

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Diabetes • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Pädiatrische Endokrinologie • Adipositas • Nebenniere • Mineralstoffwechsel und Knochen • Neuroendokrinologie • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: Osteopontin

Kiefer FW, Stulnig TM

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (2), 26-27*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Ein Hormon stellt sich vor: Osteopontin

F. W. Kiefer, T. M. Stulnig

Osteopontin (OPN) ist ein multifunktionales Glykoprotein, das erstmals 1986 von Oldberg et al. im Knochen identifiziert wurde [1]. Es ist Bestandteil der nicht-kollagenen Knochenmatrix und wird sowohl von Osteoblasten als auch Osteoklasten gebildet. Eine wichtige physiologische Funktion von OPN ist die Regulierung der Knochenmineralisation einerseits und der Resorption durch die Osteoklasten andererseits [2, 3]. OPN wird allerdings nicht nur im Knochen sondern in zahlreichen anderen Geweben wie Haut, Niere, Leber, Lunge, Herz, Blutgefäßen, Pankreas und Fettgewebe (Abb. 1) exprimiert. Experimentelle wie auch klinische Studien haben gezeigt, dass OPN eine Schlüsselfunktion bei vielen entzündlichen Prozessen im Körper übernimmt, indem es als Zytokin die Migration wie auch die Adhäsion inflammatorischer Zellen steuert. Außerdem induziert OPN die Expression verschiedener entzündlicher Moleküle und hemmt den programmierten Zelltod (Apoptose). Aufgrund dieser Eigenschaften wurde für OPN bereits eine pathogenetische Rolle bei der Atherosklerose, rheumatoiden Arthritis, Nephritis, Steatohepatitis, Lungenfibrose, Multiplen Sklerose, zahlreichen Tumoren und deren Metastasierung beschrieben.

■ OPN und Adipositas

Adipositas ist mit einer chronischen subklinischen Fettgewebsentzündung assoziiert, die durch eine Akkumulation von Makrophagen und inflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α , Interleukinen oder „Monocyte Chemoattractant Protein-1“ charakterisiert ist. Seit wenigen Jahren ist bekannt, dass diese chronisch entzündlichen Prozesse im Fettgewebe kausal mit der Entstehung der Insulinresistenz beim adipösen Menschen in Zusammenhang stehen [4, 5]. Kürzlich haben wir gezeigt, dass die Expression von OPN im Fettgewebe adipöser Patienten und Mäuse deutlich erhöht ist, wobei OPN hauptsächlich aus den in das Fett eingewanderten Makrophagen stammt [6]. Einer rezenten Studie zufolge weisen OPN-defiziente Mäuse mit einer diätinduzierten Adipositas eine signifikant verbesserte Insulintoleranz gegenüber dicken Wildtyp-Mäusen auf (7). Zudem ist in OPN-defizienten Mäusen die Adipositas-induzierte Makrophageninfiltration sowie die Expression inflammatorischer Marker im Fettgewebe reduziert. Diese Daten deuten auf eine pathophysiologische Funktion von OPN bei der Entstehung der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz und des Diabetes mellitus Typ 2 hin.

Die Konzentration von OPN im Serum ist in adipösen gegenüber normalgewichtigen Patienten erhöht [6, 8]. Diätinduzierter Gewichtsverlust führt zu einem Absinken der OPN-Spiegel im Blut [8]. Hingegen hat der ungleich raschere und ausgeprägtere Gewichtsverlust nach bariatrischen Operationen einen signifikanten Anstieg von OPN zufolge [9]. Eine Ursache könnte der verstärkte Knochenumbau nach bariatrischen Eingriffen sein, da OPN postoperativ deutlich mit einem Anstieg der Knochenumbaumarker korreliert.

