



Revista Ciencias Biomédicas

Correspondencias:
ebenedettip1@unicartagena.edu.co

Afiliación:
(1) I. MD, Semillero de investigación NEO, Grupo Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.
(2) MD, Patóloga, PhD, Grupo Histopatología. Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia

Recibido para evaluación:
Marzo 15, 2018
Aceptado para publicación:
Agosto 20, 2018

OSTEOPONTINA, UNA PROTEÍNA INVOLUCRADA EN LA PROGRESIÓN TUMORAL, Y SU PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DEL CARCINOMA COLORRECTAL

OSTEOPONTIN, A PROTEIN INVOLVED IN TUMOR PROGRESSION, AND ITS PARTICIPATION IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CARCINOMA

Becerra, Daniel (1), Benedetti, Inés (2).

RESUMEN:

Introducción: La osteopontina es una proteína de la matriz extracelular que se ha encontrado sobre-expresada en varios tipos de tumores malignos, incluido el carcinoma colorrectal.

Objetivo: Describir la evidencia científica disponible sobre la participación de osteopontina en la patogénesis del carcinoma colorrectal, y del posible uso de su expresión a nivel tisular, como biomarcador de esta neoplasia.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos en idioma inglés desde enero de 2012 hasta enero de 2018, en la base de datos Pubmed.

Resultados: La revisión de la literatura permite decir que osteopontina está involucrada en casi todos los pasos de la progresión tumoral, y su sobre-expresión en el carcinoma colorrectal está asociada significativamente con altos grados tumorales, metástasis ganglionares y metástasis a distancia.

Conclusión: Osteopontina podría servir como un biomarcador de pronóstico para el carcinoma colorrectal y tendría un papel importante en la predicción del resultado de la terapia clínica para esta neoplasia, se necesitan estudios más robustos que validen su uso en este sentido.

PALABRAS CLAVE:

Osteopontina, neoplasias colorrectales, inmunohistoquímica.

SUMMARY

Introduction: Osteopontin is a protein of the extracellular matrix, which has been found overexpressed in several types of cancer, including colorectal cancer. Objective: To describe scientific evidence about the participation of osteopontin in the pathogenesis of colorectal cancer, and its tissue expression possible use, as a biomarker for this neoplasm.

Materials and methods: A literature search of articles in English language was carried out from January 2012 to January 2018, in Pubmed database.

Results: The review of the literature describes that osteopontin is involved in almost all steps of tumor progression, and its overexpression in colorectal cancer and is associated with high grades tumor, lymph node metastases and distant tumor metastasis.

Conclusion: Osteopontin could serve as a prognostic biomarker for colorectal carcinoma and would have an important role in predicting the outcome of clinical therapy for this neoplasm, but more robust studies are needed, which can be taken as a basis to support its use in this sense.

KEY WORDS:

Osteopontin, colorectal neoplasms, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más común en hombres y el segundo más común en mujeres, con una tasa de mortalidad que corresponde al cuarto puesto entre las causas de mortalidad por cáncer en ambos sexos, a nivel mundial (1,2). Osteopontina (OPN) es una proteína de la matriz extracelular producida principalmente por los osteoblastos y los osteoclastos, que tiene un papel importante en el depósito del mineral óseo (3), que también participa en múltiples procesos fisiológicos y patológicos y se expresa en otros tipos de células como, macrófagos, células neurales, células de músculo liso, células endoteliales, células dendríticas, células T, neutrófilos y células NK (4-6). Se ha descrito que OPN está sobre expresada

en varios tipos de tumores, incluido el carcinoma colorrectal, siendo identificada como uno de los principales marcadores para esta neoplasia (7-12). Sin embargo, a pesar de los avances investigativos sobre este tópico, existen controversias sobre el rol que esta proteína juega en el desarrollo del CCR, razón por la cual, el objetivo de esta revisión narrativa es presentar la evidencia científica disponible sobre la participación de esta proteína en la patogénesis de esta neoplasia.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta revisión narrativa, se realizó una recopilación de información actual y relevante sobre la expresión de OPN en el CCR, cubriendo algunos aspectos como la epidemiología y la

patogénesis de esta neoplasia. Para esto, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos en idioma inglés desde enero de 2012 hasta enero de 2018, en la base de datos Pubmed utilizando los descriptores de búsqueda: Osteopontin, Colorectal Neoplasms, Immunohistochemistry. Además, se utilizaron las siguientes combinaciones con conectores booleados para la búsqueda: (OPN OR Osteopontin) AND Colorectal Neoplasms, Colorectal Neoplasms AND Immunohistochemistry. En esta revisión se excluyeron de la búsqueda los editoriales y las cartas al editor, y se incluyeron artículos adicionales a los encontrados en la búsqueda que contienen información considerada relevante.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Epidemiología e impacto global y local del cáncer colorrectal

El CCR es una de las neoplasias con mayor incidencia, prevalencia y mortalidad a nivel mundial (1). Presenta una tasa de incidencia ajustada por edad (TIAE) global de 17.2 casos por 100.000, ocupando el tercer lugar en incidencia entre todos los tipos de cáncer en ambos sexos; con cifras más altas en el sexo masculino, (TIAE de 20.6 y 14.3 casos por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente), para un total de 746.000 casos en hombres y 614.000 casos en mujeres (1). Se presentan cerca de 694.000 muertes por CCR por año, representando el 8.5 % de todas las muertes por cáncer (1,2). La tasa de mortalidad ajustada por edad (TMAE) se calcula en 8.2 casos por 100.000, siendo la cuarta causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos, con cifras de TMAE en los hombres de 10 casos por 100.000, y de 6.9 casos por 100.000 en mujeres, también a nivel mundial (1,2).

