Współczesna Onkologia (2008) vol. 12; 8 (349–353)

Białko znane obecnie pod nazwą osteopontyna (OPN) zostało po raz pierwszy opisane w 1979 r. jako fosforylowane białko związane z transformacją komórek nabłonkowych. Odkrycie w 1986 r. w osteoblastach białka o tej samej strukturze, wiążącego wapń i umożliwiającego tworzenie struktury kostnej, przyczyniło się do upowszechnienia nazwy osteopontyna. Nadekspresję OPN stwierdza się zarówno w wielu stanach fizjologicznych, jak i patologicznych, takich jak np. remodelowanie kości, stany zapalne, miażdżyca, uszkodzenie naczyń lub choroby nerek. Liczne publikacje sugerują, że OPN może być cennym wskaźnikiem w klinice onkologicznej do prognozowania przebiegu choroby i monitorowania leczenia różnych nowotworów. Publikacje z ostatnich lat donoszą o roli OPN w mechanizmie progresji nowotworów i budzą nadzieję na możliwość wykorzystania OPN jako tarczy docelowej w chemioterapii.

Słowa kluczowe: osteopontyna, progresja nowotworowa.

Osteopontyna – nowy marker w chorobach nowotworowych

Osteopontin – a new marker in neoplastic diseases

Jolanta Mrochem, Wiesława Bartnik

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Badania krążących markerów nowotworowych mogą dostarczać dodatkowych informacji przydatnych w diagnostyce nowotworów, ocenie stopnia zaawansowania choroby, monitorowania skuteczności leczenia oraz w prognozowaniu nawrotu. Od wielu lat trwają poszukiwania substancji specyficznych dla choroby nowotworowej, których stężenie zmienia się wraz z nasileniem lub ustąpieniem zmian chorobowych. Publikacje z ostatnich lat zwracają uwagę na to, że zwiększenie stężenia osteopontyny (OPN) stwierdzane w przypadku wielu nowotworów może mieć wartość prognostyczną.

Osteopontyna po raz pierwszy została opisana przez Sengera i wsp. w 1979 r. jako potencjalny marker transformacji komórek nabłonkowych [1]. Okazało się, że białko to, pojawiające się w stransformowanych komórkach, jest identyczne z białkiem, które powstaje w komórkach macierzy kostnej i umożliwia umiejscowienie w niej osteoklastów [2]. Nazwę zawdzięcza więc fizjologicznej funkcji, jaką pełni w tkance kostnej, i wskazuje na związek między komórkami kostnymi a substancją mineralną macierzy kostnej (*osteo* – kość, *pontin* – most) [3]. Pod względem budowy chemicznej OPN jest ufosforylowaną glikoproteiną wiążącą wapń, składającą się z ok. 300 reszt aminokwasowych [4].

Pierwotna, łączona z samą nazwą, funkcja OPN wiąże się z rolą, jaką odgrywa w mineralizacji tkanki kostnej zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych.

Po blisko 30 latach badań okazało się, że osteopontyna, której pierwotnie przypisywano wyłącznie działanie w obrębie tkanki kostnej, pełni w organizmie różnorakie funkcje, które ulegają zmianom w zależności od modyfikacji potranslacyjnych. W zależności od modyfikacji potranslacyjnych, jakim podlega OPN, ciężar cząsteczkowy tego białka waha się od 44 do 75 kDa [3, 5].

W warunkach fizjologicznych OPN wykazuje ekspresję w osteoklastach, osteoblastach, zębach, komórkach nabłonkowych piersi, nerce, skórze, komórkach nerwowych i komórkach śródbłonka naczyń [4, 6]. Występuje również w komórkach układu immunologicznego – limfocytach T, komórkach NK, makrofagach, komórkach Kupffera [4]. Osteopontyna jest wydzielana do płynów ustrojowych – krwi, mleka (*lactopontin*), moczu (*uropontin*), żółci oraz nasienia [7].

