

**PABLO LUIZ CARVALHO DOS SANTOS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**MAURÍCIO PEREIRA GOUVINHAS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em dezembro de 2022.  
Aprovado em dezembro de 2022.*

## O PAPEL DOS OSTEÓCITOS EM METÁSTASES ÓSSEAS E COMO POSSÍVEIS ALVOS TERAPÊUTICOS

### RESUMO

O tecido ósseo é o terceiro sítio mais comum de metástase. De acordo com alguns estudos mais de 70% dos pacientes com neoplasia maligna de mama e próstata desenvolverão metástases ósseas, resultando em remodelação óssea anormal, fraturas anormais, dor óssea, compressão da medula espinal e hipercalcemia, eventos que reduzem, drasticamente, a qualidade de vida do paciente. No osso, os osteócitos são derivados dos osteoblastos e constituem mais de 90% das células ósseas. Os osteoblastos tornam-se osteócitos após serem aprisionados na matriz que secretam e estão interligados por meio de longas extensões citoplasmáticas que ocupam minúsculos canais, chamados canaliculos, usados para a troca de nutrientes e resíduos. O tecido ósseo é a região que mais ocorre metástase, mais de 70% dos pacientes com neoplasia maligna de mama e próstata desenvolverão metástases ósseas, resultando em remodelação óssea anormal. Com o surgimento de novas terapias, a atual pesquisa visa esclarecer e apresentar uma atualização da literatura em relação aos mecanismos dos osteócitos e qual sua função diante da metástase óssea e como possível alvo terapêutico. A metodologia do atual trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica, a qual se realiza a partir de registros disponíveis, decorrentes de pesquisas anteriores em documentos impressos, como artigos, teses e dissertações etc. São utilizados dados ou categorias teóricas que já foram trabalhados por outros pesquisadores e devidamente registrados. Os textos tornam-se fontes a serem pesquisados. Os artigos científicos utilizados na realização do trabalho foram pesquisados nas bases de dados PubMed, LILACS, MEDLINE, Scielo.

**Palavras-Chave:** neoplasias ósseas. osteócito. metástases. osteosarcoma.

## THE ROLE OF OSTEOCYTES IN BONE METASTASIS AND AS POSSIBLE THERAPEUTIC TARGETS

### ABSTRACT

Bone tissue is the third most common site of metastasis. According to some studies more than 70% of patients with breast and prostate malignancies will develop bone metastases, resulting in abnormal bone remodeling, abnormal fractures, bone pain, spinal cord compression, and hypercalcemia, events that drastically reduce the patient's quality of life. In bone, osteocytes are derived from osteoblasts and make up more than 90 percent of bone cells. Osteoblasts become osteocytes after being trapped in the matrix they secrete, and they are interconnected by means of long cytoplasmic extensions that occupy tiny channels, called canaliculi, used for the exchange of nutrients and waste products. Bone tissue is the region where most metastasis occurs, more than 70% of patients with malignant breast and prostate neoplasms will develop bone metastases, resulting in abnormal bone remodeling. With the emergence of new therapies, the current research aims to clarify and present an update of the literature in relation to the mechanisms of osteocytes and what their function in bone metastasis and as a possible therapeutic target. The methodology of the current work consists of a bibliographical research, which is carried out from available records, resulting from previous research in printed documents, such as articles, theses and dissertations, etc. Data or theoretical categories are used that have already been worked on by other researchers and duly registered. The texts become sources to be researched. The scientific articles used in this study were searched in the PubMed, LILACS, MEDLINE, and Scielo databases.

**Keywords:** bone neoplasms. osteocyte. metastasis. osteosarcoma.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150  
Boqueirão - Santos - São Paulo  
11050-071

<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>  
[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)

Fone: +55 (13) 3202-4100

## INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é o terceiro sítio mais comum de metástase (VICIC, BELEV; 2021). De acordo com Maroni e Bendinelli (2020) mais de 70% dos pacientes com neoplasia maligna de mama e próstata desenvolverão metástases ósseas, resultando em remodelação óssea anormal, fraturas anormais, dor óssea, compressão da medula espinal e hipercalcemia, eventos que reduzem, drasticamente, a qualidade de vida do paciente.

No osso, os osteócitos são derivados dos osteoblastos e constituem mais de 90% das células ósseas. Os osteoblastos tornam-se osteócitos após serem aprisionados na matriz que secretam e estão interligados por meio de longas extensões citoplasmáticas que ocupam minúsculos canais chamados canaliculos, usados para a troca de nutrientes e resíduos (CUI, 2016; ROBLING, BONEWALD, 2020).

Mesmo que os osteócitos sejam os principais constituintes entre as células residentes do tecido ósseo, eles foram considerados por muito tempo como células marginais (CUI, 2016). No entanto, eles são mestres orquestradores de sinais, integradores e transdutores do esqueleto e desempenham um papel fundamental na regulação da massa óssea, agindo tanto sobre os osteoblastos quanto sobre os osteoclastos. Suas múltiplas funções foram reavaliadas e atraíram atenção crescente (FORNETTI, 2018; MARONI e BENDINELLI, 2020).

Apesar do importante papel dos osteócitos na homeose óssea, seus potenciais interações com as células neoplásicas são relativamente pouco estudadas (VERBRUGGEN, 2021). Uma série de estudos anteriores (MA, 2018; MEI, 2019; DWIVEDI, 2021) identificou o papel do osteócito na regulação do comportamento das células neoplásicas, descobrindo que a sinalização parácrina dos osteócitos pode alterar os comportamentos proliferativos, migratórios e invasivos.

## METODOLOGIA

A metodologia do atual trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica, a qual se realiza a partir de registros disponíveis, decorrentes de pesquisas anteriores em documentos impressos, como artigos, teses e dissertações etc. São utilizados dados ou categorias teóricas que já foram trabalhados por outros pesquisadores e devidamente registrados. Os textos tornam-se fontes a serem pesquisados. Os artigos científicos utilizados na realização do trabalho foram pesquisados nas bases de dados PubMed, EMBASE, MEDLINE, Scielo, com as seguintes palavras-chaves: Neoplasias ósseas, osteócitos, metástase, osteosarcoma.

## REVISÃO DA LITERATURA

### HISTOFISIOLOGIA DO TECIDO ÓSSEO

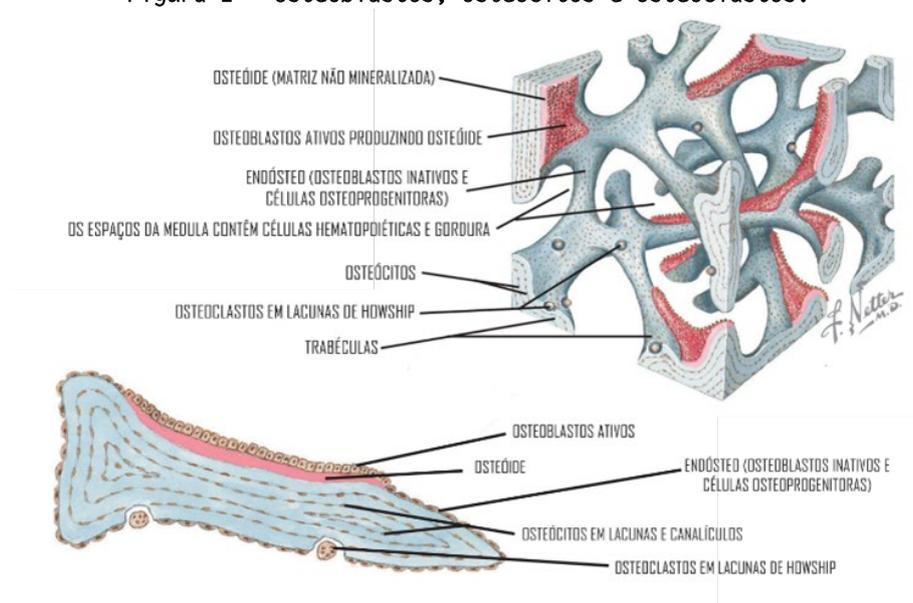
O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado, sendo o principal constituinte do esqueleto animal, possui a capacidade de suportar forças físicas, adequa os tecidos moles e auxilia na proteção dos órgãos vitais (costelas e o crânio), colabora no movimento realizado pelo sistema musculoesquelético. Armazena e oferece uma proteção física para a medula óssea, predecesora das células sanguíneas. Ademais, o tecido ósseo especializado tem a função de regulação metabólicas dos íons cálcio, magnésio e fosfatos, ambos fazem parte de sua matriz (LUO et al., 2017; LOPES et al., 2018; HART et al., 2020).