Las cifras de incidencia del carcinoma colorrectal varían a nivel general y están relacionadas con los hábitos de vida occidentales (13). Es una patología de las regiones con mayor desarrollo urbano e industrial; cerca del 55 % de los casos ocurre en regiones desarrolladas, en las que se han modificado los patrones de vida y de consumo (1). Las cifras más altas de incidencia se presentan en Australia y Nueva Zelanda, y los países con las tasas de incidencia más bajas pertenecen a la región de África occidental (14). En los Estados Unidos, las tasas de incidencia más altas de CCR se observan en hombres y mujeres de raza negra, seguidos de la población amerindia y los nativos de Alaska, con tasas menores en la población blanca, hispana, y asiática, en ese orden. Las tasas de mortalidad por CCR presentan una distribución similar según el tipo étnico (15). En Colombia, según los datos de la Cuenta de Alto Costo, en el año 2017 el CCR ocupó el quinto lugar entre los tumores más prevalentes, siendo más frecuente en la población mayor de 45 años (16), sin embargo, a pesar de que las tasas de incidencia son crecientes, en términos generales se observa una disminución en las cifras de mortalidad por esta neoplasia (17).

Nuevos planteamientos en la patogénesis del carcinoma colorrectal

Gracias a los avances en la identificación de vías moleculares y en la secuenciación genómica, es posible tener una comprensión más profunda de la patogénesis del CCR. La descripción inicial de la patogénesis de esta neoplasia considera que surge a través de diferentes mecanismos entre los que se plantea la acumulación de mutaciones en los oncogenes APC, k-RAS y p53, que se traducen en lo que se conoce como la secuencia mucosa sana-adenoma-carcinoma. Sin embargo, en la actualidad se han descrito diversas vías y marcadores tumorales que sugieren que el CCR no sigue un proceso tan ordenado y secuencial como se

ha descrito durante muchos años (18).

Las vías WNT, BMP y Notch, son vías reconocidas por su papel en la diferenciación normal de las células epiteliales, las alteraciones que se presentan en estas vías se han asociado con el desarrollo de diferentes neoplasias malignas, particularmente del CCR. En este sentido, se han identificado mutaciones en la vía WNT en cerca del 80% de los casos de CCR, relacionadas con la pérdida del gen APC (19). Se ha descrito que las mutaciones en las vías BMP (presentes en alrededor del 70% de los casos de CCR), y Notch, están correlacionadas con el grado tumoral de esta neoplasia y pueden contribuir a su progresión (20).

Otro punto que ha sido descrito recientemente y parece crucial en la progresión del CCR, es la transición epitelial-mesenquimal (TEM), relacionada con la propagación de las células tumorales en diversas neoplasias epiteliales sólidas (21,22). La TEM es un proceso biológico en el que las células epiteliales pierden las uniones intercelulares y su organización, reprograman la expresión génica y desarrollan múltiples cambios bioquímicos, particularmente en la expresión de la proteína de adhesión celular E-cadherina, que las capacitan para adquirir un fenotipo mesenquimal, lo que lleva a que adquieran capacidad migratoria e invasiva, y les brinda un potencial metastásico (22,23). En el CCR, la alteración en la expresión de E-cadherina se ha asociado a la presencia de compromiso ganglionar y a peor pronóstico (24).

Adicionalmente, se ha descrito una asociación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y el desarrollo del CCR, asociación para la cual se han planteado dos hipótesis. Una involucra la inflamación como componente esencial en el desarrollo del CCR, considerando que la alteración en la microbiota intestinal genera una respuesta pro-inflamatoria que conduce a la transformación de las células epiteliales y a la carcinogénesis (25,26). En este sentido se ha descrito que el microambiente del CCR se caracteriza por presentar una prominente respuesta inflamatoria e inmune del huésped, que no sólo altera la microbiota intestinal, sino que también favorece el crecimiento de patógenos específicos que tienen efectos carcinogénicos (25–27). En la otra hipótesis, se cree que las bacterias intestinales inician el desarrollo del CCR al inducir daño en el ADN de las células epiteliales, lo que promueve la proliferación de otras bacterias que encuentran su nicho en ese microambiente tumoral (25). Entre estos microorganismos se encuentran especies de *Fusibacterium* que han sido aisladas frecuentemente en muestras de pacientes con CCR, se ha demostrado que el *Fusibacterium nucleatum* conduce a la activación de una vía pro-inflamatoria y oncogénica, por medio de la activación de β -catenina y de células que participan en la respuesta inflamatoria como las células T CD11b, macrófagos y células dendríticas (28,29). El *Streptococcus gallolyticus*, se ha descrito en el 20-50% de los CCR, y se ha identificado en mayor proporción en la superficie de adenomas y tumores ricos en colágeno. Se cree que contribuye a la transformación neoplásica al promover la inflamación local (30). La toxina que genera el *Bacterioides fragilis* activa la vía WNT/ β -catenina, la cual promueve la proliferación celular, y esta toxina activa la vía NF- κ B la cual participa en la inflamación (31). Por su parte, *Enterococcus faecalis* promueve la conversión del superóxido a peróxido de hidrógeno, el cual genera daños en el ADN, lo que puede conllevar a la *tumorogénesis* (32). Sin embargo, a pesar de las hipótesis propuestas, y de los avances actuales en la identificación de vías moleculares, es necesario realizar estudios adicionales que permitan caracterizar los diferentes mecanismos que participan en la patogénesis del CCR.

