

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Die zentrale Bedeutung des
"Osteoklasten-differenzierenden
Faktors" und seines Antagonisten
des "Osteoklasten-inhibierenden
Faktors" für das Verständnis der
Osteoklastogenese**

Gruber R

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

1999; 6 (1), 7-13

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



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. GZ02Z031108M, 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



DIE ZENTRALE BEDEUTUNG DES „OSTEOKLASTEN-DIFFERENZIERENDEN FAKTORS“ UND SEINES ANTAGONISTEN, DES „OSTEOKLASTEN-INHIBIERENDEN FAKTORS“ FÜR DAS VERSTÄNDNIS DER OSTEOKLASTOGENESE

Summary

Hemopoietic progenitor cells of the monocyte/macrophage lineage can differentiate into multinucleated, bone resorbing cells – the osteoclasts. The cell-to-cell interaction between the osteoclast progenitors and the “microenvironment” of stromal/osteoblasts is essential for osteoclast formation. It was proposed that a membrane bound “osteoclast differentiating factor” (ODF) on the stromal/osteoblastic cells is induced in response to hormones and local factors. This protein has recently been characterized and is named ODF and/or “Osteoprotegerin Ligand” (OPGL). ODF/OPGL is a member of the membrane-associated tumor necrosis factor (TNF)-ligand family and is identical with two other proteins called TRANCE or RANKL, which enhance dendritic cell function.

Organ specific expression was detected in trabecular bone, bone marrow but also in spleen, thymus and lung.

Another newly described protein, the “Osteoprotegerin” (OPG) which is also named “Osteoclastogenesis inhibitory factor” (OCIF), has the potency to inhibit the formation of osteoclasts by directly binding with high affinity to the stromal/osteoblastic ODF/OPGL. This novel secreted member of the TNF-receptor superfamily is ubiquitously expressed. A “loss of function” animal model shows the typical symptoms of “osteoporosis”, while an increased expression leads to “osteopetrosis”. Basically, OPG/OCIF blocks the effects of ODF/OPGL on osteoclast differentiation, suggesting that these factors are key extracellular regulators of osteoclast development.

und ist mit zwei weiteren, die Funktion der dendritischen Zellen verstärkenden Proteinen, genannt RANKL und TRANCE, identisch. Eine organspezifische Expression konnte im trabekulären Knochen, dem Knochenmark, aber auch in der Milz, dem Thymus und der Lunge beobachtet werden.

Ein weiteres, erst kürzlich beschriebenes Protein ist „Osteoprotegerin“ (OPG), welches auch als „Osteoklastogenese-inhibierender Faktor“ (OCIF) bezeichnet wird. OPG/OCIF kann die Osteoklastenneubildung durch die direkte, hoch affine Bindung an den ODF/OPGL der Stromal/Osteoblasten unterbinden. Dieses nicht-membrangebundene Mitglied der TNF-Rezeptor Superfamilie wird ubiquitär exprimiert. Eine spezifische Geninaktivierung zeigt im Tiermodell die typischen Merkmale der „Osteoporose“, während die erhöhte Expression zu „Osteopetrose“ führt.

ZUSAMMENFASSUNG

Osteoklasten sind mehrkernige, den Knochen abbauende Riesenzellen, die durch Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen der Monozyten/Makrophagenlinie entstehen können. Die Zell-Zell Interaktion zwischen den Osteoklastenvorläufern und der aus Stromalzellen bzw. Osteoblasten gebildeten „Mikroumgebung“ ist für die Entstehung der Osteokla-

sten essentiell. Es wurde daher angenommen, daß die Synthese eines membrangebundenen „Osteoklasten-differenzierenden Faktors“ (ODF) in den Stromal/Osteoblasten als Antwort auf Hormone und lokale Faktoren ausgelöst wird (s. Abb. 1). Dieses Protein wurde unlängst charakterisiert und als ODF und/oder „Osteoprotegerin Ligand“ (OPGL) bezeichnet. ODF/OPGL ist ein Mitglied der „Tumor-Nekrose-Faktor“ (TNF) Ligandenfamilie

