

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Zellbiologie des Chondrozyten im  
Hinblick auf die  
Arthroseentstehung: Rolle der  
knorpelspezifischen  
Wachstumsfaktoren Cartilage-Derived  
Morphogenetic Proteins**

Erlacher L, Graninger W, Luyten F

Smolen J, Ullrich R

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskelettale Erkrankungen*

1999; 6 (2), 6-10

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# ZELLBIOLOGIE DES CHONDROZYTEN IM HINBLICK AUF DIE ARTHROSEENTSTEHUNG: ROLLE DER KNORPELSPEZIFISCHEN WACHSTUMSFAKTOREN CARTILAGE-DERIVED MORPHOGENETIC PROTEINS

## Summary

Cartilage-derived morphogenetic proteins-1 and -2 (CDMP-1 and -2) are growth factors of the bone morphogenetic protein family, which play important roles in embryonic skeletal development. *In vivo*, recombinant CDMPs induced *de novo* cartilage and bone formation and *in vitro* studies using chondrocyte cultures showed that both CDMP-1 and -2 stimulated synthesis of proteoglycans.

Receptor binding data revealed that both CDMPs bind to the BMPR-IB/BMPR-II receptor complex. Furthermore, immunohistochemical analysis detected the presence of CDMP-1 and -2 in healthy and osteoarthritic human articular cartilage. Using an *in vitro* model for osteoarthritis, it was shown that both CDMPs markedly enhance proteoglycan synthesis, thereby contributing to the repair mechanism of cartilage restoration.

## KNORPELAUFBAU

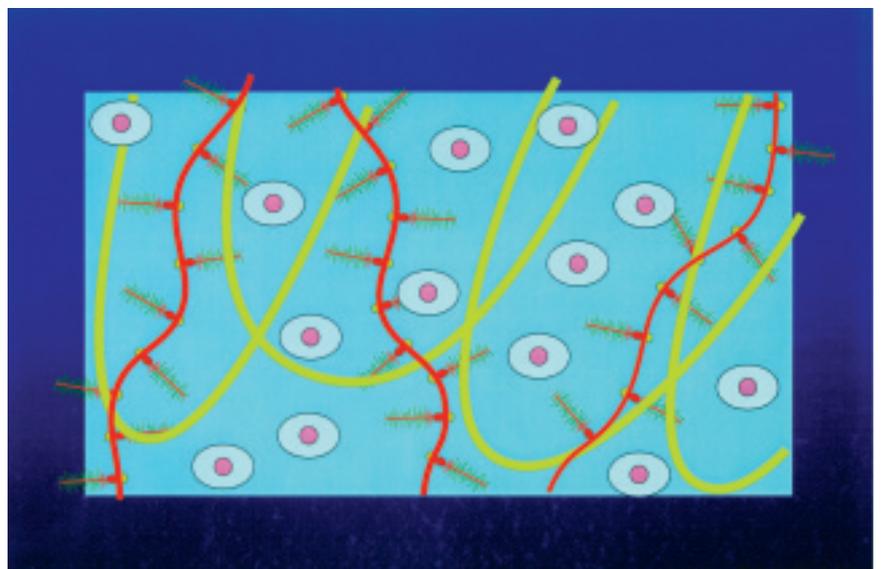
Hyaliner Knorpel überzieht die knöchernen Enden von Gelenken und ist aufgrund seiner biomechanischen Eigenschaften für eine „reibungslöse“ Gelenkbewegung von entscheidender Bedeutung. Das Knorpelgewebe ist durch das Vorliegen einer einzigen Zellart, den Chondrozyten, und das Fehlen von Blut- und Lymphgefäßen und Nervenfasern gekennzeichnet. Die Knorpelzellen produzieren Kollagenfasern und Proteoglykane (gemeinsam Matrix genannt) und sind sowohl für den Auf- als auch für den Abbau des Gelenkknorpels verantwortlich (Abbildung 1). Der permanente Umbau des

## ZUSAMMENFASSUNG

Cartilage-derived morphogenetic proteins-1 and -2 (CDMP-1 and -2) sind Wachstumsfaktoren der Bone morphogenetic protein-Gruppe, die bei der embryonalen Skelettentwicklung maßgeblich beteiligt ist. *In vivo* führten CDMP-1 und -2 zur Neubildung von Knorpel- und Knochengewebe und mittels *in vitro* Untersuchungen an Knorpelzellen wurde eine Stimulation der Proteoglykansynthese nachgewiesen. Rezeptorbindungsstudien zeigten eine spezifische Bindung an den BMPR-IB/BMPR-II Rezeptorkomplex. Weiters konnte anhand immunhistochemischer Untersuchungen die Expression von CDMP-1 und -2 in gesundem als auch osteoarthrotischem Gelenkknorpel erbracht werden. In einem *in vitro* Modell für Osteoarthritis führten beide CDMPs nachhaltig zu einer Steigerung der

Proteoglykansynthese und somit zu einer Förderung der Reparaturmechanismen des Knorpelgewebes.

