

Rola osteopontyny w patogenezie zapalenia stawów

The role of osteopontin in pathogenesis of arthritis

Kinga Lis

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Grażyna Odrowąż-Sypniewska

Słowa kluczowe: osteopontyna, choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: osteopontin, osteoarthritis, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Osteopontyna jest wielofunkcyjnym białkiem występującym w dużych ilościach głównie w macierzy tkanki kostnej. Mniejsze stężenie tego białka stwierdza się również w makrofagach, chondrocytach, komórkach mięśni gładkich, śródbłonna i nabłonka. Osteopontyna postrzegana jest jako czynnik aktywnie uczestniczący w wielu procesach biologicznych, zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych, dotyczących różnych tkanek i narządów organizmu. Bierze ona udział w procesach mineralizacji tkanek, reguluje procesy zapalne, wpływa na aktywację limfocytów oraz migrację i adhezję różnych komórek. Dzięki tym zdolnościom osteopontyna może stanowić istotny czynnik w rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów, a także reumatoidalnego zapalenia stawów.

Summary

Osteopontin (OPN) is a multifunctional protein which is highly expressed in bone. OPN is also expressed by various tissues and many cell types like macrophages, chondrocytes, epithelial cells, endothelial cells and smooth muscle. Osteopontin is involved in many biological processes, equal physiological as well as pathological, in multiple diverse tissues and organs. This protein participates in biomineralization, inflammation, leukocyte activation, migration and adhesion many type of cells. Osteopontin is an important factor, which can present due to abilities in development osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

Budowa cząsteczki osteopontyny

Osteopontyna (OPN) została po raz pierwszy opisana w 1979 r. jako fosfoproteina wydzielana przez nowotworowe komórki nabłonka [1]. Początkowo zaliczana była do grupy siałoprotein kostnych [2]. Osteopontyna nazywana bywa również cząsteczką Eta-1 (*early T lymphocyte activation protein 1*) [3], wydzielaną fosfoproteiną I (*secreted phosphoprotein-I, Spp1*) [4], 2ar [5] lub uropontyną [6]. Osteopontyna jest ufosforylowaną kwaśną glikoproteiną o właściwościach hydrofilowych, zbudowaną z ok. 300 reszt aminokwasowych [7–9]. W strukturze aminokwasowej cząsteczki osteopontyny występuje specyficzna sekwencja trzech aminokwasów – arginina-glicyna-kwas asparaginianowy (RGD) – warunkująca jej zdolność wiązania do komórek. Osteopontyna ma również miejsce wiążące wapń i hydroksyapatyty oraz dwie do-

meny wiążące heparynę [10]. Sekwencja cDNA kodującego cząsteczkę osteopontyny u różnych ssaków charakteryzuje się znacznym podobieństwem [10]. Zmienność natywnej cząsteczki osteopontyny zależy od licznych modyfikacji potranslacyjnych, takich jak glikozylacja lub fosforylacja [11].

Dzięki występującej w cząsteczce osteopontyny sekwencji RGD, proteina ta zaliczana jest do grupy białek oddziałujących z powierzchnią licznych komórek za pośrednictwem receptorów integrynowych $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ oraz $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_8\beta_1$ i $\alpha_9\beta_1$ [7, 12, 13]. Sekwencja innego rejonu cząsteczki osteopontyny umożliwia jej również oddziaływanie ze specyficznymi izoformami komórek CD44 [13, 14]. Osteopontyna, wiążąc się z powierzchnią komórek docelowych, powoduje ich migrację oraz oddziaływania adhezyjne [12].

Adres do korespondencji:

dr med. Kinga Lis, Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, e-mail: kzlis@gazeta.pl

Praca wpłynęła: 29.05.2008 r.

Osteopontyna jest białkiem powszechnie spotykanym w płynach pozakomórkowych oraz zewnątrzkomórkowej macierzy tkanek zmineralizowanych. W szczególności dużym stężeniu występuje w miejscach, gdzie występuje proces zapalny lub nowotworzenie [12, 15].