Histologicamente, o tecido ósseo pode ser dividido em trabecular (imaturo) ou lamelar (maduro) (BLUMER, 2021). (Figura1). Ao longo da fase do crescimento ósseo ou quando certas condições patológicas acometem o esqueleto, tais como durante a cicatrização da fratura, o tecido ósseo produzido consiste em feixes de colágeno de forma irregular com uma orientação aleatória. Este tipo de osso é chamado de tecido

ósseo primário (BLACK; TADROS, 2020). O tecido ósseo fornece uma resposta imediata quando se trata do crescimento, doença ou carga mecânica, contudo, a sua estrutura desorganizada a torna ineficaz na oferta de apoio estrutural a longo prazo. Em contraste, o osso maduro ou lamelar é construído ainda na infância e seu desenvolvimento acompanha até a fase adulta, e consiste em cristais minerais (hidroxiapatita) e fibras de colágeno que formam camadas, chamadas de lamelas. O osso lamelar substitui gradualmente o osso imaturo (RUNYAN; GABRICK, 2017).

O osso lamelar tem dois tipos estruturais, o osso cortical (ou compacto) e o osso trabecular (ou canceloso). O osso cortical é denso e situado por baixo do perióstio. Observa-se que o osso cortical encontrado nas articulações é coberto por cartilagem durante a vida e é chamado osso de subcondral. As suas unidades estruturais são os osteons, que consistem em camadas concêntricas de osso compacto, lamelas, organizadas em torno de um canal central, (canal Haversiano), contendo vasos sanguíneos e fibras nervosas. (Figura 2). Osso trabecular é encontrado nas epífises dos ossos longos e no interior de todos os outros ossos. É constituído por espículas ósseas finas, trabéculas, onde cada uma das quais é composta por algumas camadas de lamelas. As trabéculas estão dispostas de forma irregular, formando um favo de mel (MARTIN et al., 2015).

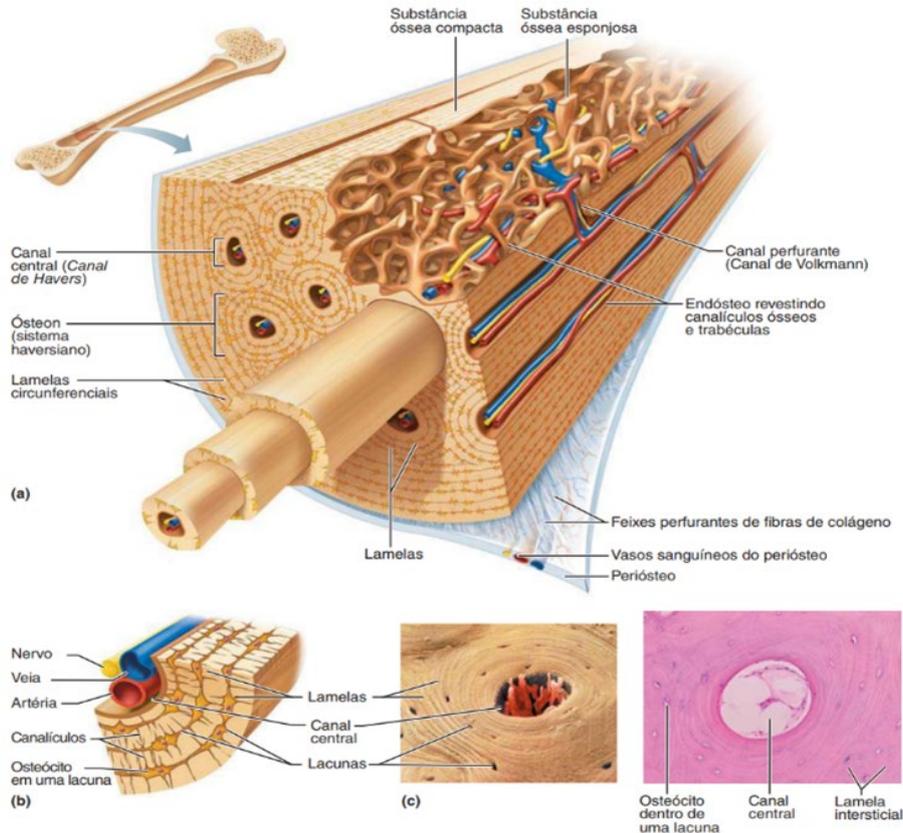
Figura 1 - Osteoblastos, osteócitos e osteoclastos.



Fonte: Adaptado e traduzido de O'valle & Nahirney (2020).

Devido a esta estrutura, o osso trabecular tem um peso mínimo, mas, ao mesmo tempo, proporciona uma grande força ao esqueleto. Durante a vida, os espaços dentro da rede trabecular contêm medula vermelha hematopoiética (MARTIN et al., 2015).

Figura 2 Estrutura microscópica do osso compacto.



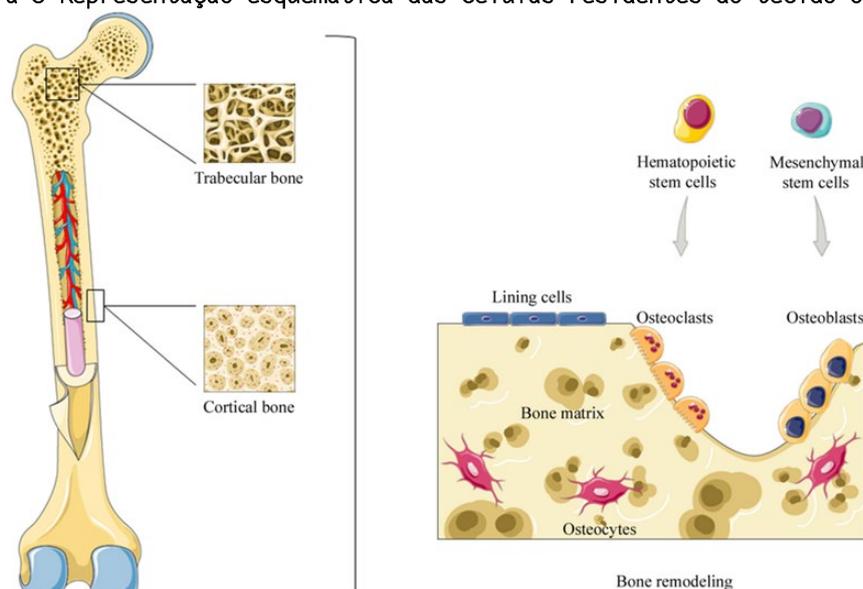
Fonte: Marieb (2014).

O tecido ósseo é composto por componentes inorgânicos ( $\approx 70\%$ ) e orgânicos ( $\approx 30\%$ ). O principal componente inorgânico é a hidroxiapatita,  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , um mineral composto por fosfato de cálcio. (SAKAE; NAKADA; JOHN P. LEGEROS, 2015). As fibras de colágeno são o principal componente orgânico juntamente com proteínas não colágenas. O componente inorgânico torna o esqueleto forte, enquanto o colágeno oferece elasticidade (MARTIN et al., 2015).

