

Budowa i immunologia tkanki chrzęstnej

Structure and immunology of the cartilagenous tissue

Jacek Malejczyk

Pracownia Biologii Molekularnej Komórki
Zakładu Histologii i Embriologii Centrum Biostruktury
Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Chrzęstka szklista jest zbudowana z komórek chrzęstnych, chondrocytów oraz wytwarzanej przez nie macierzy pozakomórkowej. Głównymi komponentami macierzy chrzęstnej są swoiste proteoglikany i kolagen typu II. Najważniejszymi proteoglikanami chrzęstkowymi są agrekany tworzące wielocząsteczkowe agregaty z kwasem hialuronowym. Zbudowane są one z rdzenia białkowego i bocznych łańcuchów glikozaminoglinanowych: siarczanu chondroityny i siarczanu keratanu. Poza kolagenem typu II chrzęstka zawiera również mniejszą ilość innych kolagenów między innymi kolagen typu IX, XI i XIV. Proteoglikany i kolageny chrzęstkowe decydują o fizykochemicznych i mechanicznych właściwościach chrząstki. W macierzy występują też niewielkie ilości innych białek niekolagenowych takich jak chondronektyna, tenascyna i białka GLA oraz różne rodzaje proteaz i ich inhibitory. Produkcja i degradacja składników macierzy jest regulowana przez cytokiny, zarówno produkowane przez chondrocyty jak i pochodzenia zewnętrznego. Należą do nich wykazujące efekt anaboliczny insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) i transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) oraz interleukina 1 (IL-1) i czynnik martwicy nowotworów α (TNF α), które stymulują degradację macierzy. Zaburzenie równowagi pomiędzy anabolicznym a katabolicznym wpływem cytokin może być przyczyną osteoartrozy i innych chorób degeneracyjnych chrząstki. Swoiste składniki macierzy chrzęstnej takie jak kolagen typu II i agrekany wykazują właściwości autoantygenowe. Potencjalne autoantygeny występują również na chondrocytach. Ponadto chondrocyty mogą być niszczone przez naturalne komórki cytotoksyczne (komórki NK). Jednocześnie mają one zdolność do prezentacji antygenów limfocytom T, co może mieć znaczenie w przebiegu chorób autoimmunologicznych chrząstki oraz może wpływać na losy allogenicznych przeszczepów chondrocytów. [Acta Clinica 2001 1:15-22]

Słowa kluczowe: chrzęstka, chondrocyty, kolagen, proteoglikany, cytokiny, autoantygeny chrząstkowe.

Summary

Hyaline cartilage consists of extracellular matrix produced by cartilage cells, chondrocytes. The main components of cartilage matrix are cartilage-specific proteoglycans and collagen type II. The main cartilage proteoglycans are aggrecans forming aggregates with hyaluronic acid. They are composed of core protein with covalently linked chondroitin sulphate and keratan sulphate glycosaminoglycan chains. In addition to collagen type II cartilage matrix also contains specific collagen type IX, XI, and XIV and some other minor collagen types. Proteoglycans and collagens are responsible for physical and physicochemical properties of the matrix. Cartilage matrix also contains some noncollagenous proteins such as chondronectin, tenascin, GLA proteins as well as various proteases and their inhibitors. Production and degradation of cartilage matrix is regulated by cytokines both originating from chondrocytes and other cells types. These cytokines include insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and transforming growth factor β (TGF β) that stimulate cartilage matrix production and interleukin 1 (IL-1) and tumor necrosis factor α (TNF α) that exert catabolic effects. Disturbed balance between catabolic and anabolic cytokine effects appears to underlay osteoarthritis and other degenerative cartilage disorders. Collagen type II and aggrecans display autoantigenic properties. Putative tissue-specific autoantigens are also expressed by chondrocytes. Furthermore, chondrocytes are recognized and destroyed by natural killer cells. Chondrocytes also display a capability to present antigens to T lymphocytes that may be of importance in course of cartilage autoimmune disorders and may affect allogeneic chondrocyte transplants.