Osteopontyna a reakcja zapalna

Osteopontyna odgrywa istotną rolę w przebiegu procesu zapalnego zarówno o charakterze ostrym, jak i przewlekłym [7]. W układzie immunologicznym osteopontyna pełni funkcję czynnika chemotaktycznego. Powoduje ona migrację makrofagów i komórek dendrytycznych do miejsc objętych procesem zapalnym [7, 12] oraz stymuluje makrofagi do produkcji interleukiny 12 (IL-12) oraz interferonu γ (IFN- γ). Jednocześnie OPN hamuje wydzielanie IL-10 [16]. Osteopontyna jest również uważana za cytokinę regulującą immunogenność komórek Th1 [17]. Uważa się, że odgrywa niezwykle istotną rolę w inicjowaniu wczesnej komórkowej odpowiedzi immunologicznej poprzez stymulację syntezy cytokin przez limfocyty Th1 oraz hamowanie wydzielania cytokin przez limfocyty Th2 [18]. Także aktywacja limfocytów T, będąca częścią odpowiedzi immunologicznej, skutkuje zwiększoną syntezą osteopontyny, co z kolei stymuluje limfocyty B do zwiększonej produkcji immunoglobulin [19]. Zaobserwowano, że nie tylko natywna cząsteczka osteopontyny ma działanie immunogenne, ale również fragmenty powstałe na skutek działania trombiny na cząsteczkę OPN mają własności chemo-taktyczne [11, 12].

Osteopontyna z powodu swoich właściwości mediatora reakcji zapalnych bywa uważana za cytokinę prozapalną [20]. Wydzielanie osteopontyny podlega m.in. regulacji w układzie cytokin pro- i przeciwzapalnych. Cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) oraz interleukina 1 β (IL-1 β), pobudzają syntezę tej proteiny [21, 22]. Wydzielanie OPN pobudzone może być także wskutek niedotlenienia, hiperglikemii [23] oraz aktywacji makrofagów przez tlenek azotu (NO) lub lipopolisacharydy [LPS] [24].

Osteopontyna a przemiana metaboliczna tkanki kostnej

Osteoblasty syntetyzują strukturalne składniki macierzy zewnątrzkomórkowej kości, które są następnie odkładane w postaci organicznego osteoidu. Osteoid wtórnie ulega mineralizacji. W procesie mineralizacji osteoidu uczestniczą osteokalcyna i osteopontyna, wytwarzane przez osteoblasty składniki istoty międzykomórkowej kości. Obydwa białka uczestniczą w wiązaniu soli wapnia i odkładaniu ich w macierzy kości w postaci hydroksyapatytów [25].

Osteopontyna jako jedno z wielu białek macierzy zewnątrzkomórkowej kości jest fizjologicznym składnikiem tkanki kostnej. Stanowi ona ok. 0,2% masy kości [26, 27], jej synteza podlega zaś stymulacji kalcytriolem [26].

Osteopontyna fizjologicznie w tkance kostnej pełni co najmniej dwie funkcje. Z jednej strony, wiążąc wapń i hydroksyapatyty w tkance kostnej, przyczynia się do mineralizacji organicznego osteoidu kości, z drugiej zaś OPN odgrywa znaczącą rolę w procesie resorpcji kości, stanowiąc czynnik wiążący osteoklasty w zatoce resorpcyjnej [25, 28]. Z tego powodu osteopontyna bywa uważana za jeden z głównych aktywatorów osteoklastów, poprzez który osteoblasty mogą regulować resorpcję tkanki kostnej [25]. Wiązanie osteoklastów jest możliwe dzięki oddziaływaniu receptorów dla wibronektyny, $\alpha_v\beta_3$, znajdujących się na powierzchni osteoklastu z sekwencją aminokwasową RGD cząsteczki osteopontyny, fibronektyny lub trombospondyny [26, 29, 30].

