



Ludwig Boltzmann Cluster

Department for Rehabilitation

Bibiane Steinecker-Frohnwieser



Métabolisme calcique des chondrocytes sous conditions inflammatoires et thérapie par résonance magnétique nucléaire (MBST)

L'influence positive de la résonance magnétique nucléaire MBST sur le métabolisme calcique des chondrocytes sous conditions inflammatoires

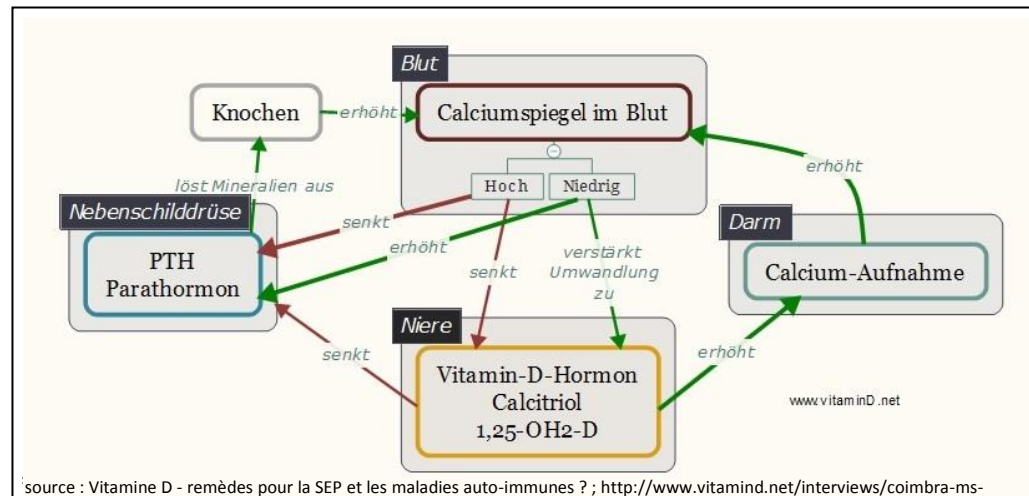
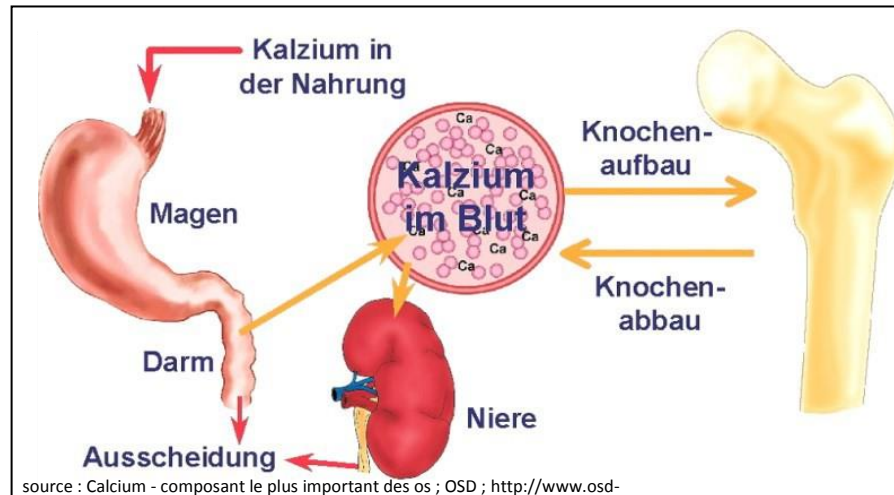


Calcium

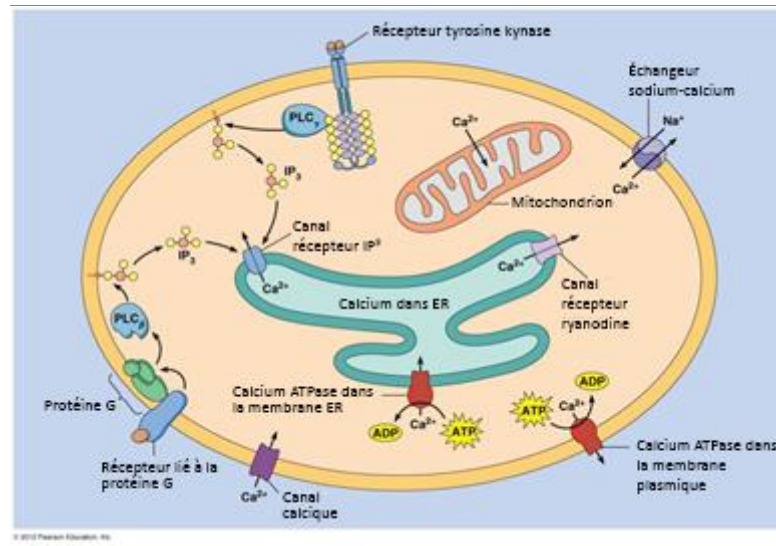
- Le calcium active d'importantes protéines métaboliques
- Le calcium est important pour la libération hormonale
- Le calcium est important pour la fonction musculaire
- Le calcium est important pour la conductivité des nerfs
- Le calcium est important pour la régulation de la tension artérielle
- Le calcium est un neurotransmetteur intracellulaire important

Sang ↔ Cellule

SANG



CELLULE



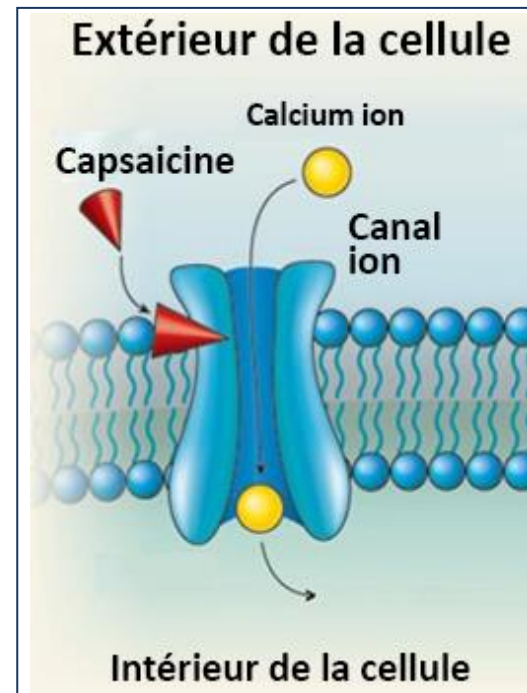
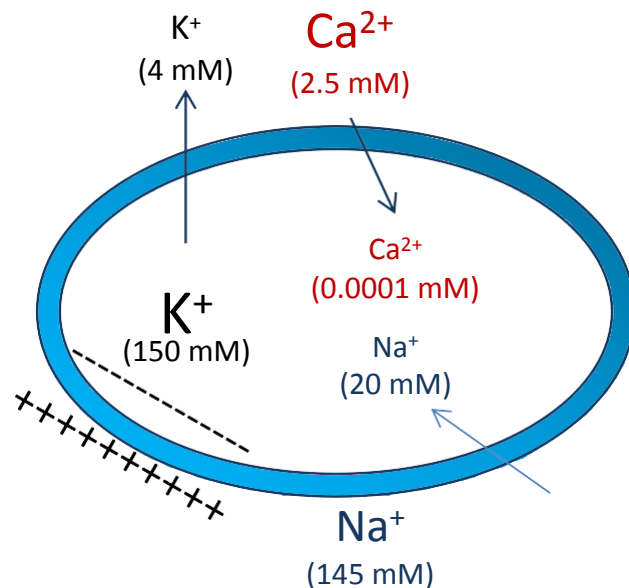
source : <http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-14/CB14.html>; Pearson education, 2012

« Ca^{2+} transmission du signal transmis »

Augmentation/modifications de la concentration intracellulaire Ca^{2+}

Pourquoi des modifications de la concentration de calcium intracellulaire sont-elles possibles ???

