

OPN通过NF- κ B信号通路参与多种疾病的发生

邹鑫¹, 柴克霞^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院风湿免疫科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月15日; 录用日期: 2022年7月9日; 发布日期: 2022年7月19日

摘要

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种磷酸化糖蛋白, 其在多种类型的细胞中均有表达。在炎症、肿瘤、免疫性疾病及纤维化疾病等多种病理状态下, OPN会出现异常表达。近年来, 越来越多的研究发现, OPN通过核因子 κ B (nuclearfactor kappa-B, NF- κ B)信号通路参与各病理生理过程, 如子宫内膜癌、骨关节炎以及肾结石等多种疾病, 本文将OPN通过NF- κ B信号通路参与多种疾病的发生发展做一综述。

关键词

骨桥蛋白, NF- κ B信号通路

OPN Involved in the Occurrence of Many Diseases through NF- κ B Signaling Pathway

Xin Zou¹, Kexia Chai^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Rheumatic Immunology Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 15th, 2022; accepted: Jul. 9th, 2022; published: Jul. 19th, 2022

Abstract

Osteopontin is a phosphorylated glycoprotein, which is expressed in many types of cells. OPN is abnormally expressed in many pathological states, such as inflammation, tumor, immune disease and fibrosis disease. In recent years, more and more studies have found that OPN through NF- κ B signaling pathway is involved in various pathophysiological processes, such as endometrial cancer, osteoarthritis, kidney stones and other diseases. This review will describe OPN is involved in the occurrence and development of many diseases through NF- κ B signaling pathway.

*通讯作者。

Keywords

Osteopontin, NF- κ B Signaling Pathway

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

OPN 是一种磷酸化糖蛋白, 其在多种类型的细胞中均有表达, 并且具有介导细胞的粘附、细胞与细胞间的相互作用等众多的生物学功能。在炎症、肿瘤、免疫性疾病及纤维化疾病等病理状态下, OPN 出现异常表达[1]; 也有研究发现 OPN 在心肌纤维化、肾间质纤维化及肝硬化中扮演重要角色[2]。NF- κ B 是一种调节多种炎症反应表达的诱导性转录因子, 能被多种应激和炎症因子激活, 激活后参与众多基因的转录调控, 通过调节多种前炎症因子、生长因子和黏附分子等的表达, 在炎症、免疫反应、氧化应激反应、细胞增殖及细胞凋亡等病理生理过程中发挥重要作用[3]。OPN 作为一种新的细胞因子, 在人体内发挥着重要作用, 近几年研究表明, OPN 可诱导 NF- κ B 路径的激活, 调节在乳腺癌细胞中 NF- κ B 的通路依赖因子的表达[4]。也有研究证实 OPN 通过增加 p65 和磷酸化 p65 的丰度以及 p65 蛋白从细胞质到细胞核的易位来促进 NF- κ B 途径的激活, 抑制 OPN 表达使 NF- κ B 通路失活[5]。本文将 OPN 通过 NF- κ B 信号通路参与不同疾病发生发展的研究现状做一综述。

2. 骨桥蛋白的结构与功能

2.1. 骨桥蛋白的结构及表达

OPN 是一种具有多种生物活性的分泌型钙结合磷酸化糖蛋白, 属于 SIBLING 家族[6]。OPN 在细胞中由 spp1 基因编码, 该基因含有 6 个外显子, 相对分子量约 44kd, 全长约 11 kb, 其 mRNA 通过可变剪切产生 3 种不同的剪切体: OPN-a、OPN-b 和 OPN-c, 它们均由几个高度保守的结构域组成, 主要包括 RGD、识别序列 (GRGDS)、SVVYGLR 序列、凝血酶切割位点(RSK)、N-末端富含天冬氨酸序列、钙结合位点和 C-末端结合肝素结构域[7]。OPN 约含 300 个氨基酸残基, 其中天冬氨酸、丝氨酸和谷氨酸残基占有很高的比例, OPN 多肽链的二级结构包括 8 个 α 螺旋和 6 个 β 折叠结构, 在高度保守的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)序列两端各有一个 β 折叠结构, 而分子中心部位则是 α 螺旋结构。OPN 可表达于不同器官、组织及细胞中, 广泛存在于细胞外基质中, 如骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、上皮细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、活化的 T 淋巴细胞、巨噬细胞以及肾、肺、乳腺等中, 但在母乳中含量最高(平均约 138 mg/L); OPN 也可存在于正常的体液中, 如血清、乳汁、尿液[3]。在正常状态下, 机体只分泌少量的 OPN 以维持其正常的生理功能, 然而, 当机体受到某些刺激时则会大量分泌 OPN。

