

Sialoproteina kostna w diagnostyce laboratoryjnej choroby zwyrodnieniowej stawów

Bone Sialoprotein in Laboratory Diagnostic Work-up of Osteoarthritis

Kinga Lis

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń
Department and Division of Laboratory Medicine, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland

STRESZCZENIE

Choroba zwyrodnieniowa stawów obejmuje zarówno chrząstkę stawową, jak i błonę maziową oraz podchrzęstną warstwę kości budujących połączenie stawowe. Rodzi się potrzeba znalezienia, obok markerów destrukcji chrząstki stawowej, czułego i specyficznego wskaźnika biochemicznego, który odzwierciedlałby przemiany metaboliczne kości podchrzęstnej.

Sialoproteina kostna jest syntetyzowana głównie w tkance kostnej znajdującej się bezpośrednio pod powierzchnią chrząstki stawowej. Z tego powodu coraz częściej jest postrzegana jako wartościowy wskaźnik biochemiczny szybkości przemiany metabolicznej tej warstwy kości, przydatny do oceny szybkości degradacji kości podchrzęstnej w diagnostyce laboratoryjnej choroby zwyrodnieniowej stawów.

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów, kość podchrzęstna, sialoproteina kostna

SUMMARY

Changes in osteoarthritic joints appear in the articular cartilage, synovium and in subchondral bone. It is necessary to find, apart from markers of cartilage destruction, a sensitive and specific biochemical marker which would reflect the metabolism as well as degradation of subchondral bone.

Bone sialoprotein is mostly synthesized in osseous tissue found directly under the surface of joint cartilage. As a result, it is being increasingly perceived as a valuable marker of the metabolism rate in this layer of bone. Bone sialoprotein seems to be of use as a marker for subchondral bone degradation rate in laboratory diagnostic work-up of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, subchondral bone, bone sialoprotein

CHOROBA ZWYRODNIENIOWA STAWÓW

Choroba zwyrodnieniowa stawów nie jest jedynie chorobą chrząstki stawowej, ale dotyczy całego stawu i wszystkich budujących go struktur. Procesem chorobowym objęte mogą być kości budujące połączenie stawowe, torebka stawowa, tkanki miękkie, chrząstka stawowa, błona maziowa i mięśnie okołostawowe. W tkankach stawu dotkniętego chorobą zwyrodnieniową stwierdza się zmiany morfologiczne, takie jak: nierównomierne rozmieszczenie, postrzępienie i ubytki chrząstki stawowej, stwardnienie i tworzenie się cyst w warstwie podchrzęstnej kości, tworzenie osteofitów i towarzyszące zapalenie błony maziowej [1].

SIALOPROTEINA KOSTNA

Sialoproteina kostna (BSP) jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 57 kDa, która stanowi blisko 10% niekolagenowych białek macierzy kostnej. Należy do tej samej grupy związków, co osteonektyna i osteopontyna. Po raz pierwszy wyizolowana została w roku 1985 przez D. Heinegarda i wsp. [2,3,4]. Zauważono, że struktura cząsteczki sialoproteiny kostnej u ssaków jest bardzo stabilna [5].

Sialoproteina kostna pełni w tkance kostnej rolę czynnika regulującego procesy resorpcji kości oraz tworzenia nowej tkanki kostnej. Posiada ona zdolność do wiązania się z osteoklastami poprzez alfa-beta 3 integrynę [6]. BSP odgrywa znaczącą rolę w procesach inicjujących krystalizację hydroksyapatytów w macierzy kostnej oraz odpowiada za interakcje pomiędzy komórkami kostnymi i minerałem kości. Sugeruje się, że sialoproteina kostna i przeciwciała antyintegrynowe hamują resorpcję kości poprzez blokowanie integryny, odgrywającej istotną rolę w regulacji funkcji osteoklastów [6]. BSP silnie wiąże hydroksyapatyt w macierzy kostnej, dzięki czemu kontroluje mineralizację kości [7,8,9,10]. Synteza i wydzielanie BSP przez osteoblasty jest nasilana przez czynniki pobudzające procesy tworzenia tkanki kostnej oraz hamowana przez cytokiny i hormony ograniczające tworzenie nowej kości [11].

