



# Прогностическая и предиктивная значимость остеопонтина при злокачественных новообразованиях

Е.Ю. Зубарева<sup>1,2</sup>, М.А. Сеньчукова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, пр-т Гагарина, 11;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»; Россия, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6

**Контакты:** Евгения Юрьевна Зубарева [tishkova\\_evgeniy@mail.ru](mailto:tishkova_evgeniy@mail.ru)

Остеопонтин – это белок внеклеточного матрикса, который продуцируется разными типами клеток и играет важную функциональную роль во многих биологических процессах. В данном обзоре рассматриваются основные функции остеопонтина, его роль в прогрессии и химиорезистентности злокачественных новообразований, регуляции эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза и иммунного ответа организма на опухоль. В статье обсуждаются известные в настоящий момент механизмы, при помощи которых остеопонтин оказывает влияние на выживаемость, подвижность и инвазию опухолевых клеток, чувствительность опухоли к лекарственному лечению, а также представлены перспективы комплексного изучения предиктивной значимости этого белка, маркеров гипоксии, ангиогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода и иммунологической толерантности.

**Ключевые слова:** остеопонтин, прогрессия злокачественных новообразований, инвазия, метастазирование, эпителиально-мезенхимальный переход, иммунологическая толерантность, гипоксия, ангиогенез, химиорезистентность

**Для цитирования:** Зубарева Е.Ю., Сеньчукова М.А. Прогностическая и предиктивная значимость остеопонтина при злокачественных новообразованиях. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(2):23–8. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-23-28.

## Prognostic and predictive significance of osteopontin in malignant neoplasms

E. Yu. Zubareva<sup>1,2</sup>, M.A. Senchukova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; 11 Gagarin Avenue, Orenburg 460021, Russia;

<sup>2</sup>Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya St., 460000 Orenburg, Russia

**Contacts:** Evgenia Yuryevna Zubareva [tishkova\\_evgeniy@mail.ru](mailto:tishkova_evgeniy@mail.ru)

Osteopontin is an extracellular matrix protein which is produced by different types of cells and plays an important functional role in many biological processes. This review discusses the main functions of osteopontin, its role in the progression and chemoresistance of malignant neoplasms, in the regulation of epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis, and the body's immune response to the tumor. The article considers the currently known mechanisms by which osteopontin affects to the survival, mobility and invasion of tumor cells, to tumor sensitivity to drug treatment, as well as the prospects for an integrated study of the predictive significance of osteopontin, markers of hypoxia, angiogenesis, epithelial-mesenchymal transition, and immunological tolerance.

**Key words:** osteopontin, progression of malignant neoplasms, invasion, metastasis, epithelial-mesenchymal transition, immunological tolerance, hypoxia, angiogenesis, chemoresistance

**For citation:** Zubareva E. Yu., Senchukova M. A. Prognostic and predictive significance of osteopontin in malignant neoplasms. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021;8(2):23–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-23-28.

### ВВЕДЕНИЕ

Остеопонтин (ОП) — это секретируемый белок внеклеточного матрикса, играющий важную функциональную роль во многих биологических процессах,

включая воспаление, клеточную адгезию, миграцию, дифференцировку, выживание клеток и апоптоз, а также регуляцию минерализации костного матрикса [1–3]. В стрессовых условиях ОП может регулировать

иммунную супрессию и ангиогенез [4]. Разнообразные биологические роли ОП частично обусловлены его способностью взаимодействовать с различными молекулами, включая рецепторы клеточной поверхности, такие как интегрин и кластер дифференцировки (CD44), внутриклеточные сигнальные молекулы, кальций и гепарин [5].

Впервые ОП был описан в 1979 г. D.R. Senger и соавт. [6]. Установлено, что этот белок может существовать в 2 формах: внутриклеточной и внеклеточной, или секретируемой. Остеопонтин продуцируется множеством типов клеток, включая остеокласты, остеобласты, эпителиальные клетки, перициты, фибробласты, гепатоциты, клетки хрусталика, канальцев, гладких мышц, иммунной системы, а также различные злокачественные клетки [3, 5, 7, 8]. Также ОП обнаруживается в различных тканях и жидкостях организма, включая кровь, мочу, желчь и молоко [4, 9].