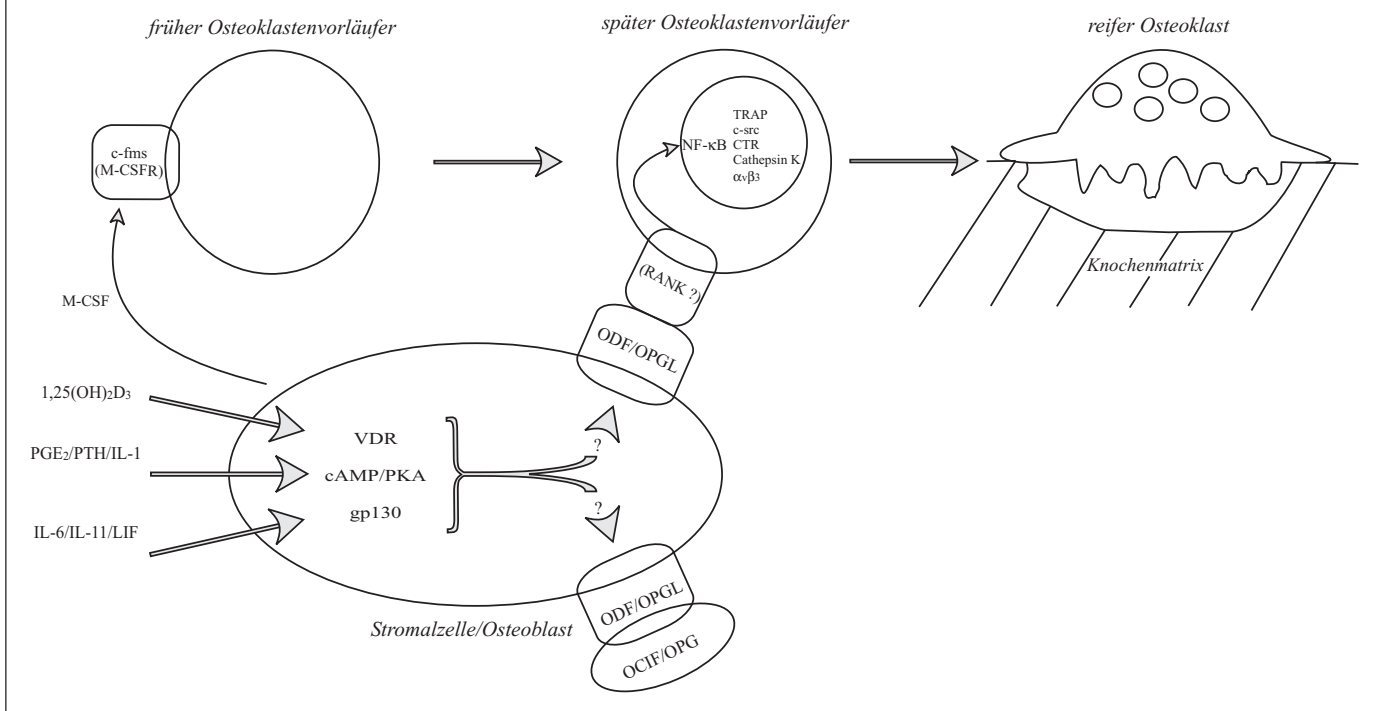
Grundsätzlich betrachtet, erfolgt durch OPG/OCIF eine Blockierung der osteoklastendifferenzierenden Effekte von ODF/OPGL. Es ist daher anzunehmen, daß diesen extrazellulären Faktoren eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung von Osteoklasten zukommt.

EINLEITUNG

Um sowohl seiner strukturellen als auch seiner funktionellen Rolle

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Stromal/Osteoblasten medierten Regulation der Osteoklastogenese.