Zwiększenie stężenia OPN stwierdza się w ostrych i przewlekłych stanach zapalnych [4]. Odnotowuje się wówczas wzrost ekspresji w limfocytach T, komórkach dendrycznych, makrofagach i komórkach NK [8]. Uważa się, że OPN ma właściwości zarówno prozapalne, jak i antyzapalne. Za funkcją prozapalną przemawia indukcja chemotaksji oraz migracji makrofagów i komórek dendrytycznych w miejscu zapalnym, natomiast działając przeciwzapalnie, reguluje ekspresję syntazy tlenku azotu (iNOS) i produkcję tlenku azotu (NO) w makrofagach i w ten sposób hamuje aktywność cytolityczną [9].

Od kilku lat pojawiają się liczne prace donoszące o wyjątkowej roli, jaką odgrywa osteopontyna w onkologii, alergologii, nefrologii i kardiologii.

The molecule, currently known as osteopontin (OPN) was first described in 1979 as a phosphoprotein associated with transformation of epithelial cells. Identification of its role in osteoblasts, in 1986, as a calcium binding protein, enabling formation of bone structure, contributed to it becoming widely known as osteopontin. Osteopontin is overexpressed in various physiological and pathological processes, as for instance: bone remodeling, inflammation, atherosclerosis, vascular injury and renal diseases. Numerous publications suggest that OPN can be a valuable tool in clinical oncology for prognosis of disease development and treatment monitoring of a variety of cancers. Recent reports on the role of osteopontin in mechanisms involved in progression of cancer indicate that OPN may be considered as a potential target for chemotherapy.

Key words: osteopontin, progression of cancer.

Stwierdzono np., że OPN bierze udział we wszystkich fazach powstawania kamieni szczawianowych i fosforanowych w nerce [10]. Odgrywa również znaczącą rolę w regulacji alergicznej odpowiedzi immunologicznej poprzez oddziaływanie na komórki dendrytyczne [11].

Zauważono również, że zwiększenie stężenia OPN wpływa na inicjowanie i progresję zmian miażdżycowych w naczyniach. Opisuje się zwiększone stężenie OPN w naczyniach, w których nasilony jest proces wapnienia [12]. Sugeruje się, że za wzrost ekspresji OPN w obrębie zmian miażdżycowych odpowiadają makrofagi naciekające ścianę naczynia [12].

Najwięcej prac dotyczy jednak roli OPN w procesach związanych z progresją nowotworową [13–23]. Być może poznanie różnorodnych mechanizmów działania OPN w tych procesach pozwoli na wykorzystanie oznaczania stężenia OPN we krwi do diagnostyki i prognozowania powstawania przerzutów, oceny stopnia zaawansowania oraz będzie pomocne w monitorowaniu skuteczności leczenia.

Stwierdzono, że stężenie OPN jest większe w tkance guza niż w tkance zdrowej i zależy od stopnia klinicznego zaawansowania procesu nowotworowego [14]. Zwiększenie stężenia OPN stwierdzono w cytoplazmie komórek nowotworowych języka, przełyku, żołądka, okrężnicy, trzustki, nerki i endometrium [14]. Zaobserwowano również, iż zwiększeniu stężenia w tkance guza odpowiada zwiększenie stężenia w płynach ustrojowych [14].

Liczne publikacje potwierdzają zwiększenie stężenia OPN towarzyszące tworzeniu przerzutów. W trakcie choroby nowotworowej niektóre komórki nabywają cech fenotypu inwazyjnego, który umożliwia tworzenie przerzutów do węzłów chłonnych oraz do bliższych i dalszych narządów [24]. Tworzenie przerzutów wymaga od komórek nowotworowych aktywności proteolitycznej, degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, umiejętności migracyjnych, aktywności proliferacyjnej w miejscu zasiedlenia oraz zdolności do angiogenezy [25].