Como um tecido vivo, o esqueleto humano passa por um processo constante de reabsorção óssea (liberação de cálcio e fosfato do osso mineralizado) e deposição (utilização de cálcio e fosfato para formar novos ossos). Este processo é controlado pelas principais células ósseas: células osteogênicas, osteoclastos, osteoblastos, osteócitos, e células do revestimento ósseo (FLORENCIO-SILVA et al., 2015). (Figura 3). As células osteogênicas (ou osteoprogenitoras) derivam de células estaminais mesenquimais na medula óssea. Estas células evoluem em pré-osteoblastos, que subsequentemente, dão origem a osteoblastos maduros. Na medula de indivíduos em crescimento, o número dessas células osteoprogenitoras são elevadas, mas o potencial dessas células para formar osteoblastos maduros decresce com a idade. Os osteoclastos são células grandes, multinucleadas, cuja função primária é reabsorver tecido ósseo através da liberação de lisossoma, enzimas e ácidos. Osteoblastos facilitam a formação de novos ossos através da secreção da matriz óssea orgânica, osteóide, e regulação da sua mineralização (KIM et al., 2020). Encontram-se principalmente debaixo do periosteio e perto da cavidade medular, onde o osso é mais metabólico as taxas são mais elevadas (FLORENCIO-SILVA et al., 2015). Uma vez que um osteoblasto tenha completado a formação óssea, pode (1) transformar-se numa célula de revestimento ósseo, (2) apoptose (morte celular programada), ou (3) transformar-se em osteócito. Os osteócitos compreendem 90% das células em um osso maduro e derivam de osteoblastos que ficaram presos em tecido ósseo recém-formado (RIQUELME; CARDENAS; JIANG, 2020). Eles facilitam a comunicação celular e mantem as funções diárias do esqueleto através do transporte de nutrientes e

resíduos (FLORENCIO-SILVA et al., 2015). Os osteócitos são as células mais abundantes do osso e são os principais reguladores do metabolismo ósseo e homeostasia. Formado a partir de osteoblastos e que posteriormente ficaram presos em matriz óssea recém secretada, os osteócitos residem dentro das lacunas ósseas e se comunicam com o ambiente através de processos citoplasmáticos, que se estendem ao longo do osso em pequenos canais, conhecidos como canalículos. Essa comunicação em rede possui uma similaridade com a rede neural e permite que os osteócitos respondam às mudanças locais, incluindo estímulos mecânicos e sinais de células vizinhas, bem como sinalizações sistêmicas como a paratormônio (PTH) e os hormônios sexuais que também agem a nível de osteócito (FORNETTI; WELM; STEWART, 2018). Ainda segundo Fornetti; Welm; Stewart (2018), os osteócitos modulam a fisiologia óssea principalmente através da regulação dos osteoblastos e osteoclastos. Em condições de reabsorção óssea, os osteócitos inibem a diferenciação e função osteoblástica, através da secreção de fatores, tais como o WNT (molécula sinalizadora que desempenha a função antagonista de esclerotina) e Dickkopf WNT (inibidor de Beta-catenina). A formação óssea tem recebido muita atenção recentemente devido ao interesse nos inibidores de esclerostina como terapia para a baixa densidade óssea. Osteócitos também provocam reabsorção óssea através da produção de M-CSF e proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) para recrutar precursores osteoclastos, sendo uma importante fonte de RANKL no osso. Finalmente as células de revestimento ósseo derivam de osteoblastos e cobrem superfícies ósseas. A sua função é liberar cálcio quando necessário, e participar no início da reabsorção e remodelação óssea, e possivelmente manter o equilíbrio do fluido ósseo

Figura 3 Representação esquemática das células residentes do tecido ósseo.



Fonte: Iaquinta et al., (2019).

A formação óssea (osteogênese) pode ocorrer através da ossificação dentro de uma membrana de tecido conjuntivo (ossificação intramembranosa) ou através da ossificação de precursores de cartilagem (ossificação endocondral). A ossificação intramembranosa dá origem à abóbada craniana e à face, bem como à clavícula e à escápula. Em contraste, epífises de ossos longos, ossos curtos, corpos vertebrais, e outros elementos em grande parte, constituídos por osso trabecular que crescem por ossificação endocondral (RUNYAN; GABRICK, 2017).

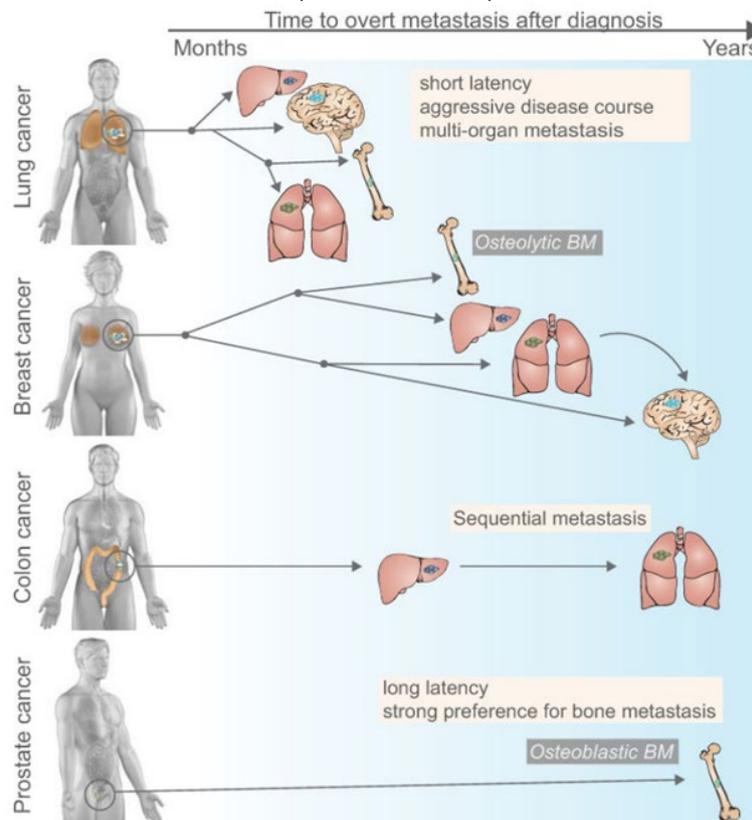
A maioria dos ossos são formados a partir de pelo menos dois centros de ossificação. O primeiro centro que aparece chama-se centro primário ou centro de ossificação, a sua ossificação começa geralmente no centro, e em ossos longos corresponde à diáfise. A maioria dos centros de ossificação secundários aparecem após o nascimento,

e em ossos longos correspondem às epífises (PAZZAGLIA et al., 2011; GILSANZ; RATIB, 2012; KINI; NANDEESH, 2012). Como mencionado na secção entre a diáfise e as epífises, encontra-se uma camada cartilaginosa (placa de crescimento) que permite o crescimento dos ossos em comprimento (OUSSOREN et al., 2011). Durante a adolescência e no início da idade adulta, os centros de ossificação primários e secundários se fundem, dando origem aos ossos completos. (GILSANZ; RATIB, 2012). À medida que um osso se desenvolve, a sua forma é gradualmente para assumir a forma madura final. Este processo é conhecido como modelagem. Em contraste, a remodelação é a substituição do osso maduro durante a reparação de micro danos ósseos ou a adaptação frente a carga mecânica (RUNYAN; GABRICK, 2017).

## MECANISMOS DE METASTASE

A metástase é a razão de 90% dos casos de morte por neoplasias malignas. Esse processo demonstra uma enorme instabilidade biológica, que promove a sobrevivência de células neoplásicas em sítios longes do seu local de origem, fornecendo assim, uma característica sistêmica, onde pode atingir qualquer órgão ou tecido (JIANG et al., 2015). A metástase se inicia quando células normais obtêm alterações a nível nuclear, mais precisamente no material genético, quando essas alterações ocorrem geram instabilidade na célula (VALASTYAN; WEINBERG, 2011). (Figura 4). A célula neoplásica instável, agora, tem a capacidade de se adaptar ao ambiente em que se encontra, assim, ganha a capacidade de se adequar ao microambiente tecidual distante da massa neoplásica primária. (HANAHAN; WEINBERG, 2011; QUAIL; JOYCE, 2013; FARES et al., 2020).