⇒ Gradients pour le calcium entre intracellulaire et extracellulaire

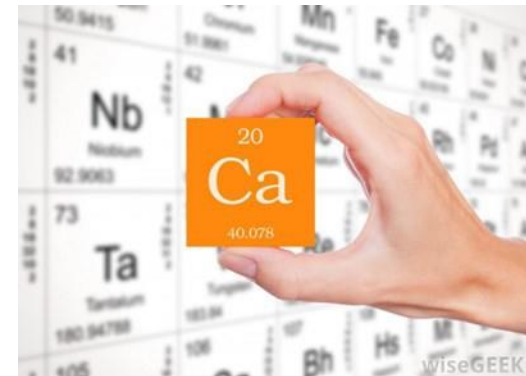


source : https://www.richters.com/show.cgi?page=MagazineRack/Articles/why_on_earth_do_we_eat_chiles.html

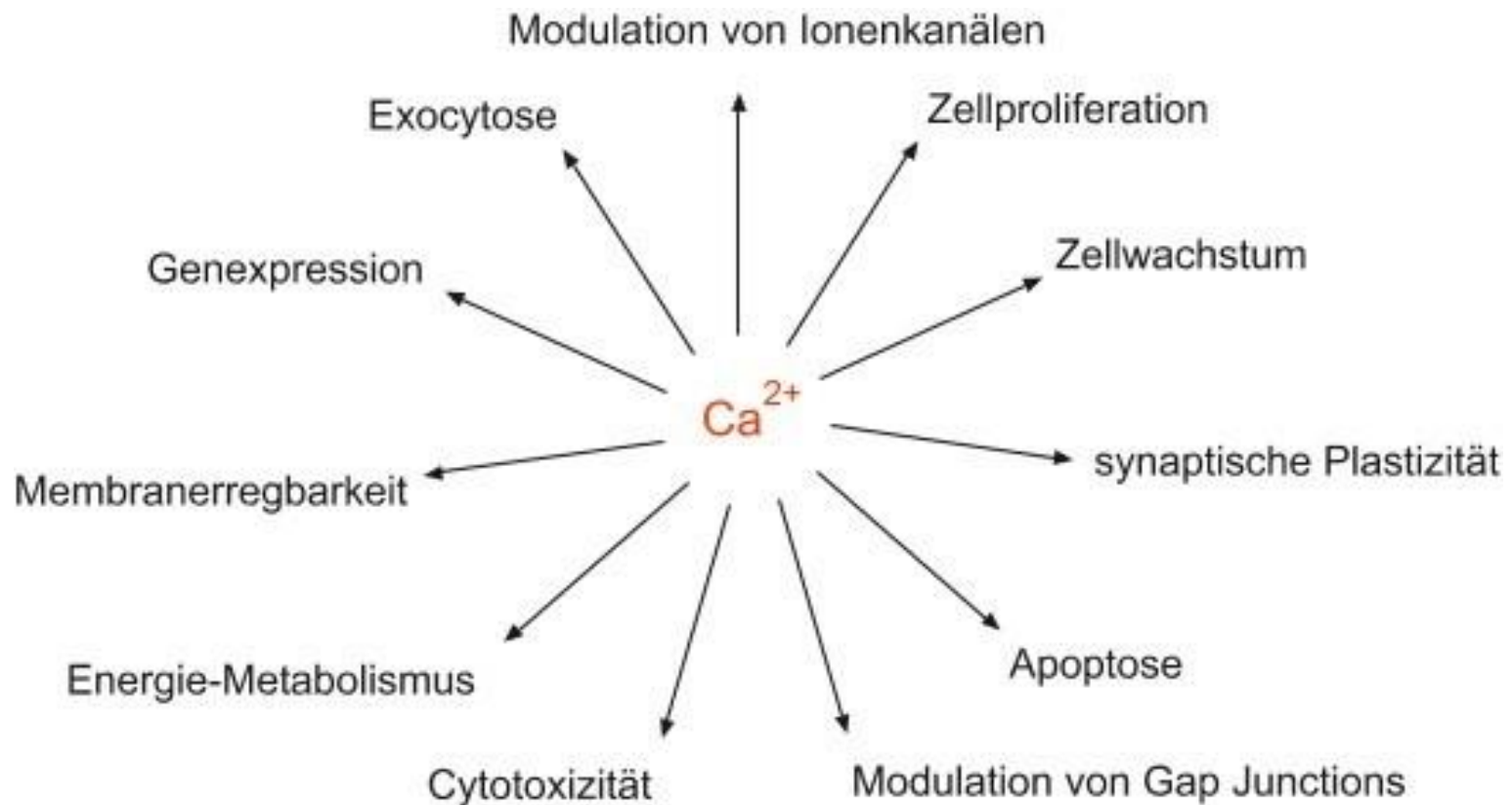
« Ca^{2+} transmission du signal transmis »

CALCIUM INTRACELLULAIRE - Ca^{2+}_i

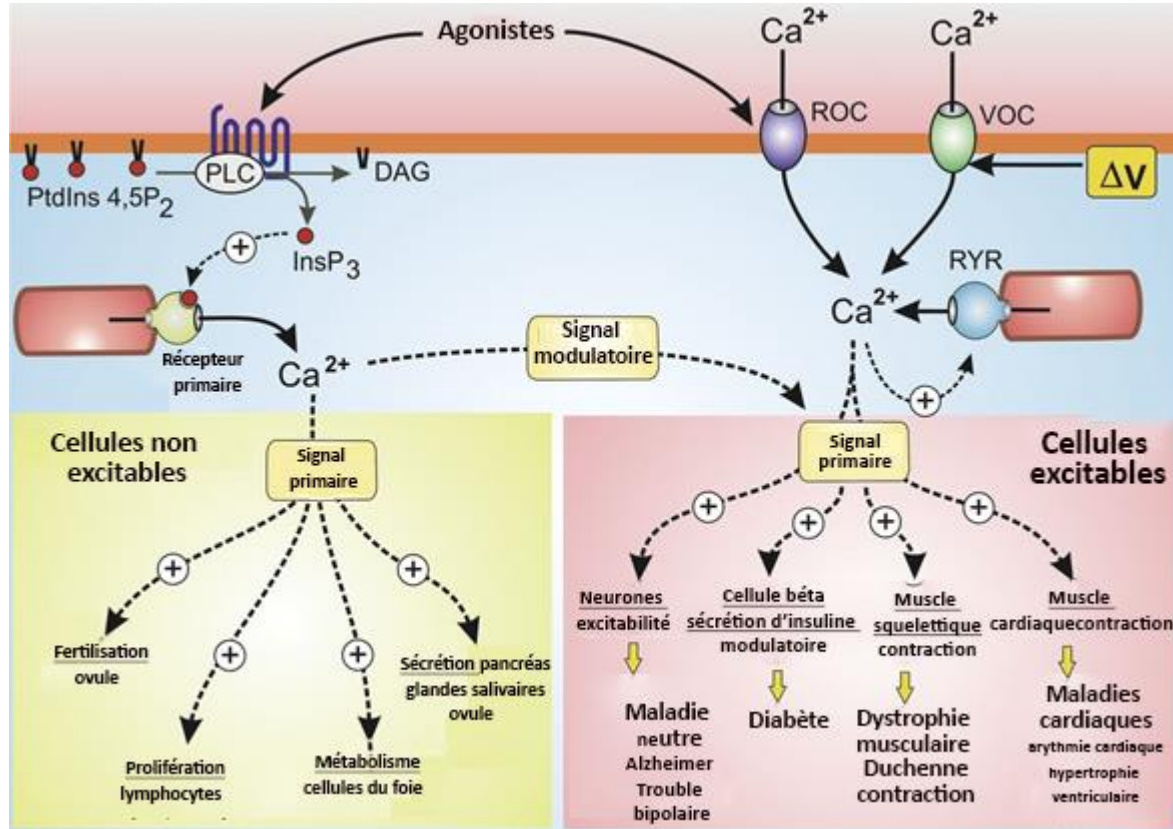
- agit comme un neuromédiateur « Second Messenger » ubiquitaire
- responsable de la régulation de nombreux processus métaboliques et physiologiques
- La transmission du signal est basée sur les changements de la concentration intracellulaire Ca^{2+}
- « crosstalk » de Ca^{2+} avec d'autres voies
- polyvalence et la flexibilité du mécanisme Ca^{2+} « Signaling »