Przypuszcza się również, że osteopontyna stanowi główny mediator odpowiedzialny za resorpcję tkanki kostnej indukowaną parathormonem (PTH) [31].

Osteopontyna a reumatoidalne zapalenie stawów i choroba zwyrodnieniowa stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów charakteryzuje się degradacją chrząstki stawowej, zmianami struktury kości podchrzęstnej oraz lokalnym zapaleniem w obrębie stawu [32]. W przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów charakterystyczne jest uwalnianie fragmentów złuszczonej chrząstki stawowej oraz kości podchrzęstnej do płynu stawowego, gdzie wywołują one odpowiedź zapalną na skutek drażnienia błony maziowej. Obserwuje się również wnikanie komórek błony maziowej, synowocytów oraz makrofagów do wnętrza chrząstki i kości podchrzęstnej o zmienionej strukturze [33].

Błona komórkowa chondrocytów chrząstki stawowej jest bogata w receptory integrynowe dla fibronektyny ($\alpha_5\beta_1$), kolagenu typu II i VI ($\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_{10}\beta_1$), lamininy ($\alpha_6\beta_1$) oraz witronektyny i osteopontyny ($\alpha_v\beta_3$). Receptory integrynowe są niezbędne do prawidłowej regulacji metabolizmu chrząstki stawowej, w tym oddziaływania z czynnikami wzrostowymi, takimi jak insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) czy transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) [34].

Jedną z charakterystycznych cech chondrocytów uzyskanych od osób z chorobą zwyrodnieniową stawów jest ich nadaktywność. Wykazują się one zarówno nadczynnością anaboliczną, przejawiającą się m.in. syntezą znacznej ilości kolagenu typu II, jak i nadmierną czynnością kataboliczną, prowadzącą do zwiększonej produkcji metaloproteaz degradujących macierz chrząstki. Zachwianie równowagi metabolicznej skutkuje uszkodzeniem mikroarchitektury chrząstki. Zaob-

serwowano również, że zwyrodniała chrząstka, w odróżnieniu od chrząstki prawidłowej, produkuje znaczne ilości kolagenu typu X oraz osteokalcynę, osteopontynę i fosfatazę zasadową, cząsteczki charakterystyczne dla tkanki kostnej [35]. Ekspresja mRNA dla osteopontyny oraz fibronektyny w chrząstkach objętych procesem zwyrodnieniowym jest znacznie nasiloną w stosunku do chrząstek niezmiennych (nawet 300–700%) [36–38], szczególnie w tych obszarach chrząstki, w których obserwuje się znaczne jej ubytki [39]. Mimo iż wydaje się, że osteopontyna – oprócz funkcji chemotaktycznych dla komórek odpowiedzi immunologicznej – może odgrywać w stawach także rolę inhibitora reakcji zapalnej poprzez ograniczanie produkcji tlenu azotu (NO), prostaglandyny E₂ (PGE₂) oraz IL-1 [36], to jednak nadmierna aktywność chondrocytów, w tym nasiloną synteza OPN i rozregulowanie homeostazy chrząstki stawowej, także na poziomie oddziaływań integrynowych, może odgrywać rolę w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów [40].

Oprócz ubytków chrząstki stawowej charakterystyczne dla choroby zwyrodnieniowej stawów są również zmiany struktury kości podchrzęstnej, które obejmują zarówno ubytki tkanki, jak i ogniska nadmiernego wysycenia solami wapnia [41]. Za zwiększone odkładanie minerału w kości podchrzęstnej są odpowiedzialne prawdopodobnie osteoblasty tej warstwy kości o nieprawidłowym fenotypie. Zauważono bowiem, że osteoblasty kości podchrzęstnej osób z chorobą zwyrodnieniową stawów charakteryzują się nasiloną syntezą mediatorów reakcji zapalnej interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8), TGF-β1 oraz osteokalcyny i osteopontyny, odpowiedzialnych za mineralizację osteoidu. Największą liczbę zmienionych fenotypowo osteoblastów stwierdza się w ogniskach patologicznego wapnienia warstwy podchrzęstnej kości [42].