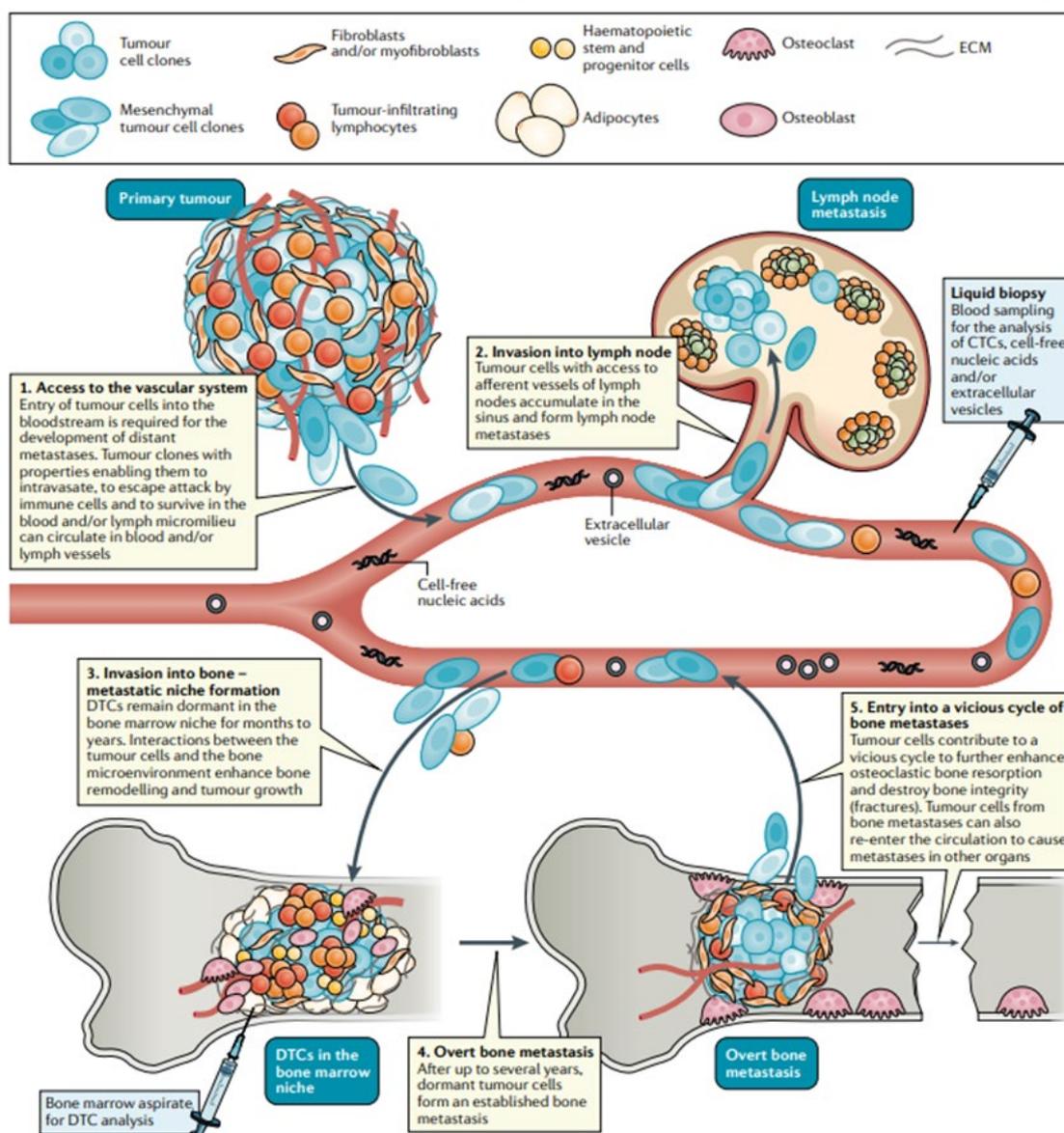
Figura 4 Sítios preferenciais para metástase.



Fonte: Obenauf & Massagué (2015).

A metástase pode ser definida com um processo de dispersão de neoplasias malignas a partir de um tecido de origem, que assim chega a um órgão afastado (LORUSSO; RÜEGG, 2012). (Figura 5).

Figura 5 A evolução da metástase no organismo humano.



Fonte: Hofbauer et al., (2021).

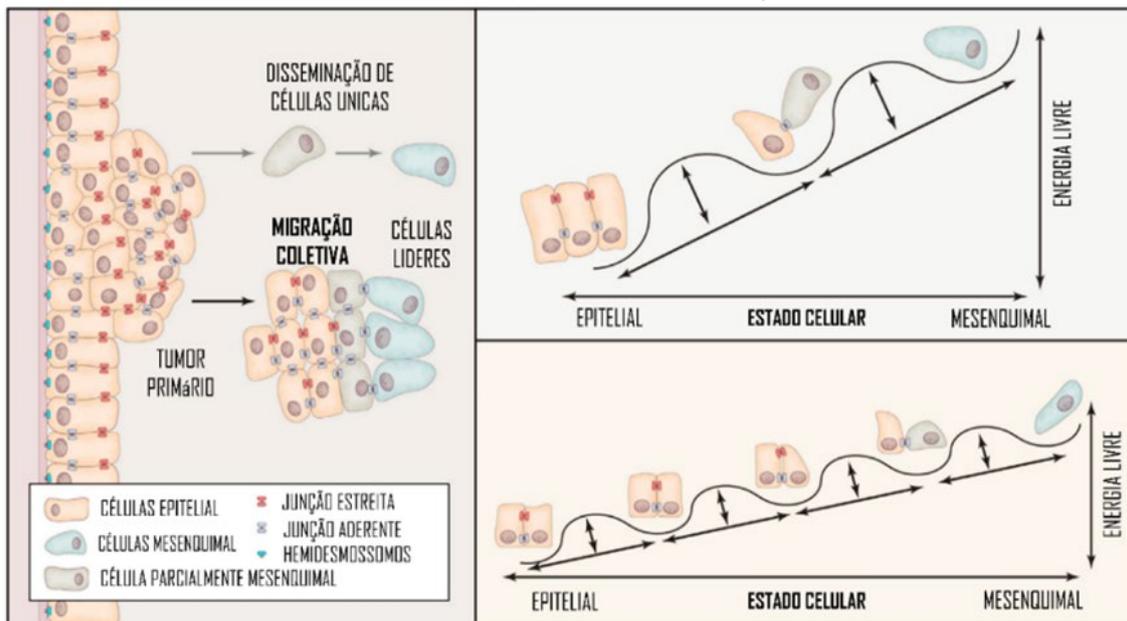
O desenvolvimento da metástase é um processo biológico seccionado em fases, onde é controlado por alterações genéticas e epigenéticas, que são adquiridas e acumuladas durante a evolução tumoral (AYOB; RAMASAMY, 2018). As células metastáticas têm a sua gênese em células heterogêneas da massa neoplásica primária, a ponto que a progressão se instaura, essas células vão sendo selecionadas para que assim possam sobreviver a todas as fases da progressão metastática (VALASTYAN; WEINBERG, 2011; LAMBERT; PATTABIRAMAN; WEINBERG, 2017).

O processo tem início em uma neoplasia primária, que na maioria dos casos, forma - se em um órgão distante, que vai suceder o processo chamado de tropismo metastático (MORTEZAEI, 2021). As neoplasias específicas têm como alvo metastático, um grupo seletivo de tecidos. Dito isso, as células neoplásicas circulantes são retidas na microvasculatura de alguns órgãos, que na sua constituição apresentam características moleculares e um microambiente específico para que assim, ocorra o processo de progressão, proliferando-se e se estabelecendo como um novo sítio tumoral secundário. (PLACE; JIN HUH; POLYAK, 2011; VALASTYAN; WEINBERG, 2011). Pesquisas recentes estão indicando que há uma relação da microvasculatura, especialmente falando do endotélio,

que estão relacionados na formação de nichos vasculares órgãos-específicos, que serão estruturas fundamentais no processo de metástase (MAISHI; HIDA, 2017).

Para que a metástase prevaleça, as células neoplásicas têm que se mover da massa primária devido a perda de sua capacidade de adesão e vencer a circulação para que assim seja ativado as capacidades migratórias (WELCH; HURST, 2019). (Figura 6). Esse processo acontece por alterações na expressão genética, que propicia perdas e ganhos em características fenotípicas células, o processo é intitulado como transição epitélio mesenquimal (RIBATTI; TAMMA; ANNESE, 2020).

Figura 6 Disseminação das células neoplásicas.



Fonte: Adaptado de Lambert; Pattabiraman; Weinberg (2017).

As células neoplásicas dão origem as micrometástases no órgão-alvo, é necessário múltiplos fatores que possibilitem a sobrevivência, incluindo as condições do microambiente. (QUAIL; JOYCE, 2013). A adaptação celular se dá por meio de alterações, que propiciem as necessidades metabólicas primordiais para essas células, assim, as modificações permitem a síntese de fatores estimulantes a angiogênese, que nada mais é que a formação de novos vasos, para que as células neoplásicas tenham acesso as moléculas e nutrientes necessários (BENTOLILA et al., 2016).