SIALOPROTEINA KOSTNA W DIAGNOSTYCE LABORATORYJNEJ CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW

W laboratoryjnej diagnostyce choroby zwyrodnieniowej stawów bierze się pod uwagę użyteczność oznaczeń wielu różnych wskaźników biochemicznych, charakterystycznych dla wszystkich objętych zmianami degeneracyjnymi struktur stawowych oraz markerów procesu zapalnego (Tab. 1). Szczególną

OSTEOARTHRITIS

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis and a major cause of morbidity, disability and social isolation especially for elderly people. The pathological changes of osteoarthritis involve all tissues of the joint, i.e. cartilage, subchondral bone, synovium and juxta-articular muscles. OA is manifested by morphologic, biochemical and biomechanical changes. The morphological changes in osteoarthritis involve a progressive degeneration of articular cartilage, remodeling of subchondral bone, osteophyte formation and synovitis [1].

BONE SIALOPROTEIN (BSP)

Bone sialoprotein is a 57 kDa glycoprotein which accounts for approximately 10% of non-collagenous bone matrix protein. It belongs to the same group of bone proteins as osteonectin and osteopontin. BSP was first isolated in D. Heinegard's laboratory in 1985 [2,3,4]. The protein sequence is highly conserved in mammals [5].

Bone sialoprotein is an activating factor for osteoclasts in bone. Osteoclasts exhibit high expression of alpha(v) beta3 integrin, which binds to a variety of extracellular matrix proteins, including bone sialoprotein. Bone sialoprotein and blocking antibodies to alpha(v)beta3 integrin were shown to inhibit bone resorption [6]. BSP plays a significant role in physiological bone mineralization. Bone sialoprotein may be involved in the nucleation of hydroxyapatite in the bone matrix. This suggests that BSP is a regulator of bone mineralization [7,8,9,10]. The expression of BSP by osteoblasts is up-regulated by hormones and cytokines that promote bone formation and down-regulated by factors that suppress bone formation [11].

BONE SIALOPROTEIN IN LABORATORY DIAGNOSTIC WORK-UP OF OSTEOARTHRITIS

Many biochemical markers of degenerative changes in all joint structures and inflammation could be useful in laboratory diagnostic work-up of osteoarthritis (Table 1). Developing a risk profile of biochemical markers for OA diagnosis and progression seems to be especially useful [12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23].

Tab. 1. Biochemiczne wskaźniki choroby zwyrodnieniowej stawów

Tab. 1. Biochemical markers of osteoarthritis

Obrazowana struktura stawu lub proces chorobowy Degradation of joint structures	Wskaźnik biochemiczny Biochemical marker	Materiał biologiczny, w którym można wykonać pomiar stężenia Biological material
Rozpad kolagenu chrząstki (kolagen typu II) Cartilage collagen degradation (type II collage degradation)	CTx-II (type II collagen C-terminal telopeptide, C-końcowy telopeptyd kolagenu typu II) CTx-II (type II collagen C-terminal telopeptide)	Mocz Urine
	C2C (C-terminus of the 3/4 length type II collagen cleavage product long epitope, COL2- ³ / ₄ C _{Long}) C2C (C-terminus of the 3/4 length type II collagen cleavage product long epitope, COL2- ³ / ₄ C _{Long})	Mocz, surowica, płyn stawowy Urine, serum, synovial fluid
	C1,C2 (C-terminus of the 3/4 length type II collagen cleavage product short epitope, COL2- ³ / ₄ C _{Short}) C1,C2 (C-terminus of the 3/4 length type II collagen cleavage product short epitope, COL2- ³ / ₄ C _{Short})	Mocz, surowica, płyn stawowy Urine, serum, synovial fluid
Rozpad macierzy chrząstki Articular cartilage matrix degradation	COMP (cartilage oligomeric matrix protein, oligomeryczne białko macierzy chrząstki) COMP (cartilage oligomeric matrix protein)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
Synteza kolagenu chrząstki Cartilage collagen synthesis	CPII (type II collagen C-terminal propeptide, C-końcowy propeptyd kolagenu typu II) CPII (type II collagen C-terminal propeptide)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
Synteza agrekanu Agreecan synthesis	CS846 (chondroitin sulfate epitope of agreecan) CS846 (chondroitin sulfate epitope of agreecan)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
Resorpcja tkanki kostnej Bone resorption	CTx-I (type I collagen C-terminal telopeptide, C-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I) CTx-I (type I collagen C-terminal telopeptide)	Mocz, surowica, płyn stawowy Urine, serum, synovial fluid
Odbudowa tkanki kostnej Bone synthesis	OC (osteocalcin, osteokalcyna) OC (osteocalcin)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
Resorpcja kości podchrząstnej Subchondral bone resorption	BSP (bone sialoprotein, sialoproteina kostna) BSP (bone sialoprotein)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
Czynność anaboliczna chrząstki stawowej Articular cartilage regeneration	IGF-1 (insuline-like growth factor 1, insulinopodobny czynnik wzrostu 1) IGF-1 (insulin-like growth factor 1)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
Reakcja zapalna Inflammation	OB (erythrocyte sedimentation rate, odczyn Biernackiego) OB (erythrocyte sedimentation rate)	Krew pełna cytrynianowa Whole blond with sodium citrate
	CRP (C - reactive protein, białko C-reaktywne) CRP (C - reactive protein,)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
	kwasy hialuronowy (hyalurononic acid) HA (hyalurononic amid)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
	YKL-40 (human cartilage glycoprotein-39 (HC gp39), glikoproteina ludzkiej chrząstki) YKL-40 (human cartilage glycoprotein-39 (HC gp39))	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid
	IL-6 (interleukin 6, interleukina 6) IL-6 (interleukin 6)	Surowica, płyn stawowy Serum, synovial fluid

