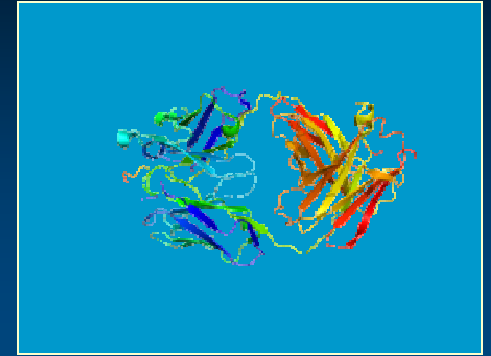


Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΝΤΙΝΗΣ (ORN) ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Αικατερίνη Καζάκου¹, Θεοδώρα Κερενίδη¹, Μάρθα Λαδά¹, Ειρήνη Τσιλιώνη¹,
Γεωργία Λαμπροδήμου², Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης¹

1. Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Ογκολογική Κλινική Γ.Ν. Λάρισας

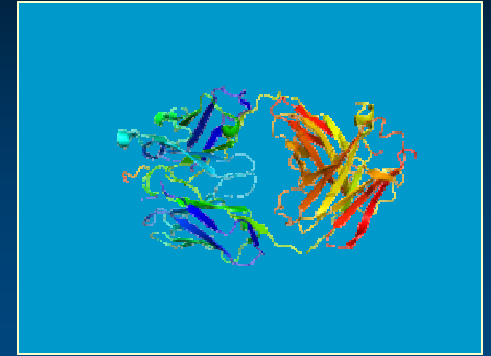
Οστεοποντίνη (Osteopontin – OPN)



- ✓ φωσφορυλιωμένη γλυκοπρωτεΐνη που περιέχει αργινίνη - γλυκίνη - ασπαρτικό οξύ περιοχή
- ✓ μέγεθος: 34 kDa
- ✓ μακρύ σκέλος χρωμοσώματος 4, περιοχή 13 (4q13)

Oldberg A et al, Proc Natl Acad Sci USA 1986

Οστεοποντίνη (Osteopontin – OPN)