2.2. 骨桥蛋白的功能

根据细胞种类、生理、病理条件的不同, OPN 在转录后可受到糖基化、磷酸化、硫酸化等修饰, 导致其大小和功能的差异[8]。OPN 可通过 RGD 位点作为配体结构结合几种不同的整合素, 包括 α V β 1、 α V β 3、 α V β 5、 α 4 β 1、 α 9 β 1, 其中 α V β 3 是其主要受体, 当 OPN 被凝血酶片段切割时, 暴露了隐藏在 OPN 分子内部的整合素连接位点 162SLAYGLR168, 整合素 α 4 β 1 和 α 9 β 1 便与后者结合, 结合后所形成的结

构在细胞黏附中起着重要作用[7]。此外, RGD 和 SVVYGLR 两个结构域参与 OPN 相关的信号转导, 主要包括整合素途径和 CD44 糖蛋白途径[9]。OPN 的分子结构决定了其具有多种生物学功能, 与不同的受体结合便产生不同的生物学效应, 它能在生物矿化中发挥重要的作用; 可促进细胞介导的免疫应答; 还可以激活细胞内通路, 调节免疫系统内的基因表达[10]; 此外, OPN 可增强血小板和 B 淋巴细胞的粘附以及 T 细胞的粘附; 可刺激人 T 细胞增殖并促进人单个核细胞表达 Th1 细胞因子; 可引起单核细胞分化、加速血管生成、参与组织重建, 如骨吸收、血管生成和创口愈合等; 还可以抑制内皮细胞的凋亡及促进肿瘤细胞的侵袭[11] [12] [13]。

3. NF- κ B 信号通路的简介及激活过程

3.1. NF- κ B 信号通路的简介

NF- κ B 是一种能与免疫蛋白特异结合的一种多向性核转录因子, NF- κ B 家族有五个成员, p65(RelA)、RelB、c-Rel、p105/p50 和 p100/p52, 它是由 p-50 或者 p-65 亚基组成的二聚体[12]。NF- κ B 的激活通过两种不同的信号途径发生, 即经典的和非经典的 NF- κ B 途径, 两者具有不同的激活机制。在经典途径中抑制蛋白(inhibitor κ B, I κ B)的蛋白质被高分子 I κ B 激酶复合物(inhibitor of kappaB kinase, IKK)磷酸化, I κ B 降解使 NF- κ B 的蛋白质从细胞质转运到细胞核并且与其同源的 DNA 结合位点结合后来调节大量的下游靶基因的转录; 非经典途径中 NF- κ B 诱导激酶(NIK)和 IKK α 的激活, 产生 p52/RELB 异源二聚体, 使其进入细胞核, 并激活各种靶基因[13]。典型 NF- κ B 途径对炎症、免疫反应、细胞增殖、分化和存活等多种外部刺激作出反应, 非典型 NF- κ B 途径负责免疫细胞多层的发育[14]。