uwagę zwraca się na przydatność wykonywania oznaczeń w panelu wielu wskaźników jednocześnie [12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23].

Sialoproteina kostna, w warunkach prawidłowych, uwalniana jest z macierzy kostnej do płynu stawowego. Następnie poprzez błonę maziową przedostaje się do surowicy, gdzie odzwierciedla tempo metabolizmu kości podchrzęstnej [14]. Metabolicznym chorobom kości, przebiegającym z nasileniem procesów resorpcji, takim jak choroba Paget'a lub osteoporoza, towarzyszy zwiększone stężenie BSP w surowicy krwi. Podwyższone stężenie stwierdza się również w chorobach nerek, nie towarzyszy zaś ono zaburzeniom funkcji wątroby [24,25,26,27]. Uważana jest również za czuły wskaźnik przemian metabolicznych tkanki kostnej w przypadku przerzutów nowotworowych do kości [28,29,30].

Sialoproteina kostna wykazuje znamiennej korelację dodatnią z powszechnie stosowanymi w ocenie kościotworzenia wskaźnikami biochemicznymi – osteokalcyną (osteocalcin, OC) oraz kostną frakcją fosfatazy alkalicznej (bone-specific alkaline phosphatase, BAP). Ujemna zależność łączy natomiast stężenie sialoproteiny w surowicy krwi z gęstością mineralną kości [31,32].

Zmiany struktury tkanki kostnej, towarzyszące chorobom zwyrodnieniowym stawów, charakteryzuje nasilona resorpcja warstwy podchrzęstnej wraz z tworzeniem wolnych przestrzeni w jej macierzy, co znacznie osłabia wytrzymałość kości budujących staw oraz może stać się przyczyną przemieszczania się chrząstki stawowej w głąb kości podchrzęstnej [33, 34,35]. Zachodzące zamiany manifestować się mogą w surowicy wzrostem stężenia wskaźnika charakterystycznego dla tej warstwy kości, jakim jest sialoproteina kostna [12,21,36].

Badania prowadzone na zwierzętach pozwoliły zaobserwować, iż u zwierząt zdrowych, sialoproteina kostna jest zlokalizowana głównie w miejscu styku kości i chrząstki stawowej. W miarę rozwoju zmian zwyrodnieniowych znacznie wzrasta stężenie tego białka w warstwie podchrzęstnej kości [37]. Ponadto wzrost stężenia BSP, w miarę postępu zmian degeneracyjnych stawów, towarzyszy wzrostowi stężenia oligomerycznego białka macierzy chrząstki (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) w surowicy, uważanego za czuły i specyficzny wskaźnik progresji choroby zwyrodnieniowej [36,38,39]. Sialoproteina kostna rozpatrywana jako wskaźnik nasilonej resorpcji kości podchrzęstnej [40] wykazuje również odwrotną zależność z rozwojem wyrosła kostnych tzw. osteofitów, charakterystycznych dla zmian zwyrodnieniowych w stawach [41].

