

Surowiczy amyloid A – białko ostrej fazy związane z patogenezą twardziny układowej?

Serum amyloid A – an acute-phase protein involved in systemic sclerosis pathogenesis?

Anna Lis-Święty¹, Małgorzata Widuchowska², Dominika Wcisło-Dziadecka¹, Ligia Brzezińska-Wcisło¹, Eugeniusz J. Kucharz²

¹Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz

Przeł Dermatol 2012, 99, 632–636

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
twardzina układowa, amyloidoz, odpowiedź ostrej fazy.

KEY WORDS:
systemic sclerosis, amyloidosis, acute-phase response.

Surowiczy amyloid A (ang. *serum amyloid A* – SAA) jest białkiem prowadzącym do tworzenia depozytów amyloidu w tkankach. Wtórna amyloidoz rozwija się jako następstwo przewlekłej reakcji zapalnej w przebiegu stanów infekcyjnych i różnych chorób zapalnych obejmujących m.in. choroby tkanki łącznej, takie jak: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów czy zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Amyloidoz jest rzadkim powikłaniem twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis* – SSc), kolagenozy charakteryzującej się relatywnie małym nasileniem układowego procesu zapalnego. Surowiczy amyloid A jest także białkiem ostrej fazy, które odgrywa rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych, miażdżycy i nowotworów. W pracy zwrócono szczególną uwagę na potencjalny udział SAA w procesach patologicznych towarzyszących SSc.

ABSTRACT

Serum amyloid A (SAA) is a protein contributing to deposition of amyloid in tissues. Secondary amyloidosis develops as a result of a long-standing inflammatory reaction caused by infection or inflammatory disorders in a number of rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Amyloidosis is rarely a complication of systemic sclerosis (SSc), a disease with a relatively low systemic inflammatory compound. Serum amyloid A is also an acute phase protein, which plays a role in the pathogenesis of autoimmune diseases, atherosclerosis and tumours. In this article particular attention is paid to the potential role of SAA in pathological processes in SSc.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr hab. n. med. Anna Lis-Święty
Katedra i Klinika Dermatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20/24
40-027 Katowice
e-mail: annadlis@neostrada.pl

WPROWADZENIE

Surowiczy amyloid A (ang. *serum amyloid A* – SAA) jest białkiem prekursorowym amyloidu A, będącego głównym składnikiem depozytów włóknkowych w reaktywnej amyloidozie. Podobnie jak białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein* – CRP), SAA należy do białek ostrej fazy syntezowanych w wątrobie po stymulacji przez cytokiny prozapalne, takie jak: czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor* α – TNF- α), interleukina 1 β (ang. *interleukin* 1 β – IL1 β), interleukina 6 (ang. *interleukin* 6 – IL6) [1]. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach wskazują na szerokie możliwości wykorzystania SAA w diagnostyce różnych schorzeń. W badaniach tkankowych wykazano wzrost produkcji SAA w zmianach miażdżycowych w mózgowiu pacjentów z chorobą Alzheimera, w ogniskach zapalnych i nowotworowych [2–4]. Ponieważ stężenie SAA zwykle koreluje ze stopniem uszkodzenia tkanek, jego pomiar może być wykorzystywany do oceny aktywności choroby i odpowiedzi na terapię. Duże stężenie tego białka wydaje się doskonałym markerem ostrych i przewlekłych chorób zapalnych pochodzenia bakteryjnego czy związanych z innymi czynnikami infekcyjnymi. Ponadto towarzyszy procesom autoimmunologicznym, nowotworowym i występuje przy rozległym uszkodzeniu tkanek [5]. W stanach tych stężenie SAA wynosi 100–1000 mg/l i może być czulszym parametrem reakcji zapalnej w stosunku do powszechnie badanego stężenia CRP [5]. W schorzeniach autoimmunologicznych stężenie SAA okazało się użyteczne w ocenie aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów (ang. *rheumatoid arthritis* – RA), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *ankylosing spondylitis* – AS), zespołu antyfosfolipidowego, toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE), łuszczycy, plamicy Schoenleina-Henocha oraz późnych zmian wieńcowych rozwijających się w chorobie Kawasaki [6–9]. Jest też jednym z istotnych, oznaczanych u pacjentów onkologicznych, wskaźników przeżywalności oraz pomaga w określaniu ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [2, 4, 10].