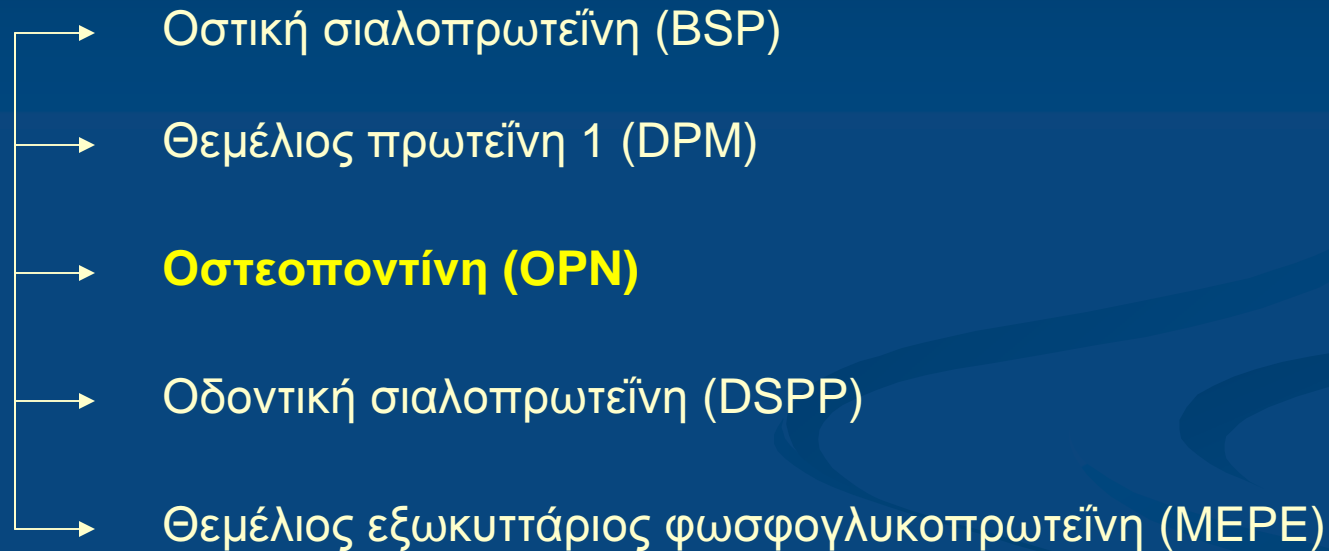


- ✓ πολυλειτουργική κυτταροκίνη και πρωτεΐνη προσκόλλησης
- ✓ αρχικά προσδιορίστηκε ως βασική σιαλοπρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας των οστών
- ✓ έκφραση από νεφρούς, μακροφάγα, αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και κύτταρα επιθηλιακού ιστού

Butler WT, Ann N Y Acad Sci 1995

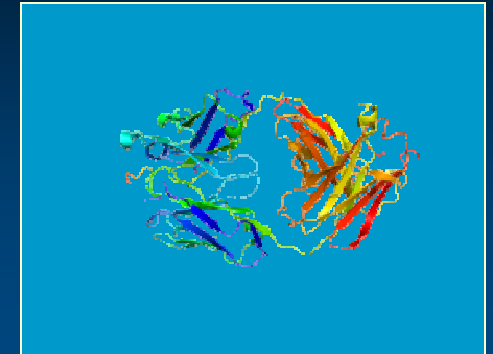
Οστεοποντίνη (Osteopontin – OPN)