We wszystkich tych procesach aktywny udział bierze OPN poprzez specyficzne wiązania, jakie powstają między OPN a integrynami – receptorami zakotwiczonymi w błonie komórkowej [15]. Integryny zidentyfikowane pierwotnie na powierzchni leukocytów są zaangażowane w chemotaksję, fagocytozę, adhezję, migrację i proliferację limfocytów, a więc w procesy umożliwiające tworzenie przerzutów [15]. Połączenie z integryną $\alpha_v\beta_3$ ma istotne znaczenie w procesach tworzenia przerzutów w raku piersi [18] i prostaty [15].

Znaczącą rolę w procesach tworzenia przerzutów ma również wiązanie OPN z receptorem CD-44, które indukuje migrację i inwazję komórek nowotworowych [13, 15]. W raku żołądka stwierdzono, że interakcja pomiędzy OPN i CD-44 indukuje migrację komórek raka do naczyń i przerzuty do węzłów chłonnych [22]. Uważa się, że udział OPN w procesie migracji komórkowej jest związany również z indukcją aktywności proteolitycznej poprzez regulację ekspresji urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPA) [15, 16].

Po migracji komórek nowotworowych z guza i zasiedleniu w innym narządzie dochodzi do ich proliferacji [25]. Wyniki badań sugerują, że OPN indukuje komórkową proliferację poprzez nabłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) [14]. *In vitro* stwierdzono również, że osoczowa OPN pochodząca od chorych na hormonozależnego raka prostaty stymuluje wzrost komórek guza, co pośrednio potwierdza wpływ na proliferację komórek nowotworowych [26].

Rozwój guza wymaga dobrego ukrwienia tkanki poprzez tworzenie nowych naczyń i w tym procesie OPN także bierze czynny udział. Chakraborty i wsp. stwierdzili, że w raku piersi OPN, działając na drodze autokrynnej i parakrynnej, indukuje VEGF, który pobudza angiogenezę [27].

W ostatnich latach w wielu publikacjach stwierdzono korelację między czasem nawrotu choroby i czasem przeżycia a dużym stężeniem OPN we krwi chorych na różne rodzaje nowotworów zarówno raka piersi [20, 21], jak i żołądka [22], raka wątrobokomórkowego [28], hormonozależnego raka prostaty [17], raka nerki [29] czy raka szyjki macicy [23]. Im większe stężenie OPN, tym szybciej dochodzi do nawrotu i tym krótszy jest czas przeżycia. To, że stężenie OPN we krwi zwiększa się wraz z zaawansowaniem choroby, stwier-

dzono zarówno w przypadku raka piersi [16, 21], jak i niedrobnokomórkowego raka płuc [16, 30], żołądka [16, 31, 32], wątroby [28], stercza [17] oraz w czerniaku [33].

W badaniach wykazano, że w hormonozależnym raku stercza [26] i w niedrobnokomórkowym raku płuc [34] duże stężenie OPN sugeruje obecność przerzutów kostnych. Pojawiły się nawet sugestie, by w raku piersi [20] i w raku stercza [26] postępowanie lecznicze uzależniać od stężenia OPN. W przypadku raka żołądka duże stężenie OPN wg niektórych autorów sugeruje konieczność chemioterapii po zabiegu chirurgicznym [35].

W raku jajnika w niektórych przypadkach uważa się, że zwiększenie stężenia OPN wyprzedza zwiększenie stężenia CA 125 [36]. Oznaczenia OPN mogą mieć duże znaczenie w monitorowaniu leczenia kobiet, u których stężenie CA 125 pozostaje niezmienione niezależnie od przebiegu choroby [36].

W guzach regionu głowy i szyi stężenie OPN w osoczu koreluje z hipoksją stwierdzaną w guzie, której towarzyszy zwykle szybszy nawrót choroby [37–39]. Stwierdzono, że ekspresja genu OPN koreluje z wysoką ekspresją genu von-Hippel-Lindaua (VHL) – genu regulującego hipoksję [37]. Stwierdzono, że w raku języka OPN może być markerem wczesnej inwazji [40]. W wielu pracach podkreśla się, że zwiększone stężenie OPN jest związane z progresją guza znajdującego się w regionie głowy i szyi [41, 42].