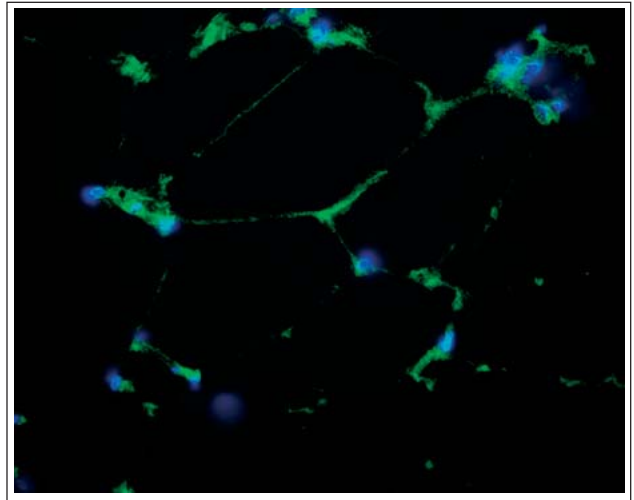


Abbildung 1: OPN (grün) im Fettgewebe

■ OPN und Osteoporose

Die Rolle von OPN bei der Osteoporose ist umstritten. Da es sowohl in der Knochenmineralisation als auch der -resorption eine physiologische Funktion erfüllt, ließen sich bis jetzt keine schlüssigen Zusammenhänge zwischen OPN und Osteoporoseentstehung ermitteln. Einerseits wird berichtet, dass OPN-defiziente Mäuse unter physiologischen Bedingungen eine normale Knochenentwicklung und -struktur aufweisen [10], während andere Studien eine verminderte Knochenmineralisation mit gestörter Kristallisation zeigten [11]. Hingegen besteht Übereinstimmung darin, dass OPN-Defizienz sowohl vor Parathormon- als auch vor Ovariectomie-induziertem Knochensubstanzverlust schützt, vermutlich durch eine abgeschwächte Resorption [12, 13].

■ OPN und nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD)/Steatohepatitis (NASH)

NAFLD bzw. NASH sind eng assoziiert mit der hepatischen Insulinresistenz und der gestörten Glukosehomöostase im Rahmen der Adipositas. Bei Induktion einer NASH in Mäusen mittels einer Methionin/Cholin-freien Diät kommt es zu einem deutlichen Anstieg der OPN-Produktion durch Hepatozyten. Im Gegensatz zu Wildtyp-Mäusen sind OPN-defiziente Mäuse vor der diätinduzierten NASH geschützt, was auf eine kausale Rolle von OPN bei der Entstehung der NASH hinweist [14]. Erst kürzlich wurde gezeigt, dass die hepatische OPN-Expression in morbid adipösen Patienten mit Steatose nicht nur erhöht ist, sondern auch mit dem Schweregrad der Steatose korreliert [15].

■ OPN und Atherosklerose

OPN ist an der Entstehung und Progression der Atherosklerose beteiligt, indem es die Migration und Akkumulation

von glatten Muskelzellen und Makrophagen in atherosklerotischen Läsionen fördert. Die Überexpression von OPN führt zu einer Größenzunahme atherosklerotischer Läsionen, während genetische OPN-Defizienz die Plauegröße und das Ausmaß der Verkalkung reduziert. Zusätzlich zu den proatherogenen Eigenschaften scheint OPN auch an Mechanismen beteiligt zu sein, die zur Plaqueruptur führen [3].

■ OPN und Neoplasien

OPN entfaltet seine Wirkung durch Bindung an verschiedene Zelloberflächenrezeptoren wie CD44 oder eine Reihe von Integrinen (verschiedene β_1 -Integrine, $\alpha\beta_3$, $\alpha\beta_5$, u. a.), welche von vielen Tumorzellen exprimiert werden [16]. Die Bindung an Integrine führt zur Aktivierung von Signaltransduktionswegen, die das Wachstum von Tumorzellen fördern. Außerdem unterstützt OPN Integrin-mediiert die Zelladhäsion und -migration und hemmt die Apoptose, wodurch Tumorprogression und Metastasierung ermöglicht werden [17, 18]. Die Transkription des OPN-Gens wird u. a. durch das *ras*-Onkogen aktiviert, weshalb in vielen Karzinomen eine erhöhte OPN-Expression zu finden ist. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass die Induktion von OPN das Tumorstadium und die Metastasierungsrate erhöht, während durch die OPN-Hemmung die Malignität abnimmt [19, 20]. Zurzeit wird die Eignung von OPN als prognostischer Biomarker intensiv untersucht, da OPN-Plasmaspiegel in einigen Neoplasien wie Mamma-, Lungen- oder Prostatakarzinomen erhöht sind und mit den Tumorstadien korrelieren. Eine erhöhte lokale Gewebeexpression findet sich aber auch bei kolorektalen, Magen-, Ovarial- oder Schilddrüsen- und adrenokortikalen Karzinomen [18]. Für das papilläre Schilddrüsenkarzinom konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die OPN-Expression deutlich erhöht ist und mit der Tumorstadium und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen korreliert [18].