Calcium-Signal



« Calcium = signal de vie ou de mort »



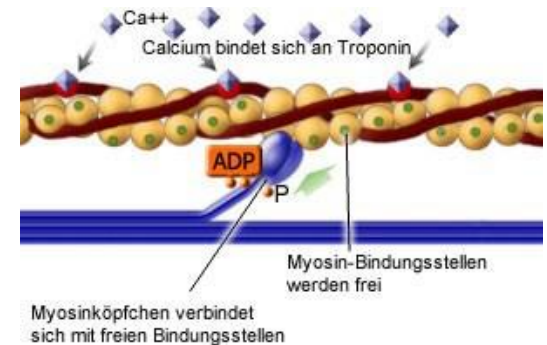
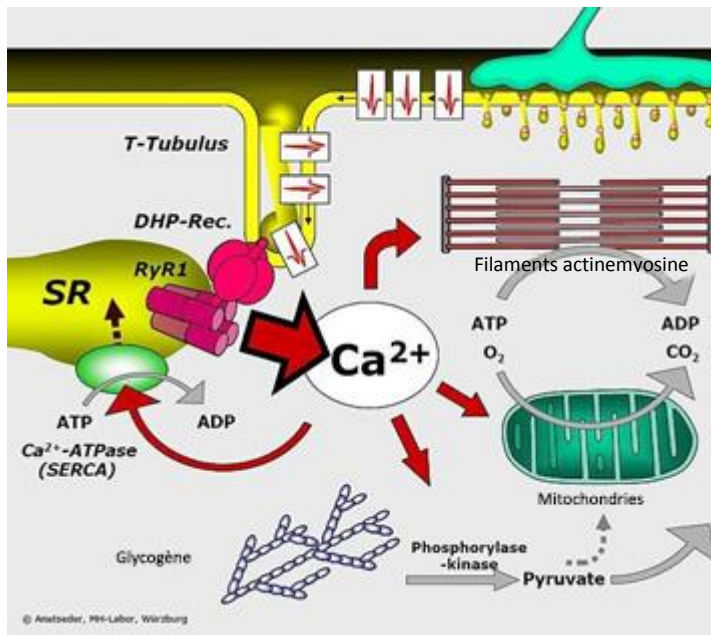
Michael J. Berridge, Physiological Reviews, 2016

Cellule du muscle squelettique

La contraction musculaire est déclenchée par une augmentation de la concentration en Ca^{2+} :

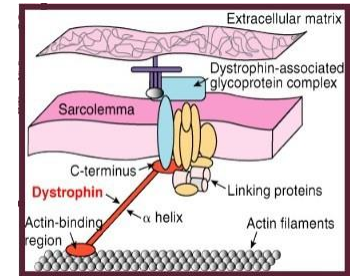
Récepteur de la dihydropyridine → Récepteur de la ryanodine (canal Ca^{2+}) → Libération du Ca^{2+} intracellulaire du SR → concentration de Ca^{2+} accrue activée → Ca^{2+} lie la troponine C →

Changement de conformation → Le site de fixation entre l'actine et la myosine est libéré
→ Contraction des muscles troponine/myosine



Myopathie de Duchenne

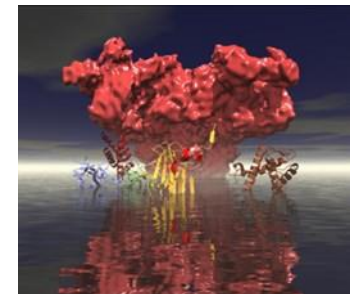
- Trouble de synthèse déterminé génétiquement de la protéine de la structure musculaire dystrophies
- Au fil du temps, la carence en dystrophine entraîne la destruction des fibres musculaires et leur remplacement par de la graisse ou un tissu conjonctif
- Elle conduit à une surcharge des cellules avec un changement de Ca^{2+} de la transduction du signal



source : Byrne et al., 2003, MJA

Hyperthermie maligne

- Complication liée à une anesthésie mettant la vie en danger
- L'administration de substances déclenchantes (déclencheurs) entraîne un déséquilibre métabolique dans la musculature du squelette en cas de prédisposition génétique correspondante
- Changements génétiques (mutations) du récepteur de la ryanodine ou de la dihydropyridine
- L'administration de substances déclenchantes provoque une libération massive et incontrôlée de calcium dans les cellules musculaires
- Activation des fibres musculaires - manque d'énergie dans la cellule - altération des organes



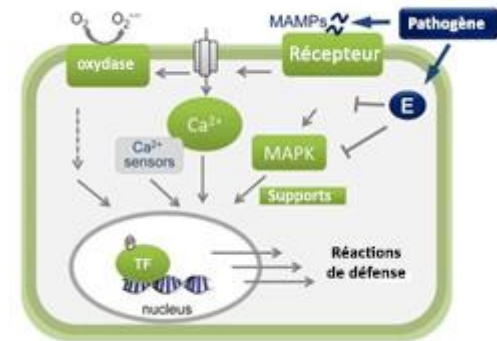
source : <http://crg.ubc.ca/VanPetegem/background.html>

CCD - central core disease

- Ca^{2+} L'augmentation des cellules musculaires endommage l'appareil contractile
- Défaut dans RYR
- Déclin des structures de la protéine myosine/actine

Inflammation - Activation des lymphocytes T - Modulation par signalisation calcique

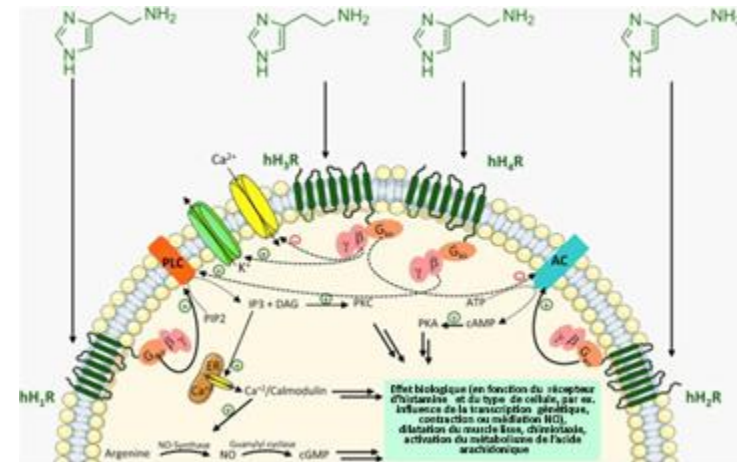
- Récepteur des cellules T - IP_3 - Libération de calcium
- Activation ORAI - concentration Ca^{2+} durable
- Calcineurine activée - Activation NFAT - Transcription
- Cyclosporine - inhibe la calcineurine - Immunosuppression