3.2. NF- κ B 信号通路的激活过程

一般情况下, NF- κ B 是以非活性形式分布于细胞浆中, 一旦受到外界刺激, 病变组织会活化进而释放出大量 NF- κ B [15]。在静息状态下, NF- κ B 与 I κ B 相结合, 以非活化形式存在于细胞质内。当细胞受到多种细胞内或细胞外信号刺激时, I κ B 特异丝氨酸残基被 IKK 磷酸化, 引起 I κ B 分子的多泛素化, 进而被蛋白酶体降解, 使 NF- κ B 从与 I κ B 复合物中解离出来, NF- κ B 迅速移位到胞核, 与基因上的 κ B 位点特异性结合, 促进有关基因的转录, 促使机体释放过多的炎症介质和细胞因子[16]。IKK 由两个同源催化亚单位 IKK α (也称为 IKK1)和 IKK β (也称为 IKK2)以及一个调节亚单位 IKK γ (也称为 NF- κ B 必需调节剂, NEMO)组成[17]。IKK β 对于促炎细胞因子和各种微生物产物的典型 NF- κ B 激活至关重要; 而 IKK α 主要调节非典型 NF- κ B 激活[18]。近几年, 越来越多的国内外研究发现, NF- κ B 能够通过介导、调控机体免疫应答、炎症因子释放及细胞凋亡等病理过程而参与许多炎症性疾病发生发展[19]。此外, 有研究发现 NF- κ B 在淋巴瘤、黑色素瘤、乳腺癌组织中呈高表达, 表明其与许多致癌基因的激活密切相关[20]。

4. 骨桥蛋白通过 NF- κ B 信号通路参与多种疾病的发生发展

OPN 在许多生理和病理过程中发挥重要作用, 包括伤口愈合、炎症、免疫反应和肿瘤进展[11], 研究表明 OPN 的过度表达增加了人类卵巢癌、前列腺癌、肺癌和肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭和肿瘤形成 [21] [22]。同时, 越来越多的研究发现 OPN 通过 NF- κ B 信号通路参与多种疾病的发生发展, 包括骨关节炎、肾结石、子宫内膜异位症、乳腺癌以及肝癌等。

4.1. 骨桥蛋白通过 NF- κ B 信号通路参与多种疾病的作用机制

OPN 可以通过与多种细胞表面受体结合, 包括多个整合素受体如 α v β 3、 α v β 1、 α v β 5 和 α v β 6, 以及 CD44 受体, 从而激活多个下游信号通路。以往的研究表明, OPN 以细胞特异性的方式激活包括

JAK/STAT、MAPK、PI3K 和 NF- κ B 途径在内的多个下游信号级联。近几年研究发现,当机体处于应激、炎症和低氧等环境时可激活 NF- κ B 途径,OPN 通过激活 IKK 将 I κ B α 磷酸化,使 I κ B 与 NF- κ B 解离,这时游离状态的 NF- κ B 迅速转移到达细胞核内,与特异性的靶基因序列结合,促进各种基质金属蛋白酶(Matrix metallo proteinase, MMP)及炎症因子的表达,进而调节细胞骨架组织、细胞运动、细胞生长,最终调控细胞迁移、细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)侵袭和肿瘤生长等过程[23]。MMP 是一个大家族,因其需要 Ca²⁺、Zn²⁺等金属离子作为辅助因子而得名。MMPs 家族已分离鉴别出 26 个成员,编号分别为 MMP1~26。根据作用底物以及片断同源性,将 MMPs 分为 6 类,包括胶原酶(MMP1 和 MMP13),介导软骨中的胶原如 IV 型、IX 型和软骨基质成分蛋白多糖等的降解;明胶酶(MMP2 和 MMP9),通过分泌或旁分泌途径在调节癌细胞迁移、ECM 侵袭以及转移中发挥重要作用[5];还有基质溶解素(MMP3), furin 活化的 MMP 和其他分泌型 MMP。

然而,在不同的疾病中 OPN 通过 NF- κ B 信号通路介导疾病的具体机制及过程也是不同的。有研究报道,在骨关节炎中,OPN 通过激活 NF- κ B 途径促进胶原酶 MMP13 的表达,从而促进骨关节炎的进展[23];Urtasun 及其同事研究发现 OPN 作为一种氧化应激敏感的细胞因子,能通过 α V β 3 整合素结合及活化 PI3K/p-Akt/NF- κ B 途径上调肝星状细胞 α -SMA 和 I 型胶原表达,加速肝纤维化的进程[24];此外,Guarneri 等人研究发现 OPN 在黑色素瘤中介导 MMP-9 激活从而增强肿瘤侵袭性的机制可能与 NF- κ B 激活有关[25];也有研究发现 OPN 通过诱导 NF- κ B 信号通路的激活,促进 MMP-2、MMP-9 和 uPA 的表达和/或激活,刺激胃癌细胞增殖、侵袭以及转移[26]。综上所述,我们不难发现在大多数疾病中,OPN 与其受体结合后,通过 NF- κ B 的激活增强依赖于 NF- κ B 通路的 uPA/MMPs (uPA/MMPs 的催化区域中均有 NF- κ B 的结合序列)的表达,促进细胞外基质、基底膜的降解、细胞的增生及抑制细胞凋亡,进而诱导众多疾病的发生发展。除了上述所提到的机制,还有不同的 OPN 通过 NF- κ B 信号通路调控疾病的机制有待于我们继续探究。