Choroba zwyrodnieniowa stawów jako proces przebiegający lokalnie w jamie stawowej, może być

Physiologically, bone sialoprotein is secreted from the bone matrix into synovial fluid. After that it penetrates the synovial membrane into the serum, where it reflects the rate of subchondral bone turnover [14]. High serum levels of bone sialoprotein are characteristic of many bone metabolic diseases, like Paget disease or osteoporosis. BSP concentration is increased in the serum of patients with kidney disorders but not in the serum of patients with liver function disturbances [24,25,26,27]. Bone sialoprotein is considered a sensitive and specific biochemical marker of bone metastasis [28,29,30].

Bone sialoprotein concentration shows significant correlations with established markers of bone turnover, like bone-specific alkaline phosphatase (BAP) and osteocalcin (OC), and is inversely related to bone mineral density (BMD) [31,32].

Changes in subchondral bone are characteristic of osteoarthritis. Resorption of the subchondral bone matrix is enhanced. The formation of gaps in the subchondral bone matrix enables articular cartilage infiltration into this layer of bone [33,34,35]. High serum levels of bone sialoprotein, a sensitive and specific biochemical marker of subchondral bone degradation, could reflect enhanced resorption in this layer of bone [12,21,36].

Animal models suggest that altered BSP abundance may be a potential bone marker for late-stage osteoarthritis. In experimental osteoarthritis in the guinea pig, BSP was initially concentrated at the osteocartilaginous interface, but in later stages, bone sialoprotein was more abundant in parts of the subchondral bone affected by osteoarthritis progression [37]. Besides, serum BSP levels correlated with the progression of osteoarthritis along with the cartilage marker – cartilage oligomeric matrix protein (COMP) [36,38,39]. Serum BSP concentrations, as a biochemical marker of subchondral bone metabolism [40], correlated inversely with the osteophyte grade and sclerosis grade [41].

Osteoarthritis is a local process. Synovial fluid is the specific biological material which seems to be very useful for laboratory diagnosis of osteoarthritis. In patients with rheumatoid arthritis, increased knee joint synovial fluid bone sialoprotein levels correlated with destruction in that joint [42,43].

Bone sialoprotein has also been studied in knee injury. Increased levels of BSP in synovial fluid could be found over at least a month following the injury [44]. This suggests that BSP seems to be a useful long-term serum marker of subchondral bone degradation [2]. The diagnostic value of bone sialoprotein is probably comparable with generally recognised biochemical bone turnover markers, such as

diagnozowana w oparciu o analizę materiału pochodzącego bezpośrednio z miejsca dotkniętego chorobą. Dobrym materiałem diagnostycznym, w tym przypadku, wydaje się być płyn stawowy, którego skład, objętość i własności biochemiczne oraz fizyczne zmieniają się w stawie objętym chorobą zwyrodnieniową. Pomiar stężenia BSP w płynie stawowym pochodzącym ze stawu kolanowego chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wykazuje podwyższone stężenie sialoproteiny kostnej, wzrastające w miarę postępu choroby [42,43]. Sialoproteinę kostną można również uznać za dobry, długotrwanie utrzymujący się wskaźnik uszkodzenia tkanki kostnej stawów [2]. Jej wartość diagnostyczna porównywalna jest z powszechnie stosowanymi wskaźnikami biochemicznymi, jak osteokalcyna lub C-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I, lecz jest od nich trwalsza [2]. Sialoproteina kostna, pojawiająca się w wysokich stężeniach w płynie stawowym, w wyniku mechanicznego uszkodzenia stawu, cechuje się znacznie podwyższonymi stężeniami obserwowanymi jeszcze przynajmniej przez miesiąc po zaistnieniu urazu [44].

PODSUMOWANIE

Syntetyzowana w kości podchrzęstnej sialoproteina kostna wydaje się być czułym i swoistym wskaźnikiem szybkości przemian metabolicznych tej warstwy kości. Wielu autorów uważa, że równoczesne oznaczanie wskaźników biochemicznych charakterystycznych dla wszystkich objętych zmianami zwyrodnieniowymi struktur stawowych może być szczególnie przydatne we wczesnej diagnostyce choroby zwyrodnieniowej stawów. Zastosowanie panelu swoistych markerów biochemicznych zarówno przyspieszyłoby rozpoznanie choroby, jak również ułatwiłoby monitorowanie jej postępu oraz skuteczności leczenia, co wpłynęłoby korzystnie na komfort życia pacjenta [12,13,14,15,16,17,18,19].