✓ μέλος της οικογένειας των γλυκοπρωτεϊνών SIBLINGS



1. Fedarko N. S. et al, *FASEB Journal* 2004
2. Wai P.Y. & Kuo P.C., *Cancer Metastasis Rev* 2008

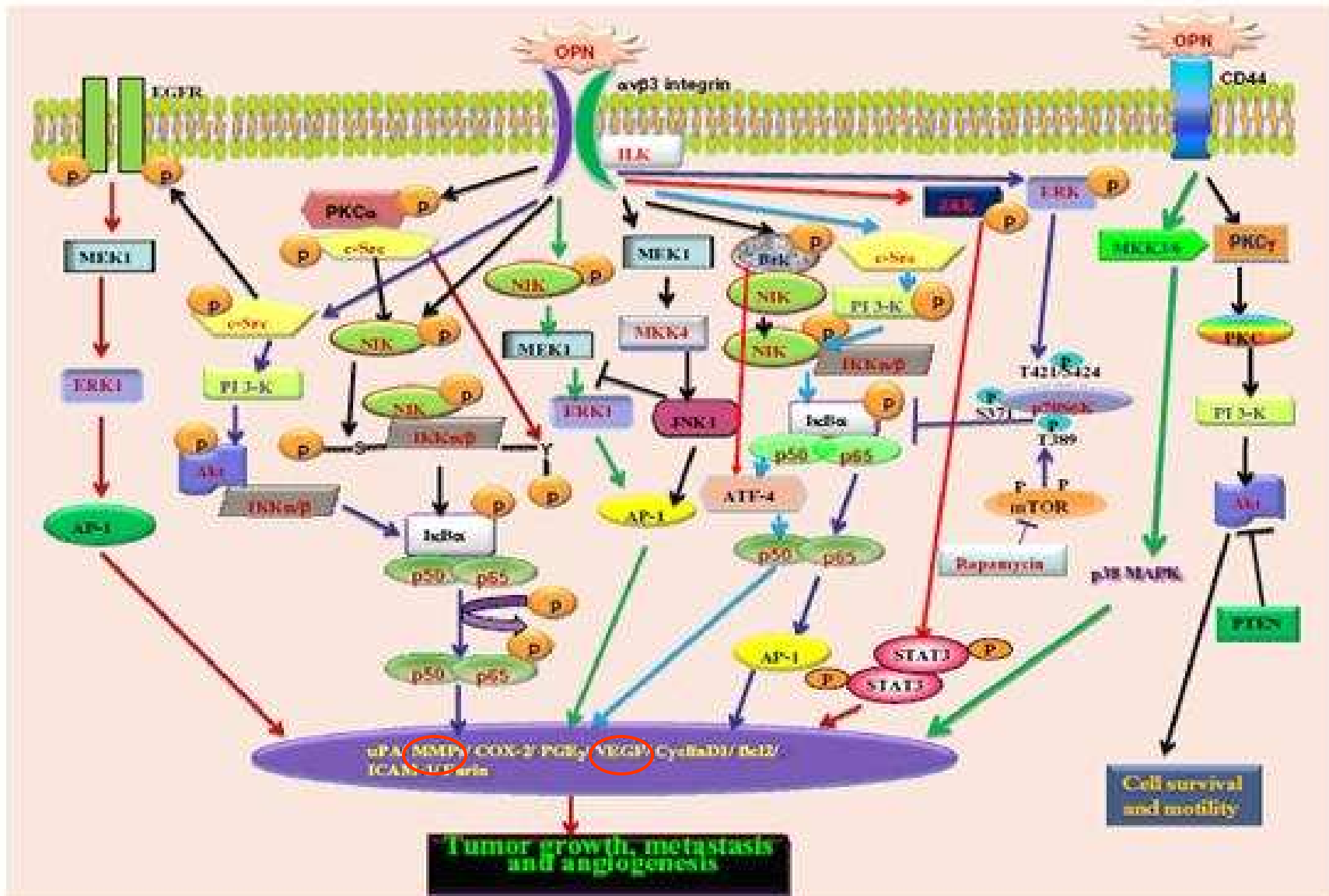
Ρόλος Οστεοποντίνης



- 1) remodeling οστών
- 2) ανοσιακή απάντηση
- 3) επιδιόρθωση της ιστικής βλάβης
- 4) επιβίωση των κυττάρων
- 5) αγγειογένεση – remodeling αγγείων
- 6) **βιολογία του καρκίνου**

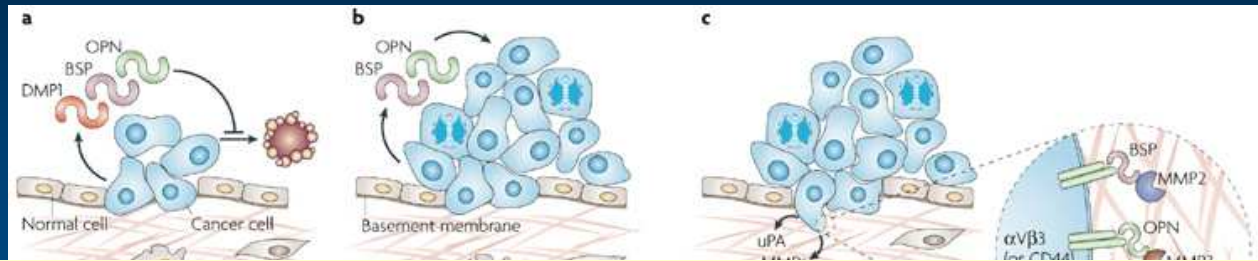
1. Sodek J et al, *Crit Rev Oral Biol Med* 2000
2. Shijubo N et al, *Crit Rev Oncol* 2000
3. Patarca R et al, *Crit Rev Immunol* 1993