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Knorpelaufbaus: Chondrozyten produzieren ihre Matrix bestehend aus Typ II Kollagenfibrillen (gelb) und hochmolekularen Proteoglykanaggregaten (rot) (© L. Erlacher).



Knorpelgewebes steht unter normalen Bedingungen in einem strengen Gleichgewicht zwischen Neusynthese und Abbau der Matrix [1]. Eine Reihe von Wachstumsfaktoren (z. B. Insulin-Like Growth Factors, Transforming Growth Factor- $\beta$  etc.) stimulieren die anabole Aktivität der Knorpelzellen, auch Chondrozyten ge-

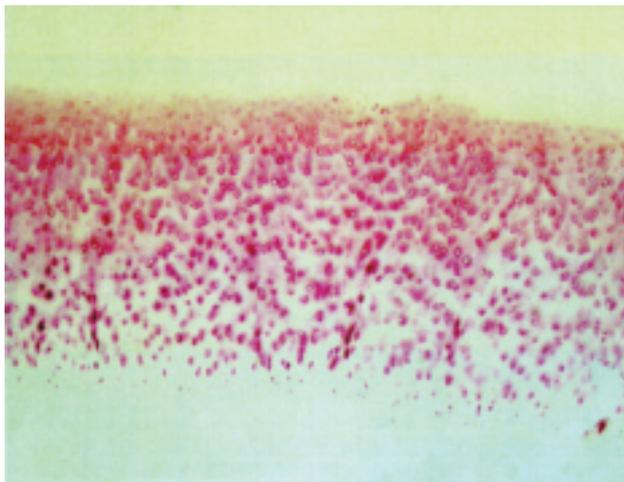
nannt, und führen so zu einer Neubildung von Knorpelmatrix [2]. Diese Knorpelmatrix besteht zum Großteil aus Kollagen Typ II und einer Reihe von Proteoglykanen (vorwiegend Aggrecan), die die Knorpelzellen umgeben und für die Widerstandsfähigkeit und Elastizität des Knorpelgewebes verantwortlich sind. Auf der anderen Sei-

te führen Zytokine (z. B. Interleukin-1, Tumor Necrosis Factor etc.) zu einer Aktivierung von Metalloproteinasen und dadurch zu einem Abbau der Knorpelmatrix [1].

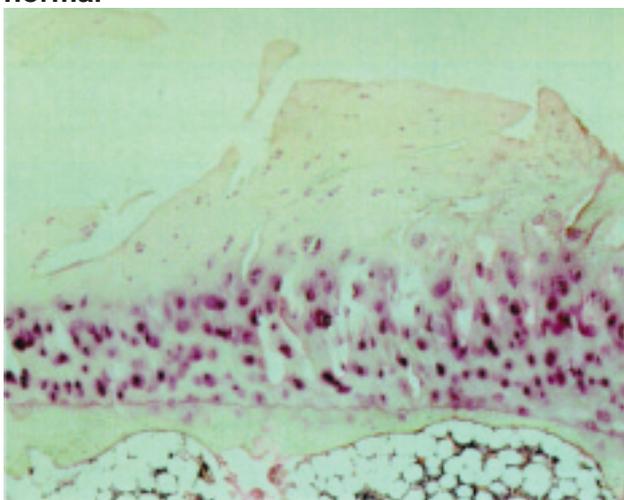
## OSTEOARTHROSE

Die Osteoarthritis (OA) ist die häufigste rheumatische Erkrankung und betrifft im höheren Lebensalter bis zu 80% der Bevölkerung. Es handelt sich dabei um eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die durch ein gemeinsames klinisch-pathologisches

Abbildung 2: Charakteristische morphologische Veränderungen bei Osteoarthritis: Es kommt zu einem fortschreitenden Verlust des hyalinen Gelenksknorpelüberzuges. A. Normaler adulter Gelenksknorpel. B. Osteoarthritis: Sichtbare „Aufrauung“ der oberflächlichen Schichten des Knorpelgewebes (© L. Erlacher).