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Friedrich MJ. Kroki w kierunku zrozumienia i złagodzenia choroby zwyrodnieniowej stawów będą pomocne dla starzejącej się populacji. *JAMA* 1999;282:1023-5.
2. Wollheim FA. Bone sialoprotein - a new marker for subchondral bone. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:331-2.
3. Franzen A, Heinegard D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J* 1985;232:715-24.
4. Oldberg A, Frazen A, Heinegard D. The primary structure of cell binding bone sialoprotein. *J Biol Chem* 1988;263:430-2.
5. Chenu C, Ibaraki K, Gehron Robey P, Delmas PD, Young MF. Cloning and sequence analysis of bovine bone sialoprotein cDNA: conservation of acidic domains, tyrosine sulfation consensus repeats, and RGD cell attachment domain. *J Bone Miner Res* 1994;9:417-21.
6. Nakamura I, Rodan GA, Duong T. Regulatory mechanism of osteoclast activation. *J Electron Microsc* 2003;52:527-33.
7. Gorski JP, Wang A, Lovitch D, Law D, Powell K, Midura RJ. Extracellular bone acidic glycoprotein-75 defines condensed mesenchyme regions to be mineralized and localizes with bone sialoprotein during intramembranous bone formation. *J Biol Chem*. 2004 11;279:25455-63.
8. Fisher LW, McBride OW, Termine JD, Young MF. Human bone sialoprotein. Deduced protein sequence and chromosomal localization. *J Biol Chem*. 1990 5;265:2347-51.

OC or type-I C-terminal telopeptide (CTx), which are also increased in arthritis, but BSP is more stable in vitro [2].

CONCLUSIONS

Synthesized in subchondral bone, bone sialoprotein appears to be a potentially useful marker for juxta-articular bone turnover in osteoarthritis. Many authors suggest that simultaneous measurements of biochemical markers characteristic of all joint structures may be useful in laboratory diagnosis of the early stages of osteoarthritis. Taking advantage of the special profile of these markers could enable earlier diagnosis of OA and facilitate monitoring the progress of disease or treatment efficacy, contributing to better quality of life of osteoarthritis patients [12,13,14,15,16,17,18,19].