与此同时,也有学者发现了与上述研究结果不同的结论,有研究表明 OPN 抑制 NF- κ B 信号通路的激活,从而调控某些病理生理过程。比如,Guo 等人研究发现 OPN 抑制 NF- κ B 的活性,进而预防经 IL-1 β 和内毒素处理的非肿瘤细胞 NF- κ B 的激活和一氧化氮的合成[27]。同时,在非小细胞肺癌的研究中发现,雾化吸入 OPN 三重突变体(OPN 三重突变体)能通过抑制 NF- κ B 活性,从而抑制 K-ras 突变小鼠肺癌的发生[28]。在 Suzuki 等人的研究中报道,在蛛网膜下腔出血后出现的脑损伤中,外源性 OPN 可通过抑制 NF- κ B 的活性,保持脑微血管基底膜的完整性,从而减轻脑损伤[29]。此外,在肾透明细胞癌(CCRCC)的研究中发现,OPN 与肿瘤细胞的 NF- κ B 蛋白表达和凋亡活性呈负相关,研究结果表明 NF- κ B 信号通路可能参与 OPN 介导的 CCRCC 进展,部分通过保护肿瘤细胞免受凋亡[30]。我国学者在使用 OPN 基因敲除的高氧所致急性肺损伤(ALI)小鼠动物模型研究中发现,OPN 蛋白的表达能减轻高氧所致的 ALI,最近研究表明,长时间吸入高氧能引起 ALI 伴 NF- κ B、MMP-2 和 MMP-9 的表达增高,但重组 OPN 处理组上述指标明显降低,表明吸入重组 OPN 能抑制它们的表达,从而减轻高氧所致急性肺损伤[16]。

4.2. 骨桥蛋白通过 NF- κ B 信号通路参与多种疾病的研究局限性

本文提到的众多研究多为动物实验研究,样本量较少,缺乏基因水平的验证,存在较多的局限性。我们需要使用大量完整的临床样本来验证上述结论。同时,OPN 具体是通过与哪一个受体结合,结合后如何促进 NF- κ B 的释放及引起哪些因子的分泌,最终参与多种疾病的发生,也存在疑问,有待于接下来进一步的研究。

5. 骨桥蛋白通过 NF- κ B 信号通路参与多种疾病的发生的研究展望

总之,结合上述内容,我们可以明确骨桥蛋白通过 NF- κ B 信号通路参与多种疾病的发生发展。但是,

其详细作用机制仍需要进一步明确。研究 OPN 通过 NF- κ B 信号通路参与多种疾病的发生, 探讨 OPN 及 NF- κ B 是否能作为疾病治疗一个靶点, 具有重要价值。