Nadzieje na uzyskanie dobrych wyników leczenia nowotworów wiążą się od dawna z wczesnym zdiagnozowaniem procesu chorobowego, stąd również liczne próby określenia wartości diagnostycznej OPN w różnych nowotworach.

U chorych na raka szyjki macicy oznaczenia stężenia OPN wraz z SCC mogą znacząco podwyższyć czułość i specyficzność (czułość 65,4%, specyficzność 90,9%) [23].

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc stężenie OPN jest znacząco większe niż u pacjentów ze zmianami łagodnymi i w grupie osób zdrowych [29]. Ponadto zwiększone stężenie OPN stwierdzone nawet u pacjentów z I stopniem klinicznego zaawansowania w raku niedrobnokomórkowym płuc koreluje z gorszym rokowaniem [43].

Również w przypadku zmian chorobowych zachodzących w sterczu stwierdzono różnice w stężeniu OPN w zależności od tego, czy jest to tkanka prawidłowa, rozrost łagodny czy też rak. Stężenie OPN w raku stercza zmienia się w zależności od stopnia Gleasona [17, 44] – im wyższy stopień Gleasona, tym wyższe stężenie OPN. Pojawiły się w związku z tym sugestie, by sposób leczenia uzależnić od stężenia OPN [26, 44].

Trudności w diagnostyce raka jajnika powodują, że chorobę diagnozuje się zwykle dopiero w stadium klinicznie zaawansowanym. Nie należy więc dziwić się, że nadal trwają poszukiwania możliwości odróżnienia zmian łagodnych od złośliwych, i że podjęto próby wykorzystania OPN do wczesnej diagnostyki [45–48]. Stwierdzono jednak, że stężenie OPN w osoczu u pacjentek z rakiem jajnika ma niewielką czułość i specyficzność diagnostyczną, wobec czego jako pojedynczy marker nie jest wystarczająco efektywne w klinice [45, 48]. Równoległe oznaczenie stężeń CA 125 i OPN zwiększa natomiast zarówno czułość, jak i specyficzność diagnostyczną [36].

W raku jajnika wg Visintin i wsp. [45] włączenie oznaczeń OPN w kombinacji z leptyną, prolaktyną, IGF II, czynnikiem migracji makrofagów (MIF) i CA 125 zwiększa czułość diagnostyczną do 95% i specyficzność do 99% [45]. Niestety, w badaniach autorów niniejszej pracy nie potwierdzono tych wyników i stwierdzono, że jedynie stężenie osteopontyny u kobiet chorych na raka jajnika wykazuje różnice znamienne statystycznie w porównaniu ze stężeniami stwierdzanymi u kobiet zdrowych [48]. U pacjentek, u których zastosowano chemioterapię, stwierdzono, że w przypadku gdy dochodzi do nawrotu choroby, a stężenie CA 125 pozostaje w zakresie wartości referencyjnych, stężenie OPN zwiększa się i wyprzedza objawy kliniczne [36].

W badaniach immunochemicznych dotyczących raka skóry stwierdzono większą ekspresję OPN w raku płaskonabłonkowym skóry (SCC) i w stadium przedrakowym skóry niż w komórkach prawidłowych, jednak uzyskane wyniki nie są jednoznaczne [49].

Najwięcej publikacji dotyczy związku stężenia OPN ze stwierdzaną progresją nowotworową. Trudno się zatem dziwić zainteresowaniu poznaniem mechanizmów molekularnych działania OPN w procesach prowadzących do powstania przerzutów. Wyniki badań mogą wskazać punkty, w których możliwa jest blokada tego procesu, a w przyszłości może to przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia [27].

Zaskakuje łatwość, z jaką OPN podlega różnym modyfikacjom potranslacyjnym. Różne ciężary cząsteczkowe form molekularnych, w jakich występuje, spowodowały zainteresowanie ich rolą w progresji nowotworowej [50].