9. Chen Y, Bal BS, Gorski JP. Calcium and collagen binding properties of osteopontin, bone sialoprotein, and bone acidic glycoprotein-75 from bone. *J Biol Chem.* 1992 5;267:24871-8.
10. Hunter GK, Goldberg HA. Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. *Proc Nat Acad Sci* 1993; 90:8562-5.
11. Ganss B, Kim RH, Sodek J. Bone sialoprotein. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999;10:79-98.
12. Young-Min SA, Cawston TE, Griffiths ID. Markers of joint destruction: principles, problems, and potential. *Ann Rheum Dis* 2001;60:545-8.
13. Haima P. Biochemical markers for the management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. A review of novel biomarkers of cartilage synthesis and degradation for clinical and pre-clinical use. Osteomedical Group, Clinical and Technical Monograph. [on-line periodical / periodyk on-line] 2002 [accessed / cytowany 2007.06.14] dostępny pod adresem / available at http://www.teco-medical.ch/downloads/pdf/Cartilage_MONO_e.pdf
14. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nature Rev Drug Discovery*, 2005;4:331-45.
15. Poole AR. Biochemical/immunochemical biomarkers of osteoarthritis: utility for prediction of incident or progressive osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:803-18.
16. Lis K, Odrowąż-Sypniewska G, Nowacki W. Ocena stężenia IGF-1 w surowicy krwi i płynie stawowym u kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu biodrowego o różnej etiologii. *Chir Narzadów Ruchu Ortop Pol* 2005;70:407-10.
17. Lis K, Sypniewska G, Nowacki W. IGF-1, Cytokines and Bone Turnover in Osteoarthritis. *Biochemia Medica* 2006;16:127-36.
18. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D, Pelletier JP. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis. *Inflamm Res* 1998;47:90-100.
19. Sypniewska G, Lis K, Bilinski PJ. Bone turnover markers and cytokines in joint fluid. Analyses in 10 patients with loose hip prosthesis and 39 with coxarthrosis. *Acta Orthop Scand* 2002;73:518-22.
20. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:196-201.
21. Otterness IG, Swindell AC, Zimmerer RO, Poole AR, Ionescu M, Weiner E. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis: segregation of the markers into clusters and distinguishing osteoarthritis at baseline. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8:180-5.
22. Lohmander LS, Felson D. Can we identify a 'high risk' patient profile to determine who will experience rapid progression of osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12 Suppl A:S49-52.
23. Felson D. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1-9.
24. Karmatschek M, Maier I, Seibel MJ, Woitge HW, Ziegler R, Armbruster FP. Improved purification of human bone sialoprotein and development of a homologous radioimmunoassay. *Clin Chem* 1997;43:2076-82.
25. Withold W, Armbruster FP, Karmatschek M, Reinauer H. Bone sialoprotein in serum of patients with malignant bone diseases. *Clin Chem* 1997;43:85-91.
26. Seibel MJ, Woitge HW, Pecherstorfer M, Karmatschek M, Horn E, Ludwig H, Armbruster FP, Ziegler R. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3289-94.
27. Shaarawy M, Hasan M. Serum bone sialoprotein: a marker of bone resorption in postmenopausal osteoporosis. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001;61:513-51.
28. Carlinfante G, Vassiliou D, Svensson O, Wendel M, Heinegard D, Andersson G. Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2003;20:437-44.
29. Chen J, Rodriguez JA, Barnett B, Hashimoto N, Tang J, Yoneda T. Bone sialoprotein promotes tumor cell migration in both in vitro and in vivo models. *Connect Tissue Res* 2003;44 Suppl 1:279-84.
30. Detry C, Waltregny D, Quatresooz P, Chaplet M, Kedzia W, Castronovo V, Delvenne P, Bellahcene A. Detection of bone sialoprotein in human (pre)neoplastic lesions of the uterine cervix. *Calcif Tissue Int* 2003;73:9-14.
31. Fassbender WJ, Ruf T, Kaiser HE, Stracke H. Serum levels of immunoreactive bone sialoprotein in osteoporosis: positive relations to established biochemical parameters of bone turnover. *In Vivo* 2000;14:619-24.
32. Acabes C, de la Piedra C, Traba ML, Seibel MJ, Garcia MC, Armas J, Herrero-Beaumont G. Biochemical markers of bone remodeling and sialoprotein in ankylosing spondylitis. *Clin Chim Acta* 1999;289: 99-110
33. Mattei JP, Roux H. New potential therapeutic goals: subchondral bone and progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:329-30.
34. Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12 SupplA: 63-8.
35. Felson DT, Neogi T. Osteoarthritis: is it a disease of cartilage or bone? *Arthritis Rheum* 2004;50:341-4.
36. Petersson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998;37:46-50.
37. de Bri E, Lei W, Reinholt FP, Mengarelli-Widholm S, Heinegard D, Svensson O. Ultrastructural immunolocalization of bone sialoprotein in guinea-pig osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:387-93.
38. Larsson E, Mussener A, Heinegard D, Klareskog L, Saxne T. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in rats with collagen arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:1258-61.
39. Petersson IF, Boegard T, Dahlstrom J, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:33-9.
40. Ekman S, Skioldebrandt E, Heinegard D, Hultenby K. Ultrastructural immunolocalisation of bone sialoprotein in the osteo-cartilagenous interface of the equine third carpal bone. *Equine Vet J* 2005;7:26-30.

41. Conrozier T, Saxne T, Fan CS, Mathieu P, Tron AM, Heinegard D, Vignon E. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis: a one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:527-32.
42. Mansson B, Geborek P, Saxne T. Cartilage and bone macromolecules in knee joint synovial fluid in rheumatoid arthritis: relation to development of knee or hip joint destruction. *Ann Rheum Dis* 1997;56:91-6.
43. Saxne T, Zunino L, Heinegard D. Increased release of bone sialoprotein into fluid reflects tissue destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:82-90.
44. Lohmander LS, Saxne T, Heinegard D. Increased concentrations of bone sialoprotein in joint fluid after knee injury. *Ann Rheum Dis* 1996;55:622-66.

Liczba słów/Word count: 2975

Tabele/Tables: 1

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 44

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Kinga Lis

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

85-094 Bydgoszcz, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, e-mail: kzlis@gazeta.pl

Otrzymano / Received

10.01.2008 r.

Zaakceptowano / Accepted

13.03.2008 r.