

# Role of non-collagenous proteins for dentine formation and mineralization. Vol. III. The SIBLING family proteins in dentinogenesis

## Znaczenie białek niekolagenowych dla rozwoju i mineralizacji zębiny. Cz. III. Rola pozostałych białek z rodziny SIBLING w procesie dentinogenezy

*Anna Klimaszewska<sup>1</sup>, Iwona Ordyniec-Kwaśnica<sup>1</sup>,  
Monika Sakowicz-Burkiewicz<sup>2</sup>, Izabela Maciejewska<sup>1</sup>*

**Katedra i Zakład Protetyki Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**  
Chair and Department of Prosthodontics, Medical University of Gdansk  
Head: dr hab. *Z. Bereznowski*, prof. nadzw. GUMed

**Zakład Medycyny Molekularnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**  
Department of Molecular Medicine, Medical University of Gdansk  
Head: prof. *T. Pawelczyk*

---

---

KEY WORDS:

MEPE, BSP, OPN, ENAM, dentine mineralization

---

---

---

---

HASŁA INDEKSOWE:

MEPE, BSP, OPN, ENAM, mineralizacja zębiny

---

---

*Summary*

*The third part in the series of three publications describing the role of the SIBLING family proteins in dentinogenesis concerns MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein), ENAM (enamelin), OPN (osteopontin) and BSP (bone sialoprotein). MEPE, unlike the rest of the SIBLING family members, is strongly basic and is, therefore, much less able to bind calcium ions. Studies confirm that MEPE is secreted by odontoblasts to dentine matrix during dentinogenesis. Other proteins have been examined mainly in the context of their role in the osteogenesis and amelogenesis and, to a certain degree, in the context of dentine. Since it is believed that mineralization of bone and dentine is similar, the most significant reports concerning OPN and BSP have been analysed for the purpose of this study. In turn, direct presence of enamel and dentine tissues – the enamel-dentine junction – with active participa-*

*Streszczenie*

*Ostatnia część serii publikacji skupia się na pozostałych białkach z rodziny SIBLING, tj. MEPE (białko fosfoglikozyłowe macierzy zębino-wej), ENAM (enamelina), OPN (osteopontyna) i BSP (białko sialowe kości). MEPE w przeciwieństwie do opisywanych wcześniej członków rodziny, posiada silnie zasadowy charakter, a tym samym mniejszą zdolność wiązania jonów wapnia. Badania potwierdzają, że MEPE jest wydzielane przez odontoblasty do macierzy zębiny w trakcie dentinogenezy. Pozostałe białka zostały przebadane głównie w kontekście funkcji jaką pełnią w rozwoju i mineralizacji kości, czy też szkliwa oraz w niewielkim stopniu w kontekście zębiny, jakkolwiek uważa się, że w pewnym zakresie proces mineralizacji kości i zębiny przebiega w zbliżony sposób, dlatego dla potrzeb tej publikacji zebrano najbardziej istotne doniesienia dotyczące białek OPN i BSP. Z kolei bezpośrednio sąsiedztwo*

tion of enamelin, is the basis for assumption that this protein may also influence the dentine mineralization process.

tkanek szkliska i zębiny, a tym samym obecność połączenia szklisko- zębinowego, w którego tworzeniu bierze udział enamelina, pozwala przypuszczać, iż białko to również może mieć wpływ na proces mineralizacji zębiny.

### Matrix extracellular phosphoglycoprotein – MEPE

*In situ*, MEPE occurs in the form of small peptides, containing ASARM sequence, which is identical to the C-terminal fragment of the main salivary protein – staterin.<sup>1</sup>

The ASARM sequence of MEPE, similarly to DSPP and DMP1, is located on its C-terminal fragment and has an inhibitory effect on dentine mineralization.<sup>2</sup>

The decrease in MEPE synthesis increases the activity of odontoblasts and osteoblasts, which suggests the MEPE inhibitory effect on dentino- and osteogenesis. In bone, MEPE is mainly secreted by osteocytes.<sup>3</sup>