Reumatoidalne zapalenie stawów, w odróżnieniu od choroby zwyrodnieniowej stawów, jest przewlekłą chorobą zapalną o agresywnym przebiegu. Pobudzone komórki błony maziowej oraz płynu stawowego syntetyzują mediatory reakcji zapalnej, co prowadzi do stopniowej utraty chrząstki stawowej i destrukcji kości oraz zmian w miękkich strukturach stawowych [43, 44]. W tkance kostnej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwuje się znaczną koncentrację osteopontyny, szczególnie w miejscach o dużym stopniu resorpcji kości. Prawdopodobnie osteopontyna odgrywa tu rolę czynnika chemotaktycznego i wiążącego osteoklasty do powierzchni kości, przyczyniając się w ten sposób do jej degradacji. Także badania prowadzone na modelu zwierzęcym dowodzą znacznej koncentracji osteopontyny w tkankach stawowych, szczególnie pochodzących z miejsc objętych znaczną erozją kości [30].

Uważa się, że w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów zmiany resorpcyjne w tkance kostnej po-

wstają także na podłożu zapalnym. W błonie maziowej tych chorych stwierdza się nadaktywność limfocytów Th1 [45] oraz wzmożoną ekspresję osteopontyny [46]. Przypuszczalnie osteopontyna może w tym przypadku działać jak cytokina pobudzająca limfocyty Th1 do nadmiernej syntezy mediatorów reakcji zapalnych [16, 47], szczególnie w przypadku towarzyszącego wysokiego poziomu innych cytokin prozapalnych, TNF-α czy IL-1β [48].

U chorych na RZS obserwuje się także znamiennej korelację pomiędzy stężeniem osteopontyny w płynie stawowym i stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, co sugeruje istotną rolę OPN w mediacji reakcji zapalnej [46]. Także w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów osteopontyna może odpowiadać za specyficzną odpowiedź immunologiczną inicjującą degradację chrząstki stawowej we wczesnym stadium choroby [49].

W proces infiltracji synowocytów, fibroblastów i makrofagów do macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki zaangażowanych jest wiele cytokin i cząsteczek adhezyjnych. Dzięki receptorom integrynowym możliwe jest wiązanie tych komórek z osteopontyną, kolagenem, lamininą, fibronektyną oraz innymi cząsteczkami macierzy chrząstki [48]. Na powierzchni komórek pochodzących z błony maziowej chorych na RZS stwierdza się znaczną koncentrację receptorów α_vβ₃ mających zdolność oddziaływania z osteopontyną [50]. Przypuszcza się, że osteopontyna jako jeden ze składników zewnątrzkomórkowej macierzy chrząstki i kości, pełni istotną funkcję chemoatraktanta dla licznych komórek mających receptory integrynowe [48]. Dzięki tym oddziaływaniom OPN zarówno ułatwia migrację fibroblastów, makrofagów, synowocytów oraz innych komórek wydzielających cytokiny, jak i wiąże te komórki w macierzy chrząstki i kości podchrzęstnej. Ponadto stymuluje ona syntezę i wydzielanie metaloproteaz przez chondrocyty. W ten sposób osteopontyna pośrednio przyczynia się do degradacji macierzy chrząstki i kości [48].

Lokalnie duże stężenie osteopontyny stwierdza się również w płynie stawowym osób zarówno chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, jak i na chorobę zwyrodnieniową stawów w stosunku do osób zdrowych [20, 46, 51]. Jednak stężenie OPN w płynie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów jest większe niż u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, co dowodzi szczególnego zaangażowania OPN w rozwój zmian zwyrodnieniowych o podłożu zapalnym [8, 46]. Źródłem osteopontyny w płynie stawowym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów mogą być występujące tam liczne komórki jednojądrowe (SFMC) [52].