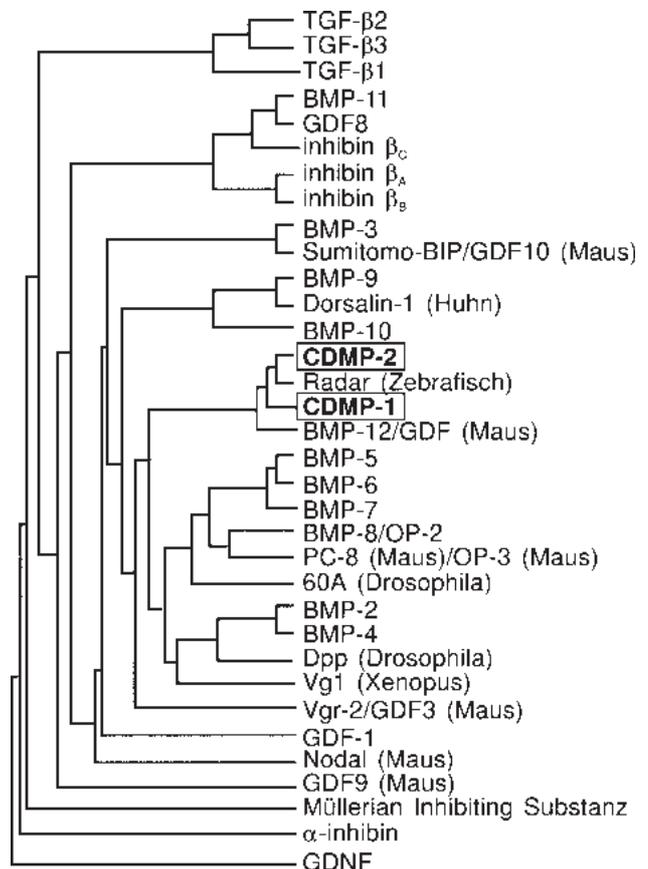


normal



osteoarthrotisch

Abbildung 3: CDMP-1 und CDMP-2 gehören der Gruppe der Wachstumsfaktoren der „Transforming growth factor  $\beta$ “ Familie an: Übersicht der derzeit bekannten Mitglieder (© L. Erlacher).



Erscheinungsbild gekennzeichnet ist (Abbildung 2). Ein zunehmender Abbau des hyalinen Gelenkknorpels bedingt eine schmerzhafte Einschränkung der Beweglichkeit bis hin zur völligen Immobilität. Der Verlust des Knorpelüberzuges kann in weiterer Folge Umbauvorgänge im darunterliegenden Knochen (Verdichtung, Zystenbildung) und im Einzelfall auch eine entzündliche Reaktion der Gelenksinnenhaut nach sich ziehen. In fortgeschrittenen Stadien kommt es letztendlich zur vollständigen Zerstörung des gesamten Gelenkes. Aufgrund des mangelhaften pathophysiologischen Verständnisses dieser Erkrankung beschränken sich die pharmakotherapeutischen Möglichkeiten auf die Gabe von Analgetika. Zusätzlich finden physikalische Therapie, intraartikuläre Verabreichung von Hyaluronsäurepräparaten und letztendlich der prothetische Gelenkersatz ihre Anwendung. In den letzten Jahren wurde zunehmend erkannt, daß das Knorpelgewebe (in den Frühstadien der Osteoarthritis, solange Gelenkknorpel noch vorhanden ist) ein ausgeprägtes Potential zur Selbstheilung aufweist und daß der Abbauprozess keineswegs irreversibel ist und unaufhaltsam fortschreiten muß [3].

### CARTILAGE-DERIVED MORPHOGENETIC PROTEINS-1 UND -2 (CDMPs)

*Knorpelspezifische Wachstumsfaktoren innerhalb der Gruppe der Bone morphogenetic proteins (BMPs)*