Papel de OPN en la inflamación y el cáncer

la osteopontina es una proteína de matriz extracelular también conocida como sialoproteína ósea 1 (BSP-1), fosfoproteína secretada 1 (SPP1) y activador temprano de linfocitos T 1 (ETA1). Esta pluralidad de nombres refleja su participación en múltiples procesos fisiológicos y patológicos (4–6). Es producida por los osteoblastos y los osteoclastos y participa en el depósito del mineral óseo (3,33,34). Se expresa también en otro tipo de células como macrófagos, células neurales, células de músculo liso, células endoteliales, células dendríticas, células T, neutrófilos y células NK, por lo tanto, contribuye a numerosos procesos fisiológicos y a la patogénesis de una variedad de estados de enfermedad, incluida la inflamación crónica y el cáncer (12,35,36).

El papel principal de OPN durante la inflamación es provocar que diferentes leucocitos generen una respuesta funcional e induzcan la secreción de citoquinas, con el fin de poner en marcha la respuesta del sistema inmune. Como una proteína de unión a integrina, OPN controla varias funciones de las células inmunes, estimula la adhesión, migración, acumulación, diferenciación y retención de macrófagos en los sitios de lesión (37), y también puede modular la producción de citoquinas promoviendo la inmunidad tipo Th1 mediada por las células y estimulando la diferenciación de monocitos (4). La migración de los macrófagos está influenciada por la interacción de OPN con las integrinas $\alpha 4$ y $\alpha 9$, pero también juega un papel importante su interacción con CD44. OPN inhibe la apoptosis de macrófagos mediante la interacción con las integrinas $\alpha 4$ y CD44 (38), estimula la producción de IL-12, e inhibe la producción de IL-10 por parte de los macrófagos en los lugares de inflamación, por lo tanto tiene un fuerte efecto pro-inflamatorio (39). También se ha descrito que OPN podría regular la curación de heridas, ya que se expresa en altos niveles durante la fase aguda de la inflamación y regula la infiltración y activación de leucocitos, así como la remodelación de tejido en modelos murinos (40), aunque contrario a esto, en otro estudio también en un modelo murino, se reportó que el bloqueo de la expresión de OPN en el sitio de herida aumentó la velocidad de la reparación y disminuyó la formación de tejido de granulación y de cicatrices (41).

OPN está involucrada en casi todos los pasos de la progresión tumoral mediante la regulación de las interacciones de la matriz celular y la señalización celular a través de su unión con integrinas y receptores CD44 (10). Se ha reportado que OPN participa en el desarrollo de metástasis al generar aumento del crecimiento tumoral, migración celular, degradación de la matriz extracelular, supervivencia celular en el torrente sanguíneo, angiogénesis, y al inhibir la apoptosis (42–47).

Expresión de OPN en neoplasias malignas

El gen que codifica para OPN (SPP1), es uno de los genes más sobre-expresados en una amplia variedad de neoplasias malignas, de acuerdo con los resultados de un análisis *in silico* de datos de microarreglos de expresión génica en cáncer (48). OPN está sobre-expresada en varios tipos de neoplasias, como cáncer de mama, cérvix, ovario, hígado, pulmón, piel, tiroides, cáncer gástrico, pancreático y colorrectal, entre otros (7–12). Su sobre-expresión en muestras de tejido y en fluidos corporales llevó a postularla como biomarcador de pronóstico, progresión y metástasis en varios tipos de tumores (45,49). En un meta-análisis de datos de microarreglos de ARN, por ejemplo, se concluyó que OPN es un marcador de grado y progresión tumoral así como de

sobrevivida libre de enfermedad en un grupo de 34 tipos distintos de tumores malignos (50).

En el cáncer de próstata se ha descrito aumento de la expresión de OPN; en un estudio se observó expresión incrementada de OPN en comparaciones inter e intraindividuales al analizar muestras de cáncer de próstata (51), mientras que en otro estudio, se describe la posible utilidad de OPN como biomarcador de respuesta a tratamiento y de progresión metastásica en esta neoplasia (52). Además, se ha descrito que algunas proteínas de la matriz extracelular, incluyendo OPN, participan en la modulación de diversas funciones celulares y biológicas a nivel del tejido óseo, y su sobreexpresión en células malignas primarias podría favorecer la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis óseas (53).