MEPE is also associated with tooth pathology in the course of hypophosphatemic rickets (XLH).<sup>4</sup> Similarly to DMP1, MEPE binds to the PHEX endopeptidase, which protects the ASARM sequence from proteolysis.<sup>5,6</sup> This is confirmed by the fact that more than 80% of patients with XLH have mutations in the PHEX sequence, which results in the exposure of ASARM sequence to proteolysis.<sup>7,8</sup> Consequently, MEPE is exposed to proteolytic degradation by cathepsin B.<sup>5,9,10</sup> In addition, the absence of PHEX, whose substrate under normal conditions is ASARM, causes the accumulation of peptides formed after degradation of the native MEPE in mineralized matrix tissues and consequently results in failure of dentine and bone mineralization.<sup>5,6,11</sup> In their *in vivo* and *in vitro* studies, Salomon et al. confirmed that the ASARM phosphorylate

### Białko fosfogliokozytowe macierzy zębino-wej – MEPE

*In situ* MEPE występuje w postaci małych peptydów, zawierających sekwencję ASARM, która jest analogiczna do C-końcowego fragmentu głównego białka śliny – stateriny.<sup>1</sup>

Sekwencja ASARM MEPE podobnie, jak w przypadku DSPP oraz DMP1, znajduje się na C-końcowym fragmencie białka i ma hamujący wpływ na proces mineralizacji zębiny.<sup>2</sup>

Spadek poziomu syntezy MEPE zwiększa aktywność odontoblastów i osteoblastów, co sugeruje inhibicyjny wpływ MEPE na proces dentino- i osteogenezy. W przypadku kości MEPE w głównej mierze wydzielane jest przez osteocyty.<sup>3</sup>

MEPE ma również związek z patologicznymi zmianami dotyczącymi zębów w przebiegu hipofosfatemicznej krzywicy kości (XLH).<sup>4</sup> Podobnie, jak DMP1, MEPE wiąże się z endopeptydazą PHEX, która chroni sekwencję ASARM przed proteolizą.<sup>5,6</sup> Ponad 80% pacjentów z rodzinną hipofosfatemiczną krzywicą posiada mutację w genie kodującym PHEX, skutkującą brakiem ochrony sekwencji ASARM przed proteolizą.<sup>7,8</sup> W konsekwencji u tych pacjentów MEPE jest narażone na proteolityczny rozpad z udziałem katepsyny B.<sup>5,9,10</sup> Ponadto, brak PHEX, którego substratem w normalnych warunkach jest ASARM, powoduje akumulację w macierzy organicznej tkanek zmineralizowanych peptydów, powstałych po degradacji natywnej cząsteczki MEPE, co prowadzi do zaburzeń

peptide originating from MEPE, inhibits dentine mineralization, disrupts odontoblast differentiation, and significantly increases the level of MEPE expression.<sup>12</sup> This implies that this peptide may be a key molecule in the pathogenesis of dentine mineralization in the course of hypophosphatemic rickets.<sup>11</sup>

### **Enamelin – ENAM**

The role of enamel in dentinogenesis has not been recognized yet, despite its expression by odontoblasts.<sup>13</sup> So far, it has been found that enamel, which is a phosphorylated glycoprotein, plays an important role in enamel formation. Enamelin is the largest protein of enamel organic matrix, consisting of 1181 amino acids (50-70 kDa).<sup>14</sup> It contains large quantities of aspartic acid and serine residues, which facilitates phosphorylation, and thus gives it acidic character. Such structure of ENAM determines its participation in amelogenesis.<sup>13</sup>

*Siddiqui* et al. discovered the presence of ENAM in the area of enamel-dentine junction (EDJ), which may suggest the contribution of this protein to the enamel formation.<sup>15</sup>

Mutations in the ENAM encoding sequence result in enamel hypoplasia,<sup>15</sup> however the interaction mechanism of this mutation, and its effect on the crystallographic structure of the enamel, is still a subject of both *in vivo* and *in vitro* studies.