Chociaż SAA zidentyfikowano ponad 30 lat temu, jego rola biologiczna wciąż jest mało poznana. Interesujące są doniesienia dotyczące znaczenia SAA w patogenezie chorób tkanki łącznej. W licznych badaniach wykazano, że SAA bierze udział w patogenezie RA, w którym jako mediator zapalny indukuje i podtrzymuje produkcję cytokin prozapalnych. Przyjmuje się także, że SAA jako odpowiedzialny za neoangiogenezę i proliferację synowocytów, może być też ważnym regulatorem degradacji macierzy, procesu charakterystycznego dla RA [11]. Wydaje się

więc, że SAA, który ma wiele właściwości immunomodulacyjnych, takich jak: zdolność indukcji chemotaksji, ekspresji cząsteczek adhezyjnych, wpływ na regulację aktywności metaloproteinaz i podobieństwo w działaniu do cytokin, może również wpływać na mechanizmy patogenetyczne w twardzinie układowej.

Dlatego też celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy i poglądów na temat udziału SAA w stanach patologicznych towarzyszących twardzinie układowej (ang. *systemic sclerosis* – SSc) oraz celowości prowadzenia dalszych badań nad rolą tego czynnika w jej patogenezie.

REAKTYWNA AMYLOIDOZA UKŁADOWA

Zwiększone stężenie SAA, stwierdzane w różnych przewlekłych chorobach zapalnych oraz nowotworowych, może predysponować do rozwoju amyloidozy, stanu związanego z odkładaniem się zewnątrzkomórkowych depozytów patologicznych włókien, powstałych w wyniku agregacji nieprawidłowo uformowanych białek [1]. Obecnie pojęcie wtórnej amyloidozy zastąpiono określeniem „reaktywna amyloidoz układowa”. Jest ona jedną z cięższych powikłań przewlekłych chorób reumatycznych, szczególnie RA, idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów, AS, oraz innych zespołów autoimmunologicznych [12]. Nierozpuszczalne włókna amyloidu ulegają agregacji w tkankach, głównie w nerkach, wątrobie i śledzionie, co powoduje uszkodzenie tych narządów. Włókna te tworzone są z fragmentów SAA pochodzących z jego proteolizy. W przestrzeni zewnątrzkomórkowej, po związaniu z proteoglikanami i białkami, takimi jak siarczan heparyny i surowiczy amyloid P (ang. *serum amyloid P* – SAP), stają się one odporne na degradację [1]. W procesie powstawania amyloidu i formowania amyloidogennych peptydów uczestniczą monocyty i metaloproteinazy [1]. Do manifestacji klinicznej amyloidozy dochodzi głównie przy uszkodzeniu nerek (u około 90% pacjentów), co objawia się zwykle białkomoczem, zespołem nefrotycznym, lub przy zajęciu przewodu pokarmowego (u około 20% chorych), objawiającym się biegunką i zespołem złego wchłaniania [13].