Остеопонтин состоит из 314 аминокислотных остатков, что соответствует расчетной молекулярной массе 35 кДа. Описано несколько различных изоформ ОП, образующихся в результате альтернативного сплайсинга и ряда посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование серина/треонина, гликозилирование, сульфатирование тирозина и протеолитическое расщепление. Из-за сплайсинга и посттрансляционных модификаций фактическая молекулярная масса ОП колеблется от 41 до 75 кДа [10]. Остеопонтин имеет несколько изоформ: ОП-а представляет собой полноразмерную изоформу, в ОП-б отсутствует экзон 5, а в ОП-с — экзон 4. Изоформы ОП часто имеют разные профили экспрессии и вызывают различные биологические эффекты. Так, М. Mirza и соавт. выяснили, что при раке молочной железы (РМЖ) ОП-с экспрессируется только опухолевыми клетками, в то время как экспрессия ОП-а и ОП-б обнаружена и в нормальных клетках молочной железы, и в опухолевых [11]. В то же время К. Zduniak и соавт. отметили, что ОП-а и ОП-б обнаруживаются исключительно в цитоплазме клеток РМЖ, а ОП-с находится преимущественно в их ядрах [12]. Различия в биологических эффектах изоформ ОП на примере рака желудка продемонстрировали Х. Tang и соавт. Они показали, что ОП-б влияет на выживаемость опухолевых клеток, тогда как ОП-с стимулирует метастатическую активность за счет увеличения секреции MMP-2, IL-8 и uPA [13]. Кроме того, секретируемый и внутриклеточный ОП по-разному влияют на эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Так, R. Jia и соавт. в своем исследовании на клеточных линиях РМЖ показали, что секретируемый ОП запускает ЭМП в первичной опухоли, а внутриклеточный ОП индуцирует его в отдаленных метастазах [14].

Установлено, что ОП способствует прогрессированию злокачественных новообразований за счет активации процессов пролиферации, подвижности и инвазии опухолевых клеток. Повышение уровня ОП

в периферической крови, а также его повышенная экспрессия в опухоли были отмечены при мультиформной глиобластоме, гепатоцеллюлярной карциноме, колоректальном раке, РМЖ, раке легких, мочевого пузыря, меланоме, плоскоклеточном раке головы и шеи, остром миелоидном лейкозе и связаны с худшим прогнозом заболевания [8, 15–17]. Полагают, что ОП способствует прогрессии злокачественных новообразований за счет поддержания стволового фенотипа опухолевых клеток, активации ЭМП, ангиогенеза, ингибирования апоптоза, модулирования микроокружения опухоли и вмешательства в работу иммунной системы [5, 8]. Этот белок также может способствовать выживанию клеток, негативно регулируя апоптоз в ответ на стрессовые условия, включая воздействие противоопухолевых агентов [18].

### ОСТЕОПОНТИН И ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

Остеопонтин считается ключевым регулятором ЭМП 2-го и 3-го типов (1-й тип относится к эмбриогенезу, 2-й — к заживлению ран, а 3-й — к образованию метастазов) [19]. Этот белок участвует в регуляции механизмов ЭМП за счет активации различных сигнальных путей, таких как Twist/Bmi-1, PI3K/Akt, NF-κB/ZEB, MAPK, а также каскада интегрин  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -Akt/Erk-FOXO1 [20–23]. В клеточных линиях РМЖ сверхэкспрессия ОП за счет активации пути ОП/ Twist/Bmi-1 приводит к увеличению экспрессии нескольких факторов транскрипции, связанных с ЭМП, включая Twist, Snail и Slug. Остеопонтин-обусловленная активация Twist вызывает усиление миграции клеток, повышение инвазии и снижение межклеточной адгезии [24]. Интересно, что при РМЖ повышение уровня ОП и активация Twist обусловлены увеличением экспрессии костного морфогенетического белка — фактора роста, связанного в том числе с формированием костной и хрящевой ткани. Было показано, что в инфильтрирующей карциноме с микрокальцинами наблюдается повышенная экспрессия костного морфогенетического белка и ОП, вследствие чего опухолевые клетки приобретают мезенхимальные характеристики и фенотип, подобный остеобластам [25, 26].