Spośród kilku prób dotyczących roli różnych form molekularnych OPN w procesie nowotworzenia, najbardziej spójny wydaje się być podział na 3 różne cząsteczki: OPN-a, OPN-b i OPN-c, dokonany przez Mirzę i wsp. [50].

W linii komórek inwazyjnego raka piersi autorzy stwierdzili np. obecność tylko formy molekularnej OPN-c. Tej formy molekularnej brak zarówno w nieinwazyjnej linii komórek raka piersi, jak i w tkance zdrowej. Ponadto, wg autorów stężenie OPN-c koreluje ze stopniem zaawansowania choroby, a wstępne wyniki sugerują, że OPN-c może być markerem inwazyjności również w przypadku innych nowotworów złośliwych [50].

Takafuji i wsp. [28] w badaniach prowadzonych u chorych na raka wątrobowokomórkowego stwierdzili, że w komórkach nowotworowych OPN obecna jest w kilku formach molekularnych. Najmniejszy fragment opisany jako OPN-5 kDa koreluje ze stopniem zaawansowania choroby i indukuje inwazję komórkową poprzez połączenie z receptorem CD-44. Autorzy sugerują, że wzrost ekspresji OPN-c podczas inwazji nowotworowej może być spowodowany obecnością w tej formie molekularnej fragmentu OPN-5 kDa [28].

Forma molekularna OPN o najmniejszym ciężarze cząsteczkowym wydaje się więc mieć znaczenie w transformacji nowotworowej i może mieć istotne znaczenie dla ewentualnego wykorzystania w chemioterapii celowanej [28].

Obecnie pojawiają się prace donoszące o próbie wykorzystania inhibitora osteopontyny w leczeniu nowotworów. Badania prowadzone nad agelastyną A – inhibitorem OPN – potwierdziły, że podawanie *in vitro* tego alkaloidu hamuje wzrost komórek nowotworowych w raku pęcherza, skóry, piersi i okrężnicy [51].

Jeśli przedmiotem aktualnych badań klinicznych jest możliwość wykorzystania w leczeniu inhibitorów markerów progresji nowotworów, do których należy osteopontyna, to równolegle prowadzone, szeroko zakrojone badania metodami biologii molekularnej, jak również liczne obserwacje kliniczne stwarzają nadzieję, że ich wyniki będą mogły mieć w niedalekiej przyszłości zastosowanie w klinice.

W wielu spośród przytoczonych publikacji zawarta jest sugestia, że osteopontyna jest markerem progresywności w różnych nowotworach. Być może oznaczanie jej w praktyce klinicznej pozwoli na szybsze rozpoznanie nowotworu o wysokim stopniu inwazyjności oraz stworzy szansę na opracowanie nowych, docelowych terapii z wykorzystaniem inhibitora osteopontyny.