[Acta Clinica 2001 1:15-22]

Key words: cartilage, chondrocytes, collagen, proteoglycans, cytokines, cartilage autoantigens

Tkanka chrzęstna tworzona jest przez swoiście zróżnicowane komórki chrzęstne, chondrocyty, odpowiedzialne za syntezę substancji pozakomórkowej zwanej macierzą chrzęstną. Skład i budowa macierzy chrzęstnej decydują o właściwościach biologicznych i mechanicznych tkanki chrzęstnej. Pod względem budowy wyróżnia się chrząstkę szklistą, włóknistą i sprężystą. Dominującą tkanką chrzęstną w organizmie człowieka jest chrząstka szklista tworząca między innymi chrząstki nasad kości długich będące modelem kostnienia śródchrzęstnego oraz chrząstki powierzchni stawowych.

Budowa i właściwości macierzy chrząstki szklistej

Głównymi składnikami macierzy chrzęstnej są agregaty proteoglikanów i włókna kolagenowe oraz w występujące w niewielkiej ilości inne rodzaje białek. W połączeniu ze sobą tworzą one uporządkowaną, trójwymiarową, gęstą sieć warunkującą integralność chrząstki oraz decydującą o jej właściwościach mechanicznych i immunologicznych.

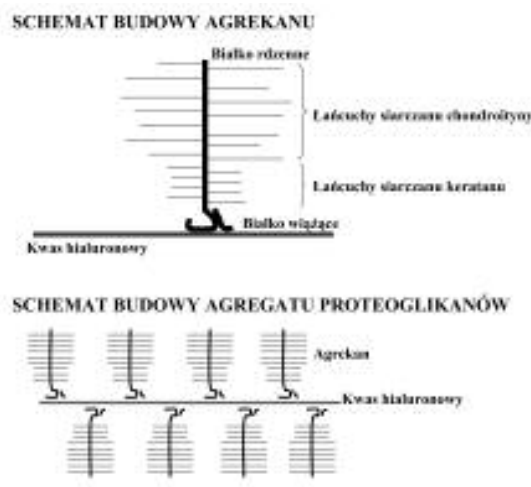
Proteoglikany chrząstkowe

W przeciwieństwie do innych tkanek łącznych chrząstka zawiera substancję pozakomórkową niezwykle bogatą w proteoglikany, które w zależności od rodzaju chrząstki stanowią nawet do 40% jej suchej masy (1).

Proteoglikany chrzęstne zbudowane są z rdzenia białkowego i przyłączonych do niego usiarczanowanych glikozaminoglikanów. Głównymi, specyficznymi dla tkanki chrzęstnej glikozaminoglikanami są chondroityno-4-siarczan (siarczan chondroityny A), chondroityno-6-siarczan (siarczan chondroityny C) oraz siarczan keratanu. Siarczany chondroityny są polimerami jed-

nostki dwusacharydowej zbudowanej z kwasu D-glukuronowego i N-acetylogalaktozamino-4 (6)-siarczanu, natomiast siarczan keratanu jest polimerem disacharydu zbudowanego z D-galaktozo-6-siarczanu i N-acetylogalaktozamino-6-siarczanu (2).

Najważniejszym proteoglikanem chrząstki jest agrekan zawierający zwykle ponad 100 łańcuchów siarczanu chondroityny oraz 20 – 50 łańcuchów siarczanu keratanu (3). Agrekan zawdzięcza swą nazwę zdolności do agregacji z kwasem hialuronowym (polimer disacharydu zbudowanego z kwasu D-glukuronowego i N-acetylo-D-glikozaminy). Jest to możliwe dzięki obecności w białku rdzennym domeny globularnej zdolnej do niekowalencyjnego wiązania



Ryc. 1. Schemat budowy agrekanu i tworzonego przez niego agregatu proteoglikanów.

kwasu hialuronowego. Schemat budowy agregatu proteoglikanów przedstawia ryc. 1. Do jednej cząsteczki kwasu hialuronowego może się przyłączyć około 200 cząsteczek agrekanu tworząc agregat o masie cząsteczkowej około 500 000 kDa (4).