Остеопонтин также может влиять на экспрессию Snail, который является ключевым фактором транскрипции, способствующим ЭМП [27]. Snail (подобно Twist) подавляет экспрессию E-кадгерина и других эпителиальных факторов, включая Claudins, Occludins и Muc1, что приводит к увеличению подвижности и миграции опухолевых клеток [24, 28]. В индукции экспрессии Snail1 и Snail2 участвуют многочисленные сигнальные пути, включая TGF-β, интегрин-связанную киназу (ILK), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), MAPK/ERK, киназу гликогенсинтазы 3β (GSK-3β), белок — ингибитор киназы Raf (RKIP), NF-κβ и Tat-взаимодействующий белок (TIP30) [29]. Сигналы окружающей среды (гипоксия и стресс) также являются

индукторами Snail1 и Snail2. Отмечено, что блокада экспрессии ОП приводит к снижению экспрессии Snail на модели как РМЖ, так и гепатоцеллюлярной карциномы [22, 30].

Остеопонтин также может регулировать ЭМП посредством активации блокады протеосомной деградации HIF-1 $\alpha$ , что приводит к накоплению этого фактора и активации целого ряда кислород-чувствительных генов, участвующих в регуляции ангиогенеза, ЭМП, иммунологической толерантности и поддержании стволовости опухолевых клеток [9, 17, 23, 27]. В экспериментальных моделях *in vivo* сверхэкспрессия ОП вызывает повышение уровня HIF-1 $\alpha$  в опухоли, увеличение инвазивных свойств и метастазирование опухолевых клеток [31, 32].

В ряде исследований было продемонстрировано, что ОП может изменять микроокружение опухоли, способствовать тому, что стромальные фибробласты, опухолевые клетки и мезенхимальные стволовые клетки приобретают фенотип фибробластов, ассоциированных с опухолью, которые секретируют в микроокружении опухоли множество факторов, поддерживающих ее инвазивность и способность к метастазированию [33]. Одним из таких факторов является TGF- $\beta$ , который может индуцировать ЭМП во многих опухолях, а также приводить к образованию популяций раковых стволовых клеток [34–36]. Таким образом, ОП через активацию TGF- $\beta$ , секретируемого фибробластами, ассоциированными с опухолью, способен влиять на ЭМП и образование раковых стволовых клеток.

### ОСТЕОПОНТИН И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

В физиологических условиях ОП регулирует иммунный ответ хозяина против инфекции посредством усиления поляризации Т-хелперов 1 и 17 [37]. Кроме того, показано, что ОП стимулирует выработку интерлейкина-6 и интерлейкина-12, подавляет экспрессию интерлейкина-10 в моноцитах, снижает экспрессию интерлейкина-27 в дендритных клетках и действует как хемоаттрактантный цитокин для рекрутирования макрофагов и нейтрофилов [37, 38]. Также ОП инициирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), которые за счет деградации матрикса способствуют миграции опухолевых и эндотелиальных клеток, а также ремоделированию тканей [39]. Остеопонтин посредством активации факторов транскрипции AP-1 и NF- $\kappa$ B регулирует выработку иммунными клетками медиаторов воспаления [9]. При патологических условиях ОП участвует в аутоиммунных воспалительных заболеваниях, включая красную волчанку, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа и синдром Шегрена [37, 38].

Хотя иммунорегуляторные функции ОП были доказаны на различных моделях воспалительных и аутоиммунных заболеваний, участие этого белка в прогрессии опухоли и механизмы, лежащие в основе его

действия в опухоли, все еще изучены не полностью [38]. Новые экспериментальные данные показывают, что ОП функционирует в микроокружении опухоли, регулируя работу макрофагов и Т-клеток [40, 41]. Иммуносупрессивное действие ОП на макрофаги включает поляризацию M2, хемоаттракцию раковых клеток и повышенную экспрессию циклооксигеназы-2. Остеопонтин также подавляет активность CD8+ Т-клеток в опухолевой среде [40]. Более того, он регулирует экспрессию PD-L1 в макрофагах, способствуя развитию иммунологической толерантности при злокачественных новообразованиях [8]. Снижение экспрессии внутриклеточного ОП в клетках естественных киллеров нарушает их размножение и усиливает апоптоз, что приводит к нарушению иммунного ответа на опухолевые клетки и вирусную инфекцию [42].

### ОСТЕОПОНТИН И ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

В настоящее время активно исследуется роль ОП в развитии химиорезистентности опухолей. Доклинические данные свидетельствуют о том, что этот белок участвует в ее индукции. Для обоснования связи между ОП и химиорезистентностью были предложены 2 теории.