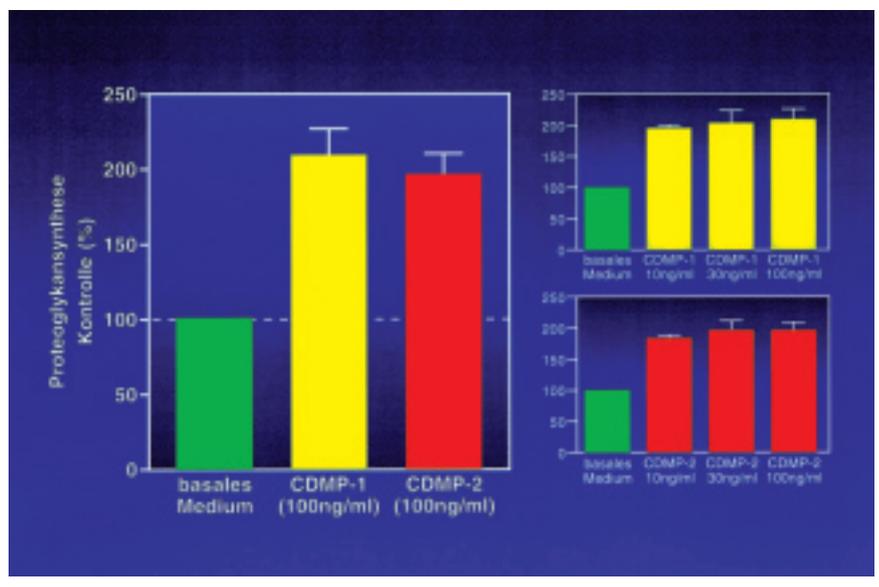
Cartilage-derived morphogenetic proteins (CDMPs) und Bone

morphogenetic proteins (BMPs) sind Wachstumsfaktoren der großen Gruppe der Transforming-growth factor  $\beta$  Familie (Abbildung 3) [4]. Ihren Namen leiten sie davon ab, daß CDMPs und BMPs die Fähigkeit besitzen, *in vivo* die Bildung von neuem Knorpel- und Knochengewebe zu induzieren. Werden diese Wachstumsfaktoren gemeinsam mit einer Kollagenmatrix subkutan oder intramuskulär implantiert, so kommt es zu einer Proliferation lokal vorhandener Stammzellen und in weiterer Folge zu einer Differenzierung dieser Vorläuferzellen in Richtung Knorpel- und Knochenzellen [5]. Nach 2–3 Wochen kann eine *de novo* Bildung von Knorpel- und Knochengewebe nachgewiesen werden. Rezente Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Wachstumsfaktoren jedoch nicht nur knorpel-/knochenspezifische

Aktivitäten aufweisen, sondern daß sie während der Embryogenese an einer Vielzahl unterschiedlicher Entwicklungsvorgänge, wie z. B. Gelenkspaltbildung, Entwicklung der Nieren, des Herzens, der Augen usw., mitbeteiligt sind und somit ganz generell als „morphogenes“ bezeichnet werden können [4].

CDMP-1 und CDMP-2 stellen insofern eine Untergruppe innerhalb der BMPs dar, als sie ein knorpelspezifisches Verteilungsmuster aufweisen. Northern-blot-Untersuchungen haben gezeigt, daß die CDMPs vor allem in hyalinem Gelenk- und Trachealknorpel, jedoch kaum in anderen Geweben exprimiert werden [4]. Immunhistochemische Färbungen und *in situ* Hybridisierungen bestätigten die hochspezifische Expression der CDMPs in den

Abbildung 4: CDMP-1 und CDMP-2 stimulieren die biosynthetische Aktivität der Knorpelzellen: Gemessen wurde der Einbau von radioaktiv-markiertem Schwefel in die neugebildeten Proteoglykane von Chondrozyten. Sämtliche Untersuchungen wurden unter serumfreien Bedingungen in einem speziellen Medium (basales Medium) durchgeführt (© L. Erlacher).



Knorpelanlagen der sich entwickelnden langen Röhrenknochen und in jenen Zellen, die in weiterer Folge die Gelenkspalten bilden [4]. Eine biologische Funktion der CDMPs im Rahmen der Chondrogenese und/oder der Gelenkentwicklung war somit naheliegend und wurde in weiterer Folge an Hand einer Reihe von *in vivo* und *in vitro* Experimenten untersucht [5,6]. Dazu wurden die CDMPs in Kooperation mit einem industriellen Partner (Creative Biomolecules, MA, USA) in rekombinanter Form in *E. coli*-Bakterien hergestellt.