OPN-regulated Signaling in Cancer

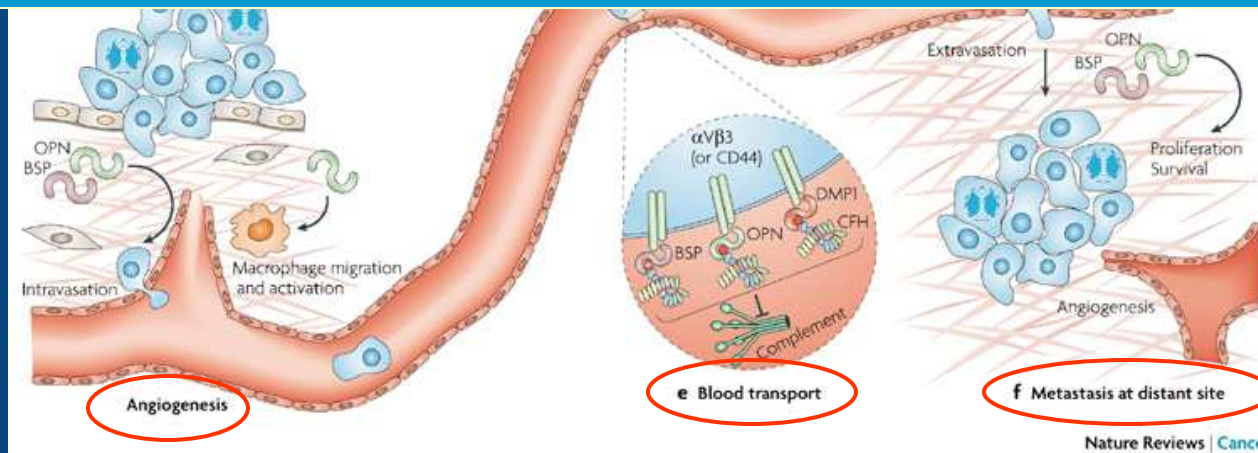


Philip et al. JBC (2001, 2003); Das et al. JBC (2003, 2004); Rangaswami et al. JBC (2004); Rangaswami et al. Trends Cell Biol (2006); Jain et al. Can. Res. (2006); Chakraborty et al. Cur. Mol. Med. (2006); Rangaswami & Kundu: Oncol. Rep. (2007); Chakraborty et al. Can. Res. (2008); Jain et al. Can. Res. (2008); Bellahcène et al. Nat. Rev. Cancer (2008); Ahmed and Kundu: Mol. Cancer (2010); Behera et al. Carcinogenesis (2010); Sharma et al. Mol. Cancer (2010); Kumar et al. Can. Res. (2010).

Οστεοποντίνη - καρκίνος



OPN as a target for cancer therapy



Bellahcène A et al, Nature Reviews Cancer 2008

Οστεοποντίνη - καρκίνος



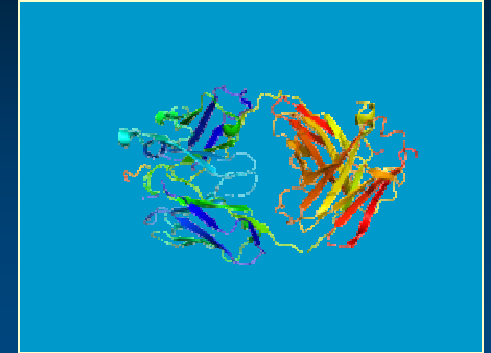
- ✓ αυξημένα επίπεδα έκφρασης OPN → μεγαλύτερο μεταστατικό δυναμικό
- ✓ Καρκίνος μαστού, προστάτη, παχέος εντέρου και πνεύμονα¹

Καρκίνος πνεύμονα:

- ✓ OPN - κλινικοεργαστηριακές παράμετροι²
- ✓ OPN - επιβίωση, ανταπόκριση σε ΧΜΘ³

1. Coppola D. et al, Clin. Cancer Res. 2004
2. Chang, Y. S. et al, Lung Cancer 2007
2. Blasberg D. J. et al, J Clin Oncol 2010
2. Karapanagiotou E. M. et al, Med Oncol 2009
2. Hu Z et al, Clin Cancer Res 2005
3. Isa S et al, J Thorac Oncol 2009
3. Mack P.C. et al, J of Clin Oncol 2008

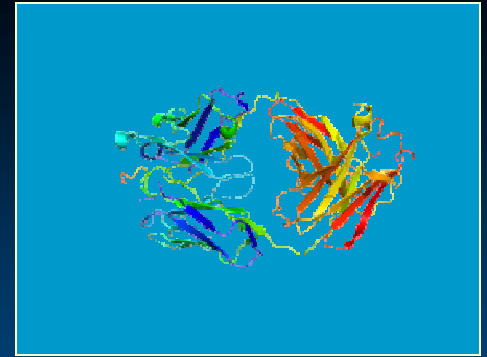
Οστεοποντίνη – καρκίνος πνεύμονα



- ✓ συνέκφραση αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και OPN: κακή πρόγνωση σε πρώιμα στάδια NSCLC¹
- ✓ συσχέτιση OPN - μεταλλοπρωτεϊνάσης 9 (MMP-9) σε αδενοκαρκινώματα πνεύμονος²