基金项目

青海省科技计划项目——细胞焦亡与特发性炎性肌病的相关性研究(2019-ZJ-7094)。

参考文献

- [1] Uchibori, T., Matsuda, K., Shimodaira, T., Sugano, M., Uehara, T. and Honda, T. (2017) IL-6 Trans-Signaling Is another Pathway to Upregulate Osteopontin. *Cytokine*, **90**, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.11.006>
- [2] Lok, S.I., Nours, F.M., Van Kuik, J., van der Weide, P., Winkens, B., Kemperman, H., et al. (2015) Myocardial Fibrosis and Pro-Fibrotic Markers in End-Stage Heart Failure Patients during Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **48**, 407-415. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu539>
- [3] Icer, M.A. and Gezmen-Karadag, M. (2018) The Multiple Functions and Mechanisms of Osteopontin. *Clinical Biochemistry*, **59**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
- [4] Ahmed, M. and Kundu, G.C. (2010) Osteopontin Selectively Regulates p70S6K/mTOR Phosphorylation Leading to NF- κ B Dependent AP-1-Mediated ICAM-1 Expression in Breast Cancer Cells. *Molecular Cancer*, **9**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-101>
- [5] Li, Y., Jiang, W., Wang, H., Deng, Z., Zeng, C., Tu, M., et al. (2016) Osteopontin Promotes Expression of Matrix Metalloproteinase 13 through NF- κ B Signaling in Osteoarthritis. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 6345656. <https://doi.org/10.1155/2016/6345656>
- [6] Hoac, B., Nelea, V., Jiang, W., Kaartinen, M.T. and McKee, M.D. (2017) Mineralization-Inhibiting Effects of Transglutaminase-Crosslinked Polymeric Osteopontin. *Bone*, **101**, 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.04.007>
- [7] Denhardt, D.T. and Guo, X. (1993) Osteopontin: A Protein with Diverse Functions. *The FASEB Journal*, **7**, 1475-1482. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.15.8262332>
- [8] Cao, D.X., Li, Z.J., Jiang, X.O., Lum, Y.L., Khin, E., Lee, N.P., et al. (2012) Osteopontin as Potential Biomarker and Therapeutic Target in Gastric and Liver Cancers. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 3923-3930. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.3923>
- [9] Klänning, E., Christensen, B., Bajic, G., Hoffmann, S.V., Jones, N.C., Callesen, M.M., et al. (2015) Multiple Low-Affinity Interactions Support Binding of Human Osteopontin to Integrin $\alpha_x\beta_2$. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, **1854**, 930-938. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2015.03.008>
- [10] Streuli, I., Santulli, P., Chouzenoux, S., Chapron, C. and Batteux, F. (2017) Serum Osteopontin Levels Are Decreased in Focal Adenomyosis. *Reproductive Sciences*, **24**, 773-782. <https://doi.org/10.1177/1933719116669054>
- [11] Hu, Z.D., Wei, T.T., Yang, M., Ma, N., Tang, Q.-Q., Qin, B.-D., et al. (2015) Diagnostic Value of Osteopontin in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLOS ONE*, **10**, e0126444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126444>
- [12] Tian, F., Zhou, P., Kang, W., Luo, L., Fan, X., Yan, J., et al. (2015) The Small-Molecule Inhibitor Selectivity between IKK α and IKK β Kinases in NF- κ B Signaling Pathway. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **35**, 307-318. <https://doi.org/10.3109/10799893.2014.980950>
- [13] Sun, S.C. (2017) The Non-Canonical NF- κ B Pathway in Immunity and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 545-558. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.52>
- [14] Kawai, T. and Akira, S. (2010) The Role of Pattern-Recognition Receptors in Innate Immunity: Update on Toll-Like Receptors. *Nature Immunology*, **11**, 373-384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>
- [15] 唐一萍, 冯俊, 马鹏. 骨桥蛋白与炎症分子核因子 κ B 在中耳胆脂瘤上皮组织中的表达及相关性分析[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(3): 328-331.
- [16] 张向峰, 刘芬, 朱光发, 王增智. 重组骨桥蛋白通过抑制核因子 κ B 和基质金属蛋白酶 2 和 9 减轻高氧急性肺损伤[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(4): 364-369.
- [17] Häcker, H. and Karin, M. (2006) Regulation and Function of IKK and IKK-Related Kinases. *Science's STKE*, **2006**, Article No. re13. <https://doi.org/10.1126/stke.3572006re13>
- [18] Ruland, J. (2011) Return to Homeostasis: Downregulation of NF- κ B Responses. *Nature Immunology*, **12**, 709-914. <https://doi.org/10.1038/ni.2055>
- [19] Azuma, Y., Taniguchi, F., Nakamura, K., Nagira, K., Khine, Y.M., Kiyama, T., et al. (2017) Lipopolysaccharide Pro-