En cáncer de mama, se ha identificado una correlación entre los niveles plasmáticos de OPN y la carga tumoral y el pronóstico en pacientes con enfermedad metastásica (54). Se ha evidenciado a través de PCR cuantitativa en tiempo real que el aumento de la expresión de ARNm de OPN puede ser un factor clave en el desarrollo de TEM de las células tumorales (55). Un estudio pionero en la evaluación de los niveles de plasma de OPN por ELISA, evaluó dichos niveles en 158 mujeres con cáncer de mama metastásico, revelando que, en esta población, el aumento de los niveles de OPN estuvo fuertemente asociado con una pobre supervivencia (54).

En el cáncer de pulmón, se ha demostrado que la expresión de OPN se correlaciona con la progresión tumoral y un pronóstico precario en los pacientes; en un estudio en el que se inhibió el ARNm y la expresión de la OPN mediante siRNA y shRNA, se evidenció disminución del crecimiento y las metástasis del cáncer de pulmón murino *in vivo* (56). También se ha reportado que al analizar muestras de pacientes con cáncer de pulmón hubo una asociación significativa entre la expresión de OPN y el desarrollo de metástasis linfática en estos pacientes (57). En otra publicación se reporta que la alta expresión de OPN en el cáncer de pulmón de células no pequeñas estuvo asociada con mal desenlace del paciente, y fue un factor de pronóstico fuerte e independiente para la supervivencia libre de recaída y la supervivencia en general en estos pacientes (58).

La asociación de altos niveles de OPN y mal pronóstico en cáncer de faringe y en hepatocarcinoma también ha sido descrita. En un estudio se encontró asociación entre un nivel elevado de OPN en plasma y tejidos tumorales de pacientes con carcinoma faríngeo e hipofaríngeo, con la aparición de metástasis y mal pronóstico (59). Otra investigación evaluó el perfil de espectrometría de masas de muestras de plasma de pacientes con cirrosis y con carcinoma hepático, y reveló que la OPN estaba aumentada significativamente en los casos de hepatocarcinoma en comparación con los controles con cirrosis. En este estudio OPN fue más sensible que la alfa-fetoproteína para el diagnóstico de hepatocarcinoma, y el rendimiento de la OPN permaneció intacto en las muestras tras un año de su recolección (11).

La sobreexpresión de OPN en patologías malignas y premalignas cutáneas también ha sido descrita en diversas publicaciones (60,61). Por ejemplo, un estudio demostró que la expresión de OPN está asociada con la diferenciación de queratinocitos, y que se expresa en queratosis solar/actínica premaligna y en lesiones cutáneas malignas como el carcinoma de células escamosas, pero su expresión es mínima en el carcinoma de células basales (60). En otro estudio, se demostró que la OPN, a través

de la integrina alfa-9, activa la señalización de p38 y ERK, que finalmente aumentan la expresión de COX-2 y MMP-9 en macrófagos, lo que resulta en una modulación de la angiogénesis y crecimiento tumoral en melanoma (61).

Expresión de OPN en el carcinoma colorrectal

Como se comentó anteriormente, la OPN está involucrada en múltiples pasos de la biología tumoral, incluyendo la proliferación y supervivencia celular, angiogénesis, quimio resistencia, invasión tumoral y metástasis (62–64). Está sobre expresada en varios tipos de neoplasias, incluyendo el cáncer colorrectal, en el que ha sido identificada como uno de los principales marcadores de progresión y metástasis (7–12,65). Se ha descrito su participación en el desarrollo de la secuencia adenoma-displasia-carcinoma colorrectal, y una relación directa entre su sobre expresión tisular y el avance de esta secuencia (66). Así mismo, se ha observado en estudios murinos, que el aumento de la expresión de OPN en adenomas intestinales es de origen epitelial (67), sugiriendo que esta proteína podría estar implicada en la carcinogénesis epitelial, efecto probablemente relacionado con la activación de RAS y la mutación de p53 (68,69).

También se ha descrito que la OPN interactúa con las metaloproteasas de la matriz (MMPs), uroquinasas activadoras de plasminógeno (uPA) y otras proteínas que generan degradación de la matriz extracelular alrededor del epitelio displásico de la mucosa colorrectal, lo cual podría favorecer la invasión y el desarrollo de metástasis, además de aumentar la supervivencia de las células metastásicas en los tejidos en donde se anidan (45,70).

El análisis del promotor proximal del gen que codifica para OPN y las evidencias experimentales sugieren que su expresión está regulada por numerosos factores de transcripción, incluidos Sp1, AP-1, c-jun, myc, PEA3, otros miembros de la familia ETS, SMAD, el receptor de estrógeno alfa, el receptor nuclear Nurr1, y la vía del factor Wnt/ β -catenina/células-T (71–76). Por otra parte, los factores de transcripción Ets1, Ets2, PEA3 y Tcf son factores coactivadores que se unen a dominios específicos en el promotor del gen de OPN y se ha sugerido que el aumento de su expresión estaría relacionado con el desarrollo de metástasis (75,77).