Poza agrekanami w chrząstce występują również niewielkie ilości małych proteoglikanów nie posiadających zdolności do

agregacji z kwasem hialuronowym. Należą do nich biglikany, dekoryna, fibromodulina i proteoglikan-100 (4 – 6).

Obecność proteoglikanów zawierających usiarczanowane glikozaminoglikany dzięki wiązaniu przez nie cząsteczek wody warunkuje odporność chrząstki na odkształcenia w wyniku działania dużych sił fizycznych. Obecność grup siarczanowych warunkuje również charakterystyczną dla tej tkanki barwność błękitem alcianu.

Kolageny chrząstki szklistej

Białka kolagenowe stanowią do 70% suchej masy chrząstki. Tworzą one włókna, w których dominującym i jednocześnie specyficznym typem kolagenu jest kolagen typu II zbudowany tropokolagenu o trzech identycznych łańcuchach α_1 (II) (4, 7, 8). Drugim, specyficznym dla chrząstki kolagenem włóknistym jest kolagen typu XI zbudowany z tropokolagenu α_1 (XI) α_2 (XI) α_3 (XI) (8). Włókna utworzone przez te kolageny związane są ze specyficznymi dla chrząstki kolagenami z rodzaju FACIT (*fibril-associated collagen with interrupted triple helices*): kolagenem typu IX (8) oraz występującymi w chrząstce stawowej kolagenami typu XII i XIV (9).

Poza wymienionymi wyżej, w chrząstce występuje również kolagen typu VI oraz specyficzny dla strefy hipertroficzej chrząstki nasadowej kolagen typu X (8). W chrząstce występują również, chociaż w niewielkich ilościach, kolageny typowe dla innych tkanek łącznych: kolagen typu I, III i V (8).

Dystrybucja, grubość i typ włókien kolagenowych zależy od obszaru i rodzaju chrząstki. Włókna kolagenowe typu II są z reguły rozmieszczone równomiernie w macierzy. Włókna kolagenu typu I i III są najczęściej zlokalizowane pod warstwą ochrzęstnej i ich ilość zmniejsza się wraz z dojrzewaniem chrząstki.

Inne białka macierzy

Poza wymienionymi wyżej proteoglikanami i kolagenami w macierzy chrzęstnej występuje wiele innych białek strukturalnych i funkcjonalnych. Do tych pierwszych należą C- i N-końcowe propeptydy kolagenu typu II (10, 11), chondronektyna (12), fibronektyna (13), tenascyna-C (14), białka z rodziny GLA (15) i szereg innych o, jak dotąd, słabo poznanej funkcji. Jako przykład białek funkcjonalnych można natomiast podać enzymy odpowiedzialne za degradację składników macierzy i ich inhibitory oraz niektóre cytokiny.

W chrząstce wykrywa się różne metaloproteiny, a zwłaszcza MMP-1 (kolagenaza I) odpowiedzialną za degradację kolagenu typu I, II i III, MMP-2 i MMP-9 (żelatinaza A i B) degradujące kolagen typu IV i V oraz MMP-3 (stromelizyna) odpowiedzialną za degradację proteoglikanów i kolagenów (16, 17). Ponadto występują proteazy serynowe (aktywator plazminogenu) (18) i proteazy cysteinowe (katepsyna B i L) (19). Chrzęstkowymi inhibitorami proteaz są tkankowe inhibitory metaloproteaz (TIMP-1 i TIMP-2) (16), inhibitory proteaz serynowych (PAI-1 i PAI-2) (20), inhibitory proteaz cysteinowych (21) oraz białko TSG-6 (22).

W macierzy wykrywa się również niektóre cytokiny produkowane przez chondrocyty. Istotne znaczenie ma zwłaszcza TGF β (transformujący czynnik wzrostu β), który jest niezwykle ważnym czynnikiem stymulującym różnicowanie tkanki chrzęstnej. W macierzy TGF β pozostaje związany z proteoglikanami biglikanem i dekoryną. Proteoglikany te, wiążąc TGF β , hamują jego aktywność. Jednocześnie pełnią jednak funkcje magazynatorów, uwalniając tę cytokinę w przypadkach miejscowego uszkodzenia macierzy chrzęstnej, co ułatwia jej odtwarzanie (23).