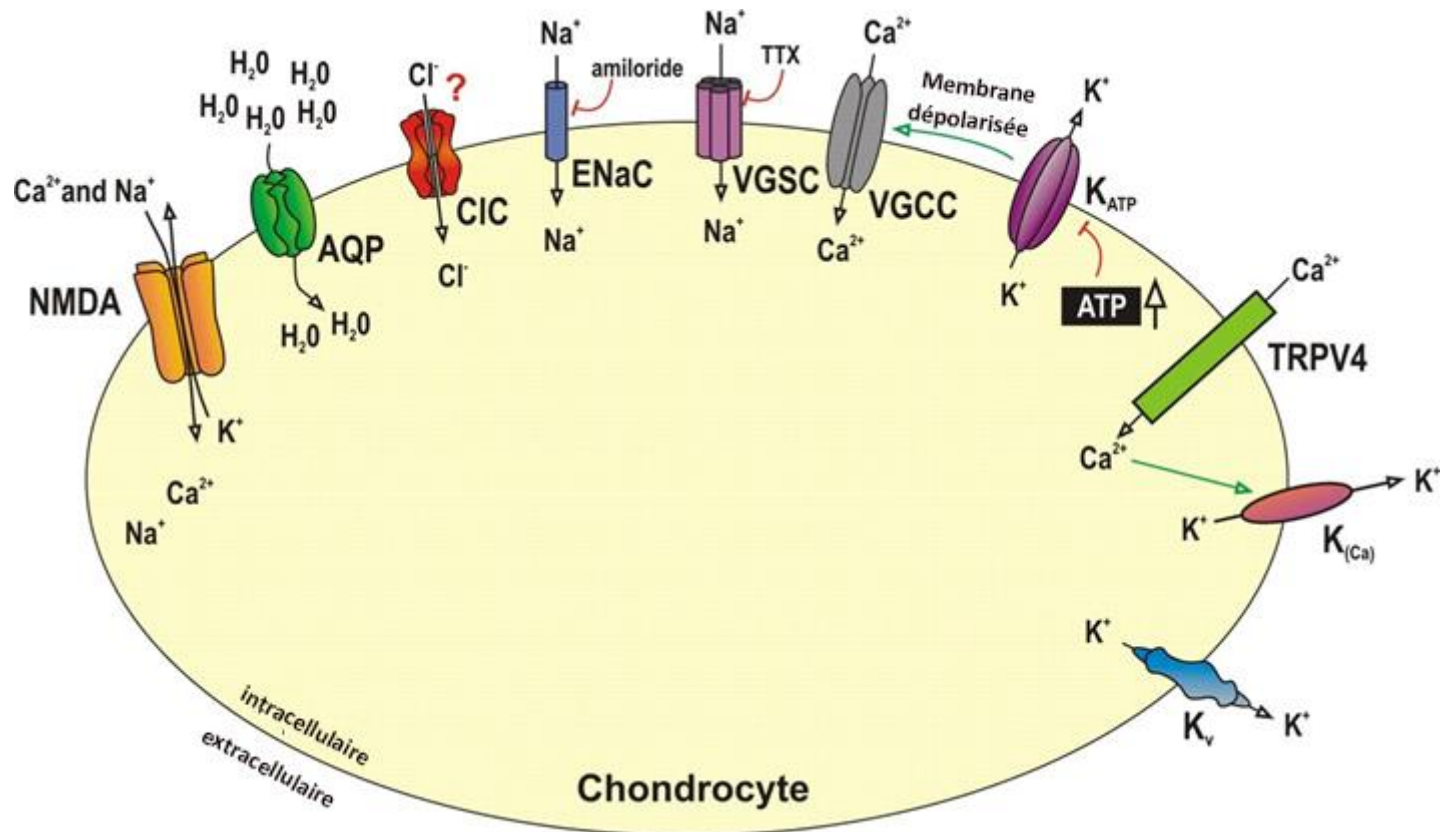
source : <https://www.ipb-halle.de/forschung/stress-und-entwicklungsbiologie/forschungsgruppen/zellulaere-signaltransduktion/>

Histamine

- Histamine - Médiateurs dans la réaction inflammatoire qui provoquent un gonflement du tissu
- Système nerveux central lors du contrôle du rythme veille-sommeil
- Contrôle de l'appétit, impliqué dans les réactions immunitaires
- Récepteur H1 dans la membrane cellulaire des cellules du système immunitaire, des muscles lisses et des neurones
- Transmission des effets allergiques et neurotransmission
- Il s'agit d'un récepteur couplé aux protéines G



source : Sadek & Stark, 2016, Neuropharmacology, 56-73

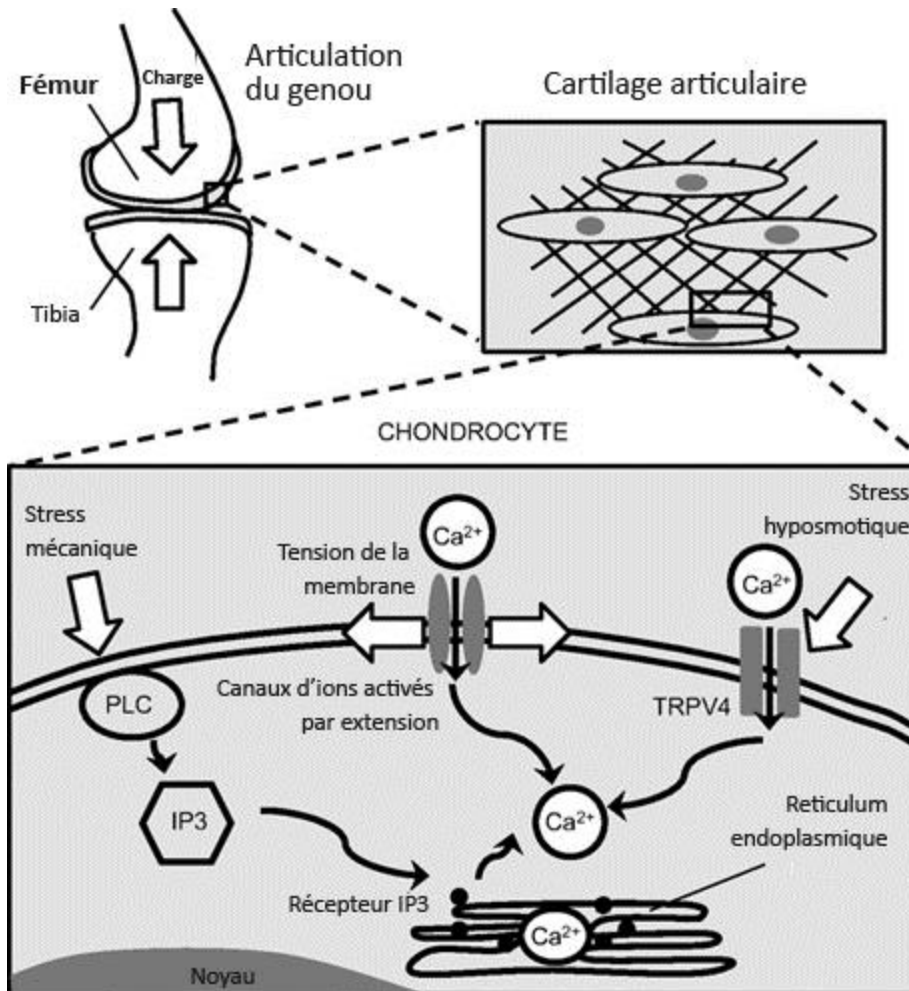


Front. Physiol., 14 October 2010 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2010.00135>

The emerging chondrocyte channelome

Richard Barrett-Jolley¹, Rebecca Lewis¹, Rebecca Fallman¹ and Ali Mobasher^{1*}





Am J Physiol Cell Physiol. 2013 Dec 15;305(12):C1202-8. doi: 10.1152/ajpcell.00242.2013. Epub 2013 Sep 25.