### **Osteopontin – OPN**

Osteopontin is a 33 kDa extracellular matrix protein, which plays a key role in bone morphogenesis.<sup>16</sup> It is also present in cementum, predentine and tertiary dentine.<sup>16</sup> Both *in vivo* and *in vitro* studies confirmed the inhibitory effect of osteopontin on the growth and formation of hydroxyapatite crystal.<sup>17</sup>

Unlike DSPP and DMP1, OPN is present in a high concentration in non-mineralized tissues, and its level of synthesis is comparable to that in mineralized tissues.<sup>18,19</sup> It is produced

w procesie mineralizacji kości i zębiny.<sup>5,6,11</sup> *Salomon* i wsp. w badaniach *in vivo* i *in vitro* potwierdzili, że ufosforylowany peptyd ASARM, pochodzący z MEPE hamuje proces mineralizacji zębiny, zakłóca różnicowanie odontoblastów i znacznie podwyższa poziom ekspresji MEPE.<sup>12</sup> Nasuwa to stwierdzenie, że peptyd ten jest kluczową cząsteczką w patogenezie zaburzeń mineralizacji zębiny w przebiegu krzywicy hipofosfatemicznej.<sup>11</sup>

### **Enamelina – ENAM**

Rola enameliny w procesie dentinogenezy nie została poznana pomimo, iż komórki zębinotwórcze wykazują jej ekspresję.<sup>13</sup> Dotychczas stwierdzono, że enamelina będąca ufosforylowaną glikoproteina pełni istotną rolę w procesie kształtowania szkliwa. Enamelina jest największym białkiem macierzy organicznej szkliwa, zbudowanym z 1181 aminokwasów (50-70kDa).<sup>14</sup> Białko to zawiera w swoim składzie dużo reszt kwasu asparaginowego i seryny, co sprzyja jej fosforylacji, a tym samym nadaje jej kwaśny charakter. Taki charakter białka decyduje o udziale enameliny w procesie tworzenia kryształów minerału w szkliwie.<sup>13</sup>

*Siddiqui* i wsp. wykazali obecność ENAM w okolicy połączenia szkliwno-zębinowego (EDJ – enamel dentin junction), co może sugerować udział tego białka w jego powstawaniu.<sup>15</sup>

Mutacje w genie kodującym białko ENAM skutkują powstaniem hipoplazji szkliwa,<sup>15</sup> jednak mechanizm oddziaływania tej mutacji i jej wpływ na strukturę krystalograficzną szkliwa jest w dalszym ciągu przedmiotem badań zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*.

### **Ostopotyna – OPN**

Ostopotyna jest białkiem macierzy zewnątrzkomórkowej o masie 33 kDa i odgrywa główną rolę w procesach morfogenezy tkanki

by preosteoblasts, osteoblasts, osteoclasts, osteocytes, odontoblasts and chondrocytes,<sup>20</sup> bone marrow cells, dendrocytes, epithelial cells (breast, skin, kidney), immune system cells (lymphocytes T, lymphocytes B, NK, macrophages, Kupffer cells), nerve cells (glial cells, Schwanna cells, neurons), vascular smooth muscle cells, skeletal and smooth muscle myoblasts, fibroblasts, endothelial cells, the inner ear, brain, kidney and placenta.<sup>21-25</sup>

OPN is an important cytokine for the immune system because it boosts Th1 lymphocyte activity by inhibiting interleukin-dependent Th2 lymphocytes (IL10).<sup>16</sup> In addition, it promotes proliferation of lymphocytes B and production of immunoglobulins; it also stimulates migration of the mast cells, as well as macrophage degranulation and hyperactivity.<sup>16</sup> Osteopontin also affects the activity of parathyroid hormone (PTH).<sup>26</sup>

OPN is a phosphorylated and glycosylated protein that contains the RGD sequence (arginine-glycine-aspartic acid) through which it binds to CD44 integrin present at the cellular membrane of odontoblasts, osteoblasts and cementocytes.<sup>16</sup>

It is believed that OPN participates in the adhesion, displacement and survival of tumour cells by modulation of the binding properties of CD44 integrins to the surface of these cells. This seems very likely since CD44 integrins mediate many cellular functions such as activation, recirculation, targeting and hematopoiesis of lymphocytes, as well as tumour metastasis.<sup>16</sup> Moreover, OPN and other SIBLING proteins have the ability to bind and activate specific metalloproteinases of the extracellular matrix (MMPs: 2, 3, 7, 9), which participate in tumour metastases by angiogenesis activation and cancer cell growth progression.<sup>16,27</sup> The elevated levels of osteopontin expression have been found mostly in tumours that show bone metastases.<sup>16</sup>

kostnej.<sup>16</sup> Występuje również w cemencie korzeniowym, przezębinie i zębinie trzeciorzędowej.<sup>16</sup> Badania *in vivo* i *in vitro* potwierdzają hamujący wpływ tego białka na wzrost i formowanie kryształu hydroksyapatytu.<sup>17</sup>