Первая связана с аутофагией — катаболическим процессом, при котором органеллы разрушаются лизосомами, когда клетки подвергаются клеточному стрессу [5, 43]. Согласно данным литературы, активация аутофагии может способствовать химиорезистентности опухоли [43–46]. Недавние исследования продемонстрировали, что ОП-индуцированная аутофагия посредством активации пути ОП/NF- $\kappa$ B способствует химиорезистентности к гемцитабину в опухолевых клетках при раке поджелудочной железы [47, 48]. При подавлении экспрессии ОП с помощью лентивирусной трансфекции цитотоксическое действие гемцитабина на клетки рака поджелудочной железы усиливалось [47]. В ряде исследований показано, что резистентность клеток гепатоцеллюлярной карциномы к эпирубицину и цисплатину была вызвана тем, что ОП стимулировал аутофагию и выживание опухолевых клеток путем связывания с его рецепторным интегрином  $\alpha$ v $\beta$ 3, тем самым поддерживая фенотип, подобный стволовым опухолевым клеткам [44–50].

Остеопонтин может оказывать антиапоптотическое действие [51–55], что приводит к возникновению химиорезистентности за счет активации p38 MAPK [51], сигнального пути PI3K/Akt [52], связывания с интегрином  $\alpha$ v $\beta$ 3, индукции экспрессии  $\beta$ -катенина зависимым от АКТ (семейства протеинкиназ B) и киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$  образом [53], снижения активации p53 [54], а также индукции экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и блокады каспазы-3 и каспазы-9 [55]. Этот механизм формирования химиорезистентности был продемонстрирован на культуре клеток РМЖ [51, 54], рака легких [55] и других клеточных культурах злокачественных новообразований [5].

Подавление экспрессии ОП в клеточных линиях РМЖ с помощью siRNA (малых интерферирующих РНК) приводит к повышению чувствительности опухолевых клеток к доксорубину за счет активации апоптоза [52].

Кроме того, J. Insua-Rodríguez и соавт. в своем исследовании обнаружили, что ОП может индуцировать химиорезистентность РМЖ к паклитакселу, повышая активность JNK (с-Jun N-концевые киназы). Так, JNK-ингибирование и нарушение экспрессии ОП сенсibiliзируют экспериментальные опухоли молочной железы и метастазы к химиотерапии [56].

В ряде клинических исследований также была продемонстрирована связь между повышенной экспрессией ОП и химиорезистентностью различных опухолей. Так, у пациентов с колоректальным раком отмечена устойчивость к лечению оксалиплатином при гиперэкспрессии ОП в опухоли [57] и к химиотерапии по схеме FOLFIRI + бевацизумаб при высоком уровне этого белка в плазме [58]. К. Ding и соавт. получили аналогичные данные для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, раком легкого и простаты [49, 59].

Большинство клинических исследований, в ходе которых определялся уровень ОП в сыворотке крови и опухоли, касались РМЖ. Так, М.А. Elbaiony и соавт. показали, что высокий уровень ОП в сыворотке крови до начала лечения ( $p = 0,05$ ) и наличие мутации гена ОП ( $p = 0,04$ ) достоверно коррелировали с плохим ответом опухоли на химиотерапию при метастатическом РМЖ [60]. Подобные данные приводят Р.Н. Anborgh и соавт. [61] и С. Нao [62]. Авторы отметили, что при местно-распространенном РМЖ у пациенток с высоким исходным уровнем ОП в плазме крови достоверно реже наблюдался полный патологический ответ опу-