En un estudio publicado por Mole, et al (2011), en el que evaluaron una cohorte de pacientes con CCR de mal pronóstico, encontraron una correlación directa entre la intensidad de la expresión de OPN y sus factores coactivadores en CCR primario, así como una correlación inversa entre la expresión de OPN y el intervalo de tiempo hasta la resección hepática en pacientes con CCR y metástasis hepáticas, e incluso reportaron un aumento en la expresión de factores coactivadores de OPN en pacientes con CCR y metástasis hepáticas comparados con pacientes con CCR primario (57).

Varios estudios también han sugerido que el nivel de OPN en sangre y en diversos tejidos tiene un papel importante en la predicción del resultado de la terapia clínica en cáncer colorrectal (78,79). En un meta-análisis que evaluó el efecto pronóstico de la expresión de la OPN en pacientes con cáncer colorrectal, se concluyó que su expresión aumentada está asociada significativamente con los tumores de alto grado (OR = 2.24, IC 95% 1.55-3.23), metástasis ganglionares (OR = 2.36, IC 95% 1.71-3.26) y metástasis a distancia (OR = 2,38, IC del 95%: 1,01 a 5,60), además, la expresión aumentada de la OPN se asoció significativamente con las tasas de supervivencia a los dos años (HR 1.97, IC

95% 1.30-3.00), tres años (HR 1.82, IC 95% 1.24-2.68), cinco años (HR 1.53, IC 95% 1.28 - 1,82) y con la tasa de supervivencia general (SG, CR 1.70, IC 95% 1.12-2.60), respectivamente (80). Estos resultados indican que la OPN podría servir como un biomarcador de pronóstico en el cáncer colorrectal, sin embargo, se debe tener en cuenta algunas limitaciones en este meta análisis, como que el número de estudios incluidos fue relativamente pequeño, y que la diferencia en los niveles de corte de la expresión de OPN entre diversos estudios puede tener un impacto en la estimación precisa del pronóstico para cáncer colorrectal.

Expresión inmunohistoquímica de OPN en el cáncer colorrectal

Existen diversos métodos de estudio de la expresión de OPN, en muestras de cáncer colorrectal se puede detectar a través de técnicas como Western Blot, PCR, e inmunohistoquímica (62,81). La expresión inmunohistoquímica de OPN está ausente en la mucosa colorrectal sana, en contraste, en adenomas y carcinomas colorrectales la expresión de la molécula es evidente. La intensidad de la tinción es inversamente proporcional al grado de diferenciación histológica, y directamente proporcional al potencial maligno y metastásico de la lesión (70). Sin embargo, los resultados de la evaluación de la expresión, mediante inmunohistoquímica, de OPN en carcinoma colorrectal, pueden ser diversos debido a que no hay un sistema de medición unificado, sino que el sistema de puntuación utilizado para comparar su expresión entre muestras de tejido tumoral y de tejido sano varía entre algunos autores. Por ejemplo, Boudjadi, et al. (2013) basaron este sistema en la intensidad de la tinción (Sin tinción = 1; tinción débil = 2; tinción moderada = 3; tinción fuerte = 4) y el porcentaje de expresión de OPN en células epiteliales (0% a 25% = 1; 25% a 50% = 2; 50% a 75% de = 3; 75% a 100% = 4), y al evaluar el índice de expresión para cada paciente, lo tomaron como la diferencia entre el puntaje de expresión para el tumor y el de las muestras pareadas de tejido normal, de la siguiente manera: sin cambios (0), expresión aumentada en cáncer (índice positivo = 1) y disminución de la expresión en cáncer (índice negativo = -1) (82). En otros estudios en cambio, se consideró positiva para OPN la tinción amarilla inequívoca del citoplasma, de modo que se tomó como expresión positiva de OPN cuando más del 10% de las células eran positivas para dicha tinción, y como expresión negativa cuando menos del 10% de las células eran positivas a esta tinción (69,83).