CDMPs führen zu einer vorwiegenden Stimulierung der Chondrogenese basierend auf ihrer selektiven Bindung an den knorpelspezifischen Rezeptorkomplex BMPR-II/BMPR-IB

In einem *in vivo* Bioassay führte die gemeinsame subkutane Implantation von rekombinantem CDMP-1 als auch von CDMP-2 vermischt mit einer Kollagenmatrix nach 10 Tagen zur Neubildung von Knorpelgewebe, das in weiterer Folge durch Knochengewebe ersetzt wurde [5]. In Implantaten ohne Zugabe von Wachstumsfaktoren (Negativkontrolle) war kein Knorpel- und/oder Knochengewebe nachweisbar. In weiterer Folge wurde die biologische Aktivität der CDMPs an Hand von mehreren *in vitro* Modellen an humanen und bovinen Chondrozyten und Knorpel-/Knochenvorläuferzelllinien (ATDC5, MC-3T3-E1, ROB-C26) untersucht. Sämtliche *in vitro* Untersuchungen wurden mit einem speziellen serumfreien Medium (basales Medium) durchgeführt. Es wurde gezeigt, daß CDMP-1 und CDMP-2 eine Stimulation der

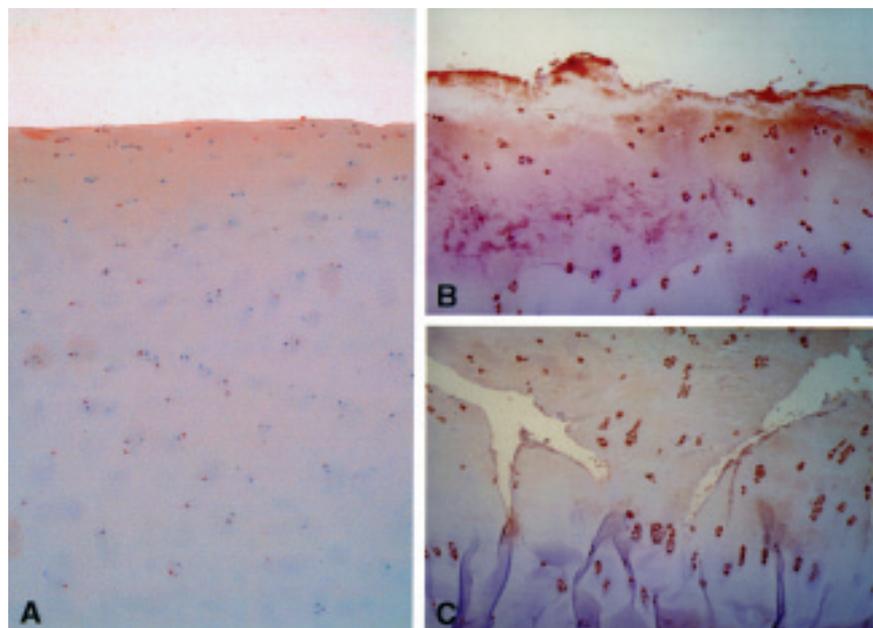
biosynthetischen Aktivität der Chondrozyten herbeiführen (Abbildung 4). In bezug auf eine Differenzierung in Richtung Knochenzellen war lediglich ein schwach osteogenes Potential festzustellen [5]. Zur weiteren Abklärung dieses überwiegend knorpelspezifischen Wirkungsmechanismus wurden in Zusammenarbeit mit einer schwedischen Arbeitsgruppe (Prof. Dr. ten Dijke, Uppsala) die Rezeptoren für CDMP-1 und -2 charakterisiert. Dabei zeigte sich, daß CDMPs selektiv an einen speziellen Rezeptorkomplex (BMPR-II/BMPR-IB) binden [5]. Diese Ergebnisse wurden unabhängig von einer Arbeitsgruppe in Boston bestätigt, die mittels dominant/negativ Mutationen nachweisen konnte,

daß dieser BMPR-II/BMPR-IB Rezeptorkomplex einen für die Chondrogenese entscheidenden Rezeptorkomplex darstellt [7].

CDMPs werden in normalem adultem und vor allem in osteoarthrotisch verändertem Gelenkknorpel exprimiert und führen in einem *in vitro* Modell von Osteoarthrose zum Wiederaufbau der Knorpelmatrix

Immunhistochemische Untersuchungen haben die Expression von CDMPs in gesundem und osteoarthrotisch verändertem Knorpelgewebe gezeigt (Abbildung 5). Interessanterweise war bei Patienten mit Osteoarthrose eine besonders starke Expression dieser Wachstumsfaktoren nach-