W przeciwieństwie do DSPP oraz DMP1, osteopontyna występuje w dużych ilościach w tkankach niezmineralizowanych, a poziom syntezy jest porównywalny do tego w tkankach zmineralizowanych.<sup>18,19</sup> OPN produkowana jest przez preosteoblasty, osteoblasty, osteoklasty, osteocyty, odontoblasty i chondrocyty.<sup>20</sup> Ponadto, komórki szpiku kostnego, dendrocyty, komórki nabłonkowe (piersi, skóry, nerek), komórki układu immunologicznego (limfocyty T, limfocyty B, NK, makrofagi, komórki Kupffera), komórki nerwowe (glejowe, komórki Schwanna, neurony), komórki naczyniowe mięśni gładkich, mioblasty mięśni szkieletowych i gładkich, fibroblasty, komórki śródbłonna, komórki ucha wewnętrznego, mózgu, nerek i łożyska.<sup>21-25</sup>

OPN jest ważną cytokiną dla układu immunologicznego podnosi bowiem aktywność limfocytów Th1 poprzez hamowanie zależnej od limfocytów Th2 interleukiny 10 (IL10).<sup>16</sup> Ponadto, sprzyja proliferacji limfocytów B, wytwarzaniu immunoglobulin, stymuluje migrację komórek tucznych oraz degranulację i zwiększenie aktywności makrofagów.<sup>16</sup> Osteopontyna wpływa również na aktywność parathormonu (PTH).<sup>26</sup>

OPN to ufosforylowane i glikozylowane białko, które zawiera sekwencję RGD (arginina-glicyna-kwas asparaginowy), poprzez którą wiąże się z integryną CD44 obecną w błonie komórkowej odontoblastów, osteoblastów i cementocytów.<sup>16</sup>

Ponieważ, integryna CD44 pośredniczy w wielu funkcjach komórkowych, między innymi w aktywacji, recyrkulacji, naprowadzaniu na cel i hematopoezie limfocytów, a także powstawaniu przerzutów nowotworowych, uważa się, że OPN może uczestniczyć

### **Bone sialoprotein – BSP**

BSP is the main non-collagenous component of the bone organic matrix.<sup>28</sup> It is composed of 301 amino acids, produced during bone morphogenesis by osteoblasts, osteoclasts, osteocytes and chondrocytes.<sup>20</sup> High concentration of glutamic acid in BSP (approximately 22%) is crucial for binding amorphous calcium ions by BSP, and thus participation of this protein in the formation of bone mineral crystals.<sup>29-31</sup>

*Valverde* et al. attribute the inductive effect on the development and differentiation of osteoclasts together with the RANKL factor (Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand), and thus its function as a bone resorption mediator to BSP.<sup>32</sup> RANKL and BSP levels are elevated in many disorders resulting from bone resorption. However, the mechanisms, in which these two components can induce osteoclasts to bone resorption under pathological conditions, are mostly unknown.<sup>32</sup>

BSP can also inhibit bone marrow stem cell proliferation.<sup>33</sup> *In vivo* studies have shown that BSP actively participates in reproductive processes and osteogenesis during repair procedures (bone healing).<sup>34</sup>

As a result of interaction with  $\alpha v \beta 3$  integrin, which is present on the surface of human endothelial cells, BSP promotes their migration and angiogenesis.<sup>35</sup> In addition, BSP binds type I collagen, binds and activates MMP2 (metalloproteinase 2) and CFH (Complement Factor H), thereby protecting complement cells from their lysis.<sup>36</sup> Until recently, BSP expression was thought to be present only in bone-forming cells. Recent studies, however, indicate that the high level of BSP expression is also present in osteotropic tumour cells, such as multiple myeloma, breast, prostate, lung, thyroid and cervical cancer.<sup>16</sup>