Basierend auf der Aktivierung dreier unterschiedlicher Signalwege, stimuliert durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PGE_2/PTH , und IL-11, wird die Expression des „Osteoklasten-differenzierenden Faktors“ (ODF/OPGL) auf Stromal/Osteoblasten induziert. Osteoklastenvorläufer binden über einen vorläufig unbekannten Rezeptor (RANK ?) an den ODF/OPGL, wobei Differenzierungssignale, wie beispielsweise NF- κB , entstehen. Diese Signale aktivieren die Expression „osteoklastärer Gene“, die für Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP), Calcitonin Rezeptor (CTR), Integrin $\alpha_v\beta_3$ und Cathepsin K kodieren. Der „Osteoklastogenese-inhibierende Faktor“ (OPG/OCIF) blockiert den ODF/OPGL und verhindert dadurch die Ausbildung der reifen Osteoklasten. Der von den Stromal/Osteoblasten produzierte „Makrophage-Colony Stimulating Factor“ M-CSF ist für die Proliferation und die Differenzierung der frühen Osteoklastenvorläufer essentiell.



gerecht zu werden, kommt es im Knochen zu einem permanent stattfindenden Umbau. Dieser Prozeß wird auch als „bone remodeling“ bezeichnet. Dabei wird der Knochen von Osteoklasten resorbiert und in Folge durch Osteoblasten wieder aufgebaut. Es wird generell angenommen, daß die Osteoklasten matrixgebundene Faktoren aus dem Knochen freisetzen, die eine Knochenneubildung durch Osteoblasten stimulieren. Umgekehrt bilden die Osteoblasten lösliche und membrangebundene Faktoren, die Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten beeinflussen. Diese funktionelle Wechsel-

wirkung findet hauptsächlich im Knochenmark statt. Dort reifen in einer von stromal/osteoblastären Zellen gebildeten Umgebung die gemeinsamen Vorläufer von Monozyten/Makrophagen und Osteoklasten heran. Die Wirkung dieses „Mikromilieus“ aus stromal/osteoblastären Zellen auf den undifferenzierten Osteoklasten erfolgt einerseits durch Zell-Zell-Kontakt, andererseits durch die lokal erhöhte Konzentration von Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Die hormonelle Steuerung dieser komplexen Wechselwirkungen erhält die Knochenmasse nahezu konstant. Der mit dem Eintreten der Menopause

einhergehende niedrigere Östrogenspiegel begünstigt die Entstehung der am häufigsten vorkommenden Knochenerkrankung, der Osteoporose. Es kommt zu einer vermehrten Knochenumbaurate, wobei letztlich die Rate des Abbaus jene des Aufbaus übersteigt. Daraus resultiert ein Netto-Knochenverlust und ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche und Wirbelfrakturen. Der detaillierte Ablauf des Knochenumbaus und die Wirkungsweise der Hormone und Zytokine auf molekularer Ebene bleiben jedoch weitgehend unklar.

Um die Effekte von Östrogen und die der zahlreichen anderen Hor-

mone und Faktoren auf die Osteoklastenentwicklung einer näheren Untersuchung zugänglich zu machen, wurden mehrere „in vitro“ Modelle etabliert. Osteoklastäre Zellen entstehen beispielsweise durch die gemeinsame Kultivierung von hämatopoetischen Zellen aus Knochenmark oder Milz mit Stromalzellen/Osteoblasten unter dem Einfluß resorptionsstimulierender Substanzen. Die Faktoren, welche die Osteoklastogenese induzieren, können in Abhängigkeit von deren Signaltransduktionsweg in drei Gruppen unterteilt werden: 1.) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) bindet an den Vitamin D-Rezeptor (VDR), 2) PTH, PGE₂ und IL-1 aktivieren die cAMP/PKA Signalkaskade und 3.) IL-6, IL-11, LIF etc. haben die signaltransduzierende Komponente „gp130“ gemeinsam. Grundlage für das Verständnis der Osteoklastogenese ist außerdem, daß die genannten Hormone und Zytokine über Bindung an ihre spezifischen Rezeptoren die Synthese von löslichen und/oder membrangebundenen Faktoren in Stromalzellen/Osteoblasten induzieren, die in Folge sowohl die Proliferation als auch die Differenzierung der hämatopoetischen Vorläuferzellen zu reifen, funktionellen Osteoklasten ermöglichen [1].