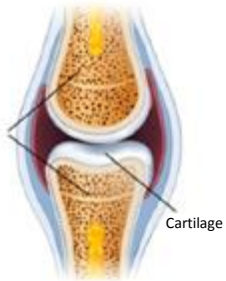
Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte.

Chen C¹, Tambe DT, Deng L, Yang L.

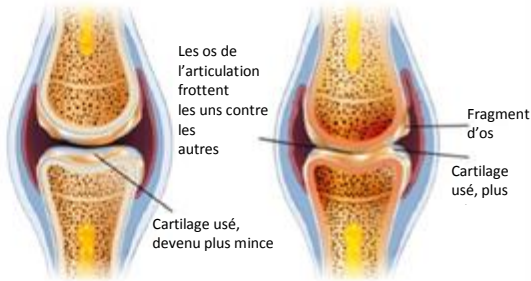


Arthrose du genou (gonarthrose)

Articulation normale



Destruction du cartilage (arthrose)



Arthrose :
Déséquilibre lors de la conversion
matricielle du cartilage par des
chondrocytes

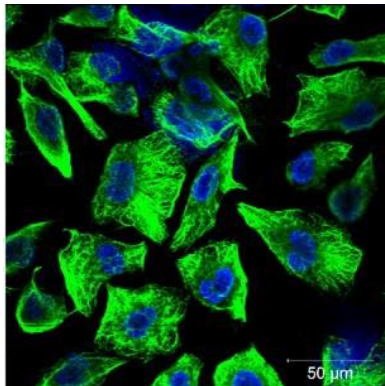


anabolisme

aggrecan
collagène type VI
lien protéine type IX
link protein

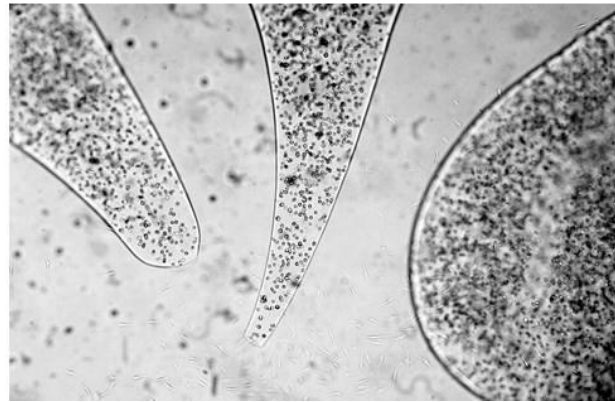
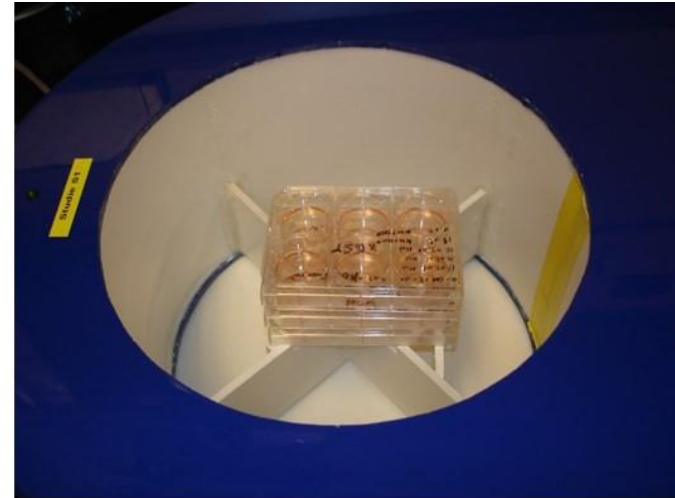
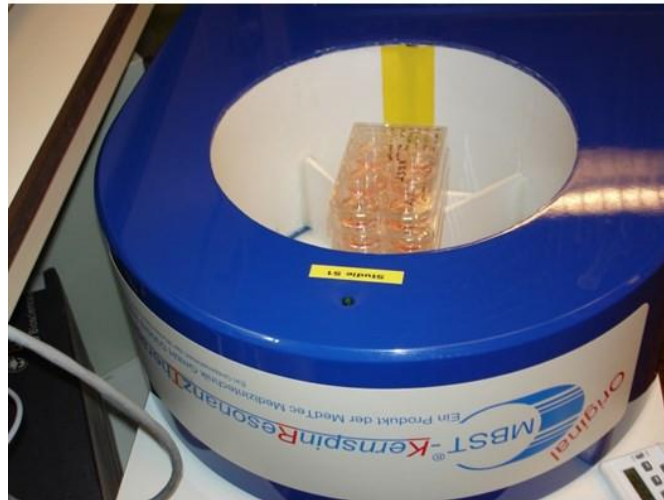
catabolisme

MMP-2,9
MMP-3
MMP-13
MMP-14
ADAMTS-1
ADAMTS-4
ADAMTS-5



- Homéostasie calcique
- Kinases intracellulaires
- Teneur en ATP de la cellule
- Activité NF-κB

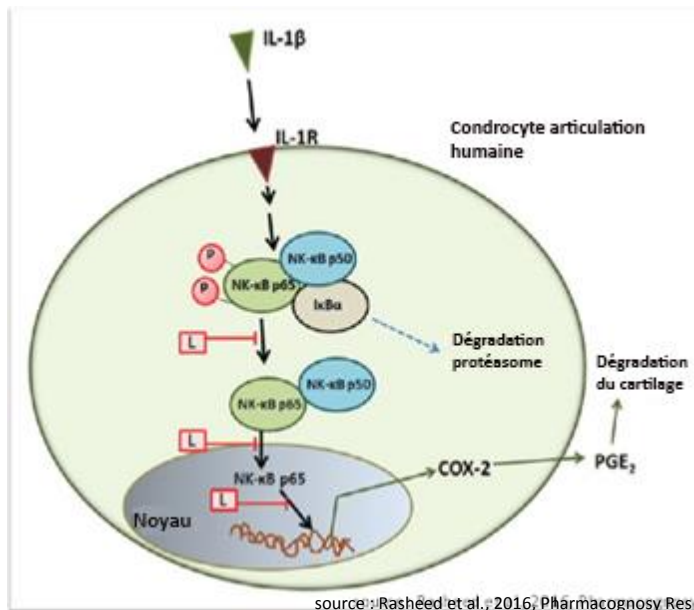
Cellules pendant la thérapie par résonance magnétique nucléaire