In a tooth, BSP was localized in cementum and reparative dentine.<sup>16</sup> In studies conducted on teeth of pigs and mice, BSP expression

w adhezji, przemieszczaniu i przetrwaniu komórek nowotworowych poprzez modulowanie wiązania integryn CD44 na powierzchni tych komórek.<sup>16</sup> Dodatkowo, OPN oraz inne białka SIBLING mają zdolność wiązania i aktywacji specyficznych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs: 2, 3, 7, 9), które uczestniczą w powstawaniu przerzutów nowotworowych poprzez aktywację angiogenezy i progresję wzrostu komórek rakowych.<sup>16,27</sup> Obecność podwyższonego poziomu ekspresji osteopontyny stwierdzono zwłaszcza w tych nowotworach, które wykazują przerzuty do kości.<sup>16</sup>

### **Białko sialowe kości – BSP**

BSP stanowi dominującą niekolagenową komponentę macierzy organicznej kości.<sup>28</sup> Jest białkiem zbudowanym z 301 aminokwasów, wytwarzanym w trakcie morfogenezy kości przez osteoblasty, osteoklasty, osteocyty i chondrocyty.<sup>20</sup> Wysoka zawartość kwasu glutaminowego w BSP (ok. 22%), ma kluczowe znaczenie dla wiązania przez BSP amorficznych jonów wapnia, a tym samym udziału białka w procesie tworzenia kryształów minerału budującego kość.<sup>29-31</sup>

*Valverde* i wsp. przypisują BSP indukcyjny wpływ na rozwój i różnicowanie się osteoklastów razem z czynnikiem RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand), a tym samym funkcję pośrednika w procesie resorpcji kości.<sup>32</sup> Poziom RANKL i BSP jest podwyższony w wielu zaburzeniach będących skutkiem resorpcji kości. Jednakże mechanizmy, w których te dwa elementy mogą indukować osteoklasty do resorpcji kości w warunkach patologicznych, pozostają w dużej mierze nieznanymi.<sup>32</sup>

BSP może również hamować proliferację komórek macierzystych szpiku kostnego.<sup>33</sup> W badaniach *in vivo* wykazano, że BSP aktywnie uczestniczy w procesach odtwórczych podczas procesu wytwarzania i mineralizacji

was demonstrated during dentinogenesis.<sup>35</sup> However, the biological function of this protein for dentine mineralization has not yet been determined.

## Summary

Constantly expanded research on the SIBLING proteins confirms that they are essential for the proper dentine mineralization. The main role of these proteins is to control the process of dentine extracellular matrix formation with subsequent promotion of mineral crystal nucleation and growth.

Polyanionic proteins (BSP, OPN i.e. DMP1 and DSPP) with acidic properties show affinity to  $\text{Ca}^{2+}$ , which is reflected in the promotion of mineral crystal nucleation and growth. On the other hand, MEPE is alkaline and has an opposite effect, which allows us to speculate that MEPE *in situ* expression may play a role in the control of excessive and/or too rapid dentine calcification.

The role of the remaining OPN and BSP proteins is strongly dominant in bone mineralization. However, knowledge about their presence in dentine organic matrix and probable analogy of the course of selected stages of bone and dentine mineralization allows for speculations that these proteins can perform similar functions in the dentinogenesis processes.

nowej kości podczas procesów naprawczych (gojenia kości).<sup>34</sup>

BSP dzięki interakcji z integryną  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ , która występuje na powierzchni komórek śródbłónka ludzkiego, sprzyja ich migracji, a także angiogenezie.<sup>35</sup> Dodatkowo BSP wiąże się z kolagenem typu I, wiąże i aktywuje MMP2 (metaloproteinazę 2), a także CFH (Complement Factor H) chroniąc tym samym komórki układu dopełniacza przed ich lizą.<sup>36</sup> Jeszcze do niedawna uważano, że ekspresja BSP występuje wyłącznie w komórkach kościotwórczych, ostatnie badania wskazują jednak, że w komórkach nowotworów osteotropicznych, takich jak szpiczak mnogi, rak piersi, prostaty, płuc, tarczycy i rak szyjki macicy, również dochodzi do wysokiej ekspresji BSP.<sup>16</sup>

W zębie BSP została wykryta w cemencie korzeniowym i zębiny reakcyjnej.<sup>16</sup> W badaniach przeprowadzonych na zębach świni i myszy wykazano ekspresję BSP podczas dentinogenezy,<sup>35</sup> jednak, biologiczna funkcja tego białka dla procesu mineralizacji zębiny jak dotąd nie została określona.