Einer dieser Faktoren ist der „Macrophage-Colony Stimulating Factor“ (M-CSF). Da trotz des vorhandenen löslichen Faktors eine endgültige Osteoklastenentwicklung ohne Zell-Zell Kontakt der hämatopoetischen Vorläuferzellen mit Stromal/Osteoblasten nicht möglich zu sein scheint, wurde die Existenz eines „Osteoklasten-differenzierenden Faktors“

(ODF) angenommen [1]. Die Hypothese ging davon aus, daß dieses Protein durch die Wirkung der resorptionsfördernden Hormone und Faktoren auf der Oberfläche der Stromal/Osteoblasten exprimiert wird und durch die Interaktion mit den Osteoklastenvorläuferzellen diese zur vollständigen Differenzierung veranlaßt. Die langjährige „Suche“ nach jenem ODF konnte in diesem Jahr durch die Klonierung eines neuen Mitgliedes der membran-assoziierten TNF-Ligandenfamilie erfolgreich beendet werden. Das funktionelle Protein wird entweder als „Osteoklasten-differenzierender Faktor“ (ODF) [2] oder als „Osteoprotegerin Ligand“ (OPGL) [3] bezeichnet. Vorgegangen ist dieser Entdeckung die Identifizierung eines anderen Proteins, das im Gegensatz zu ODF/OPGL die Osteoklastogenese vollständig hemmen kann. Auch in diesem Fall sind zwei Namenszuordnungen gebräuchlich, nämlich „Osteoprotegerin“ (OPG) [4] und „Osteoklastogenese-inhibierender Faktor“ (OCIF) [5].

„OSTEOPROTEGERIN“ (OPG)/ „OSTEOCLASTOGENESIS INHIBITORY FAKTOR“ (OCIF)

Die Identifizierung von OPG/OCIF basiert auf einem Projekt, bei dem cDNA des fötalen Rattendarms sequenziert wurde. Das gefundene Protein von 401 Aminosäuren wies neben den typischen Merkmalen eines sekretorischen Faktors eine hydrophobe Signalsequenz und vier Glykosylierungsstellen auf. Sequenzhomologien bestehen zu TNFR-2 und CD40, die aber im Gegensatz zu OPG/OCIF

eine hydrophobe, transmembrane Sequenz aufweisen und daher nicht sezerniert werden. Die Proteinsequenz ist hoch konserviert und weist bei Ratte und Mensch eine etwa 85 %ige Homologie auf. Die gewebespezifische Expression von OPG/OCIF konnte in Leber, Lunge, Herz und Niere, sowie etwas schwächer in Pankreas, Thymus, Prostata, Milz, Ovar, Testis, Kolon, peripheren Blutlymphozyten, Lymphknoten, Schilddrüse und Knochenmark nachgewiesen werden. Fötale Expression zeigte sich in Hirn, Lunge, Leber und Niere. Eine „in situ“ Hybridisierung am 15 Tage alten Mausembryo ergab, daß die OPG/OCIF Expression hauptsächlich in den knorpeligen Vorstufen des sich entwickelnden Knochens sowie in den Hauptarterien, dem Gastro-Intestinaltrakt und der Haut stattfindet. Da es sich bei OPG/OCIF um ein sekretorisches Protein handelt, scheint der Syntheseort nicht unbedingt mit dem Funktionsort übereinstimmen zu müssen.