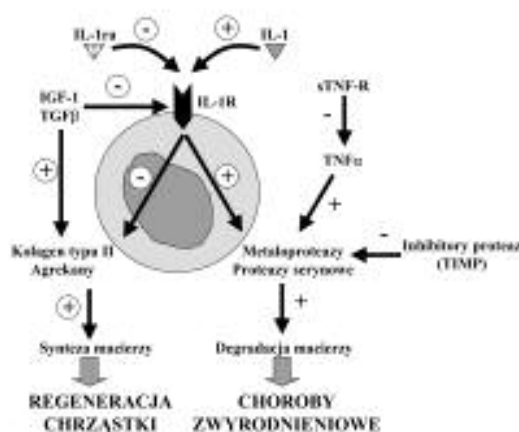
Budowa i funkcje chondrocytów

Chondrocyty są komórkami pochodzenia mezenchymatycznego lub neuroektodermalnego (chrząstki twarzoczaszki) o typowym kulistym lub heksagonalnym kształcie w centralnych częściach chrząstki i spłaszczonym w obszarach brzeżnych zwłaszcza na powierzchni stawowej. Fenotyp chondrocytarny przejawia się zdolnością do produkcji kolagenu typu II i agrekanów. Jest to specyficzna cecha chondrocytów pozwalająca na ich identyfikację, na przykład w hodowlach tkankowych.

Mechanizm różnicowania chondrocytów jest bardzo złożony i jak dotąd słabo poznany. Wiadomo, że jest on związany z ekspresją i lokalnym działaniem szeregu morfogenów i cytokin takich jak *Indian hedgehog* (Ihh) (24), TGF β i niektóre białka z rodziny białek morfogenetycznych kości (BMP), insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF) i zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF) (25,26). Wpływ na rozwój chrząstki mają również niektóre hormony i witaminy (27).

Jak już wspomniano, główną funkcją chondrocytów jest synteza specyficznych składników macierzy chrzęstnej: kolagenu typu II, IX i XI oraz agrekanów. Chondrocyty mają również zdolność do produkcji specyficznych proteaz i degradacji macierzy. Zarówno synteza jak i degradacja składników macierzy przez chondrocyty jest regulowana przez lokalnie produkowane cytokiny. Wymienione wyżej IGF i TGF β stymulują chondrocyty do produkcji specyficznych kolagenów chrząstkowych i agrekanów i zapobiegają ich degradacji (25, 28). Z drugiej strony stymulowane chondrocyty mogą również produkować cytokiny prozapalne takie jak interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów (TNF α), IL-6 i wiele innych (29–31). IL-1 i TNF α hamują produkcję specyficznych kolagenów chrząstkowych i agreka-

nów jednocześnie stymulując chondrocyty do produkcji kolagenu I i III (32–34). Ponadto, cytokiny te stymulują chondrocyty do produkcji i wydzielania enzymów proteolitycznych powodując degradację macierzy (32, 35, 36). Kataboliczny wpływ IL-1 może być hamowany przez antagonistę receptora IL-1 (IL-1ra) oraz IGF-1 i TGF β , które hamują ekspresję receptorów dla tej cytokiny. Funkcje TNF α mogą być z kolei hamowane przez jego rozpuszczalne receptory (sTNF-R). Rola IL-6 w regulacji funkcji chondrocytów jest niejasna ponieważ niezależnie od stymulacji reakcji katabolicznych może również wywierać na chrząstkę efekt protekcyjny (36, 37). Zdolność do ograniczonej degradacji macierzy przez chondrocyty jest zjawiskiem fizjologicznym. Zachowanie właściwej równowagi pomiędzy procesami syntezy i degradacji macierzy chrzęstnej ma istotne znaczenie dla prawidłowej funkcji chrząstki i jej zachowanie może być przyczyną chorób zwyrodnieniowych, a nawet całkowitego zniszczenia tej tkanki. Schemat anabolicznego i katabolicznego działania cytokin na chrząstkę przedstawia ryc. 2.