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que la OPN, una glicofosfoproteína de la matriz extracelular, está involucrada en casi todos los pasos de la progresión tumoral mediante la regulación de las interacciones entre dicha matriz y la señalización celular a través de su unión con integrinas y receptores CD44. En varios tipos de neoplasias malignas, y específicamente en el cáncer colorrectal se ha demostrado que la sobreexpresión de la OPN está asociada significativamente con tumores de alto grado, metástasis ganglionares y metástasis a distancia. Además, la expresión aumentada de OPN se correlaciona significativamente, de forma negativa, con las tasas de supervivencia a los 2, 3 y 5 años, y con la tasa de supervivencia general. Todo esto indica que la OPN podría servir como un biomarcador de pronóstico para el cáncer colorrectal y tendría un papel importante en la predicción del resultado de la terapia clínica para este tumor. Se necesitarían estudios multicéntricos para obtener resultados más precisos que apoyen su uso como biomarcador, además de la unificación de los métodos de evaluación de su expresión a nivel tisular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
2. WHO. Globocan 2012 - Home [Internet]. Globocan. 2012 [cited 2018 Jan 10]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. McKee MD, Pedraza CE, Kaartinen MT. Osteopontin and wound healing in bone. In: *Cells Tissues Organs*. 2011. p. 313–9.
4. Castello LM, Raineri D, Salmi L, Clemente N, Vaschetto R, Quaglia M, et al. Osteopontin at the Crossroads of Inflammation and Tumor Progression. Vol. 2017, *Mediators of Inflammation*. 2017.
5. Vaschetto R, Nicola S, Olivieri C, Boggio E, Piccolella F, Mesturini R, et al. Serum levels of osteopontin are increased in SIRS and sepsis. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2176–84.
6. Clemente N, Raineri D, Cappellano G, Boggio E, Favero F, Soluri MF, et al. Osteopontin Bridging Innate and Adaptive Immunity in Autoimmune Diseases. Vol. 2016, *Journal of Immunology Research*. 2016.
7. Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, Chambers AF. Role of the metastasis-promoting protein osteopontin in the tumour microenvironment. *J Cell Mol Med*. 2010;14(8):2037–44.
8. Zhang J, Takahashi K, Takahashi F, Shimizu K, Ohshita F, Kameda Y, et al. Differential osteopontin expression in lung cancer. *Cancer Lett*. 2001;171(2):215–22.
9. Bramwell VHC, Tuck AB, Chapman J-AW, Anborgh PH, Postenka CO, Al-Katib W, et al. Assessment of osteopontin in early breast cancer: correlative study in a randomised clinical trial. *Breast Cancer Res*. 2014;16(1):R8.
10. Kim JY, Bae B-N, Kim KS, Shin E, Park K. Osteopontin, CD44, and NFkappaB expression in gastric adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2009;41(1):29–35.
11. Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajrang S, et al. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012;55(2):483–90.
12. Likui W, Hong W, Shuwen Z. Clinical Significance of the Upregulated Osteopontin mRNA Expression in Human Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:74.
13. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. In: *The Lancet*. 2014. p. 1490–502.
14. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):191–7.
15. Siegel R, Miller KD, Ahmedin J. *Cancer Statistics*. *Ca Cancer J*. 2017;67(1):7–30.
16. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo [CAC]. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el sgsss de Colombia 2016. 2017.
17. J C-C, Ministerio de Salud y Protección Social, Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia, Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE, COLCIENCIAS, Ministerio de Salud y Protección Social. 2013. 48 p.
18. Xue L, Williamson A, Gaines S, Andolfi C, Paul-Olson T, Neerukonda A, et al. An Update on Colorectal Cancer. *Curr Probl Surg*. 2018 Mar;55(3):76–116.
19. Bienz M, Clevers H. Linking Colorectal Cancer to Wnt Signaling. *Cell*. 2000 Oct;103(2):311–20.
20. Kodach LL, Wiercinska E, de Miranda NFCC, Bleuming SA, Musler AR, Peppelenbosch MP, et al. The Bone Morphogenetic Protein Pathway Is Inactivated in the Majority of Sporadic Colorectal Cancers. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1332–1341.e3.
21. Mi Z, Bhattacharya SD, Kim VM, Guo H, Talbotq LJ, Kuo PC. Osteopontin promotes CCL5-mesenchymal stromal cell-mediated breast cancer metastasis. *Carcinogenesis*. 2011;
22. Inés Benedetti, Niradiz Reyes. Transición epitelial-mesenquimal en la progresión del adenocarcinoma prostático. *Iatreia*. 2015;28(4):420–33.
23. Findlay VJ, Wang C, Watson DK, Camp ER. Epithelial-to-mesenchymal transition and the cancer stem cell phenotype: insights from cancer biology with therapeutic implications for colorectal cancer. *Cancer Gene Ther*. 2014 May 2;21(5):181–7.
24. He X, Chen Z, Jia M, Zhao X. Downregulated E-Cadherin Expression Indicates Worse Prognosis in Asian Patients with Colorectal Cancer: Evidence from Meta-Analysis. *Aziz SA, editor. PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e70858.
25. Sears CL, Garrett WS. Microbes, Microbiota, and Colon Cancer. *Cell Host Microbe*. 2014 Mar;15(3):317–28.
26. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol*. 2012;
27. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Nov 17;13(11):800–12.
28. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ β -Catenin Signaling via its FadA Adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013;
29. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013 Aug;14(2):207–15.
30. Boleij A, Van Gelder MMHJ, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;
31. Shiryayev SA, Remacle AG, Chernov A V., Golubkov VS, Motamedchaboki K, Muranaka N, et al. Substrate cleavage profiling suggests a distinct function of bacteroides fragilis metalloproteinases (fragilysin and metalloproteinase ii) at the microbiome-inflammation-cancer interface. *J Biol Chem*. 2013;
32. Yang Y, Wang X, Huycke T, Moore DR, Lightfoot SA, Huycke MM. Colon Macrophages Polarized by Commensal Bacteria Cause Colitis and Cancer through the Bystander Effect. *Transl Oncol*. 2013 Oct;6(5):596-IN8.
33. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. Vols. 30–31, *Journal of cellular biochemistry*. Supplement. 1998. p. 92–102.
34. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions.