U chorych na SSc rzadko rozwija się amyloidoz. Na ten problem zwrócono uwagę tylko w kilku pracach. Ogiyama i wsp. [14] opisali 6 przypadków skórnej amyloidoz w przebiegu SSc. Autorzy obserwowali hiperpigmentację skóry w górnej części pleców u 6 z 66 pacjentów z SSc (9%) i potwierdzili u tych osób, za pomocą badań histochemicznych i w mikroskopie elektronowym, obecność depozytów amyloidu w skórze. Stężenia SAA w surowicy były prawidłowe lub średnio zwiększone. Obata

i wsp. [15] przedstawili przypadek nakładania SLE i SSc z towarzyszącymi złogami amyloidu AA w żołądku. Sugerują oni, że chociaż oba schorzenia rzadko wiążą się z amyloidozą, długotrwałe utrzymywanie się zwiększonych stężeń SAA może prowadzić do rozwoju tego powikłania. Chorych na SSc i AA amyloidozę (amyloidozę łańcuchów lekkich, wcześniej określana mianem pierwotnej amyloidozy) opisali Benharroch i wsp. [16] i Liubchenko i wsp. [17]. Horwitz i wsp. [18] donoszą o przypadku amyloidozy u pacjentki z SSc, jednak autorzy nie wykonali diagnostyki biochemicznej w celu zróźnicowania typu schorzenia.

Surowiczy amyloid A jest głównym białkiem przyczyniającym się do odkładania się złogów amyloidu w tkankach. Proces amyloidogenezy wiąże się z dużym stężeniem SAA. Jednak AA amyloidozę rozwija się tylko u niewielkiej części pacjentów z aktywnymi, przewlekłymi chorobami zapalnymi, co wskazuje na znaczącą rolę czynników modyfikujących chorobę, które modulują występowanie, proporcje depozytów oraz wynikające z nich uszkodzenie tkanek [1]. Ryzyko rozwoju amyloidozy zależy od czasu utrzymywania się dużych stężeń SAA, obecności polimorfizmów SAA, a także od rodzaju schorzenia [1]. Według ostatnich doniesień amyloidozę jest przyczyną zgonów 5–17% chorych na RA [12, 13]. Przyjmuje się, że progresja zmian i objawy kliniczne amyloidozy korelują z czasem trwania schorzenia podstawowego, jego ciężkością, wartością OB i zmniejszeniem stężenia hemoglobiny [12, 13]. Istotny jest także wpływ czynników genetycznych i środowiskowych [1, 12, 13].

Brandwein i wsp. [19] badali stężenie SAA u 62 chorych na SSc. U 48 pacjentów było ono prawidłowe lub nieznacznie zwiększone. Średnio lub znacznie zwiększone wartości wykazano u 15 chorych (10 z *diffuse* SSc, 5 z *limited* SSc) i były one podobne do stężeń obserwowanych w RA. U 5 chorych (wszyscy z *diffuse* SSc) stężenia SAA były podobnie duże jak stężenia tego białka w amyloidozie związanej z RA. Autorzy nie stwierdzili różnic pomiędzy stężeniem SAA u osób z *diffuse* i *limited* SSc. Chorzy, u których występowały duże stężenia SAA, charakteryzowali się większym nasileniem stwardnień skóry i obniżonym odsetkiem pięcioletniego czasu przeżycia. Autorzy uważają, że niewielki wzrost stężenia SAA prawdopodobnie wskazuje na mniejszą aktywność choroby. Gdy była ona wysoka, stężenia SAA osiągały wartości porównywalne z obserwowanymi w aktywnym RA i w amyloidozie związanej z tym schorzeniem.

Surowiczy amyloid A jest produkowany w wątrobie w odpowiedzi na infekcję, proces zapalny lub nowotworowy jako białko ostrej fazy. Do innych białek z tej grupy zalicza się m.in.: CRP, α_1 -antytrypsy-