Ryc. 2. Schemat przedstawiający rolę cytokin i ich wzajemne zależności w regulacji syntezy i degradacji macierzy chrzęstnej przez chondrocyty. Objasnienia skrótów w tekście: (+) efekt stymulacyjny, (-) efekt hamujący.

Immunologiczne właściwości chrząstki

Ze względu na brak unaczynienia i protekcyjną rolę macierzy chrząstka jako całość jest tkanką mało immunogenną. Jej poszczególne elementy wykazują jednak właściwości antygenowe i mogą być celem odpowiedzi immunologicznej na przykład w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych lub po przeszczepieniu.

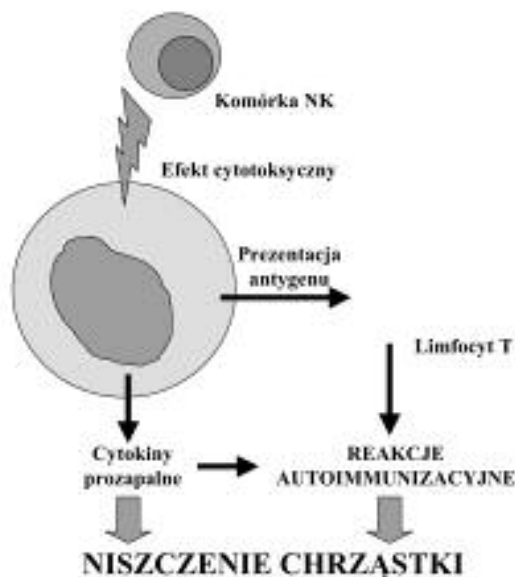
Wykazano, że zarówno kolagen typu II jak i białko rdzenia agrekanu zawierają determinanty autoantygenowe i, w układach eksperymentalnych, mogą indukować reakcje zapalne w stawach (38, 39). Właściwości autoantygenowe przypisuje się również chondrocytom (40, 41), a potencjalnym autoantygenem może być białko CH65 (42). Ponadto chondrocyty są rozpoznawane i niszczone przez naturalne komórki cytotoksyczne (30, 43).

Niezależnie od potencjalnych właściwości autoantygenowych chondrocyty wykazują ekspresję antygenów głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) zarówno klasy I (43) jak i II (43 – 46) oraz

mają zdolność do prezentacji antygenów limfocytom T (43, 47). Sugeruje to, że chondrocyty mogą być nie tylko celem dla odpowiedzi immunologicznej ale mogą również aktywnie uczestniczyć w indukcji reakcji immunologicznych i w ten sposób przyczyniać się do niszczenia chrząstki w przebiegu autoimmunologicznych i zwyrodnieniowych chorób tkanki chrząstnej. Relacje pomiędzy chondrocytami a komórkami układu immunologicznego przedstawia ryc. 3.

Aspekty kliniczne

Poznanie budowy chrząstki oraz fizjologii chondrocytów pozwala na zrozumienie funkcji tej tkanki oraz patomechanizmów odpowiedzialnych za jej niszczenie w przebiegu chorób zwyrodnieniowych i autoimmunologicznych. Wiedza ta stwarza również nowe możliwości leczenia oparte na działaniu czynników naturalnych lub środków farmakologicznych modyfikujących funkcje chondrocytów lub miejscowym odtwarzaniu prawidłowej chrząstki za pomocą przeszczepów izolowanych chondrocytów. Izolowane chondrocyty są zdolne po przeszczepieniu do odtwarzania chrząstki o właściwościach zbliżonych do tej, z której pochodzą (48) również w przypadku uzupełniania ubytków w powierzchni stawowej (49). Zdolność ta umożliwia coraz szersze zastosowanie przeszczepów chondrocytów w klinice (50, 51). Podstawowe problemy jakie stwarza ta nowa technika leczenia ubytków mechanicznych i zmian zwyrodnieniowych chrząstki stawowej to potencjalne reakcje immunologiczne w przypadku przeszczepów allogenicznych (48, 49) lub pozyskanie odpowiedniej ilości materiału autogenicznego. Ten ostatni problem zostanie prawdopodobnie wkrótce rozwiązany dzięki wprowadzeniu nowych metod hodowli i namnażania chondrocytów *in vitro* lub ich uzyski-