Osteopontyna jako ligand dla receptora CD44 odgrywa rolę mediatora chemotaktycznego dla tej linii komórek w synowium. W preparatach tkankowych pochodzących ze stawów objętych zmianami reumatoidalnymi stwierdza się znaczne ilości komórek mających receptor

CD44. Osteopontyna postrzegana jest tutaj jako mediator odpowiedzialny za przyciąganie tych komórek do przestrzeni stawowej [20, 48, 53]. Wiązanie CD44 z osteopontyną jest niezależne od sekwencji RGD i uważane za alternatywną drogę oddziaływań adhezyjnych [54].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym [55]. Zaobserwowano, że polimorfizm genu kodującego osteopontynę odgrywa istotną rolę w patogenezie niektórych chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane czy toczeń układowy [47, 55]. Udział osteopontyny w rozwoju niektórych chorób autoimmunologicznych wiąże się także z wpływem osteopontyny na aktywację limfocytów Th1 [56] oraz na poliklonalną aktywację limfocytów B i stymulację produkcji immunoglobulin [57, 58]. Osteopontyna brana jest również pod uwagę jako jeden z autoantygenów pobudzających kaskadę reakcji immunologicznych prowadzącą do destrukcji własnych tkanek stawowych. Zaobserwowano, że stężenie przeciwciał przeciwko osteopontynie koreluje dodatnio ze stężeniem białka CRP oraz szybkością opadania krwinek czerwonych (OB) zarówno u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, jak i na chorobę zwyrodnieniową stawów [28].

Prawidłowa chrząstka stawowa jest tkanką pozbawioną naczyń krwionośnych [41]. W wyniku zmian zwyrodnieniowych zachodzących w chrząstce tkanka ta ulega neowaskularyzacji [59]. Podejrzewa się, że za proces unaczyniania chrząstki stawowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów może być również odpowiedzialna osteopontyna [60].

Podsumowanie

Osteopontyna jest wielofunkcyjną cząsteczką białkową, niezbędną w warunkach fizjologicznych do prawidłowego funkcjonowania tkanki kostnej, zarówno jej mineralizacji, jak i naturalnej resorpcji. Jest również niezastąpionym modulatorem reakcji immunologicznych, pełniącym funkcje regulatorowe zarówno w stosunku do limfocytów T, jak i limfocytów B. Jako cytokina o własnościach chemotaktycznych osteopontyna jest również istotnym białkiem przyciągającym i wiążącym komórki w miejscu toczonego się procesu zapalnego.

Zaburzenia syntezy osteopontyny prowadzące do jej nadmiernej koncentracji mogą jednak leżeć u podstaw wielu chorób przebiegających z nieprawidłowo zlokalizowaną lub nadmierną mineralizacją, nowotworzeniem, nasiloną resorpcją tkanki kostnej bądź nadmiernie nasiloną reakcją zapalną. Osteopontyna może być również autoantygenem i w nieprawidłowych reakcjach układu immunologicznego uczestniczyć w patogenezie chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Osteopontyna jako białko o wielu możliwościach może być mediatorem zarówno wielu procesów fizjologicznych, jak i patologicznych, prowadzących do rozwoju różnych nieprawidłowości.