nę, haptoglobiny, ceruloplazminę, fibrynogen, ferrytynę oraz składowe dopełniacza C3, C4 [21]. Ich produkcja jest stymulowana przez cytokiny prozapalne, m.in. IL-6, której stężenie zwiększa się u chorych na SSc i koreluje ze stężeniem wysoko czułego CRP (ang. *high-sensitivity C-reactive protein* - hs-CRP) [21]. W badaniu obejmującym 20 kobiet z aktywną postacią SSc i czasem trwania choroby poniżej 5 lat wykazano zwiększenie stężenia tylko kilku białek ostrej fazy (haptoglobiny, α_1 -kwaśnej glikoproteiny, C3 składowej dopełniacza i α_2 -makroglobuliny) [22]. Zdaniem autorów wyniki te mogą odzwierciedlać obniżenie odpowiedzi ostrej fazy u chorych na SSc. W tym schorzeniu nie stwierdzono również wzrostu stężenia białek ostrej fazy po stymulacji prostaglandynami [23]. Smith i wsp. [24] po dożylnym podaniu prostaglandyny E1 (PGE1) stwierdzili dwa typy odpowiedzi. U pacjentów z krótszym czasem trwania choroby i większym zajęciem skóry odnotowano większe stężenia białek ostrej fazy. Autorzy wnioskuje, że odpowiedź ostrej fazy u chorych na SSc jest obniżona, ale jej stopień może być różny.

Ciężki przebieg SSc może być powodem zgonów chorych, u których potencjalnie mogłaby się rozwinąć amyloidozę. Dlatego też rzadkie występowanie amyloidozy jest nie tylko rezultatem zaburzonej produkcji SAA, lecz może być związane z wysoką śmiertelnością wśród chorych z ciężką SSc, u których występują największe stężenia SAA. W rozwoju amyloidozy należy też rozważyć rolę innych niż stężenie SAA czynników.

ROLA SUROWICZEGO AMYLOIDU A W PATOGENEZIE MIAŻDŻYCY

Zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i w badaniach klinicznych wykazano związek między stężeniem SAA i miażdżycą [2]. Surowiczy amyloid A może wpływać na najważniejsze procesy, które leżą u podłoża ostrych zespołów wieńcowych, takich jak transport cholesterolu, zaburzenie funkcji śródbłonna, pobudzenie migracji i aktywacja leukocytów oraz sprzyjanie stanom zakrzepowym [25]. Surowiczy amyloid A zwiększa wiązanie HDL przez makrofagi i w ten sposób wspomaga dostarczenie tłuszczów do ognisk uszkodzenia i naprawy tkanek [25]. Może zmieniać znaczenie apolipoproteiny A-I (większej białkowej komponenty HDL) podczas reakcji ostrej fazy, stając się główną apolipoproteiną (apo SAA), która ilościowo przeważa nad apolipoproteiną A-I [26]. Surowiczy amyloid A stanowi 17–87% wszystkich apolipoprotein biorących udział w ostrej fazie zależnej od HDL i oddziałuje na wpływ komórkowego cholesterolu [26]. Zaburzenie aktywności enzymów związanych z HDL, takich jak LCAT (ang. *lecithin-cholesterol acyltransferase*) - enzy-

mu aktywowanego przez apolipoproteinę A-I, może wpływać na homeostazę cholesterolu poprzez zmianę stosunku HDL związanego z ostrą fazą i natywnego HDL [27]. Dowodów na udział SAA w aterogenezie dostarczają również modele genetyczne, w których występuje brak izoform białek ostrej fazy [28].

U chorych z układowymi chorobami zapalnymi, takimi jak SLE i RA, stwierdza się przedwczesny i przyspieszony rozwój miażdżycy [29]. Analiza i metaanaliza dotyczące chorych na SSc, przeprowadzone przez Au i wsp. [30], wykazały w sposób przekonujący, że częstość występowania miażdżycy jest w tej grupie większa w porównaniu z grupą kontrolną. Potencjalnymi mechanizmami odpowiedzialnymi za rozwój zmian sercowo-naczyniowych w SSc są przede wszystkim przewlekłe zapalenie i zaburzenie czynności śródbłonna naczyniowego. U chorych na SSc dochodzi do zwiększenia stężenia wielu mediatorów zapalnych, które mogą być związane z patogenezą miażdżycy, w tym TNF- α , IL-6, hs-CRP [31]. Istotne znaczenie prawdopodobnie może mieć także SAA.