Ryc. 3. Schemat interakcji pomiędzy chondrocytem a komórkami układu immunologicznego, które mogą prowadzić do indukcji i wzmagania reakcji autoimmunizacyjnych i niszczenia chrząstki.

waniu dzięki możliwości izolowania i zastosowania komórek macierzystych (52).

Piśmiennictwo

1. Serafini-Fracassini A, Smith JW (1974): The Structure and Biochemistry of Cartilage. Churchill-Livingstone, London-Edinburgh.
2. Handley CJ, Lowther DA, McQuillan DJ (1985): Mini-review: The structure and synthesis of proteoglycans of articular cartilage. *Cell Biol. Int. Rep.*: 9,753 – 782.
3. Hascall VC (1988): Proteoglycans: the chondroitin sulfate/keratan sulfate proteoglycan of cartilage. *ISI Atlas of Science: Biochemistry*: 189 – 198.
4. Kuettner KE, Aydelotte MB, Thonar EJMA (1991): Articular cartilage matrix and structure: a minireview. *J. Rheumatol. (Suppl 27)*: 18,46 – 48.
5. Rosenberg LC (1992): Structure and function of dermatan sulfate proteoglycans in articular cartilage. W „Articular Cartilage and Osteoarthritis”, (Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, wyd.), Raven Press, New York: 45 – 62.
6. Bosse A, Schwarz K, Vollmer E, Kresse H (1993): Divergent and co-localization of the two small proteoglycans decorin and proteoglycan-100 in human skeletal tissues and tumors. *J. Histochem. Cytochem.*: 41,13 – 19.
7. Horton WA (1993): Morphology of connective tissue: cartilage. W „Connective Tissue and Its Heritable Disorders” Wiley-Liss, Inc.: 73 – 84.
8. Petit B, Freyria AM, van der Rest M, Herbage D (1992): Cartilage collagens. W „Biological Regulation of the Chondrocytes”, (Adolphe M, wyd.), Boca Raton, FL, CRC Press, Inc.: 33 – 84.
9. Watt SL, Lunstrum GP, McDonough AM, Keene DR, Burgeson RE, Morris NP (1992): Characterization of collagen types XII and XIV from fetal bovine cartilage. *J. Biol. Chem.*: 267,20093 – 20099.
10. Hinek A, Reiner A, Poole AR (1987): The calcification of cartilage matrix in chondrocyte culture: studies of the C-propeptide of type II collagen (chondrocalcin). *J. Cell Biol.*: 104,1435 – 1441.
11. Kuhn K (1987): The classical collagens: types I, II and III. W „Structure and Functions of Collagen Types”, (Mayne R, Burgeson RE wyd.), Academic Press, New York: 1- 24.
12. Varner HH, Furthmayr H, Nilsson B, Fietzek PP, Osborne JC Jr, De Luca S, Martin GR, Hewitt AT (1985): Chondronectin: physical and chemical properties. *Arch. Biochem. Biophys.*: 243, 579 – 585.
13. Enomoto M, Leboy PS, Menko AS, Boettiger D (1993): $\beta 1$ integrins mediate chondrocyte interaction with type I collagen, type II collagen, and fibronectin. *Exp. Cell Res.*: 205,276 – 285.
14. Pacifici M (1995): Tenascin-C and the development of articular cartilage. *Matrix Biol.*: 14,689 – 698.
15. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G (1997): Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*: 386, 78 – 81.
16. Lefebvre V, Peeters-Joris C, Vaes G (1991): Production of gelatin-degrading matrix metalloproteinases ('type IV collagenases') and inhibitors by articular chondrocytes during their dedifferentiation by serial subcultures and under stimulation by interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Biochim. Biophys. Acta*: 1094, 8 – 18.
17. Ito A, Nose T, Takahashi S, Mori Y (1995): Cyclooxygenase inhibitors augment the production of pro-matrix metalloproteinase 9 (progelatinase B) in rabbit articular chondrocytes. *FEBS Lett.*: 360,75 – 79.
18. Verschure PJ, Van Noorden CJF (1990): The effects of interleukin-1 on articular cartilage destruction as observed in arthritic diseases, and its therapeutic control. *Clin. Exp. Rheum.*: 8, 303 – 313.
19. Huet G, Flipo RM, Colin C, Janin A, Hemon B, Collyn-d'Hooghe M, Lafyatis R, Duquesnoy B, Degand P (1993): Stimulation of the secretion of latent cysteine proteinase activity by tumor necrosis factor α and interleukin-1. *Arthritis Rheum.*: 36,772 – 780.
20. Martel-Pelletier J, Zafarullah M, Kodama S, Pelletier JP (1991): In vitro effects of interleukin-1 on the synthesis of metalloproteinases, TIMP, plasminogen activators and inhibitors in human articular cartilage. *J. Rheumatol. (Suppl. 27)*: 18,80 – 84.
21. Testa V, Capasso G, Maffuli N, Sgambato A, Ames PRJ (1994): Proteinases and antiproteinases in cartilage homeostasis. *Clin. Orthop. Rel. Res.*: 306,79 – 84.
22. Wisniewski HG, Hua JC, Poppers DM, Naime D, Vilcek J, Cronstein BN (1996): TNF/IL-1-inducible protein TSG-6 potentiates plasmin inhibition by inter-alpha-inhibitor and exerts a strong anti-inflammatory effect in vitro. *J. Immunol.*: 156,1609 – 1615.
23. Kresse H, Hausser H, Schönherr E (1993): Small proteoglycans. *Experientia*, Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland: 49,403 – 416.