## Podsumowanie

Nieustannie rozszerzane badania na temat białek z rodziny SIBLING, potwierdzają, że są one niezbędne dla właściwego przebiegu procesu mineralizacji zębiny. Rola tych białek sprowadza się głównie do kontroli procesu tworzenia organicznego zrębu, w którego domenach następuje nukleacja i późniejszy ukierunkowany wzrost kryształów minerału.

Białka polianionowe, o charakterze kwaśnym (BSP, OPN tj. DMP1 i DSPP) wykazują duże powinowactwo do wiązania jonów wapnia, sprzyjając tym samym nukleacji i wzrostowi kryształu minerału, natomiast białko zasadowe (MEPE) wykazuje działanie odwrotne, co pozwala z dużą ostrożnością spekulować, iż jego ekspresja *in situ* może stanowić

element kontroli przed nadmierną i/lub zbyt szybką kalcyfikacją zębiny.

Funkcja pozostałych białek OPN i BSP jest zdecydowanie dominująca w procesie mineralizacji kości. Jednak wiedza na temat ich

ekspresji w organicznej macierzy zębiny i prawdopodobna analogia przebiegu wybranych etapów mineralizacji kości i zębiny, pozwala na spekulacje, iż białka te mogą pełnić tożsame funkcje w obu procesach.

## References / Piśmiennictwo

1. *Huq NL, Cross KJ, Ung M, Reynolds EC*: A Review of Protein Structure and Gene Organisation for Proteins Associated with Mineralised Tissue and Calcium Phosphate Stabilisation Encoded on Human Chromosome 4. *Arch Oral Biol* 2005; 50(7): 599-609.
2. *MacDougall M, Dong J, Acevedo AC*: Molecular Basis of Human Dentin Diseases. *Am J Med Genet*. 2006; 140: 2536-2546.
3. *Nampei A, Hashimoto J, Hayashida K, Tsuboi H, Shi K, Tsuji I, Miyashita H, Yamada T, Matsukawa N, Matsumoto M, Morimoto S, Ogihara T, Ochi T, Yoshikawa H*: Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is highly expressed in osteocytes in human bone. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 176-184. 10.1007/s00774-003-0468-9.
4. *Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, Wang HR, White KE, et al.*: MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. 2000. *Genomics* 67: 54-68.
5. *Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G, Garrett IR, Blacher R, et al.*: MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minhibin. 2004. *Bone* 34: 303-319.
6. *Rowe PS*: The chicken or the egg: PHEX, FGF23 and SIBLINGs unscrambled. 2012. *Cell Biochem Funct* 30: 355-370.
7. *Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, et al.*: PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* 2009; 125: 401-404.
8. *Lorenz-Depiereux B, Guido VE, Johnson KR, Zheng QY, Gagnon LH, et al.*: New intragenic deletions in the PheX gene clarify X-linked hypophosphatemia-related abnormalities in mice. *Mamm Genome* 2004; 15: 151-161.
9. *Rowe PS, Garrett IR, Schwarz PM, Carnes DL, Lafer EM, et al.*: Surface plasmon resonance (SPR) confirms that MEPE binds to PHEX via the MEPEASARM motif: a model for impaired mineralization in X-linked rickets (HYP). *Bone* 2005; 36: 33-46.
10. *David V, Martin A, Hedge AM, Drezner MK, Rowe PS*: ASARM peptides: PHEX-dependent and -independent regulation of serum phosphate. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F783-791.
11. *Boukpepsi T, Gaucher C, Leger T, Salmon B, Le Faouder J, et al.*: Abnormal presence of the matrix extracellular phosphoglycoprotein-derived acidic serine- and aspartate-rich motif peptide in human hypophosphatemic dentin. *Am J Pathol* 2010; 177: 803-812.
12. *Salomon B, Bardet C, Khaddam M, Naji J, Coyac BR, Baroukh B, Letouneur, et al.*: MEPE-derived ASARM peptide inhibits odontogenic differentiation of dental pulp stem cells and impairs mineralization in tooth models of X-linked hypophosphatemia. *PLoS One* 2013; 8(2): e56749. doi: 10.1371/journal.pone.
13. *Nanci A*: Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. 6th edn. St. Louis: Mosby. 2003, 445.
14. *Hu JC, Yamakoshi Y*: Enamelin and autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Crit Rev*