Systemische Verabreichung des „OCIF“ oder dessen erhöhte Expression in transgenen Mäusen bewirkte einen markanten Anstieg des trabekulären Anteiles der Röhrenknochen und der Wirbelkörper. Im Gegensatz zu osteopetrotischen Tiermodellen mit spezifischen Geninaktivierungen (c-fos, c-src, op/op) haben die Mäuse normale Größe, keine defekte Zahneruption und normale Knochenform. Histologisch findet man eine Verminderung der Anzahl trabekulärer Osteoklasten. Eine Änderung der Menge der Osteoklastenvorläuferzellen konnte nicht beobachtet werden. Es wird daher angenommen, daß

OPG/OCIF die Ausbildung reifer, resorbierender Osteoklasten zu einem relativ späten Zeitpunkt in deren Differenzierung hemmt.

Ein absolut gegenteiliges Bild zu den Tieren mit hohen OPG/OCIF Spiegeln stellen die OPG/OCIF-„knock out“ Mäuse dar [6]. Durch das gezielte „Ausschalten“ des Gens konnte gezeigt werden, daß OPG/OCIF für die embryonale Knochenentwicklung nicht essentiell ist, wohingegen der Fortbestand des trabekulären wie auch des kortikalen Knochens der Expression des funktionellen Proteins bedarf. In den genetisch veränderten Tieren kommt es bereits nach der ersten postnatalen Woche zum Verlust trabekulären Knochens, der mit zunehmendem Alter voranschreitet und nach etwa 1–2 Monaten zum nahezu vollständigen Verlust der trabekulären Strukturen in Röhrenknochen und Wirbelkörpern führt. Die Osteoklastenzahl in der Metaphyse der Tibia ist etwa dreifach erhöht. Die Anzahl der Osteoblasten und deren Aktivität zeigten sich ebenfalls erhöht, was auf einen allgemein gesteigerten Knochenumbau schließen läßt. Wie im Falle der OPG/OCIF überexprimierenden Mäuse zeigten auch die „knock-out“-Tiere bei den Osteoklastenvorläufern keinen Unterschied zu genetisch unveränderten Mäusen. Diese Erkenntnisse führten zu dem Schluß, daß die Osteoporose der OPG/OCIF-„knock-out“-Tiere auf einer fehlerhaften Regulation der Osteoklastenrekutierung und -aktivierung, nicht aber auf einer veränderten Anzahl an Vorläuferzellen beruht.

Ein weiterer Zugang zum funktionellen Verständnis des „Osteo-

klastogenese-inhibierenden Faktors“ OPG/OCIF basiert auf Studien der gemeinsamen Kultivierung von Milzzellen mit der die Osteoklastogenese unterstützenden präadipozytären Zelllinie ST2. Die durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ausgelöste Osteoklastenneubildung konnte durch Zugabe von OPG/OCIF dosisabhängig gehemmt werden. Weiters wurde beobachtet, daß die Bindungsfähigkeit für radioaktiv markiertes OPG/OCIF in den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ behandelten ST2 Zellen um ein Vielfaches anstieg. Diese Bindungsfähigkeit korreliert mit der Entstehung der osteoklastären Zellen. Es wurde daher angenommen, daß OPG/OCIF an ein für die Zell-Zell Kommunikation wichtiges, durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induzierbares, membranständiges Protein bindet und dessen Wirkung (auf die Osteoklastendifferenzierung) blockiert. Dieses membranständige Protein ist, wie sich später herausstellte, der zuvor bereits postulierte „Osteoklasten-differenzierende Faktor“ (ODF).

„OSTEOKLASTEN-DIFFERENZIERENDER FAKTOR“ (ODF) / „OSTEOPROTEGERIN LIGAND“ (OPGL)

Die Inkubation der mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ behandelten ST2 Zellen mit [^{125}I] markiertem OPG/OCIF ließ die Bindung an ein 40-kDa Protein erkennen, das durch molekularbiologische Verfahren als ODF/OPGL identifiziert werden konnte. Es besteht aus 316 Aminosäuren, deren hydrophobe Region auf die Membranständigkeit des Proteins schließen läßt. Datenbankvergleiche verdeutlichen die Zugehörigkeit zur TNF-Familie.