FASEB J. 1993;7:1475–82.

35. Huang R, Quan Y, Chen J, Wang T, Xu M, Ye M, et al. Osteopontin Promotes Cell Migration and Invasion, and Inhibits Apoptosis and Autophagy in Colorectal Cancer by activating the p38 MAPK Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017;200032:1851–64.
36. Thorsen SB, Lundberg M, Villablanca A, Christensen SLT, Belling KC, Nielsen BS, et al. Detection of serological biomarkers by proximity extension assay for detection of colorectal neoplasias in symptomatic individuals. *J Transl Med*. 2013;11(1).
37. Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. Vol. 3, *Molecular Metabolism*. 2014. p. 384–93.
38. Lund SA, Wilson CL, Raines EW, Tang J, Giachelli CM, Scatena M. Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via $\alpha 4$ and $\alpha 9$ integrins and survival via the $\alpha 4$ integrin. *J Cell Biochem*. 2013;114(5):1194–202.
39. O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon-gamma and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. Vol. 68, *J Leukoc Biol*. 2000. p. 495–502.
40. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL, et al. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1). *J Clin Invest*. 2007;117(7):1468–78.
41. Mori R, Shaw TJ, Martin P. Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *J Exp Med*. 2008 Jan 21;205(1):43–51.
42. Higashiyama M, Ito T, Tanaka E, Shimada Y. Prognostic significance of osteopontin expression in human gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3419–27.
43. Weber GF, Lett GS, Haubein NC. Osteopontin is a marker for cancer aggressiveness and patient survival. *Br J Cancer*. 2010;103(6):861–9.
44. Zhang H, Li L, Dong Q, Wang Y, Feng Q, Ou X, et al. Activation of PKA/CREB Signaling is Involved in BMP9-Induced Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(2):548–62.
45. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: Role in cell signaling and cancer progression. Vol. 16, *Trends in Cell Biology*. 2006. p. 79–87.
46. Hiram M, Takahashi F, Takahashi K, Akutagawa S, Shimizu K, Soma S, et al. Osteopontin overproduced by tumor cells acts as a potent angiogenic factor contributing to tumor growth. *Cancer Lett*. 2003;198(1):107–17.
47. Weber GF. Molecular mechanisms of metastasis. Vol. 270, *Cancer Letters*. 2008. p. 181–90.
48. Atai NA, Bansal M, Lo C, Bosman J, Tigchelaar W, Bosch KS, et al. Osteopontin is up-regulated and associated with neutrophil and macrophage infiltration in glioblastoma. *Immunology*. 2011;
49. Dai J, Li B, Shi J, Peng L, Zhang D, Qian W, et al. A humanized anti-osteopontin antibody inhibits breast cancer growth and metastasis in vivo. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Mar 19;59(3):355–66.
50. Weber GF, Lett GS, Haubein NC. Categorical meta-analysis of osteopontin as a clinical cancer marker. *Oncol Rep*. 2011;
51. Castellano G, Malaponte G, Mazzarino MC, Figini M, Marchese F, Gangeti P, et al. Activation of the osteopontin/matrix metalloproteinase-9 pathway correlates with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res*. 2008;
52. Thoms JW, Dal Pra A, Anborgh PH, Christensen E, Fleschner N, Menard C, 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.
53. Trotter TN, Yang Y. Matricellular proteins as regulators of cancer metastasis to bone. *Matrix Biol*. 2016 May;52–54(2):301–14.
54. Bramwell VHC, Doig GS, Tuck AB, Wilson SM, Tonkin KS, Tomiak A, et al. Serial plasma osteopontin levels have prognostic value in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;
55. Li NY, Weber CE, Mi Z, Wai PY, Cuevas BD, Kuo PC. Osteopontin up-regulates critical epithelial-mesenchymal transition transcription factors to induce an aggressive breast cancer phenotype. In: *Journal of the American College of Surgeons*. 2013.
56. Wang XM, Li J, Yan MX, Liu L, Jia DS, Geng Q, et al. Integrative Analyses Identify Osteopontin, LAMB3 and ITGB1 as Critical Pro-Metastatic Genes for Lung Cancer. *PLoS One*. 2013;
57. Mole DJ, O'Neill C, Hamilton P, Olabi B, Robinson V, Williams L, et al. Expression of osteopontin coregulators in primary colorectal cancer and associated liver metastases. *Br J Cancer*. 2011;
58. Rud AK, Boye K, Oijordsbakken M, Lund-Iversen M, Halvorsen AR, Solberg SK, et al. Osteopontin is a prognostic biomarker in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2013;
59. Li Y, Li L, Wang JT, Kan X, Lu JG. Elevated content of osteopontin in plasma and tumor tissues of patients with laryngeal and hypopharyngeal carcinoma associated with metastasis and prognosis. *Med Oncol*. 2012;
60. Chang P-L, Harkins L, Hsieh Y-H, Hicks P, Sappayasok K, Yodsanga S, et al. Osteopontin expression in normal skin and non-melanoma skin tumors. *J Histochem Cytochem*. 2008;
61. Kale S, Raja R, Thorat D, Soundararajan G, Patil T V, Kundu GC. Osteopontin signaling upregulates cyclooxygenase-2 expression in tumor-associated macrophages leading to enhanced angiogenesis and melanoma growth via $\alpha 9\beta 1$ integrin. *Oncogene*. 2014;
62. Wei R, Pik J, Wong C, Kwok HF. Osteopontin -- a promising biomarker for cancer therapy. 2017;8.
63. Subramani V, Thiyagarajan M, Malathi N, Rajan ST. OPN - Revisited. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015.
64. Ng L, Wan T, Chow A, Iyer D, Man J, Chen G, 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;
65. Eschrich S, Yang I, Bloom G, Kwong KY, Boulware D, Cantor A, et al. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;
66. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. Vol. 89, *British Journal of Surgery*. 2002. p. 845–60.
67. Paoni NF, Feldman MW, Gutierrez LS, Ploplis V a, Castellino FJ. Transcriptional profiling of the transition from normal intestinal epithelia to adenomas and carcinomas in the APCMin/+ mouse. *Physiol Genomics*. 2003;15(3):228–35.