Abbildung 5: CDMPs werden in normalem, vor allem aber in osteoarthrotisch verändertem Gelenkknorpel exprimiert: Immunhistochemische Untersuchungen mit peptidspezifischen Antikörpern gegen CDMP-1 (hier dargestellt) zeigen die Expression von CDMP-1 in den oberflächlichen Schichten von gesundem (A) und auch in den oberflächlichen und tiefen Anteilen von osteoarthrotischem hyalinen Gelenkknorpel (B, C) (Vergrößerung x 100) (© L. Erlacher).



weisbar [8]. Aufgrund dieser Ergebnisse war eine Rolle der CDMPs im Rahmen von Umbau- bzw. Reparaturvorgängen bei der OA naheliegend und sollte an Hand eines *in vitro* Modells der Osteoarthritis untersucht werden. Bei diesem *in vitro* Modell wurde durch enzymatischen Verdau mit Trypsin ein Großteil der Knorpelmatrix entfernt und nachhaltig geschädigt. Ein Verlust von Proteoglykanen ist bei Frühformen von Osteoarthritis wohl bekannt und entspricht somit zum Teil den vorhin beschriebenen Veränderungen. In diesem OA-Modell führte die Zugabe von rekombinantem CDMP-1 oder CDMP-2 zu einer Steigerung der anabolen Aktivität der Knorpelzellen und zu einer Stimulierung des Wiederaufbaus der Knorpelmatrix [8]. Diese Ergebnisse zeigen, daß CDMPs in osteoarthrotischem Knorpelgewebe exprimiert werden und die Reparaturvorgänge nach einer Knorpelschädigung fördern.

---

## ZUSAMMENFASSUNG UND ZUKUNFT

---

Bisher veröffentlichte Ergebnisse zeigen, daß

- CDMPs für die embryonale Knorpel- und Gelenksentwicklung von maßgeblicher Bedeutung sind,
- CDMPs *in vivo* und *in vitro* ein vorwiegend chondrogenes Potential aufweisen und diese chondrogenen Eigenschaften durch selektive Bindung an einen „knorpelspezifischen“ Rezeptorkomplex mediiert werden,
- CDMPs in gesundem und vor allem in osteoarthrotisch verändertem adultem Knorpelgewebe exprimiert werden,
- CDMPs die Reparaturvorgänge bei der Osteoarthritis in einem *in vitro* Modellsystem unterstützen.

Ein möglicher therapeutischer Einsatz von Knorpelwachstumsfaktoren könnte in Zukunft eine wesentliche Neuerung bei der Behandlung der Arthrose darstellen.

### Literatur:

1. Adolphe M, Benya P. Different types of cultured chondrocytes – the *in vitro* approach to the study of biological regulation: In: Adolphe M (ed). *Biological Regulation of the Chondrocytes*. CRC Press, Boca Raton, 1992; 105–39.
2. Malesud CJ. The role of growth factors in cartilage metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 569–80.
3. Erlacher L, Maier R, Ullrich R, Kiener H, Aringer M, Menschik M, Graninger

- W. Differential expression of the protooncogene *bcl-2* in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *J Rheumatol* 1995; 22: 926–31.
4. Luyten FP. Cartilage-derived Morphogenetic Proteins: Key regulators in chondrocyte differentiation? *Acta Orthop Scand* 1995; 266 (Suppl): 51–4.
5. Erlacher L, Mc Cartney J, Piek E, ten Dijke P, Yanagishita M, Oppermann H, Luyten FP. Cartilage-derived Morphogenetic Proteins and Osteogenic Protein-1 differentially regulate Osteogenesis. *J Bone Mineral Res* 1998; 13: 383–92.
6. Thomas JT, Kilpatrick MW, Lin K, Erlacher L, Lembessis P, Costa T, Tsiouras P, Luyten FP. Disruption of human limb morphogenesis by a dominant negative mutation in CDMP1. *Nature Genetics* 1997; 17: 58–64.
7. Zou H, Wieser R, Massague J, Niswander L. Distinct roles of type I bone morphogenetic protein receptors in the formation and differentiation of cartilage. *Genes and Development* 1997; 11: 2191–203.
8. Erlacher L, Ng CK, Ullrich R, Krieger S, Luyten FP. Presence of Cartilage-derived morphogenetic proteins in articular cartilage and enhancement of matrix replacement *in vitro*. *Arthritis & Rheumatism* 1998; 41: 263–73.

### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof.

Dr. med. Ludwig Erlacher  
Klinik für Innere Medizin III,  
Abteilung für Rheumatologie  
A-1090 Wien,  
Währinger Gürtel 18–20

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)