24. Iwamoto M, Enomoto-Iwamoto M, Kurisu K (1999): Actions of hedgehog proteins on skeletal cells. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 10:477 – 486.
25. Frenkel SR, Saadeh PB, Mehrara BJ, Chin GS, Steinbrech DS., Brent B, Gittes GK, Longarer MT (2000): Transforming growth factor beta superfamily members: role in cartilage modeling. *Plastic Reconstr. Surg.* 105:980 – 990.
26. Hill DJ, Logan A (1992): Peptide growth factors and their interactions during chondrogenesis. *Prog. Growth Factor Res.* 4:45 – 68.
27. Williams GR, Robson H, Shalet SM (1998): Thyroid hormone actions on cartilage and bone: interactions with other hormones at the epiphyseal plate and effects on linear growth. *J. Endocrinol.* 157:391 – 403.
28. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D, Pelletier JP (1998): IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis. *Inflammation Res.* 47:90 – 100.
29. Olliviere F, Gubler U, Towle CA, Laurencin C, Treadwell BV (1986): Expression of IL-1 genes in human and bovine chondrocytes: a mechanism for autocrine control of cartilage matrix degradation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*: 141,904 – 911.
30. Malejczyk J, Malejczyk M, Urbanski A, Luger TA (1992): Production of natural killer cell activity-augmenting factor (interleukin-6) by human epiphyseal chondrocytes. *Arthritis Rheum.*: 35,706 – 713.
31. Guerne P-A, Carson DA, Lotz M (1990): IL-6 production by human articular chondrocytes. *J. Immunol.*: 144,499 – 505.
32. Lefebvre V, Peeters-Joris C, Vaes G (1990): Modulation by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha of production of collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases and collagen types in differentiated and dedifferentiated articular chondrocytes. *Biochim. Biophys. Acta*: 1052,366 – 378.
33. Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, Kimura T, Krane SM (1988): Interleukin 1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes. *J. Clin. Invest.*: 82,2026 – 2037.
34. Harvey AK, Stack ST, Chandrasekhar S (1993): Differential modulation of degradative and repair responses of interleukin-1-treated chondrocytes by platelet-derived growth factor. *Biochem. J.*: 292,129 – 136.
35. Isomaki P, Punnonen J (1997): Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Med.* 29:499 – 507.
36. Van de Loo FA, Joosten LA, van Lent PL, Arntz OJ, van den Berg WB (1995): Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen-and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*: 38, 164 – 172.
37. Lotz M, Guerne PA (1991): Interleukin-6 induces the synthesis of tissue inhibitor of metalloproteinases-1/erythroid potentiating activity (TIMP/EPA). *J. Biol. Chem.*: 266,2017 – 2020.
38. Trentham DE, McCune WJ, Susman P, David JR (1980): Autoimmunity to collagen in adjuvant arthritis of rats. *J. Clin. Invest.* 66:1109 – 1117.