холи на неоадьювантную полихимиотерапию. Кроме того, в этих работах, а также в 2 метаанализах результатов исследований было отмечено, что пациентки с высоким исходным уровнем ОП в крови имели значительно более низкую выживаемость [61–63]. Однако при раннем гормонально-чувствительном РМЖ уровень ОП в крови, как и уровень его экспрессии в опухоли, не коррелировали с общей и безрецидивной выживаемостью [64, 65]. М. Gu и соавт. в ходе исследования обнаружили, что экспрессия ОП в опухоли не была связана со степенью ответа на неоадьювантную полихимиотерапию у пациенток с местно-распространенным РМЖ. Однако сочетание экспрессии этого белка с экспрессией маркеров васкулогенной мимикрии достоверно коррелировало с достижением полного патологического ответа на неоадьювантную полихимиотерапию ( $p < 0,001$ ) [66]. В то же время К. Zduńiak и соавт. в своем исследовании показали, что экспрессия ОП-а в опухоли связана с благоприятным ответом на тамоксифен, но с плохим ответом на химиотерапию в режиме CMF. По данным Р.Н. Anborgh и соавт., трижды негативный РМЖ с гиперэкспрессией ОП в опухоли более чувствителен к ингибитору EGFR эрлотинибу [67, 68].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным литературы, OPN влияет на многие аспекты прогрессирования рака, включая приобретение лекарственной устойчивости. Однако механизмы развития лекарственной устойчивости и роли OPN в ее развитии исследованы недостаточно. Полагая, что необходимо комплексное изучение предиктивной значимости этого белка и его корреляций с маркерами гипоксии, ангиогенеза, ЭМП и иммунологической толерантности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denhardt D.T., Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993;7(15):1475–82.
- Березин А.Е., Панасенко Т.А., Коретская Е.Ю. Остеопонтин как новый биологический маркер сердечно-сосудистого ремоделирования. *Украинский кардиологический журнал* 2010;4: 98–102. [Berezin A.E., Panashenko T.A., Koretskaya E.Yu. Osteopontin as a new biological marker of cardiovascular remodeling. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal* = Ukrainian Journal of Cardiology 2010;4:98–102. (In Russ.)].
- Шибанова И.А., Хрячкова О.Н. Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации больных ишемической болезнью сердца. *Русский медицинский журнал* 2017;20:1409–14. [Shibanova I.A., Khryachkova O.N. The use of biomarkers of phosphorus-calcium metabolism for the diagnosis and risk stratification of patients with coronary heart disease. *Russkij medicinskij zhurnal* = Russian Medical Journal 2017;20:1409–14. (In Russ.)].
- Wai P.Y., Kuo P.C. The role of osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res* 2004;121(2):228–41. DOI: 10.1016/j.jss.2004.03.028.
- Gimba E., Brum M., Moraes G.N. Full-length osteopontin and its splice variants as modulators of chemoresistance and radioresistance (Review). *Int J Oncol* 2019 Feb;54(2):420–30. DOI: 10.3892/ijo.2018.4656.
- Senger D.R., Wirth D.F., Hynes R.O. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins. *Cell* 1979;16:885–93. DOI: 10.1016/0092-8674(79)90103-X.
- Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Уровень некоторых гематологических воспалительных маркеров у больных раком шейки матки в зависимости от морфологических особенностей первичной опухоли. *Успехи молекулярной онкологии* 2019;6(3):49–56. [Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Volokhov L.F., Tereshkov P.P. The level of some hematological inflammatory markers in patients with cervical cancer, depending on the morphological features of the primary tumor. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = Advances in Molecular Oncology 2019;6(3):49–56. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-3-49-56.