■ Zusammenfassung

OPN ist ein multifunktionales Protein, das in der Pathogenese verschiedener entzündlicher und maligner Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt. Demnach könnte die Blockade von OPN-Effekten bei zahlreichen Krankheiten günstige Auswirkungen haben. Aufgrund der verschiedenen Rezeptoren, über die OPN seine Wirkung entfaltet, wäre die Hemmung bestimmter Mechanismen denkbar, wodurch sich Möglichkeiten ergäben, in spezifischer Weise therapeutisch einzugreifen.

Die Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt: Projekt P18776-B11; und als Teil des PhD-Programms CCHD (W1205-B09), an dem F. W. Kiefer teilnimmt (alle Grants an T. M. Stulnig).

Literatur:

- Oldberg A, Franzen A, Heinegard D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8819–23.
- Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin – a molecule for all seasons. *QJM* 2002; 95: 3–13.
- Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2302–9.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860–7.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–808.
- Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, Huber J, Geyeregger R, Weichhart T, Aszmann O, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, Stulnig TM. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology* 2008; 149: 1350–7.
- Nomiyama T, Perez-Tilve D, Ogawa D, Gizard F, Zhao Y, Heywood EB, Jones KL, Kawamori R, Cassis LA, Tschöp MH, Bruemmer D. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 2877–88.
- Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B, Rodríguez A, Colina I, Silva C, Rotellar F, Mugueta C, Gil MJ, Cienfuegos JA, Salvador J, Frühbeck G. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3719–27.
- Riedl M, Vila G, Maier C, Handisurya A, Shakeri-Manesch S, Prager G, Wagner O, Kautzky-Willer A, Ludvik B, Clodi M, Luger A. Plasma osteopontin increases after bariatric surgery and correlates with markers of bone turnover but not with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2307–12.
- Rittling SR, Matsumoto HN, McKee MD, Nanci A, An XR, Novick KE, Kowalski AJ, Noda M, Denhardt DT. Mice lacking osteopontin show normal development and bone structure but display altered osteoclast formation in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1101–11.
- Boskey AL, Spevak L, Paschalis E, Doty SB, McKee MD. Osteopontin deficiency increases mineral content and mineral crystallinity in mouse bone. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 145–54.
- Yoshitake H, Rittling SR, Denhardt DT, Noda M. Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8156–60.
- Ihara H, Denhardt DT, Furuya K, Yamashita T, Muguruma Y, Tsuji K, Hruska KA, Higashio K, Enomoto S, Nifuji A, Rittling SR, Noda M. Parathyroid hormone-induced bone resorption does not occur in the absence of osteopontin. *J Biol Chem* 2001; 276: 13065–71.
- Sahai A, Malladi P, Melin-Aldana H, Green RM, Whittington PF. Upregulation of osteopontin expression is involved in the development of nonalcoholic steatohepatitis in a dietary murine model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G264–G273.
- Bertola A, Deveaux V, Bonnafous S, Rousseau D, Anty R, Wakkach A, Dahman M, Tordjman J, Clément K, McQuaid SE, Frayn KN, Huet PM, Gugenheim J, Loterzajn S, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P. Elevated expression of osteopontin may be related to adipose tissue macrophage accumulation and liver steatosis in morbid obesity. *Diabetes* 2009; 58: 125–33.
- Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 279–303.
- Fujisaki T, Tanaka Y, Fujii K, Mine S, Saito K, Yamada S, Yamashita U, Irimura T, Eto S. CD44 stimulation induces integrin-mediated adhesion of colon cancer cell lines to endothelial cells by up-regulation of integrins and c-Met and activation of integrins. *Cancer Res* 1999; 59: 4427–34.
- Rodrigues LR, Teixeira JA, Schmitt FL, Paulsson M, Lindmark-Mansson H. The role of osteopontin in tumor progression and metastasis in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1087–97.
- Oates AJ, Barraclough R, Rudland PS. The identification of osteopontin as a metastasis-related gene product in a rodent mammary tumour model. *Oncogene* 1996; 13: 97–104.
- Su L, Mukherjee AB, Mukherjee BB. Expression of antisense osteopontin RNA inhibits tumor promoter-induced neoplastic transformation of mouse JB6 epidermal cells. *Oncogene* 1995; 10: 2163–9.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Stulnig
 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
 Klinik für Innere Medizin III
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 40,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