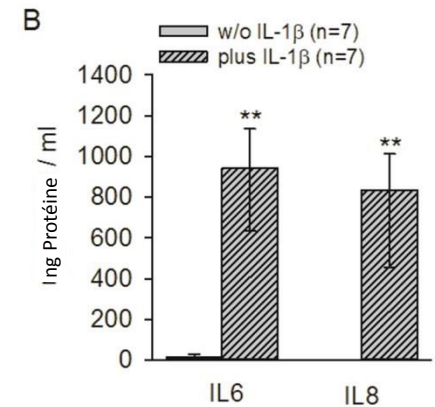
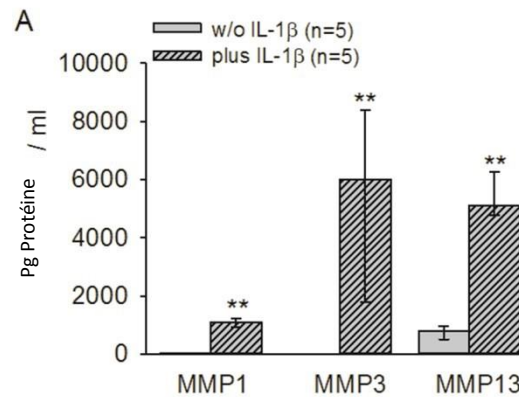
Effet de IL-1 β sur les chondrocytes



Changements dans la matrice extracellulaire

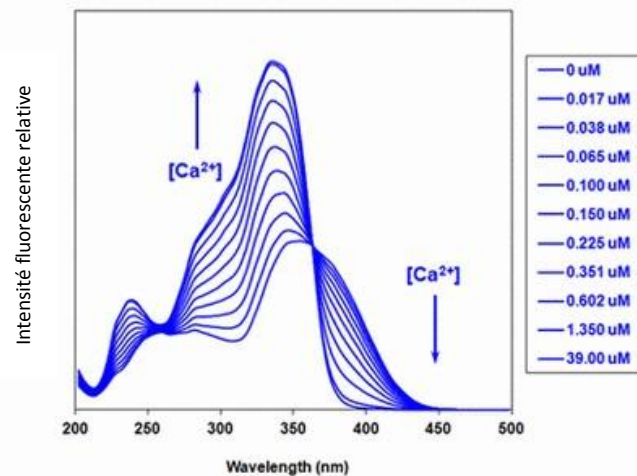


source: Rashéed et al., 2016, Pharmacognosy Res

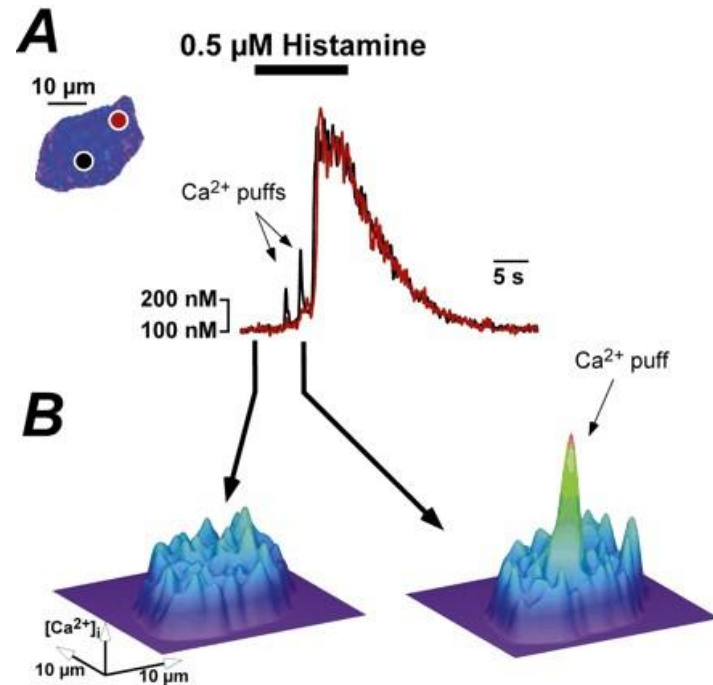




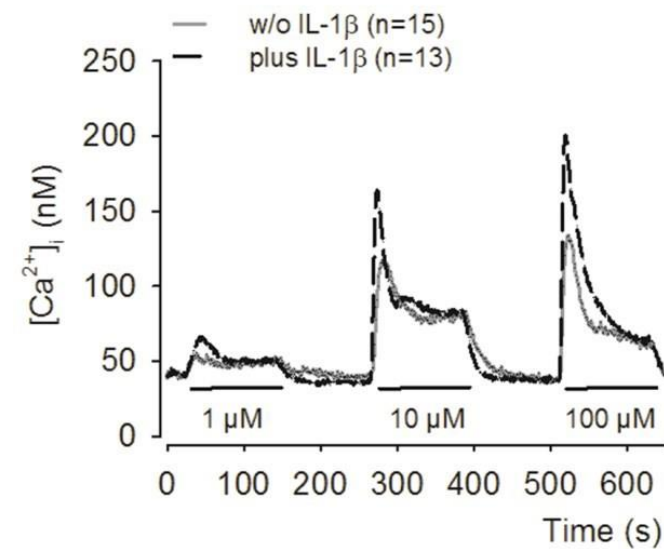
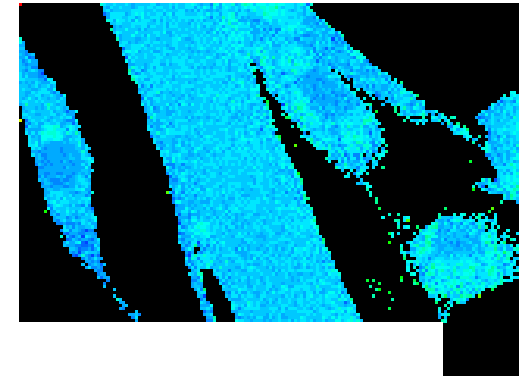
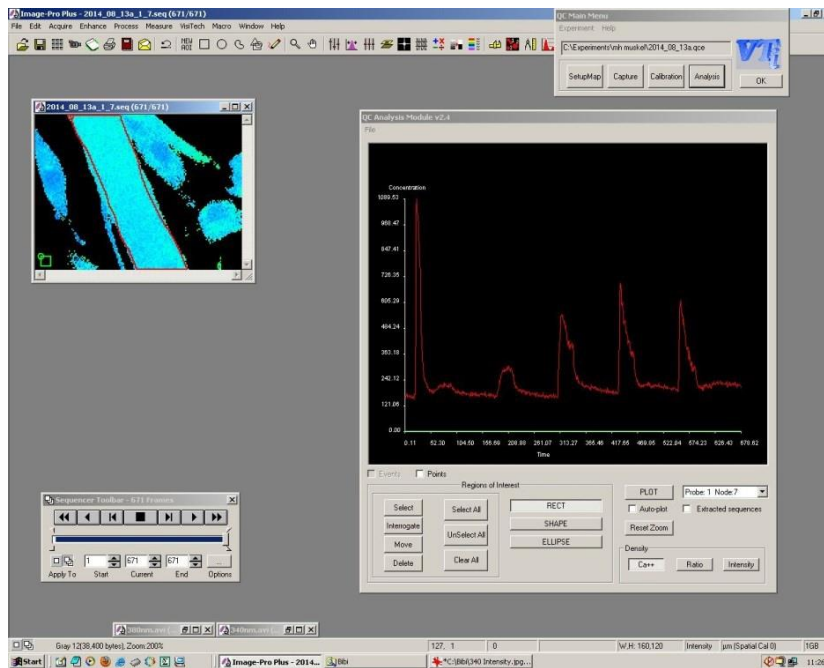
Fura-2 est un colorant fluorescent qui forme des complexes du type chélate avec des cations calciques (Ca^{2+}) et qui est utilisé pour la détermination de la concentration de calcium intracellulaire.