8. Moorman H.R., Poschel D., Klement J.D. et al. Osteopontin: a key regulator of tumor progression and immunomodulation. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3379. DOI: 10.3390/cancers12113379.
9. Castello L.M., Raineri D., Salmi L. et al. Osteopontin at the crossroads of inflammation and tumor progression. *Mediators Inflamm* 2017;2017:4049098. DOI: 10.1155/2017/4049098.
10. Zhou Y., Yao Y., Sheng L. et al. Osteopontin as a candidate of therapeutic application for the acute brain injury. *J Cell Mol Med* 2020;24(16):8918–29. DOI: 10.1111/jcmm.15641.
11. Mirza M., Shaughnessy E., Hurley J.K. et al. Osteopontin-c is a selective marker of breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122(4):889–97. DOI: 10.1002/ijc.23204.
12. Zduniak K., Ziolkowski P., Ahlin C. et al. Nuclear osteopontin-c is a prognostic breast cancer marker. *Br J Cancer* 2015;112(4):729–38. DOI: 10.1038/bjc.2014.664.
13. Tang X., Li J., Yu B. et al. Osteopontin splice variants differentially exert clinicopathological features and biological functions in gastric cancer. *Int J Biol Sci* 2013;9(1):55–66. DOI: 10.7150/ijbs.5280.
14. Jia R., Liang Y., Chen R. et al. Osteopontin facilitates tumor metastasis by regulating epithelial-mesenchymal plasticity. *Cell Death Dis* 2016;7(12):e2564. DOI: 10.1038/cddis.2016.422.
15. Irby R.B., McCarthy S.M., Yeatman T.J. Osteopontin regulates multiple functions contributing to human colon cancer development and progression. *Clin Exp Metastasis* 2004;21(6):515–23. DOI: 10.1007/s10585-004-2873-4.
16. Hedley B.D., Welch D.R., Allan A.L. et al. Downregulation of osteopontin contributes to metastasis suppression by breast cancer metastasis suppressor 1. *Int J Cancer* 2008;123(3):526–34. DOI: 10.1002/ijc.23542.
17. Bhandopadhyay M., Bulbule A., Butti R. et al. Osteopontin as a therapeutic target for cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18(8):883–95. DOI: 10.1517/14728222.2014.925447.
18. Mohammadi S., Ghaffari S.H., Shaiegan M. et al. Acquired expression of osteopontin selectively promotes enrichment of leukemia stem cells through AKT/mTOR/PTEN/ $\beta$ -catenin pathways in AML cells. *Life Sci* 2016;152:190–8. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.04.003.
19. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009;119(6):1420–8. DOI: 10.1172/JCI39104.
20. Cao J., Li J., Sun L. et al. Hypoxia-driven paracrine osteopontin/integrin  $\alpha v \beta 3$  signaling promotes pancreatic cancer cell epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like properties by modulating forkhead box protein M1. *Mol Oncol* 2019;13(2):228–45. DOI: 10.1002/1878-0261.12399.
21. Li N.Y., Weber C.E., Mi Z. et al. Osteopontin up-regulates critical epithelial-mesenchymal transition transcription factors to induce an aggressive breast cancer phenotype. *J Am Coll Surg* 2013;217(1):17–26. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.02.025.
22. Li N.Y., Weber C.E., Wai P.Y. et al. An MAPK-dependent pathway induces epithelial-mesenchymal transition via Twist activation in human breast cancer cell lines. *Surgery* 2013;154(2):404–10. DOI: 10.1016/j.surg.2013.05.012.
23. Dong Q., Zhu X.-C., Dai C. et al. Osteopontin regulated epithelial-mesenchymal transition via PI3K/AKT signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2013;73:2695. Available at: [https://cancerres.aacrjournals.org/content/73/8\\_Supplement/2695.short](https://cancerres.aacrjournals.org/content/73/8_Supplement/2695.short).
24. Ng L., Wan T.M.-H., Lam C.S.-Ch. et al. Post-operative plasma osteopontin predicts distant metastasis in human colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10(5):e0126219. DOI: 10.1371/journal.pone.0126219.
25. Scimeca M., Giannini E., Antonacci C. et al. Microcalcifications in breast cancer: An active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer* 2014;14:286. DOI: 10.1186/1471-2407-14-286.
26. Rizwan A., Paidi S.K., Zheng C. et al. Mapping the genetic basis of breast microcalcifications and their role in metastasis. *Sci Rep* 2018;8(1):11067. DOI: 10.1038/s41598-018-29330-9.
