression regulates cellular mechanisms involved in adhesion, migration, and survival of human prostate cancer cells. *Cancer Res.*, 2004, 64, 4693-4698.
- Simonet W. S., Lacey D. L., Dunstan C. R., Kelley M., Chang M. S., Luthy R., Nguyen H. Q., Wooden S., Bennett L. & Boone T., Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 1997, 89, 309-319.
- Siwek B., Lacroix M., De Pollak C., Marie P. & Body J. J., Secretory products of breast cancer cells specifically affect human osteoblastic cells: partial characterization of active factors. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, 12, 552-560.
- Smith M. C. P., Luker K. E., Garbow J. R., Prior J. L., Jackson E., Piwnicka-Worms D. & Luker G. D., CXCR4 Regulates growth of both primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res.*, 2004, 64, 8604-8612.
- Sun Y.-X., Schneider A., Jung Y., Wang J., Dai J., Wang J., Cook K., Osman N. I., Koh-Paige A. J., Shim H., Pienta K. J., Keller E. T., McCauley L. K. & Taichman R. S., Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites *in vivo*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2005, 20, 318-329.
- Taichman R. S., Cooper C., Keller E. T., Pienta K. J., Taichman N. S. & McCauley L. K., Use of the stromal cell-derived Factor-1/CXCR4 Pathway in Prostate Cancer Metastasis to bone. *Cancer Res.*, 2002, 62, 1832-1837.
- Teitelbaum S. L., Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 2000, 289, 1504-1508.
- Thomas R. J., Guise T. A., Yin J. J., Elliott J., Horwood N. J., Martin T. J. & Gillespie M. T., Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology*, 1999, 140, 4451-4458.
- Tian E., Zhan F., Walker R., Rasmussen E., Ma Y., Barlogie B. & Shaughnessy J. D. Jr., The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2483-2494.
- Trojan L., Schaaf A., Steidler A., Haak M., Thalmann G., Knoll T., Gretz N., Alken P. & Michel M. S., Identification of metastasis-associated genes in prostate cancer by genetic profiling of human prostate cancer cell lines. *Anticancer. Res.*, 2005, 25, 183191.
- Tsuda E., Goto M., Mochizuki S.-I., Yano K., Kobayashi F., Morinaga T. & Higashio K., Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 234, 137-142.
- van der Pluijm, G., Que, I., Sijmons, B., Buijs, J. T., Lowik, C. W., Wetterwald, A., Thalmann, G. N., Papapoulos, S. E., & Cecchini, M. G. Interference with the Microenvironmental Support Impairs the De novo Formation of Bone Metastases *In vivo*. *Cancer Res*, 2005. 65, 7682-7690.
- Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Yamaguchi K., Kinoshita M., Mochizuki S.-I., 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. *PNAS*, 1998, 95, 3597-3602.
- Yeung F., & Chung L. W., Molecular basis of co-targeting prostate tumor and stroma. *J. Cell Biochem. Suppl.*, 2002, 38, 65-72.
- Yin J. J., Mohammad K. S., Kakonen S. M., Harris S., Wu-Wong J. R., Wessale J. L., Padley R. J., Garrett I. R., Chirgwin J. M. & Guise T. A., A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, 10954-10959.
- Yin J. J., Selander K., Chirgwin J. M., Dallas M., Grubbs B. G., Wieser R., Massague J., Mundy G. R. & Guise T. A., TGF-beta signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *J. Clin. Invest.*, 1999, 103, 197-206.
- Zayzafoon M., Abdulkadir S. A. & McDonald J. M., Notch signaling and ERK activation are important for the osteomimetic properties of prostate cancer bone metastatic cell lines. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 3662-3670.
- Zhang J., Dai J., Qi Y., Lin D. L., Smith P., Strayhorn C., Mizokami A., Fu Z., Westman J. & Keller E. T., Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107, 1235-1244.
- Zhang J., Dai J., Yao Z., Lu Y., Dougall W. & Keller E. T., Soluble receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B Fc diminishes prostate cancer progression in bone. *Cancer Res.*, 2003, 63, 7883-7890.