SUROWICZY AMYLOID A JAKO MARKER DIAGNOSTYCZNY STANÓW INFEKCYJNYCH

W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na rolę czynników infekcyjnych w etiologii SSc i objawu Raynauda. Hipotezę taką potwierdza występowanie zmian twardzinopodobnych u zdrowych osób, prowokowane przez zakażenia bakteryjne i wirusowe [32]. Częstość występowania infekcji u pacjentów z SSc w porównaniu z grupą kontrolną nie przemawia za udziałem określonych patogenów. Jednak podwyższone miana przeciwciał przeciwko niektórym drobnoustrojom, przewaga pewnych szczepów bakterii i wirusów, zjawisko mimikry molekularnej indukującej procesy autoimmunologiczne sugerują, że czynniki infekcyjne mogą się przyczyniać do rozwoju i progresji SSc. Zależy to prawdopodobnie od pewnych cech osobniczych i specyficznego podłoża. Wydaje się to oczywiste, ponieważ odpowiedź organizmu na infekcję jest bardzo indywidualna, kontrolowana przez wiele genów, związana z wiekiem i drogami wnikania patogenu. Do potencjalnych czynników infekcyjnych rozważanych w patogenezie SSc należą: *Helicobacter pylori*, cytomegalowirus (CMV), *parvovirus B19* [33].

Obecnie najlepiej znane są zaburzenia immunologiczne towarzyszące zakażeniu CMV. Pierwotna infekcja CMV zapoczątkowuje odpowiedź prozapalną, która jest nadal podtrzymywana w okresie latencji. Odpowiedź ta charakteryzuje się zwiększeniem stężenia białek ostrej fazy, takich jak SAA, CRP oraz cytokin typu 1, np. IL-18, indukowanego przez interferon białka 10 (ang. *interferon-inducible protein-10* – IP-10)

i interferonu γ [34]. Stała aktywacja układu immunologicznego prawdopodobnie stymuluje mechanizmy powstawania przewlekłych chorób z autoagresji.

SUROWICZY AMYLOID A A NOWOTWORY

Surowiczny amyloid A jest syntetyzowany również przez tkanki inne niż wątroba, np. linie komórek rakowych i przerzuty raka. Duże stężenia SAA stwierdza się w różnych procesach nowotworowych, np. w raku żołądka, płuc, nerki, jelita grubego, prostaty, nosogardła, piersi [35, 36]. Korelują one z agresywnym przebiegiem nowotworu i wskazują na niekorzystną prognozę [25, 36].

Wiele danych sugeruje, że SAA może się przyczyniać do rozwoju guza nowotworowego, przyspieszać jego progresję i występowanie przerzutów. Pozwalają one na lepsze zrozumienie znaczenia czynników ostrej fazy jako prawdopodobnych łączników między przewlekłym zapaleniem a nowotworzeniem [10]. Jednym z potencjalnych mechanizmów, które leżą u podłoża rozwoju raka i wpływu na ten proces, jest aktywność SAA podobna w działaniu do cząsteczek adhezyjnych macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix* – ECM) [37]. Interakcje z ECM prowadzą do zmian w wiązaniu różnych typów komórek, inicjując w ten sposób serie przemian, które poprzedzają rozwój nowotworu. Kompleks SAA-ECM może także odgrywać rolę w reakcji zapalnej, np. zwiększając wydzielanie TNF- α przez limfocyty T zależnie od dawki [37]. Zmiany ECM uruchamiają międzykomórkowe drogi sygnałowe i w konsekwencji modyfikują adhezję komórek, migrację, aktywację i wydzielanie cząsteczek prozapalnych [37]. Dlatego też SAA prawdopodobnie jest czynnikiem, który stanowi wyjaśnienie połączenia przewlekłych procesów zapalnych i rozwoju nowotworów, a następnie ich progresji. Związek taki obserwuje się także w SSc, ponieważ znacząco wzrasta ryzyko rozwoju niektórych nowotworów, takich jak rak płuca czy piersi [38].