27. Kothari A.N., Arffa M.L., Chang V. et al. Osteopontin-A master regulator of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Med* 2016 Mar 23;5(4):39. DOI: 10.3390/jcm5040039.
28. Gnemmi V., Bouillez A., Gaudelot K. et al. MUC1 drives epithelial-mesenchymal transition in renal carcinoma through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and interaction with SNAIL promoter. *Cancer Lett* 2014;346(2):225–36. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.029.
29. Zhu M., Yin F., Fan X. et al. Decreased TIP30 promotes Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition and tumor-initiating properties in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2015;34(11):1420–31. DOI: 10.1038/onc.2014.73.
30. Bhattacharya S.D., Mi Z., Kim V.M. et al. Osteopontin regulates epithelial mesenchymal transition-associated growth of hepatocellular cancer in a mouse xenograft model. *Ann Surg* 2012;255(2):319–25. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823e3a1c.
31. Song G., Cai Q., Mao Y. et al. Osteopontin promotes ovarian cancer progression and cell survival and increases HIF-1 $\alpha$  expression through the PI3-K/Akt pathway. *Cancer Sci* 2008;99(10):1901–7. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00911.x.
32. Song G., Ouyang G., Mao Y. et al. Osteopontin promotes gastric cancer metastasis by augmenting cell survival and invasion through Akt-mediated HIF-1 $\alpha$  up-regulation and MMP9 activation. *J Cell Mol Med* 2009;13(8B):1706–18. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00540.x.
33. Kothari A.N., Mi Z., Zapf M., Kuo P.C. Novel clinical therapeutics targeting the epithelial to mesenchymal transition. *Clin Transl Med* 2014;3:14–35. DOI: 10.1186/s40169-014-0035-0.
34. Nakano M., Ariyama H., Tamura S. et al. Plasticity of CD44 colorectal cancer stem cells depends on TGF- $\beta$ -induced epithelial mesenchymal transition (EMT): evidences from ex vivo culture system. *Cancer Res* 2015;75. Available at: [https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/15\\_Supplement/1520.short](https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/15_Supplement/1520.short).
35. Pore M.M., Buikema L., Hiltermann T., Krut' V. TGF  $\beta$ -mediated epithelial to mesenchymal transition in non small cell lung cancer: Effects on stemness, invasiveness and chemotherapy sensitivity. *Cancer Res* 2012;72:2402. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-2402.
36. Yu Y., Xiao C., Tan L. et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- $\beta$  signalling. *Br J Cancer* 2014;110(3):724–32. DOI: 10.1038/bjc.2013.768.
37. Clemente N., Raineri D., Cappellano G. et al. Osteopontin bridging innate and adaptive immunity in autoimmune diseases. *J Immunol Res* 2016;2016:7675437. DOI: 10.1155/2016/7675437.
38. Shurin M.R. Osteopontin controls immunosuppression in the tumor microenvironment. *J Clin Invest* 2018;128(12):5209–12. DOI: 10.1172/JCI124918.
39. Weber G.F., Zawaideh S., Hikita S. et al. Phosphorylation-dependent interaction of osteopontin with its receptors regulates macrophage migration and activation. *J Leukoc Biol* 2002;72(4):752–61. DOI: 10.1189/jlb.72.4.752.
40. Klement J.D., Paschall A.V., Redd P.S. et al. An osteopontin/CD44 immune checkpoint controls CD8 $^{+}$  T cell activation and tumor immune evasion. *J Clin Invest* 2018;128(12):5549–60. DOI: 10.1172/JCI123360.
41. Wei J., Marisetty A., Schrand B. et al. Osteopontin mediates glioblastoma-associated macrophage infiltration and is a potential therapeutic target. *J Clin Invest* 2019;129(1):137–49. DOI: 10.1172/JCI121266.
42. Fan X., He C., Jing W. et al. Intracellular osteopontin inhibits toll-like receptor signaling and impedes liver carcinogenesis. *Cancer Res* 2015;75(1):86–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0615.
43. Silva V.R., Neves S.P., Santos L.S. et al. Challenges and therapeutic opportunities of autophagy in cancer therapy. *Cancers*