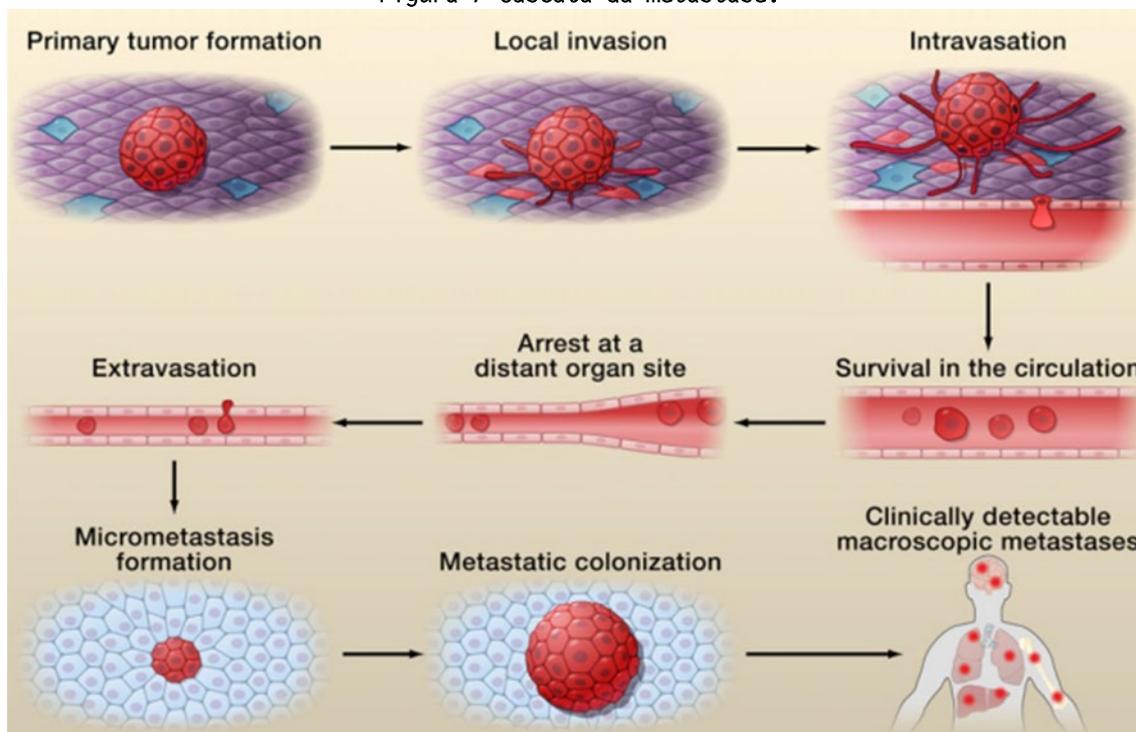
O agrupamento de células neoplásicas em uma massa primária demonstra uma instabilidade fenotípica, genotípica e funcional que vão facilitar o desenvolvimento secundário (IVANOVA et al., 2020). Essa variabilidade permite o crescimento metastático (BAGHBAN et al., 2020). As células que atingiram a circulação, são células que sofreram uma espécie de seleção natural e passaram por processos celulares independentes, como a instabilidade genômica, ganhos de mutações, rearranjos cromossômicos, entre outros, esse processo de seleção ocorre durante a progressão neoplásica e que dará certa vantagem seletivas as células neoplásicas (BERTOLASO; DIELI, 2017).

Ao longo do progresso da metástase vão acontecer comunicações recíprocas entre as células neoplásicas e as células alvo, o que forma um ciclo vicioso, dando início a um novo ciclo metastático (FARES et al., 2020). Como demonstrado na (Figura 8). Nesse ciclo acontecem modificações específicas nos nichos metastáticos que, no que lhe concerne, atua sobre as células neoplásicas (WINKLER et al., 2020).

As células neoplásicas seguirão um percurso envolvendo cascatas, para que assim possa sair da massa neoplásica primária podendo atingir, e, portanto, colonizar novos tecidos e órgãos. No desenvolver da cascata ocorrerão etapas, são essas: (1) a

1) a formação das células neoplásicas da massa primária tumoral; (2) a invasão dos tecidos vizinhos; (3) a intravasão nos vasos sanguíneos e linfáticos; (4) o extravasamento dos vasos para formar uma nova massa neoplásica (COMINETTI; ALTEI; SELISTRE-DE-ARAUJO, 2019; WELCH; HURST, 2019). (Figura 7).

Figura 7 Cascata da metástase.



Fonte: Valastyan & Weinberg (2011).

## INTRAVASÃO

Intravasão é o primeiro passo para a entrada bem-sucedida das células neoplásicas na corrente sanguínea (intravasão hematogênica) ou nos vasos linfáticos (intravasão linfática). Já a extravasão é similar à intravasão e envolve a fuga das células neoplásicas dos vasos para os tecidos. No entanto, existem diferenças significativas entre os tecidos envolvidos (ZAVYALOVA et al., 2019).

A intravasão requer a formação de invadopodia, que são projeções associadas aos sítios de degradação proteolítica da matriz extracelular (WEAVER, 2008; REVACH; GROSHEVA; GEIGER, 2020). Eles receberam este nome devido a sua presença na superfície basal de células revestidas em camadas de matriz extracelular, e geralmente são encontrados em invasivos, enquanto a extravasão pode ocorrer na ausência de invadopodia (ZAVYALOVA et al., 2019).

A intravascularização das células tumorais é uma etapa primordial no processo de metástase. A consequência direta da intravasão é o surgimento de células tumorais circulantes (CTCs) (GENSBITTEL et al., 2021). Algumas dessas células podem formar novos tumores metastáticos, assim dependendo da quantidade de células neoplásicas circulantes.

Ainda existe outro tipo de célula encontrada, são as células tumorais disseminantes (CTDs), essas células possuem a capacidade de se alojar na medula óssea, e podem formar metástases em outros órgãos, como: pulmões, cérebro e fígado; essa capacidade se dá devido a incessante vida que elas possuem.

Sendo um processo extenso e complexo, a intravasão envolve inúmeros fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos da célula tumoral incluem o TEM e a produção de proteases. Os fatores extrínsecos incluem a atividade de neutrófilos pró tumor (tipo N2), fibroblastos e macrófagos (tipo M2) (MAJIDPOOR; MORTEZAEI, 2021).

## EXTRAVASÃO

O mecanismo da extravasão é o mesmo que o da intravasão, mas em direção oposta (ZAVVALOVA et al., 2019). A extravasão é um processo idêntico a diapedese dos leucócitos durante os processos inflamatórios. As interações entre as células neoplásicas e as células endoteliais são dependentes de moléculas de adesão.

Quando as células metastáticas conseguem chegar à etapa de extravasão, possuem três caminhos, que podem seguir, sofrer apoptose, entrar em processo de latência e proliferar-se, aumentando assim, a sua população (MACHADO, 2016).

As CTCs extravasam através de uma lesão nos capilares. Além disso, a estrutura dos capilares contribui para a extravasão (COMINETTI; ALTEI; SELISTRE-DE-ARAUJO, 2019; FOLLAIN et al., 2020). Quando pensamos no fígado e na medula óssea, os capilares são revestidos com células endoteliais fenestradas ao longo de sua estrutura com uma lâmina basal descontínua, que promove a extravasão com maior facilidade. Este processo tem demonstrado promover taxas elevadas de metástase no fígado e no osso. Em contraste, o leito capilar dos pulmões é forrado com endotélio e poros, a membrana é revestida por junções exíguas, o que dificulta a extravasão. No caso do cérebro, os vasos são reforçados por pericítos e astrócitos que formam a barreira hematoencefálica (ZEESHAN; MUTAHIR, 2017).