Die biologische Wirksamkeit des „neuen“ Proteins auf die Differenzierung der hämatopoetischen Vorläuferzellen zu reifen Osteoklasten wurde wie folgt untersucht: Die gemeinsame Kultivierung einer mit ODF/OPGL transfizierten Zelllinie (die normalerweise die Osteoklastogenese nicht unterstützt) mit den in der Milz vorhandenen Vorläuferzellen führte, in Anwesenheit von M-CSF, zur Ausbildung osteoklastärer Zellen. Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Kultivierung von Milzzellen mit einem rekombinanten, löslichen ODF/OPGL (mit M-CSF, ohne Stroma!). Auch humane mononukleäre Zellen des peripheren Blutes wurden erfolgreich durch ODF/OPGL und M-CSF zu osteoklastären Zellen differenziert [7].

Da die ODF/OPGL-Expression der Stromazellen/Osteoblasten für die Osteoklastogenese essentiell zu sein scheint, wurde an jenen Zellen der Einfluß der „resorptiv“ wirkenden Hormone und Faktoren untersucht. Wie bereits aus den Experimenten mit den ST2 Zellen zu vermuten war, steigerten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, IL-11, PGE_2 und PTH die Transkription des ODF/OPGL in primären Osteoblasten und verschiedenen mesenchymalen Zelllinien.

Aus den vorhandenen Daten läßt sich der Schluß ableiten, daß die Aktivierung der drei voneinander unabhängigen Signaltransduktionswege zur Ausbildung des ODF/OPGL auf der Oberfläche der Stromazellen/Osteoblasten führt und durch den Zell-Zell Kontakt mit den M-CSF-„geprimten“ Osteoklastenvorläuferzellen diese zur vollständigen Differenzierung anregt.

Weiters wurde der Frage nachgegangen, ob M-CSF in den durch ODF/OPGL induzierten Knochenmarkkulturen durch andere Faktoren ersetzt werden kann. Dabei stellte sich heraus, daß weder die Zytokine IL-3, IL-6 und IL-11 noch die hämatopoetischen Faktoren SCF, G-CSF, MDGF und GM-CSF die funktionellen Eigenschaften von M-CSF ersetzen konnten.

Die zentrale Bedeutung des stromalen/osteoblastären ODF/OPGL für die Osteoklastogenese scheint gesichert. Welche Auswirkungen hat aber dieses Protein auf die Expression der „osteoklastären Gene“? Die Osteoklastenentwicklung und Funktion steht bekanntlich im Zusammenhang mit verschiedenen Proteinen, die in Summe den Osteoklasten definieren. Dazu zählen Rezeptoren für Calcitonin (CTR), $\alpha_v\beta_3$ -Integrin und M-CSF (c-fms), lysosomale Enzyme wie die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP), Cathepsin K, Signalmoleküle wie c-src und Transkriptionsfaktoren wie PU.1. Mit Ausnahme von c-fms und PU.1 zeigten alle Gene eine erhöhte Expression durch ODF/OPGL in Osteoklastenkulturen. Da die Osteoklastenvorläuferzellen ohne M-CSF weder proliferieren noch überleben, kann die alleinige Wirkung von ODF/OPGL in diesem Versuchsansatz nicht bestimmt werden.

Ein *in vivo* Versuchsansatz unterstrich die Bedeutung von ODF/OPGL für die Osteoklastogenese: Die Verabreichung des rekombinanten Proteins führte bei der Maus zu Hyperkalzämie und zum Verlust von Knochenvolumen.

Sämtliche durch ODF/OPGL erzielten Effekte konnten durch

die simultane Verabreichung von OPG/OCIF normalisiert werden, eine Tatsache, die die zentrale Rolle des „inhibierenden Faktors“ OPG/OCIF als Modulator von Osteoklastenentwicklung unterstreicht. OPG/OCIF kann somit als löslicher Antagonist des ODF/OPGL verstanden werden, der die Bindungsfähigkeit des differenzierenden Faktors auf Stromalzellen/Osteoblasten mit den noch unbekannten Rezeptoren der Osteoklastenvorläuferzellen blockiert und somit deren Differenzierung zu reifen Osteoklasten verhindert.