- motes the Development of Murine Endometriosis-Like Lesions via the Nuclear Factor- κ B Pathway. *American Journal of Reproductive Immunology*, **77**, Article No. e12631. <https://doi.org/10.1111/aji.12631>
- [20] Ito-Kureha, T., Koshikawa, N., Yamamoto, M., Semba, K., Yamaguchi, N., Yamamoto, T., *et al.* (2015) Tropomodulin 1 Expression Driven by NF- κ B Enhances Breast Cancer Growth. *Cancer Research*, **75**, 62-72. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3455>
- [21] Zhang, J., Yamada, O., Kida, S., Matsushita, Y., Murase, S., Hattori, T., *et al.* (2016) Identification of Brefelamide as a Novel Inhibitor of Osteopontin That Suppresses Invasion of A549 Lung Cancer Cells. *Oncology Reports*, **36**, 2357-2364. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5006>
- [22] Qin, L. (2014) Osteopontin Is a Promoter for Hepatocellular Carcinoma Metastasis: A Summary of 10 Years of Studies. *Frontiers of Medicine*, **8**, 24-32. <https://doi.org/10.1007/s11684-014-0312-8>
- [23] Chen, Y.J., Wei, Y.Y., Chen, H.T., Fong, Y.-C., Hsu, C.-J., Tsai, C.-H., *et al.* (2009) Osteopontin Increases Migration and MMP-9 Up-Regulation via $\alpha_v\beta_3$ Integrin, FAK, ERK, and NF- κ B-Dependent Pathway in Human Chondrosarcoma Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **221**, 98-108. <https://doi.org/10.1002/jcp.21835>
- [24] Urtasun, R., Lopategi, A., George, J., Leung, T.-M., Lu, Y., Wang, X., *et al.* (2012) Osteopontin, An Oxidant Stress Sensitive Cytokine, Up-Regulates Collagen-I via Integrin $\alpha_v\beta_3$ Engagement and PI3K/pAkt/NF κ B Signaling. *Hepatology*, **55**, 594-608. <https://doi.org/10.1002/hep.24701>
- [25] Guarneri, C., Bevelacqua, V., Polesel, J., Falzone, L., Cannavò, P.S., Spandidos, D.A., *et al.* (2017) NF- κ B Inhibition Is Associated with OPN/MMP-9 Downregulation in Cutaneous Melanoma. *Oncology Reports*, **37**, 737-746. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5362>
- [26] Liu, J., Liu, Q., Wan, Y., Zhao, Z., Yu, H., Luo, H., *et al.* (2014) Osteopontin Promotes the Progression of Gastric Cancer through the NF- κ B Pathway Regulated by the MAPK and PI3K. *International Journal of Oncology*, **45**, 282-290. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2393>
- [27] Guo, H., Cai, C.Q., Schroeder, R.A. and Kuo, P.C. (2001) Osteopontin Is a Negative Feedback Regulator of Nitric Oxide Synthesis in Murine Macrophages. *The Journal of Immunology*, **166**, 1079-1086. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.2.1079>
- [28] Minai-Tehrani, A., Chang, S.H., Kwon, J.T., Hwang, S.K., Kim, J.E., Shin, J.Y., *et al.* (2013) Aerosol Delivery of Lentivirus-Mediated O-Glycosylation Mutant Osteopontin Suppresses Lung Tumorigenesis in K-ras^{LA1} Mice. *Cellular Oncology*, **36**, 15-26. <https://doi.org/10.1007/s13402-012-0107-3>
- [29] Suzuki, H., Hasegawa, Y., Ayer, R., Sugawara, T., Chen, W., Sozen, T., *et al.* (2011) Effects of Recombinant Osteopontin on Blood-Brain Barrier Disruption after Subarachnoid Hemorrhage in Rats. In: Zhang, J. and Colohan, A., Eds., *Intracerebral Hemorrhage Research*, Vol. 111, 231-236. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0693-8_39
- [30] Matušan-Ilijaš, K., Damante, G., Fabbro, D., Dorđević, G., Hadžisejdić, I., Grahovac, M., *et al.* (2011) Osteopontin Expression Correlates with Nuclear Factor- κ B Activation and Apoptosis Downregulation in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Pathology - Research and Practice*, **207**, 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2010.11.004>