Piśmiennictwo

1. Senger DR, Wirth DF, Hynes RO. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins. Cell 1979; 16: 885-93.
2. Ross FP, Chappel J, Alvarez JI, et al. Interactions between the bone matrix proteins osteopontin and bone sialoprotein and the osteoclast integrin alpha v beta 3 potentiate bone resorption. J Biol Chem 1993; 268: 9901-07.
3. Oldberg A, Franzén A, Heinegård D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83: 8819-23.
4. O'Regan A, Berman JS, Osteopontin: a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation. Int J Exp Pathol 2000; 81: 373-90.
5. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. Crit Rev Oral Biol Med 2000; 11: 279-303.
6. Weber GF. The metastasis gene osteopontin: a candidate target for cancer therapy. Biochim Biophys Acta 2001; 28: 1552: 61-85.
7. Senger DR, Perruzzi CA, Papadopoulos A, Tenen DG. Purification of a human milk protein closely similar to tumor-secreted phosphoproteins and osteopontin. Biochim Biophys Acta 1989; 996: 43-8.
8. O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, Goetschkes M, Mulligan N, Berman JS. Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro. J Immunol 1999; 162: 1024-31.
9. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. Science 2000; 287: 860-64.
10. Różański W, Klimek L, Jakubowski K, Miękoś E, Górkiewicz Z. Niekrystaliczne składniki kamieni moczowych. Urol Pol 2003; 56: 1.
11. Xanthou G, Alissafi T, Semitekolou M, et al. Osteopontin has a crucial role in allergic airway disease through regulation of dendritic cell subsets. Nat Med 2007; 13: 570-78.
12. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. J Clin Invest 1994; 94: 1597-1604.
13. Wai PY, Kuo PC. The role of Osteopontin in tumor metastasis. J Surg Res 2004; 121: 228-41.
14. El-Tanani MK, Campbell FC, Kurisetty V, Jin D, McCann M, Rudland PS. The regulation and role of osteopontin in malignant transformation and cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17: 463-74.
15. Chakraborty G, Jain S, Behera R, Ahmed M, Sharma P, Kumar V, Kundu GC. The multifaceted roles of osteopontin in cell signaling, tumor progression and angiogenesis. Curr Mol Med 2006; 6: 819-30.
16. Coppola D, Szabo M, Boulware D, Muraca P, Alsarraj M, Chambers AF, Yeatman TJ. Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a wide variety of tumor histologies. Clin Cancer Res 2004; 10 (1 Pt 1): 184-90.
17. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Van Eman MR, Fisher LW. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. Clin Cancer Res 2001; 7: 4060-6.
18. Rudland PS, Platt-Higgins A, El-Tanani M, De Silva Rudland S, Barraclough R, Winstanley JH, Howitt R, West CR. Prognostic significance of the metastasis-associated protein osteopontin in human breast cancer. Cancer Res 2002; 62: 3417-27.
19. Allan AL, George R, Vantyghem SA, et al. Role of the integrin-binding protein osteopontin in lymphatic metastasis of breast cancer. Am J Pathol 2006; 169: 233-46.
20. Bramwell VH, Doig GS, Tuck AB, et al. Serial plasma osteopontin levels have prognostic value in metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2006; 12 (11 Pt 1): 3337-43.
21. Higashiyama M, Ito T, Tanaka E, Shimada Y. Prognostic significance of osteopontin expression in human gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 3419-27.
22. Hotte SJ, Winquist EW, Stitt L, Wilson SM, Chambers AF. Plasma osteopontin: associations with survival and metastasis to bone in men with hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer 2002; 95: 506-12.
23. Cho H, Hong SW, Oh YJ, et al. Clinical significance of osteopontin expression in cervical cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134: 909-17.
24. Radzikowski C, Opolski A, Wietrzyk J. Postępy w badaniach procesu wzrostu inwazyjnego i przerzutowania. Nowotwory 2002; 52 (Supl. 30): 56-65.
25. Liotta LA, Rao CN, Wewer UM. Biochemical interactions of tumor cells with basement membrane. Annu Rev Biochem 1986; 55: 1037-57.
26. Ramankulov A, Lein M, Kristiansen G, Loening SA, Jung K. Plasma osteopontin in comparison with bone markers as indicator of bone metastasis and survival outcome in patients with prostate cancer. Prostate 2007; 67: 330-40.
27. Chakraborty G, Jain S, Kundu GC. Osteopontin promotes vascular endothelial growth factor-dependent breast tumor growth and angiogenesis via autocrine and paracrine mechanisms. Cancer Res 2008; 68: 152-61.
28. Takafuji V, Forgues M, Unsworth E, Goldsmith P, Wang XW. An osteopontin fragment is essential for tumor cell invasion in hepatocellular carcinoma. Oncogene 2007; 26: 6361-71.
29. Ramankulov A, Lein M, Kristiansen G, Meyer HA, Loening SA, Jung K. Elevated plasma osteopontin as marker for distant metastases and poor survival in patients with renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2007; 133: 643-52.
30. Hu Z, Lin D, Yuan J, et al. Overexpression of osteopontin is associated with more aggressive phenotypes in human non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2005; 11: 4646-52.
31. Wu CY, Wu MS, Chiang EP, et al. Elevated plasma osteopontin associated with gastric cancer development, invasion and survival. Gut 2007; 56: 782-89.
32. Tang H, Wang J, Bai F, et al. Inhibition of osteopontin would suppress angiogenesis in gastric cancer. Biochem Cell Biol 2007; 85: 103-10.
33. Rangel J, Nosrati M, Torabian S, et al. Osteopontin as a molecular prognostic marker for melanoma. Cancer 2008; 112: 144-50.
34. Chang YS, Kim HJ, Chang J, Ahn CM, Kim SK, Kim SK. Elevated circulating level of osteopontin is associated with advanced disease state of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2007; 57: 373-80.
35. Dai N, Bao Q, Lu A, Li J. Protein expression of osteopontin in tumor tissues is an independent prognostic indicator in gastric cancer. Oncology 2007; 72: 89-92.
36. Schorge JO, Drake RD, Lee H, et al. Osteopontin as an adjunct to CA125 in detecting recurrent ovarian cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 3474-78.
37. Le QT, Sutphin PD, Raychaudhuri S. Identification of osteopontin as a prognostic plasma marker for head and neck squamous cell carcinomas. Clin Cancer Res 2003; 9: 59-67.
38. Nordsmark M, Eriksen JG, Gebski V, Alsner J, Horsman MR, Overgaard J Differential risk assessments from five hypoxia specific assays: The basis for biologically adapted individualized radiotherapy in advanced head and neck cancer patients. Radiother Oncol 2007; 83: 389-97.
39. Le QT, Kong C, Lavori PW. Expression and prognostic significance of a panel of tissue hypoxia markers in head-and-neck squamous cell carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: 167-75.