39. Guerassimov A, Zhang Y, Cartman A, Rosenberg LC, Esdaile J, Fitzcharles MA, Poole AR (1999): Immune responses to cartilage link protein and the G1 domain of proteoglycan aggrecan in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 42:527 – 533.
40. Langer F, Gross AE, Greaves MF (1972): The auto-immunogenicity of articular cartilage. *Clin. Exp. Immunol.*: 12,31 – 37.
41. Gertzbein SD, Tait JH, Devlin SR, Argue S (1977): The antigenicity of chondrocytes. *Immunol.*: 33,141 – 145.
42. Bang H, Mollenhauer J, Schulmeister A, Nager C, van Eden W, Wand-Württenberger A, Kaufmann SHE, Brune K (1994): Isolation and characterization of a cartilage-specific membrane antigen (CH65): comparison with cytokeratins and heat-shock proteins. *Immunol.*: 81,322 – 329.
43. Lance EM, Kimura LH, Manibog CN (1993): The expression of major histocompatibility antigens on human articular chondrocytes. *Clin. Orthop. Rel. Res.*: 291,266 – 282.
44. Tiku ML, Liu S, Weaver CW, Teodorescu M, Skosey JL (1985): Class II histocompatibility antigen-mediated immunologic function of normal articular chondrocytes. *J. Immunol.*: 135,2923 – 2928.
45. Malejczyk J, Romaniuk A (1989): Reactivity of normal rat epiphyseal chondrocytes with monoclonal antibodies recognizing different leukocyte markers. *Clin. Exp. Immunol.*: 75,477 – 480.
46. Bujia J, Wilmes E, Krombach F, Hammer C, Kastenbauer E (1990): The effect of gamma-interferon on HLA class II antigen expression on isolated human nasal chondrocytes. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*: 247,287 – 290.
47. Bujia J, Alsalameh S, Sittinger M, Hammer C, Wilmes E, Burmester G (1994): Antigen presenting cell function of class II positive human nasal chondrocytes. *Acta Otolaryngol. (Stockh)*: 114, 75 – 79.22.
48. Moskalewski S (1996): Chondrocytes. W: Yearbook of Cell and Tissue Transplantation 1996/1997, Lanza RP, Chick WL (red.), Kluwer Academic Publishers, s. 41 – 51.

49. Hyc A, Malejczyk J, Osiecka A, Moskalewski S (1997): Immunological response against allogeneic chondrocytes transplanted into joint surface defects in rats. *Cell Transplant.* 6:119 – 124.

50. Brittberg M (1999): Autologous chondrocyte transplantation. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 367 (suppl.): S147-S155.

51. Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare PE (1997): Chondrocyte transplantation and experimental treatment options for articular cartilage defects. *Am. J. Orthop.* 26:396 – 406.

52. Reddi AH (2000): Morphogenesis and tissue engineering of bone and cartilage: inductive signals, stem cells, and biomimetic biomaterials. *Tissue Engineering* 6:351 – 359.

Adres do korespondencji / Address for correspondence: Prof. dr hab. Jacek Malejczyk. Pracownia Biologii Molekularnej Komórki. Zakład Histologii i Embriologii Centrum Biostruktury Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa. E-mail: jmalej@ib.amwaw.edu.pl