WNIOSKI

Niewiele jest badań dotyczących roli SAA w patogenezie SSc. Brakuje również danych o możliwości wykorzystania tego parametru w diagnostyce i ocenie aktywności procesu chorobowego. Ze względu na udział SAA w ważnych procesach patologicznych, które towarzyszą SSc, zasadne wydaje się planowanie dalszych badań nad znaczeniem tego białka w tym schorzeniu. Takie badania mogłyby się także przyczynić do tworzenia nowych strategii terapeutycznych, gdyby zmniejszenie stężenia SAA przynosiło korzystne efekty u chorych na SSc.

Piśmiennictwo

1. **van der Hilst J.C.:** Recent insights into the pathogenesis of type AA amyloidosis. *Sci World J* 2011, 7, 641-650.
2. **King V.L., Thompson J., Tannock L.R.:** Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2011, 22, 302-307.
3. **Borroni B., Premi E., Di Luca M., Padovani A.:** Combined biomarkers for early Alzheimer disease diagnosis. *Curr Med Chem* 2007, 14, 1171-1178.
4. **Wang C.S., Sun C.F.:** C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J* 2009, 32, 471-482.
5. **Kuśnierz-Cabala B., Galicka-Latała D., Naskalski J.W.:** Diagnostic value of serum amyloid A protein (SAA) determination. *Przegl Lek* 2007, 64, 115-117.
6. **Maksymowych W.P.:** Biomarkers in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010, 12, 318-324.
7. **Lakota K., Thallinger G.G., Cucnik S., Bozic B., Mrak-Poljsak K., Ambrozic A. i inni:** Could antibodies against serum amyloid A function as physiological regulators in humans? *Autoimmunity* 2011, 44, 149-158.
8. **Dogan S., Atakan N.:** Is serum amyloid A protein a better indicator of inflammation in severe psoriasis? *Br J Dermatol* 2010, 163, 895-896.
9. **He X., Zhao Y., Li Y., Kang S., Ding Y., Luan J. i inni:** Serum amyloid A levels associated with gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura. *Inflammation* 2012 w druku.
10. **Malle E., Sodin-Semrl S., Kovacevic A.:** Serum amyloid A: an acute-phase protein involved in tumour pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2009, 66, 9-26.
11. **Björkman L., Raynes J.G., Shah C., Karlsson A., Dahlgren C., Bylund J.:** The proinflammatory activity of recombinant serum amyloid A is not shared by the endogenous protein in the circulation. *Arthritis Rheum* 2010, 62, 1660-1665.
12. **Obici L., Raimondi S., Lavatelli F., Bellotti V., Merlini G.:** Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis Rheum* 2009, 61, 1435-1440.
13. **Nakamura T.:** Amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: pathophysiology and treatments. *Clin Exp Rheumatol* 2011, 29, 850-857.
14. **Ogizawa Y., Hayashi Y., Kou C., Matsumoto Y., Ohashi M.:** Cutaneous amyloidosis in patients with progressive systemic sclerosis. *Cutis* 1996, 57, 28-32.
15. **Obata T., Takahashi H., Noshio K., Ikeda Y., Tokuno T., Kawahito Y. i inni:** A case of systemic lupus erythematosus overlapping with progressive systemic sclerosis accompanied by deposition of AA amyloid in the stomach. *Ryumachi* 1998, 38, 810-817.
16. **Benharroch D., Sukenik S., Sacks M.:** Bronchioloalveolar carcinoma and generalized amyloidosis complicating progressive systemic sclerosis. *Hum Pathol* 1992, 23, 839-841.
17. **Liubchenko P.N., Dmitruk L.I., Prokopenko E.I., Urenkov S.B.:** A case of complication of system scleroderma with AL-amyloidosis. *Klin Med (Mosk)* 2007, 85, 68-70.
18. **Horwitz H.M., Dibeneditto J.D. Jr, Allegra S.R., Baumann H.M.:** Scleroderma, amyloidosis, and extensor tendon rupture. *Arthritis Rheum* 1982, 25, 1141-1143.