As metástases ósseas são muito frequentes e observadas como complicações de outras neoplasias, é constantemente encontrada em tumores ósseos primários (VOGT et al., 2017). O osso é o terceiro local mais frequente de metástase, atrás dos pulmões e fígado. A neoplasia de próstata e da mama (BC) são responsáveis pela maioria das metástases esqueléticas até 70% (MACEDO et al., 2017). Em alguns casos, aproximadamente entre 15% e 30% pode ser observado nos pulmões, cólon, estômago, vesícula urinária, útero, reto, tireoide e rim. No entanto, nos EUA, todos os anos, aproximadamente 350.000 doentes com metástases ósseas estão a perder suas vidas (MAJIDPOOR; MORTEZAEI, 2021)

Ainda segundo Majidpoor; Mortezaei (2021), organizar métodos e desenvolver novos tratamentos inovadores exige uma eficiência no conhecimento das doenças metastáticas. Mecanismos que envolva o desprendimento de uma célula tumoral sólida de um tumor primário para invadir outras estruturas remotas, têm sido mais claramente compreendidos dia após dia. A doença óssea metastática é dividida em duas categorias: doença osteoblástica e osteolítica (NAYIR, 2016).

## METÁSTASE OSTEOLÍTICA E OSTEOLÁSTICA

O osso é um dos maiores órgãos do corpo, ficando atrás somente da pele, oferecendo um microambiente enriquecido de nutrientes, fatores de crescimento e hormônios, o que o torna um ambiente próspero pelas células neoplásicas. (WANG; LEI; HAN, 2018; DEL PICCOLO et al., 2021).

Dependendo do tipo da neoplasia, as células neoplásicas podem causar uma lesão osteoblástica (formação óssea) ou lesões osteolíticas, que vão promover a reabsorção líquida ou a liberação de fatores onde atuarão sobre a matriz óssea, promovendo o crescimento local. Estes processos ativam um "ciclo vicioso", levando à perturbação da integridade óssea e promovendo o crescimento e migração das células neoplásicas (RIQUELME; CARDENAS; JIANG, 2020).

Em alguns casos, o desenvolvimento de lesões osteoblásticas/osteolíticas mistas é induzido (BI et al., 2013; FANG; XU, 2015). Em lesões ósseas metastáticas de próstata, carcinomas e outras neoplasias neuroendócrinas, o fenótipo osteoblástico predomina, já quando falamos de metástases do pulmão, rim e alguns tumores mamários, são principalmente osteolíticos (FELLER; KRAMER; LEMMER, 2011).

## O PAPEL DO OSTEÓCITO EM METÁSTASE ÓSSEA E COMO POSSÍVEL ALVO TERAPÊUTICO

O tecido ósseo é o sítio mais frequente de metástase de neoplasia mamária e de cancro da próstata, é um dos locais mais recorrentes de metástase para muitos tumores sólidos, como já foi descrito anteriormente (RIQUELME; CARDENAS; JIANG, 2020). Quando as células neoplásicas colonizam o tecido ósseo, é estabelecida uma grande problemática, quando se trata do tratamento da doença, e as taxas de mortalidade aumentam drasticamente (MASSAGUÉ; OBENAU, 2016; SALVADOR; LLORENTE; GOMIS, 2019).

No microambiente ósseo são encontradas as células residentes (osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e as células progenitoras), mas também são encontrados adipócitos, fibroblastos, quimioquinas, reticulócitos abundantes, condrócitos, células endoteliais, pericitos e células nervosas, bem como células estaminais hematopoiéticas e mesenquimais (FORNETTI; WELM; STEWART, 2018). Funcionalmente, essas populações de células estaminais e células maduras interagem para estimular a remodelação óssea, hematopoiese e algumas funções do sistema imune durante o desenvolvimento, regeneração de tecidos e doenças. Por exemplo, durante a diferenciação osteogênica, células estaminais mesenquimais esqueléticas (MSCs) e outros progenitores osteoblastos geram um ativador de alto receptor de razão de NF- $\kappa$ B ligante (RANKL) para osteoprotegerina (OPG) apoiar a diferenciação dos osteoclastos, até se tornarem maduras, osteócitos que são derivados de osteoblastos (HOFBAUER et al., 2021). Eles são uma fonte abundante do fator osteoclastogênico RANKL, mas possuem outra peculiaridade, também é uma fonte exclusiva do antagonista da via de sinalização WNT esclerotina, que inibe a osteoblastogênese dos MSCs, inibindo assim a supressão da formação óssea (UDA et al., 2017; ZHOU et al., 2019). São essas as interações mútuas a nível celular e molecular que vão garantir um equilíbrio entre a reabsorção óssea e a nova formação óssea, então, esses fatores são primordiais na saúde do osso e na progressão de doenças ósseas. Algumas alterações específicas têm sido descobertas em metástases ósseas, incluindo a ativação de reabsorção óssea osteoclástica, supressão da formação óssea osteoblástica em lesões osteolíticas, neoangiogênese e interações osteo imunes bizarras (HOFBAUER et al., 2021).

Já a matriz óssea, que é composta por sais inorgânicos e matriz orgânica, é um componente fundamental do osso. A matriz óssea não só fornece apoio estrutural para as células residentes ósseas, há uma vasta quantidade de fatores de crescimento presentes na matriz que são liberados durante os crescimentos e durante a manutenção do osso. Estes mesmos fatores podem, também, alimentar o crescimento de células tumorais metastáticas no osso. O mesmo microambiente que sustenta as células normais também oferece suporte as células neoplásicas. (FORNETTI; WELM; STEWART, 2018).

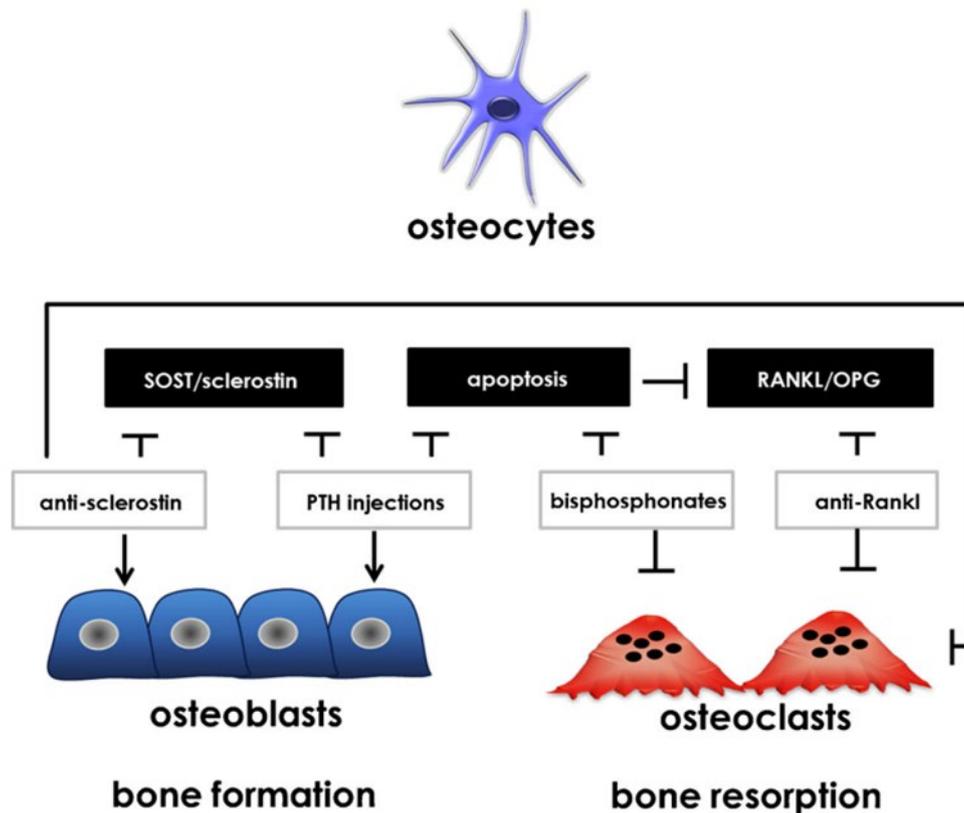
As células neoplásicas agem no microambiente ósseo, favorecendo a sua colonização e crescimento. As células neoplásicas, a fim de metastar para o osso, devem em primeiro lugar migrar do local de origem, chegando ao tecido ósseo e uma vez estabelecidos dentro do osso, devem superar os efeitos indutores adormecidos das células residentes (PAOLILLO; SCHINELLI, 2019). Se as células neoplásicas vencerem as barreiras imunológicas bem-sucedidas, podem então colonizar e alterar a homeostasia que é principalmente mantida pelos osteócitos, a célula mais abundante no tecido ósseo (ZHANG et al., 2019; RIQUELME; CARDENAS; JIANG, 2020). Ainda de acordo com Riquelme; Cardenas; Jiang, (2020) os osteócitos liberam fatores anabolizantes, esses hormônios vão vetar a atividade reabsorvente osteoclástica, assim promovem a latência e a liberação de fatores antineoplásicos que inibem a metástase das células neoplásicas da mama.