Piśmiennictwo

1. Senger DR, Wirth DF, Haynes RO. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins. *Cell* 1979; 16: 885-893.
2. Oldberg A, Franzén A, Heinegård D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding protein sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 8819-8823.
3. Ishii T, Ohshima S, Ishida T, et al. Mice with osteopontin deletion remain predisposed to collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 669-673.
4. Wrana JL, Zang Q, Sodek J. Full length cDNA sequence of porcine secreted phosphoprotein-I (Spp-I, osteopontin). *Nucleic Acid Res* 1989; 17: 10119-10123.
5. Craig AM, Nemir M, Mukherjee BB, et al. Identification of the major phosphoprotein secreted by many rodent cell lines as 2ar/osteopontin: enhanced expression in H-ras-transformed 3T3 cells. *Biochem Biophys Res Comm* 1988; 157: 166-173.
6. Shiraga H, Min W, VanDusen WJ, et al. Inhibition of calcium oxalate crystal growth in vitro by uropontin: another member of the aspartic acid-rich protein superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 426-430.
7. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, et al. Osteopontin – a molecule for all seasons. *Q J Med* 2002; 95: 3-13.
8. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J Cell Biochem Suppl* 1998; 30-31: 92-102.
9. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, et al. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001; 107: 1055-1061.
10. Franzen A, Heinegård D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J* 1985; 232: 715-724.
11. O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, et al. Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine like properties in vitro. *J Immunol* 1999; 162: 1024-1031.
12. Gravalles EM. Osteopontin a bridge between bone and the immune system. *J Clin Invest* 2003; 112: 147-149.
13. Bayless KJ, Meininger GA, Scholtz JM, Davis GE. Osteopontin is a ligand for the alpha4beta1 integrin. *J Cell Sci* 1998; 111: 1165-1174.
14. Chellaiah MA, Kizer N, Biswas R, et al. Osteopontin deficiency produces osteoclast dysfunction due to reduced CD44 surface expression. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 173-189.
15. Wai PY, Kuo PC. Osteopontin: regulation in tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27: 103-118.
16. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell mediated) immunity. *Science* 2000; 287: 860-864.
17. Jansson M, Panoutsakopoulou V, Baker J, et al. Attenuated experimental autoimmune encephalomyelitis in Eta-1/osteopontin deficient mice. *J Immunol* 2002; 168: 2096-2099.
18. O'Regan A, Breman JS. Osteopontin: a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 373-390.
19. Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, Cantor H. Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1). *Science* 1996; 271: 509-512.
20. Xu G, Nie H, Li N, et al. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis. *J Clin Invest* 2005; 115: 1060-1067.

21. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993; 7: 1475-1482.
22. Hullinger TG, Pan Q, Viswanathan HL, Somerman MJ. TGFbeta and BMP-2 activation of the OPN promoter: roles of smad- and hox-binding elements. *Exp Cell Res* 2001; 262: 69-74.
23. Sodhi CP, Phadake SA, Battle D. Hypoxia and high glucose cause exaggerated mesangial cell growth and collagen synthesis: role of osteopontin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: 667-674.
24. Guo H, Cai CQ, Schroeder RA, Kuo PC. Osteopontin is a negative feedback regulator of nitric oxide synthesis in murine macrophages. *J Immunol* 2001; 166: 1079-1086.
25. Stawińska N, Ziętek M, Kochanowska I. Molekularne procesy resorpcji kości i ich potencjał terapeutyczny w leczeniu chorób przyzębia i osteoporozy. *Dent Med Probl* 2005; 42: 626-635.
26. Reinholt FP, Hulthén K, Oldberg A, Heinegård D. Osteopontin – a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4473-4475.
27. Wollheim FA. Bone sialoprotein – a new marker for subchondral bone. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 331-332.
28. Sakata M, Tsuruha JI, Masuko-Hongo K, et al. Autoantibodies to osteopontin in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1492-1495.
29. Nakamura I, Duong le T, Rodan SB, Rodan GA. Involvement of alpha (v) beta3 integrins in osteoclast function. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 337-344.
30. Ishii T, Ohshima S, Ishida T, et al. Osteopontin as a positive regulator in the osteoclastogenesis of arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 809-815.
31. Ihara H, Denhardt DT, Furuya K, et al. Parathyroid hormone-induced bone resorption does not occur in the absence of osteopontin. *J Biol Chem* 2001; 276: 13065-13071.
32. Poole AR. An introduction to the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci* 1999; 4: 662-670.
33. Revell PA, Mayston V, Lalor P, Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterisation of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 300-307.
34. Loeser RF. Chondrocyte integrin expression and function. *Biorheology* 2000; 37: 109-116.
35. Pullig O, Pfander D, Swoboda B. Molecular principles of induction and progression of arthrosis. *Orthopade* 2001; 30: 825-833.
36. Attur MG, Dave MN, Stuchin S, et al. Osteopontin: an intrinsic inhibitor of inflammation in cartilage. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 578-584.
37. Martin I, Jakob M, Schäfer D, et al. Quantitative analysis of gene expression in human articular cartilage from normal and osteoarthritic joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 112-118.
38. Yagi R, McBurney D, Lavery D, et al. Intra-joint comparisons of gene expression patterns in human osteoarthritis suggest a change in chondrocyte phenotype. *J Orthop Res* 2005; 23: 1128-1138.
39. Pullig O, Weseloh G, Gauer S, Swoboda B. Osteopontin is expressed by adult human osteoarthritic chondrocytes: protein and mRNA analysis of normal and osteoarthritic cartilage. *Matrix Biol* 2000; 19: 245-255.
40. Attur MG, Dave MN, Clancy RM, et al. Functional genomic analysis in arthritis-affected cartilage: yin-yang regulation of inflammatory mediators by alpha 5 beta 1 and alpha V beta 3 integrins. *J Immunol* 2000; 164: 2684-2691.
41. Buckwalter JA, Martin J. Osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 150-167.
42. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcene A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from sclerotic zones of osteoarthritis subchondral bone. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 442-455.
43. Firstein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1781-1790.
44. Pap T, Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2: 361-367.
45. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 397-440.
46. Ohshima S, Yamaguchi N, Nishioka K, et al. Enhanced local production osteopontin (OPN) in rheumatoid joints. *J Rheumatol* 2002; 29: 2061-2067.
47. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, et al. The influence of proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 2001; 294: 1731-1735.
48. Schedel J, Wengler C, Distler O, et al. Differential adherence of osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to cartilage and bone matrix proteins and its implication for osteoarthritis pathogenesis. *Scand J Immunol* 2004; 60: 514-523.
49. Du H, Masuko-Hongo K, Nakamura H, et al. The prevalence of autoantibodies against cartilage intermediate layer protein, YKL-39, osteopontin and cyclic cytrullinated peptide in patients with early-stage knee osteoarthritis: evidence of variety of autoimmune processes. *Rheumatol Int* 2005; 26: 35-41.
50. Rinaldi N, Weis D, Brado B, et al. Differential expression and functional behaviour of the alpha v and beta 3 integrin subunits in cytokine stimulated fibroblast-like cells derived from synovial tissue of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in vitro. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 729-736.
51. Noda M, Yumoto K, Morinobu M, et al. Osteopontin and arthritis. *Nippon Rinsho* 2003; 61: 887-890a.
52. Xu G, Sun W, He D, et al. Overexpression of osteopontin in rheumatoid synovial mononuclear cells is associated with joint inflammation, not with genetic polymorphism. *J Rheumatol* 2005; 32: 410-416.
53. Zhu B, Suzuki K, Goldberg HA, et al. Osteopontin modulates CD44-dependent chemotaxis of peritoneal macrophages through G-protein-coupled receptors: evidence of a role for an intracellular form of osteopontin. *J Cell Physiol* 2004; 198: 155-167.
54. Weber G, Ashkar S, Cantor H. Interaction between CD44 and osteopontin as a potential basis for metastasis formation. *Proc Assoc Am Physicans* 1997; 109: 1-9.
55. Urcelay E, Martínez A, Mas-Fontao A, et al. Osteopontin gene polymorphism in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 405-409.
56. Nagai S, Hashimoto S, Yamashita T, et al. Comprehensive gene expression profile of human activated T (h) 1- and T (h) 2-polarized cells. *Int Immunol* 2001; 13: 367-376.
57. Lampe MA, Patarca R, Iregui MV, Cantor H. Polyclonal B cell activation by the Eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease. *J Immunol* 1991; 147: 2902-2906.
58. Cantor H. The role of Eta-1/osteopontin in the pathogenesis of immunological disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 760: 143-150.
59. Walsh DA. Angiogenesis and arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 103-112.
60. Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, et al. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 4556-4561.