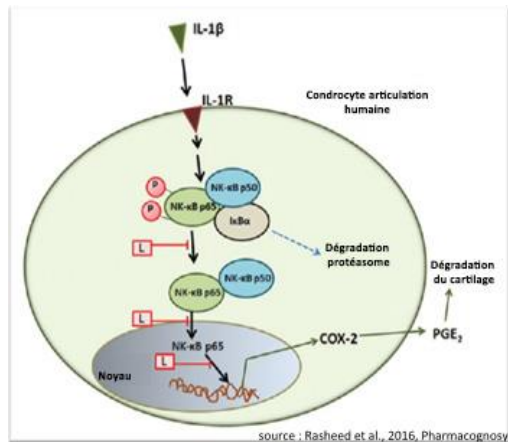
Plus l'augmentation est forte à 340 nm,
plus la diminution est forte à 380 nm



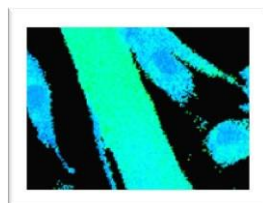
Bootman MD, Lipp P, Berridge MJ, JCS, 2001



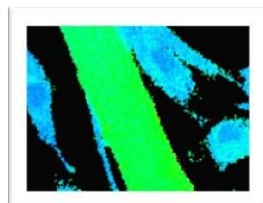
Effet de IL-1 β



source : Rasheed et al., 2016, Pharmacognosy Res



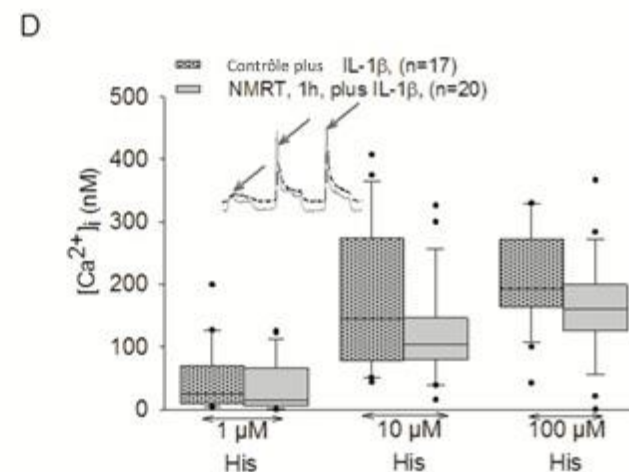
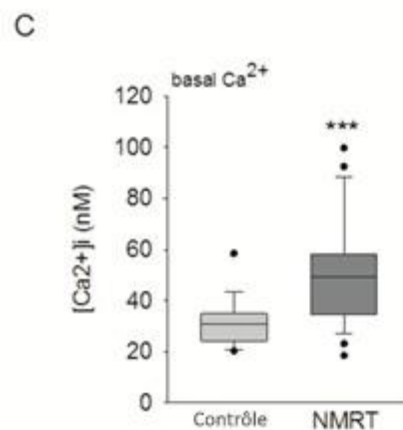
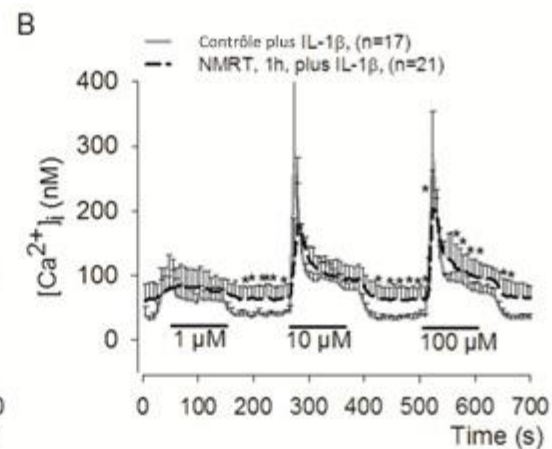
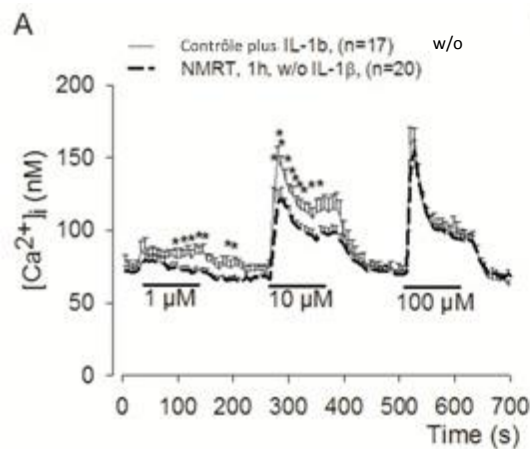
1 μ M His