1. *Shijubo N et al, Crit Rev Oncol 2000*
2. *Frey AB et al, Histopathology 2007*

Σκοπός

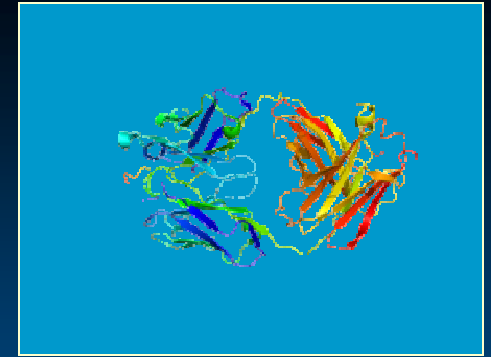


- ✓ Ο προσδιορισμός των επιπέδων OPN στον ορό ασθενών με ΚΠ
- ✓ Συσχέτιση με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους
- ✓ Συσχέτιση με άλλους δείκτες (VEGF και MMP-9)
- ✓ Συσχέτιση με την επιβίωση των ασθενών

Υλικό

Σύνολο	Controls n=30	LC n=51
Ηλικία (έτη)		66 ± 8.8
Φύλο (άνδρας/ γυναίκα)		45/ 6
Καπνιστική συνήθεια		
μη καπνιστές		8
πρώην καπνιστές		15
καπνιστές		28
SCLC		12
NSCLC		39
Πλακώδες/ Άδενο / NSCLC NOS		18/ 16/ 5
Στάδιο		
I-II / III / IV		4/ 18/ 29
PS		
PS 0		20
PS 1		31
Απώλεια βάρους (AB)		
<5%		33
>5%		18

Μέθοδος:



Προσδιορισμός OPN - VEGF - MMP9 σε ορό ασθενών και υγιών μαρτύρων

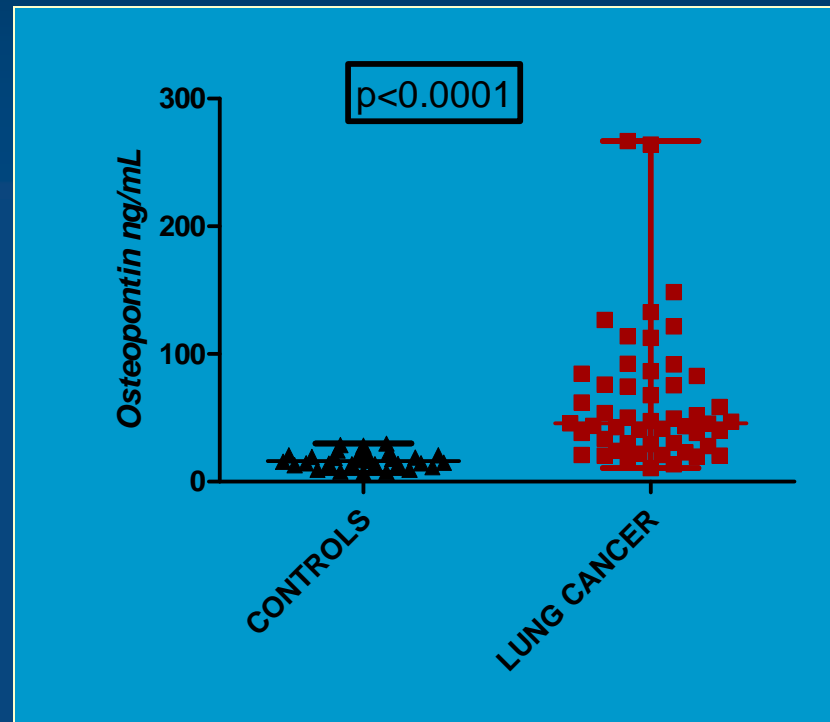
✓ **ELISA** ανοσοπροσροφητική ανάλυση στερεάς φάσεως με σύνδεση ενζύμου (Enzyme - Linked Immunoabsorbent Assays)

Στατιστική ανάλυση:

✓ GraphPad-Prism (έκδοση 5.0)

Αποτελέσματα

Οι τιμές της OPN κατά τη διάγνωση ήταν *αυξημένες* στους ασθενείς με ΚΠ σε σχέση με αυτές των υγιών μαρτύρων

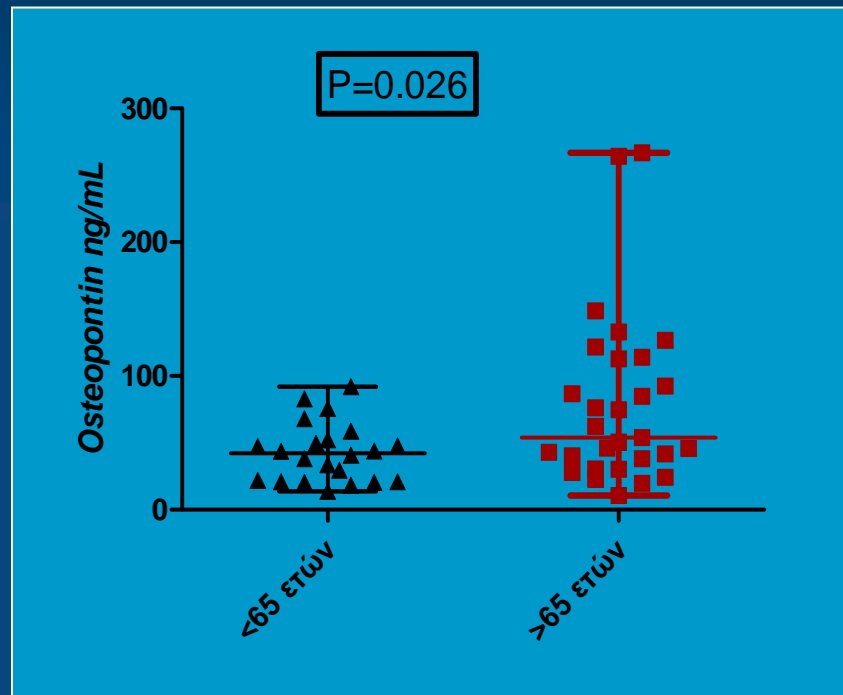


OPN

Υγιείς μάρτυρες: **16** (6.8-29.8) ng/ml (median)

Ασθενείς ΚΠ: **45.9** (10.5-266.8) ng/ml (median)

OPN - ηλικία

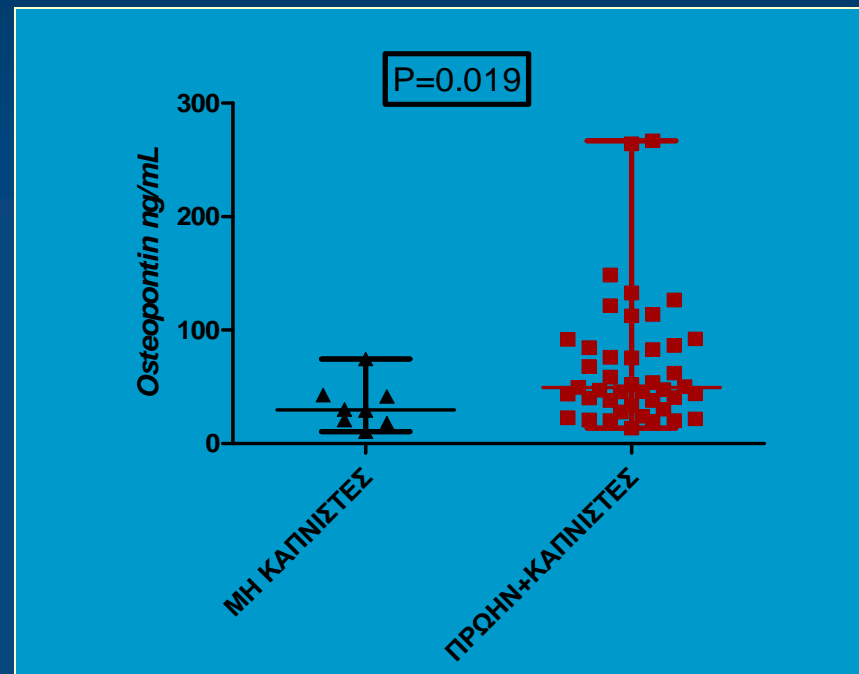


OPN

Ασθενείς ΚΠ <65 ΕΤΩΝ: 42.2 (13.6-91.8) ng/ml (median)