- (Basel) 2020;12(11):3461.  
DOI: 10.3390/cancers12113461.
44. Liu G., Fan X., Tang M. et al. Osteopontin induces autophagy to promote chemo-resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2016;383(2):171–82.  
DOI: 10.1016/j.canlet.2016.09.033.
  45. Lei Y., Zhang D., Yu J. et al. Targeting autophagy in cancer stem cells as an anti-cancer therapy. *Cancer Lett* 2017;393:33–9.  
DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.012.
  46. Zhang H., Lu B. The roles of ceRNAs-mediated autophagy in cancer chemo-resistance and metastasis. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2926.  
DOI: 10.3390/cancers12102926.
  47. Yang M.C., Wang H.C., Hou Y.C. et al. Blockade of autophagy reduces pancreatic cancer stem cell activity and potentiates the tumoricidal effect of gemcitabine. *Mol Cancer* 2015;14:179.  
DOI: 10.1186/s12943-015-0449-3.
  48. Panah Z., Nikbakht M., Sajjadi S.M. et al. Anti-apoptotic effects of osteopontin via the up-regulation of AKT/mTOR/ $\beta$ -catenin loop in acute myeloid leukemia cells. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017;11(2):148–57.
  49. Ding K., Fan L., Chen S. et al. Overexpression of osteopontin promotes resistance to cisplatin treatment in HCC. *Oncol Rep* 2015;34(6):3297–303.  
DOI: 10.3892/or.2015.4306.
  50. Liu X., Fan D. The epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells: functional and mechanistic links. *Curr Pharm Des* 2015;21(10):1279–91.  
DOI: 10.2174/138161282166614121115611.
  51. Pang H., Cai L., Yang Y. et al. Knockdown of osteopontin chemosensitizes MDA-MB-231 cells to cyclophosphamide by enhancing apoptosis through activating p38 MAPK pathway. *Cancer Biother Radio* 2011;26(2):165–73.  
DOI: 10.1089/cbr.2010.0838.
  52. Yang L., Wei L., Zhao W. et al. Down-regulation of osteopontin expression by RNA interference affects cell proliferation and chemotherapy sensitivity of breast cancer MDA-MB-231 cells. *Mol Med Rep* 2012;5(2):373–6.  
DOI: 10.3892/mmr.2011.679.
  53. Yi H., Zeng D., Shen Z. et al. Integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 3 enhances  $\beta$ -catenin signaling in acute myeloid leukemia harboring Fms-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication mutations: implications for microenvironment influence on sorafenib sensitivity. *Oncotarget* 2016;7(26):40387–97.  
DOI: 10.18632/oncotarget.9617.
  54. Han B., Huang J., Han Y. et al. The microRNA miR-181c enhances chemosensitivity and reduces chemo-resistance in breast cancer cells via down-regulating osteopontin. *Int J Biol Macromol* 2019;125:544–56.  
DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.075.
  55. Gu T., Ohashi R., Cui R. et al. Osteopontin is involved in the development of acquired chemo-resistance of cisplatin in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;66(2):176–83.  
DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.02.004.
  56. Insua-Rodriguez J., Pein M., Hongu T. et al. Stress signaling in breast cancer cells induces matrix components that promote chemoresistant metastasis. *EMBO Mol Med* 2018;10(10):e9003.  
DOI: 10.15252/emmm.201809003.
  57. Ng L., Wan T., Chow A. et al. Osteopontin overexpression induced tumor progression and chemoresistance to oxaliplatin through induction of stem-like properties in human colorectal cancer. *Stem Cells Int* 2015;2015:247892.  
DOI: 10.1155/2015/247892.
  58. Pectasides D., Papaxoinis G., Kalogeris K.T. et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a hellenic cooperative oncology group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer* 2012;12:271.  
DOI: 10.1186/1471-2407-12-271.
  59. Thoms J.W., Dal Pra A., Anborgh P.H. et al. Plasma osteopontin as a biomarker of prostate cancer aggression: relationship to risk category and treatment response. *Br J Cancer* 2012;107(5):840–6.  
DOI: 10.1038/bjc.2012.345.
  60. Elbaiony M.A., Akl T., Elhelaly R. et al. Osteopontin level and promoter polymorphism in patients with metastatic breast cancer. *Curr Oncol* 2020;27(5):e444–e450.  
DOI: 10.3747/co.27.6449.
  61. Anborgh P.H., Caria L.Br., Chambers A.F. et al. Role of plasma osteopontin as a biomarker in locally advanced breast cancer. *Am J Transl Res* 2015;7(4):723–32.
  62. Hao C., Cui Y., Owen S. et al. Human osteopontin: Potential clinical applications in cancer (Review). *Int J Mol Med* 2017;39(6):1327–37.  
DOI: 10.3892/ijmm.2017.2964.
  63. Xu Y.-Y., Zhang Y.-Y., Lu W.-F. et al. Prognostic value of osteopontin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2015;3(2):357–62.  
DOI: 10.3892/mco.2014.480.
  64. Bramwell V.H., Tuck A.B., Chapman J.-A.W. et al. Assessment of osteopontin in early breast cancer: correlative study in a randomised clinical trial. *Breast Cancer Res* 2014;16(1):R8.  
DOI: 10.1186/bcr3600.
  65. Karlikova M., Topolcan O., Narsanska A. et al. Circulating growth and angiogenic factors and lymph node status in early-stage breast cancer – a pilot study. *Anticancer Res* 2016;36(8):4209–14.
  66. Gu M., Zheng X. Osteopontin and vasculogenic mimicry formation are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer. *Onco Targets Ther* 2017;10:4121–7.  
DOI: 10.2147/OTT.S12941.
  67. Zduniak K., Agrawal A., Agrawal S. et al. Osteopontin splice variants are differential predictors of breast cancer treatment responses. *BMC Cancer* 2016;16:441.  
DOI: 10.1186/s12885-016-2484-x.
  68. Anborgh P.H., Lee D.J., Stam P.F. et al. Role of osteopontin as a predictive biomarker for anti-EGFR therapy in triple-negative breast cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2018;22(8):727–34.  
DOI: 10.1080/14728222.2018.1502272.

#### Вклад авторов

Е.Ю. Зубарева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;  
М.А. Сеньчукова: написание текста рукописи.

#### Authors' contribution

E.Yu. Zubareva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;  
M.A. Senchukova: article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Ю. Зубарева / E.Yu. Zubareva: <https://orcid.org/0000-0001-7025-0206>  
М.А. Сеньчукова / M.A. Senchukova: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 09.03.2021. **Принята к публикации:** 03.06.2021.  
**Article submitted:** 09.03.2021. **Accepted for publication:** 03.06.2021.