40. Matsuzaki H, Shima K, Muramatsu T, Ro Y, Hashimoto S, Shibahara T, Shimono M. Osteopontin as biomarker in early invasion by squamous cell carcinoma in tonque. J Oral Pathol Med 2007; 36: 30-4.
41. Petrik D, Lavori PW, Cao H. Plasma osteopontin is an independent prognostic marker for head and neck cancer. J Clin Oncol 2006; 33: 5291-97.
42. Eto M, Kodama S, Nomi N, Uemura N, Suzuki M. Clinical significance of elevated osteopontin levels in head and neck cancer patients. Auris Nasus Larynx 2007; 34: 343-46.
43. Donati V, Boldrini L, Dell'Omodarme M. Osteopontin expression and prognostic significance in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2005; 11: 6459-65.
44. Forootan SS, Foster CS, Aachi VR, Adamson J, Smith PH, Lin K, Ke Y. Prognostic significance of osteopontin expression in human prostate cancer. Int J Cancer 2006; 118: 2255-61.
45. Visintin I, Feng Z, Longton G. Diagnostic marker for early detection of ovarian cancer. Clin Cancer Res 2008; 14: 1065-71.
46. Mor G, Visintin I, Lai Y. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. PNAS 2005; 102: 21: 7677-82.
47. Kim JH, Skates SJ, Uede T. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. JAMA 2002; 287: 1671-79.
48. Mrochem J, Sodowski K, Deja R. Ocena możliwości wczesnej diagnostyki raka jajnika na podstawie oznaczeń wybranych białek surowicy. Ginekol Pol 2008; 79: 271-75.
49. Chang PL, Harkins L, Hsieh Yh. Osteopontin expression in normal skin and non-melanoma skin tumors. J Histochem Cytochem 2008; 56: 57-66.
50. Mirza M, Shaughnessy E, Hurley JK, Vanpatten KA, Pestano GA, He B, Weber GF. Osteopontin-c is a selective marker of breast cancer. Int J Cancer 2008; 122: 889-97.
51. Mason CK, McFarlane S, Johnston PG. Agelastatin A: a novel inhibitor of osteopontin-mediated adhesion, invasion, and colony formation. Mol Cancer Ther 2008; 7: 548-58.

Adres do korespondencji

Jolanta Mrochem
Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-100 Gliwice
e-mail: jmrochem@io.gliwice.pl