O papel mais descrito do osteócito está em pacientes portadores de mieloma múltiplo que possuem lesões ósseas do tipo líticas, essas lesões estão associadas ao aumento do apoptose osteocitária. (FORNETTI; WELM; STEWART, 2018).

Os padrões atuais de cuidados para as doenças metastáticas nos ossos incluem bisfosfonatos e o inibidor de RANKL (denosumab), ambos têm por finalidade a função osteoclástica (RAJE; YEE, 2012; ROLFO et al., 2014; SOUSA; CLÉZARDIN, 2018). (Figura 9). Devido à sua capacidade de limitar a reabsorção óssea, os bisfosfonatos e o denosumab

melhoram a qualidade de vida dos doentes que possuem metástases ósseas, reduzindo dor, fraturas, e o desenvolvimento de um novo tecido ósseo após lesões (VON MOOS et al., 2017). Infelizmente, muitas doenças ósseas progridem mesmo nas terapias e, geralmente, há pouco ou nenhum benefício na sobrevivência global, salientando a necessidade de tratamentos para doenças ósseas metastáticas (WIRTH et al., 2015; FORNETTI; WELM; STEWART, 2018).

Figura 8 Osteócitos e as terapias para doenças ósseas.



Fonte: Delgado-calle & Bellido (2015).

Os análogos PTH e PThrP têm sido aprovados para utilização na osteoporose e estão a ser investigados para utilização em metástases ósseas; contudo, tratamento PTH no rato. Os modelos de metástases ósseas têm produzido resultados mistos.

esclerostina é agora reconhecida como um alvo para o tratamento de perda óssea osteoporótica. O mecanismo da antisclerostinoterapia é a função de inibir a formação óssea através da reabsorção, e ao mesmo tempo estimula a função do osteoblasto, diminuindo a função do osteoclasto (YANG; YANG, 2019). Estas descobertas têm atraído atenção quando falamos de neoplasia, pois possui o potencial de reconstruir o osso perdido e prevenir fraturas em pacientes com neoplasia do tipo osteolítica (MCDONALD; DELGADO-CALLE, 2017).

Não existe somente o anticorpo anti-esclerostina que tem como mecanismo a neutralização do fator osteocitário esclerostina, há outros anticorpos terapêuticos disponíveis que visam outros fatores osteocitários. Estes incluem anti-FGF23, burosumab, e anti-RANKL, denosumab. O tratamento com anticorpos antiFGF23 aumenta o fosfato sérico em raquitismo hipofosfêmico ligado ao X (ROBLING; BONEWALD, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O osteócito é a célula orquestradora da homeostase óssea, ou seja, está intimamente ligado com a fisiologia óssea. Por muito tempo o osteócito foi relatado nos estudos, como uma célula inerte, que estava aprisionada na matriz óssea que não possui função. Nos últimos 30 anos, alguns pesquisadores começaram a direcionar seus estudos para essa célula, pois foi identificado inúmeras funções correlatas com o osteócito.

A relação do osteócito com as demais células ósseas, evidencia um possível caminho para um mecanismo farmacológico, mas que ainda não foi descrito na literatura de forma inequívoca.

Em um futuro breve, o objetivo da terapêutica frente às metástases ósseas será no desenvolvimento de estratégias terapêuticas hábeis, a fim de oferecer uma melhora no tratamento dos pacientes.

Para esse fim, é inexorável o foco no aprofundamento no conhecimento dos mecanismos e das moléculas que estão ligadas com o desenvolvimento da doença, cujos processos ainda não são amplamente descritos.

É possível confirmar que há um longo caminho a descobrir sobre os mecanismos biológicos do processo da metástase óssea e a sua relação intraóssea e extraóssea, mas que, sendo umas das principais mecanismos envolvendo as neoplasias malignas ósseas e uma causa um tanto frequente de complicações, as opções terapêuticas estão em processo de evolução, dirigidas não só as células neoplásicas, como as células ósseas. E hoje as pesquisas se concentram em mecanismos relacionados com o osteócito. Já se possui pesquisas que estão trilhando o caminho de novas descobertas, o que nos resta é aguardar os novos avanços dessas pesquisas.

## REFERÊNCIAS

- AYOB, A. Z.; RAMASAMY, T. S. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression. *Journal of Biomedical Science*, v. 25, n. 1, p. 20, dez. 2018.
- BAGHBAN, R. et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Communication and Signaling*, v. 18, n. 1, p. 59, dez. 2020.
- BENTOLILA, L. A. et al. Imaging of Angiotropism/Vascular Co-Option in a Murine Model of Brain Melanoma: Implications for Melanoma Progression along Extravascular Pathways. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, p. 11, abr. 2016.
- BERTOLASO, M.; DIELI, A. M. Cancer and intercellular cooperation. *Royal Society Open Science*, v. 4, n. 10, p. 170470, out. 2017.
- BI, X. et al. Prostate cancer metastases alter bone mineral and matrix composition independent of effects on bone architecture in mice – A quantitative study using microCT and Raman spectroscopy. *Bone*, v. 56, n. 2, p. 454-460, out. 2013.
- BLACK, J. DJ.; TADROS, B. J. Bone structure: from cortical to calcium. *Orthopaedics and Trauma*, v. 34, n. 3, p. 113-119, jun. 2020.
- BLUMER, M. J. F. Bone tissue and histological and molecular events during development of the long bones. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, v. 235, p. 151704, maio 2021.
- COMINETTI, M. R.; ALTEI, W. F.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S. Metastasis inhibition in breast cancer by targeting cancer cell extravasation. *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, v. 11, p. 165-178, 2019.
- DEL PICCOLO, N. et al. Tumor-on-chip modeling of organ-specific cancer and metastasis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 175, p. 113798, ago. 2021.

- DELGADO-CALLE, J.; BELLIDO, T. Osteocytes and Skeletal Pathophysiology. *Current Molecular Biology Reports*, v. 1, n. 4, p. 157-167, dez. 2015.
- DWIVEDI, A.; KIELY, P. A.; HOEY, D. A. Mechanically stimulated osteocytes promote the proliferation and migration of breast cancer cells via a potential CXCL1/2 mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 534, p. 14-20, jan. 2021.
- FANG, J.; XU, Q. Differences of osteoblastic bone metastases and osteolytic bone metastases in clinical features and molecular characteristics. *Clinical and Translational Oncology*, v. 17, n. 3, p. 173-179, mar. 2015.
- FARES, J. et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 5, n. 1, p. 28, dez. 2020.
- FELLER, L.; KRAMER, B.; LEMMER, J. A short account of metastatic bone disease. *Cancer Cell International*, v. 11, n. 1, p. 24, 2011.
- FLORENCIO-SILVA, R. et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, v. 2015, p. 1-17, 2015.
- FOLLAIN, G. et al. Fluids and their mechanics in tumour transit: shaping metastasis. *Nature Reviews Cancer*, v. 20, n. 2, p. 107-124, fev. 2020.
- FORNETTI, J.; WELM, A. L.; STEWART, S. A. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 33, n. 12, p. 2099-2113, dez. 2018.
- GENSBITTEL, V. et al. Mechanical Adaptability of Tumor Cells in Metastasis. *Developmental Cell*, v. 56, n. 2, p. 164-179, jan. 2021.
- GILSANZ, V.; RATIB, O. Bone Development. In: GILSANZ, V.; RATIB, O. (Eds.). *Hand Bone Age*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 3-9.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646-674, mar. 2011.
- HART, N. H. et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, v. 20, n. 3, p. 347-371, 2020.
- HOFBAUER, L. C. et al. Novel approaches to target the microenvironment of bone metastasis. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 18, n. 8, p. 488-505, ago. 2021.
- IAQUINTA, M. R. et al. Adult Stem Cells for Bone Regeneration and Repair. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 7, p. 268, 12 nov. 2019.
- IVANOVA, E. et al. Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer: From Genome Instability to Metastasis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 7, p. 134, 2020.
- JIANG, W. G. et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Seminars in Cancer Biology*, v. 35, p. S244-S275, dez. 2015.
- KIM, J.-M. et al. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*, v. 9, n. 9, p. 2073, 10 set. 2020.
- KINI, U.; NANDEESH, B. N. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. In: FOGELMAN, I.; GNANASEGARAN, G.; VAN DER WALL, H. (Eds.). *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 29-57.
- LAMBERT, A. W.; PATTABIRAMAN, D. R.; WEINBERG, R. A. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*, v. 168, n. 4, p. 670-691, fev. 2017.
- LOPES, D. et al. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*, v. 185, p. 240-275, dez. 2018.