Welche Organe bzw. Zelltypen exprimieren den ODF/OPGL? Untersucht wurden die fötalen knorpeligen Rippenanlagen der Maus, wobei die ODF/OPGL Expression dem primitiven Mesenchym und den hypertrophen Chondrozyten zugeordnet werden konnte. Der fötale Femur zeigte eine Hybridisierung in der Knochenmanschette und im primären Mark, also an den Stellen der Knochenneubildung und des Umbaus. In der heranwachsenden Maus ließen sich die ODF/OPGL-Signale hauptsächlich auf der proliferierenden Seite der Wachstumsfuge und im Periost auf der Höhe der Metaphyse feststellen. Die Signale wurden den hypertrophen Chondrozyten und den mesenchymalen Zellen des Periost zugeordnet. Bemerkenswert ist außerdem, daß ODF/OPGL auch in Milz, Thymus, Lunge und Lymphknoten exprimiert wird. Da diese Organe wichtige immunologische Funktionen ausüben, ergibt sich die Diskussion nach der etwaigen Multifunktionalität dieses Proteins. Unmittelbar vor der Publikation der Studien über die Regulation

der Osteoklastogenese durch ODF/OPGL wurden zwei sequenzhomologe Proteine kloniert und funktionell charakterisiert.

TRANCE/RANKL

Veröffentlicht wurden diese Proteine unter den Namen TRANCE [8, 9] und RANKL [10]. Untersuchungen zeigten, daß TRANCE bzw. RANKL (also ODF/OPGL) auf T-Zellen exprimiert werden. Die entsprechenden Rezeptoren (TRANC-R bzw. RANK) befinden sich u.a. auf reifen dendritischen Zellen. Diskutiert wird, daß TRANCE/RANKL/ODF/OPGL als Folge der Aktivierung von T-Zellen vermehrt gebildet wird und so spezifisch die Lebensdauer der reifen, antigenpräsentierenden dendritischen Zellen (DC) in den lymphatischen Organen verlängert. Der Rezeptor für ODF/OPGL ist zwar noch nicht bekannt, aus den Arbeiten mit DC läßt sich aber ableiten, daß dieser Rezeptor mit RANK identisch ist.

Die aus der Untersuchung des TRANCE/RANKL/ODF/OPGL gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen neue, umfassende Einblicke in die molekularen Zusammenhänge zwischen dem Knochenumbau und dem Immunsystem.

DANK

Der Autor dankt Univ. Prof. DDr. Meinrad Peterlik für die Diskussion und für die hilfreichen Vorschläge während der Vorbereitung des Manuskriptes.

Literatur:

1. Suda T, Udagawa N, Nakamura I, Miyaura C, Takahashi N. Modulation of osteoclast differentiation by local factors. *Bone* 1995; 17 (Suppl 2): 87S–91S.
2. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (7): 3597–602.
3. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93 (2): 165–76.
4. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139 (3): 1329–37.
5. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89 (2): 309–19.
6. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12 (9): 1260–8.
7. Matsuzaki K, Udagawa N, Takahashi N, Yamaguchi K, Yasuda H, Shima N, Morinaga T, Toyama Y, Yabe Y, Higashio K, Suda T. Osteoclast differentiation factor (ODF) induces osteoclast like cell formation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246 (1): 199–204.
8. Wong BR, Rho JR, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS, Frankel WN, Lee SY, Choi YW. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997; 272 (40): 25190–4.
9. Wong BR, Josien R, Lee SY, Sauter B, Li HL, Steinman RM, Choi Y. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997; 186 (12): 2075–80.
10. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T cell growth and dendritic cell function. *Nature* 1997; 390 (6656): 175–9.

Korrespondenzadresse:

Dipl. Ing. Dr. Reinhard Gruber
Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie
Universität Wien
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
E-mail:
reinhard.gruber@akh-wien.ac.at

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](#)