Ασθενείς ΚΠ >65 ΕΤΩΝ: 53.9 (10.5-266.8) ng/ml (median)

OPN - Καπνιστική συνήθεια

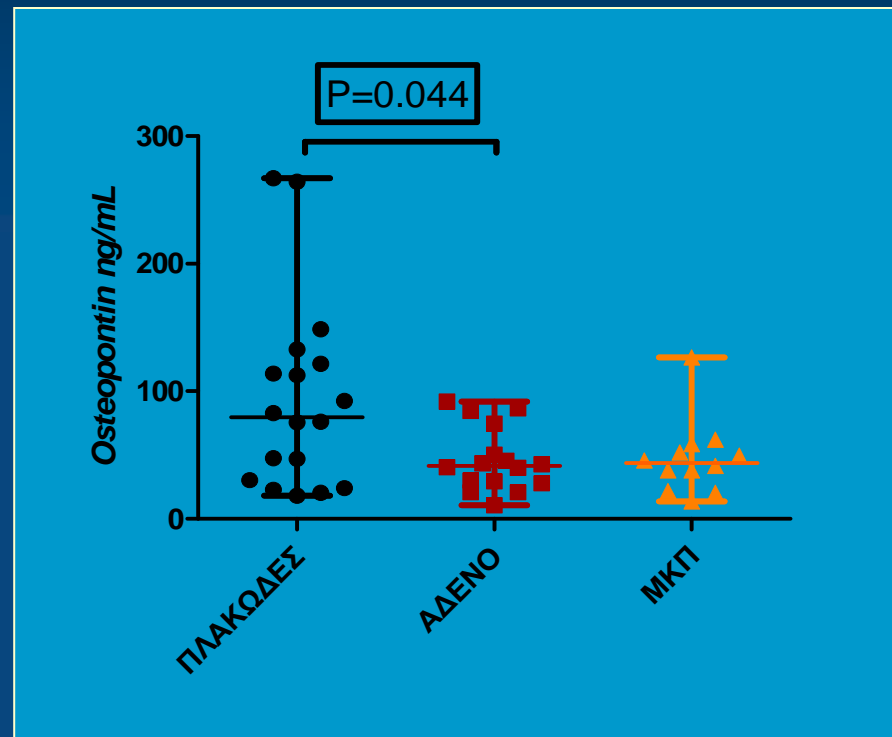


OPN

Μη καπνιστές: **29.7 (10.5-74.6) ng/ml (median)**

Πρώην - νυν καπνιστές: **49.6 (13.6-266.8) ng/ml (median)**

OPN - Ιστολογικός τύπος

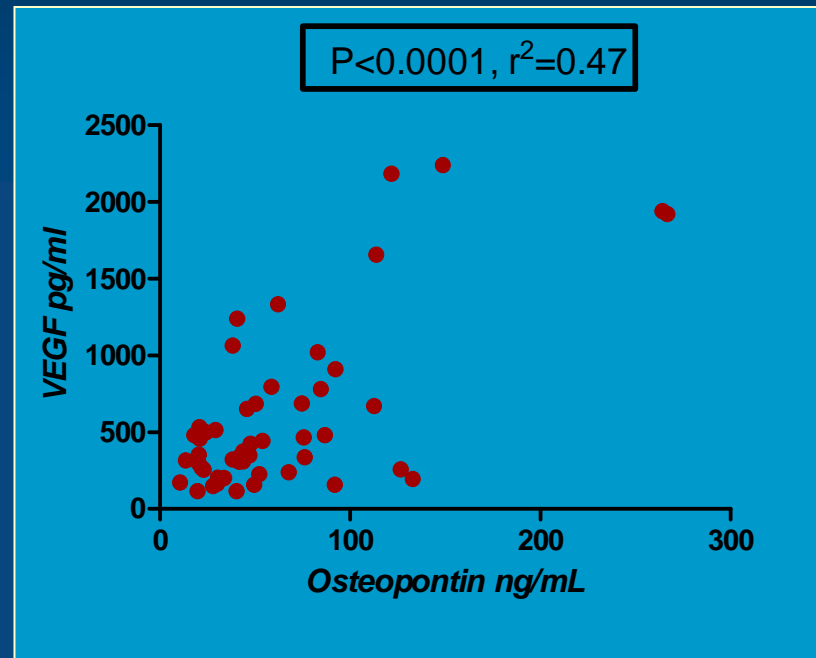


OPN

Πλακώδες: 79.5 (18.1-266.8) ng/ml (median)

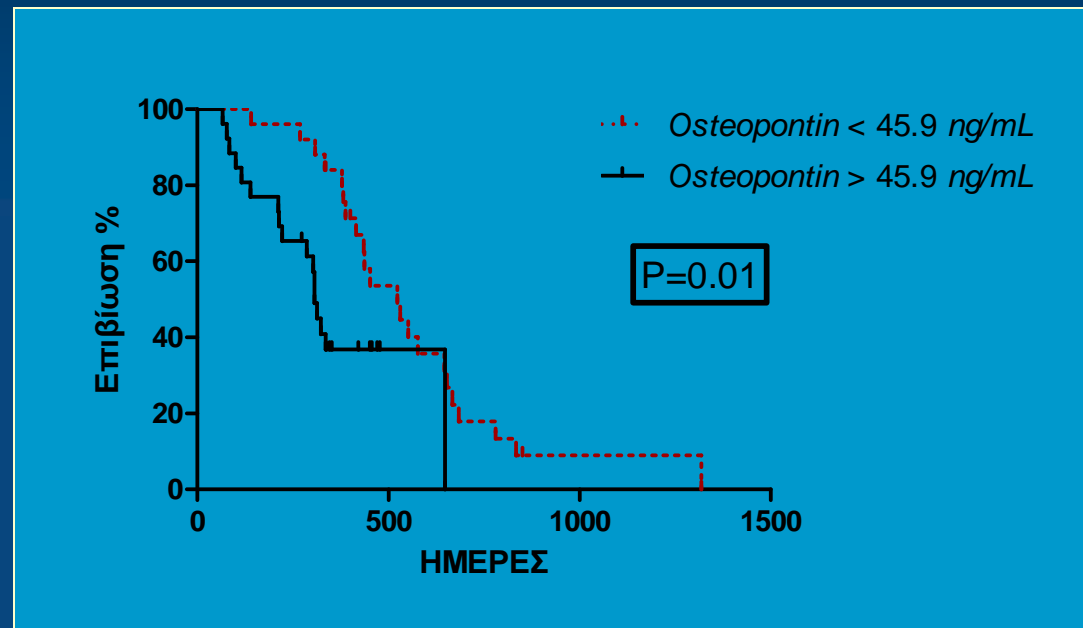
Άδενο: 41.7 (10.5-91.9) ng/ml (median)

OPN - VEGF



Θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων OPN - VEGF

Οι ασθενείς με υψηλότερες τιμές OPN είχαν μικρότερη συνολική επιβίωση



OPN <45.9 ng/ml: 524 ημέρες vs
OPN >45.9 ng/ml: 306 ημέρες
(1 έτους επιβίωση= 37% vs 80%)

Συσχέτιση OPN με άλλες παραμέτρους

- ✓ Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με:
 - Απώλεια βάρους
 - PS
 - Στάδιο (T, N, M)
 - Οστικές meta
 - MMP-9

Συμπεράσματα

- ✓ Αυξημένα επίπεδα OPN σε ασθενείς με ΚΠ
 - Ηλικιωμένους
 - Καπνιστές
 - Πλακώδες
- ✓ Θετική συσχέτιση των τιμών OPN με VEGF
- ✓ Προγνωστική αξία
(αυξημένα επίπεδα = δείκτης κακής πρόγνωσης)



Ευχαριστώ...