- Oral Biol Med 2003; 14(6): 387-398.
15. *Siddiqui S, Al-Jawad M*: Enamelin Directs Crystallite Organization at the Enamel-Dentine Junction. *J Dent Res* 2016; 95(5): 580-587.
  16. *Kruger TE, Miller AH, Godwin AK, Wang J*: Bone Sialoprotein and Osteopontin in Bone Metastasis of Osteotropic Cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 330-341.
  17. *Boskey AL*: Biomineralization: An Overview. *Connect Tissue Res* 2003; 44: 5-9.
  18. *Fisher LW, Torchia DA, Fohr B, Young MF, Fedarko NS*: Flexible Structures of Sibling Proteins, Bone Sialoprotein, and Osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 460-465.
  19. *Standal T, Borset M, Sundan A*: Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol* 2004; 26(3): 179-184.
  20. *Fisher LW, Fedarko NS*: Six genes expressed in bones and teeth encode the current members of the SIBLING family of proteins. *Connect Tissue Res* 2003; 44(Suppl 1): 33-40.
  21. *Murry CE, et al.*: Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1994; 145(6): 1450-1462.
  22. *Ikeda T, et al.*: Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest* 1993; 92(6): 2814-2820.
  23. *Kunii Y, et al.*: The immunohistochemical expression profile of osteopontin in normal human tissues using two site-specific antibodies reveals a wide distribution of positive cells and extensive expression in the central and peripheral nervous systems. *Med Mol Morphol* 2009; 42(3): 155-161.
  24. *Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC*: Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol.* 2006; 16(2): 79-87.
  25. *Wai PY, Kuo PC*: Osteopontin: regulation in tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27(1): 103-118.
  26. *Ono N, Nakashima K, Rittling SR, Schipani E, Hayata T, Soma K, Denhardt DT, Kronenberg HM, Ezura Y, Noda M*: Osteopontin Negatively Regulates Parathyroid Hormone Receptor Signaling in Osteoblasts. *J Biol Chem* 2008; 283(28): 19400-19409.
  27. *Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM*: Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; 295(5564): 2387-2392.
  28. *Fisher LW, et al.*: Human bone sialoprotein. Deduced protein sequence and chromosomal localization. *J Biol Chem* 1990; 265(4): 2347-2351.
  29. *Chen J, Shapiro HS, Sodek J*: Development expression of bone sialoprotein mRNA in rat mineralized connective tissues. *J Bone Miner Res* 1992; 7(8): 987-997.
  30. *Yang Y, Cui Q, Sahai N*: How does bone sialoprotein promote the nucleation of hydroxyapatite? A molecular dynamics study using model peptides of different conformations. *Langmuir* 2010; 26(12): 9848-9859
  31. *Chatakun P, Nunez-Toldra R, Diaz Lopez EJ, Gil-Recio C, Martinez-Sarra E, Hernandez-Alfaro F, Ferres-Padro E, Giner-Tarrida L, Atari M*: The Effect of Five Proteins on Stem Cells Used for Osteoblast Differentiation and Proliferation: A Current Review of the Literature', *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 113-142.
  32. *Valverde P, Tu Q, Chen J*: BSP and RANKL induce osteoclastogenesis and bone resorption synergistically. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9): 1669-1679.
  33. *Xia B, Wang J, Guo L, Jiang Z*: Effect of bone sialoprotein on proliferation and osteodifferentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Biologicals* 2011; 39(4): 217-223.
  34. *Monfoulet L, Malaval L, Aubin JE, Rittling*



- SR, Gadeau AP, Fricain JC, et al.*: Bone sialoprotein, but not osteopontin, deficiency impairs the mineralization of regenerating bone during cortical defect healing. *Bone* 2010; 46(2): 447-452.
35. *Chen J, et al.*: Bone sialoprotein promotes tumor cell migration in both in vitro and in vivo models. *Connect Tissue Res* 2003; 44(Suppl 1): 279-284.
36. *Fedarko NS, et al.*: Factor H binding to bone sialoprotein and osteopontin enables tumor cell evasion of complement-mediated attack. *J Biol Chem* 2000; 275(22): 16666-16672.

Zaakceptowano do druku: 30.10.2017 r.

Adres autorów: 80-208 Gdańsk, ul. E. Orzeszkowej 18.

© Zarząd Główny PTS 2017.