19. **Brandwein S.R., Medsger T.A. Jr, Skinner M., Sipe J.D., Rodnan G.P., Cohen A.S.:** Serum amyloid A protein concentration in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1984, 43, 586-589.
20. **Allin K.H., Nordestgaard B.G.:** Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011, 48, 155-170.
21. **Ohtsuka T.:** Serum interleukin-6 level is reflected in elevated high-sensitivity C-reactive protein level in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2010, 37, 801-806.
22. **Kucharz E.J., Grucka-Mamczar E., Mamczar A., Brzezińska-Wcisło L.:** Acute-phase proteins in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000, 19, 165-166.
23. **Whicher J.T., Martin M.F., Dieppe P.A.:** Absence of prostaglandin stimulated increase in acute phase proteins in systemic sclerosis. *Lancet* 1980, 2, 1187-1188.
24. **Smith E.A., Kahaleh M.B., LeRoy E.C.:** The acute phase response in scleroderma. Differing responses to intravenous PGE1. *Clin Exp Rheumatol* 1986, 4, 341-345.
25. **Hua S., Song C., Geczy C.L., Freedman S.B., Witting P.K.:** A role for acute-phase serum amyloid A and high-density lipoprotein in oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Redox Rep* 2009, 14, 187-196.
26. **Jahangiri A.:** High-density lipoprotein and the acute phase response. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010, 17, 156-160.
27. **Salazar A., Pintó X., Mañá J.:** Serum amyloid A and high-density lipoprotein cholesterol: serum markers of inflammation in sarcoidosis and other systemic disorders. *Eur J Clin Invest* 2001, 31, 1070-1077.
28. **de Beer M.C., Webb N.R., Wroblewski J.M., Noffsinger V.P., Rateri D.L., Ji A. i inni:** Impact of serum amyloid A on high density lipoprotein composition and levels. *J Lipid Res* 2010, 51, 3117-3125.
29. **Villa-Forte A., Mandell B.F.:** Cardiovascular disorders and rheumatic disease. *Rev Esp Cardiol* 2011, 64, 809-817.
30. **Au K., Singh M.K., Bodukam V., Bae S., Maranian P., Ogawa R. i inni:** Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 2078-2090.
31. **Ngian G.S., Sahhar J., Wicks I.P., Van Doornum S.:** Cardiovascular disease in systemic sclerosis: an emerging association? *Arthritis Res Ther* 2011, 26, 237.
32. **Hamamdžić D., Kasman L., LeRoy C.:** Role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14, 694-698.
33. **Radić M., Kaliterna D.M., Radić J.:** Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis – is there a link? *Joint Bone Spine* 2011, 78, 337-340.
34. **van de Berg P.J., Heutinck K.M., Raabe R., Minnee R.C., Young S.L., van Donselaar-van der Pant K.A. i inni:** Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature. *J Infect Dis* 2010, 202, 690-699.
35. **Cho W.C., Yip T.T., Cheng W.W., Au J.S.:** Serum amyloid A is elevated in the serum of lung cancer patients with poor prognosis. *Br J Cancer* 2010, 102, 1731-1735.
36. **Liu C.:** Serum amyloid A protein in clinical cancer diagnosis. *Pathol Oncol Res* 2012, 18, 117-121.
37. **Vlasova M.A., Moshkovskii S.A.:** Molecular interactions of acute phase serum amyloid A: possible involvement in carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)* 2006, 71, 1051-1059.
38. **Szekanecz E., Szamosi S., Horváth A., Németh A., Juhász B., Szántó J. i inni:** Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012 w druku.

Otrzymano: 14 V 2012 r.
Zaakceptowano: 27 VI 2012 r.