68. Chambers AF, Behrend EI, Wilson SM, Denhardt DT. Induction of expression of osteopontin (OPN; secreted phosphoprotein) in metastatic, ras-transformed NIH 3T3 cells. *Anticancer Res.* 1992;12(1):43–7.
69. Li J, Yang GZ, Zhu ZM, Zhou ZY, Li L. Osteopontin is overexpressed in colorectal carcinoma and is correlated with P53 by immunohistochemistry. *Exp Ther Med.* 2012;3(4):621–4.
70. Valcz G, Sipos F, Krenács T, Molnár J, Patai Á V., Leiszter K, et al. Elevated osteopontin expression and proliferative/apoptotic ratio in the colorectal adenoma-dysplasia-carcinoma sequence. *Pathol Oncol Res.* 2010;16(4):541–5.
71. Takami Y, Russell MB, Gao C, Mi Z, Guo H, Mantyh CR, et al. Sp1 regulates osteopontin expression in SW480 human colon adenocarcinoma cells. *Surgery.* 2007;142(2):163–9.
72. Martinez C, Churchman M, Freeman T, Ilyas M. Osteopontin provides early proliferative drive and may be dependent upon aberrant c-myc signalling in murine intestinal tumours. *Exp Mol Pathol.* 2010;88(2):272–7.
73. Liu Y-N, Kang B-B, Chen JH. Transcriptional regulation of human osteopontin promoter by C/EBPalpha and AML-1 in metastatic cancer cells. *Oncogene.* 2004;23(1):278–88.
74. Zagani R, Hamzaoui N, Cacheux W, de Reyniès A, Terris B, Chaussade S, et al. Cyclooxygenase-2 Inhibitors Down-regulate Osteopontin and Nr4a2-New Therapeutic Targets for Colorectal Cancers. *Gastroenterology.* 2009;137(4).
75. El-Tanani M, Platt-Higgins A, Rudland PS, Campbell FC. Ets gene PEA3 cooperates with β -catenin-Lef-1 and c-Jun in regulation of osteopontin transcription. *J Biol Chem.* 2004;279(20):20794–806.
76. Rohde F, Rimkus C, Friederichs J, Rosenberg R, Marthen C, Doll D, et al. Expression of osteopontin, a target gene of de-regulated Wnt signaling, predicts survival in colon cancer. *Int J Cancer.* 2007;121(8):1717–23.
77. El-Tanani MK, Jin D, Campbell FC, Johnston PG. Interferon-induced transmembrane 3 binds osteopontin in vitro: Expressed in vivo IFITM3 reduced OPN expression. *Oncogene.* 2010;
78. Wild N, Andres H, Rollinger W, Krause F, Dilba P, Tacke M, et al. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(24):6111–21.
79. Ng L, Wan TMH, Lam CSC, Chow AKM, Wong SKM, Man JHW, et al. Post-operative plasma osteopontin predicts distant metastasis in human colorectal cancer. *PLoS One.* 2015;10(5).
80. Zhao M, Liang F, Zhang B, Yan W, Zhang J. The impact of osteopontin on prognosis and clinicopathology of colorectal cancer patients: A systematic meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5.
81. Likui W, Hong W, Shuwen Z, Yuangang Y, Yan W. The Potential of Osteopontin as a Therapeutic Target for Human Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011 Apr 12;15(4):652–9.
82. Boudjadi S, Bernatchez G, Beaulieu JF, Carrier JC. Control of the human osteopontin promoter by ERR α in colorectal cancer. *Am J Pathol.* 2013;183(1):266–76.
83. Youssef NS, Osman WM. Relationship between osteopontin and β -catenin immunohistochemical expression and prognostic parameters of colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(2):1503–14.