- LORUSSO, G.; RÜEGG, C. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. *Seminars in Cancer Biology*, v. 22, n. 3, p. 226-233, jun. 2012.
- LUO, Y. et al. The minor collagens in articular cartilage. *Protein & Cell*, v. 8, n. 8, p. 560-572, ago. 2017.
- MACEDO, F. et al. Bone metastases: an overview. *Oncology Reviews*, 9 maio 2017.
- MACHADO, Breno Enrico Lemos. Metástases para a cavidade oral: estudo retrospectivo e análise crítica da literatura. 2016. Dissertação (Mestrado em Diagnóstico Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- MAJIDPOOR, J.; MORTEZAEE, K. Steps in metastasis: an updated review. *Medical Oncology*, v. 38, n. 1, p. 3, jan. 2021.
- MARONI, P.; BENDINELLI, P. Bone, a Secondary Growth Site of Breast and Prostate Carcinomas: Role of Osteocytes. *Cancers*, v. 12, n. 7, p. 1812, 6 jul. 2020.
- MARTIN, R. B. et al. Skeletal Biology. In: MARTIN, R. B. et al. (Eds.). *Skeletal Tissue Mechanics*. New York, NY: Springer New York, 2015. p. 35-93.
- MASSAGUÉ, J.; OBENAU, A. C. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*, v. 529, n. 7586, p. 298-306, jan. 2016.
- MCDONALD, M. M.; DELGADO-CALLE, J. Sclerostin: an Emerging Target for the Treatment of Cancer-Induced Bone Disease. *Current Osteoporosis Reports*, v. 15, n. 6, p. 532-541, dez. 2017.
- MEI, X. et al. Microfluidic platform for studying osteocyte mechanoregulation of breast cancer bone metastasis. *Integrative Biology*, v. 11, n. 4, p. 119-129, 1 abr. 2019.
- MORTEZAEE, K. Organ tropism in solid tumor metastasis: an updated review. *Future Oncology*, v. 17, n. 15, p. 1943-1961, maio 2021.
- NAYIR, E. Pathogenesis of bone metastasis. *Journal of Oncological Science*, v. 1, p. 13-16, jan. 2016.
- OBENAU, A. C.; MASSAGUÉ, J. Surviving at a Distance: Organ-Specific Metastasis. *Trends in Cancer*, v. 1, n. 1, p. 76-91, set. 2015.
- ODES, E. J. et al. Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. *South African Journal of Science*, v. Volume 112, n. Number 7/8, 27 jul. 2016.
- OUSSOREN, E. et al. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: Relevance to therapeutic options. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1812, n. 11, p. 1542-1556, nov. 2011.
- PAOLILLO; SCHINELLI. Extracellular Matrix Alterations in Metastatic Processes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 19, p. 4947, 7 out. 2019.
- PAZZAGLIA, U. E. et al. A Review of the Actual Knowledge of the Processes Governing Growth and Development of Long Bones. *Fetal and Pediatric Pathology*, v. 30, n. 3, p. 199-208, mar. 2011.
- PLACE, A. E.; JIN HUH, S.; POLYAK, K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. *Breast Cancer Research*, v. 13, n. 6, p. 227, dez. 2011.
- QUAIL, D. F.; JOYCE, J. A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine*, v. 19, n. 11, p. 1423-1437, nov. 2013.

- RAJE, N.; YEE. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clinical Interventions in Aging*, p. 331, set. 2012.
- REVACH, O.-Y.; GROSHEVA, I.; GEIGER, B. Biomechanical regulation of focal adhesion and invadopodia formation. *Journal of Cell Science*, v. 133, n. 20, p. jcs244848, 15 out. 2020.
- RIBATTI, D.; TAMMA, R.; ANNESE, T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Translational Oncology*, v. 13, n. 6, p. 100773, jun. 2020.
- RIQUELME, M. A.; CARDENAS, E. R.; JIANG, J. X. Osteocytes and Bone Metastasis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 567844, 14 out. 2020.
- ROBLING, A. G.; BONEWALD, L. F. The Osteocyte: New Insights. *Annual Review of Physiology*, v. 82, n. 1, p. 485-506, 10 fev. 2020.
- ROJAS-PUENTES, L. et al. Epithelial-mesenchymal transition, proliferation, and angiogenesis in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Cancer Medicine*, v. 5, n. 8, p. 1989-1999, ago. 2016.
- ROLFO, C. et al. Molecular target therapy for bone metastasis: starting a new era with denosumab, a RANKL inhibitor. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 14, n. 1, p. 15-26, jan. 2014.
- RUNYAN, C. M.; GABRICK, K. S. Biology of Bone Formation, Fracture Healing, and Distraction Osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 28, n. 5, p. 1380-1389, jul. 2017.
- SAKAE, T.; NAKADA, H.; JOHN P. LEGEROS. Historical Review of Biological Apatite Crystallography. *Journal of Hard Tissue Biology*, v. 24, n. 2, p. 111-122, 2015.
- SALVADOR, F.; LLORENTE, A.; GOMIS, R. R. From latency to overt bone metastasis in breast cancer: potential for treatment and prevention. *The Journal of Pathology*, v. 249, n. 1, p. 6-18, set. 2019.
- SOUSA, S.; CLÉZARDIN, P. Bone-Targeted Therapies in Cancer-Induced Bone Disease. *Calcified Tissue International*, v. 102, n. 2, p. 227-250, fev. 2018.
- UDA, Y. et al. Osteocyte Mechanobiology. *Current Osteoporosis Reports*, v. 15, n. 4, p. 318-325, ago. 2017.
- VALASTYAN, S.; WEINBERG, R. A. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*, v. 147, n. 2, p. 275-292, out. 2011.
- VALASTYAN, S.; WEINBERG, R. A. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*, v. 147, n. 2, p. 275-292, 14 out. 2011.
- VOGT, A. et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open*, v. 2, n. 2, p. e000172, 2017.
- VON MOOS, R. et al. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *European Journal of Cancer*, v. 71, p. 80-94, jan. 2017.
- WANG, J.-J.; LEI, K.-F.; HAN, F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 22, n. 12, p. 3855-3864, jun. 2018.
- WEAVER, A. M. Invadopodia. *Current Biology*, v. 18, n. 9, p. R362-R364, maio 2008.
- WELCH, Danny R.; HURST, Douglas R. Defining the Hallmarks of Metastasis. *Cancer Research*, [s. 1], v. 79, n. 12, p. 3011-3027, maio 2019.

WINKLER, J. et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 5120, dez. 2020.

WIRTH, M. et al. Prevention of Bone Metastases in Patients with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer Treated with Zoledronic Acid: Efficacy and Safety Results of the Zometa European Study (ZEUS). *European Urology*, v. 67, n. 3, p. 482-491, mar. 2015.

YANG, D.-H.; YANG, M.-Y. The Role of Macrophage in the Pathogenesis of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 9, p. 2093, 28 abr. 2019.

ZAVYALOVA, M. V. et al. Intravasation as a Key Step in Cancer Metastasis. *Biochemistry (Moscow)*, v. 84, n. 7, p. 762-772, jul. 2019.

ZEESHAN, R.; MUTAHIR, Z. Cancer metastasis - tricks of the trade. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 9 mar. 2017.

ZHANG, W. et al. Bone Metastasis: Find Your Niche and Fit in. *Trends in Cancer*, v. 5, n. 2, p. 95-110, fev. 2019.

ZHOU, Y. et al. Aberrant activation of Wnt signaling pathway altered osteocyte mineralization. *Bone*, v. 127, p. 324-333, out. 2019.