10 μ M His

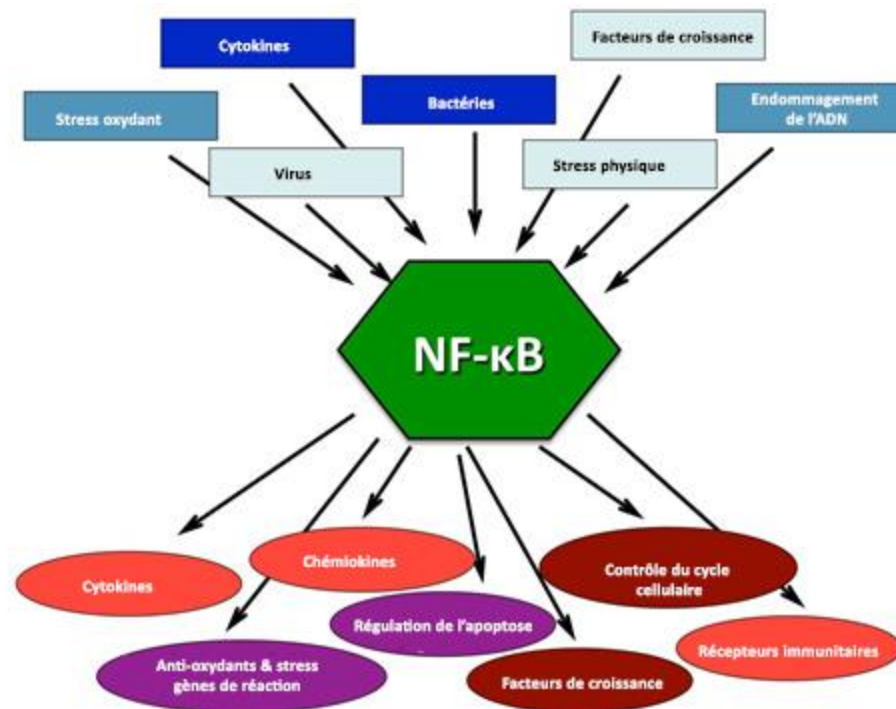


100 μ M His

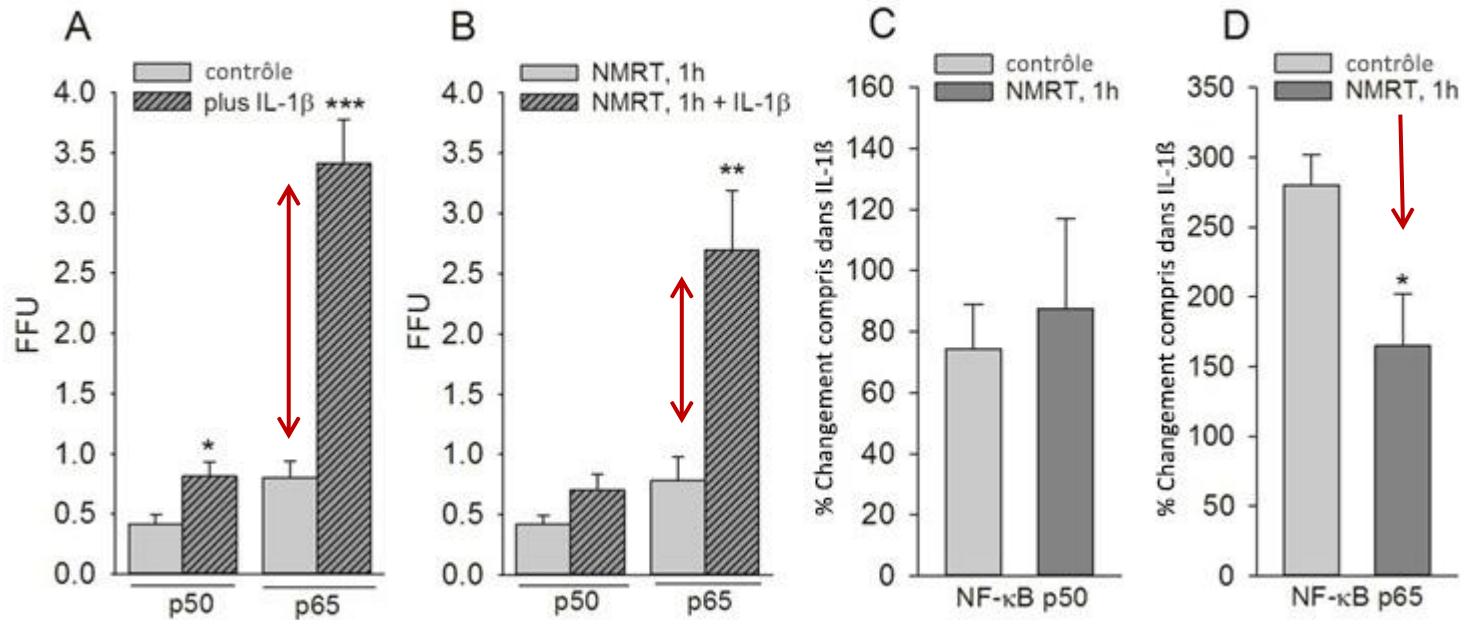


NF-κB

- NF-κB (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) est un facteur de transcription spécifique
- Régule entre autres :
 - Réponse immunitaire
 - Prolifération cellulaire
 - Mort cellulaire
- L'activation de NF-κB est considérée comme critique pour le développement de l'inflammation et, en raison de ses différentes fonctions, NF-κB est également associée à de nombreuses maladies



Tistra et al., 2011, Aging and Disease, 449-465

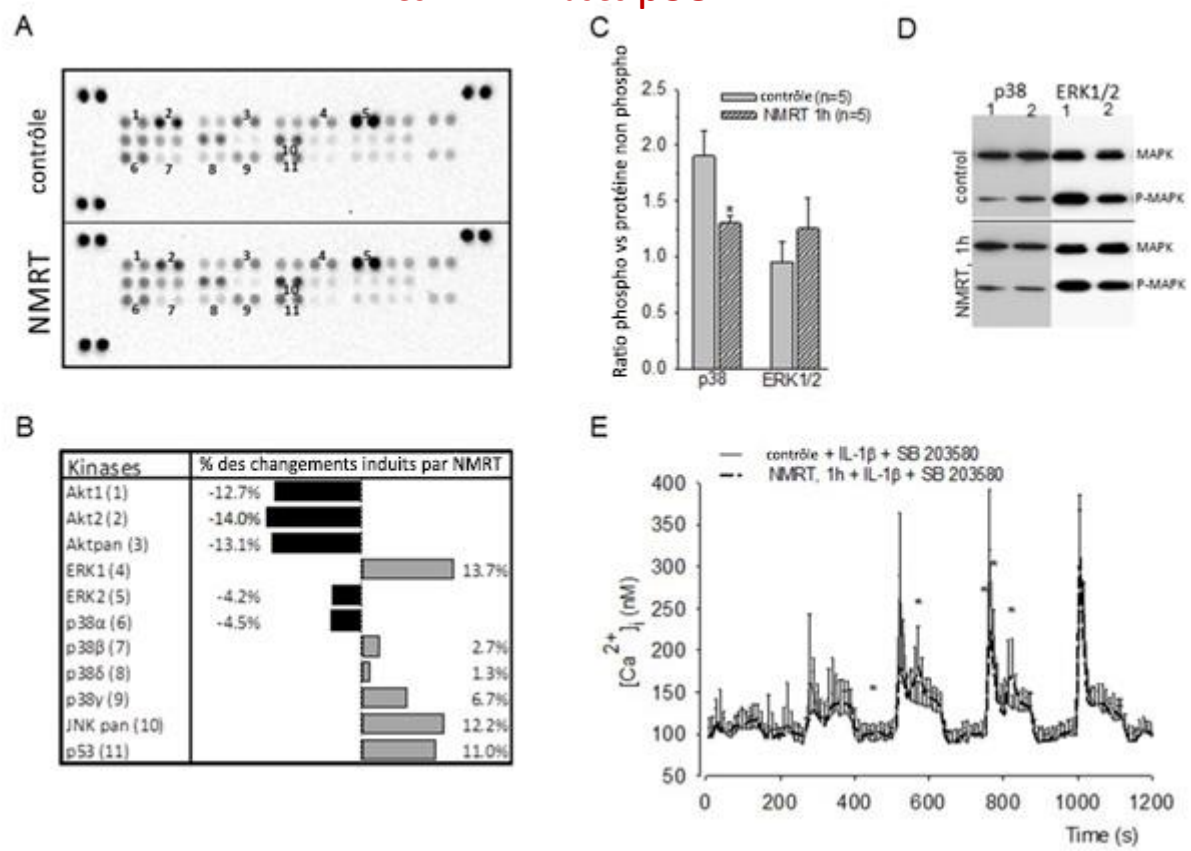


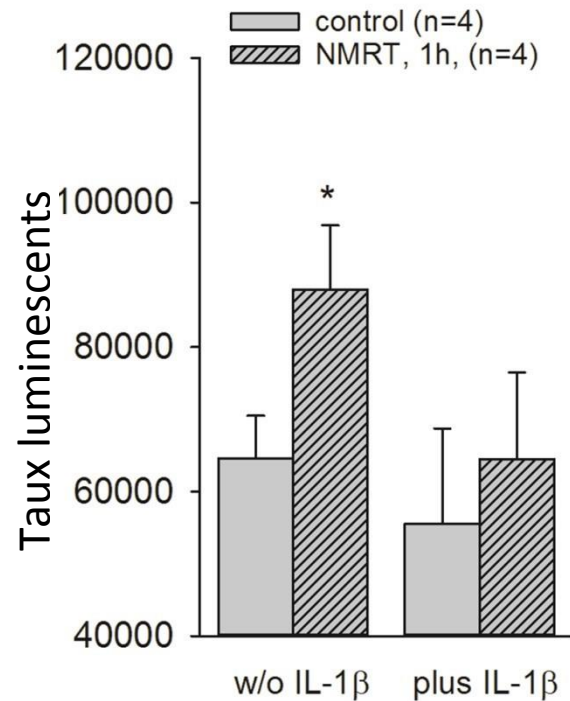
L'activation de NF-κB peut être déclenchée par :

- Facteurs de croissance
- Cytokines (par ex. TNF-α et IL-1β)
- antigènes bactériens et viraux (par ex. lipopolysaccharides ou ARN à double brin)
- substances nocives chimiques et physiques (par ex. rayons UV, radicaux libres)

Une telle stimulation provoque un changement de l'activité des voies de signalisation cellulaire, souvent due à la phosphorylation.

La voie des kinases MAP est également importante parmi les voies de signalisation importantes pour NF-κB - par exemple, les MAP kinases **p38**



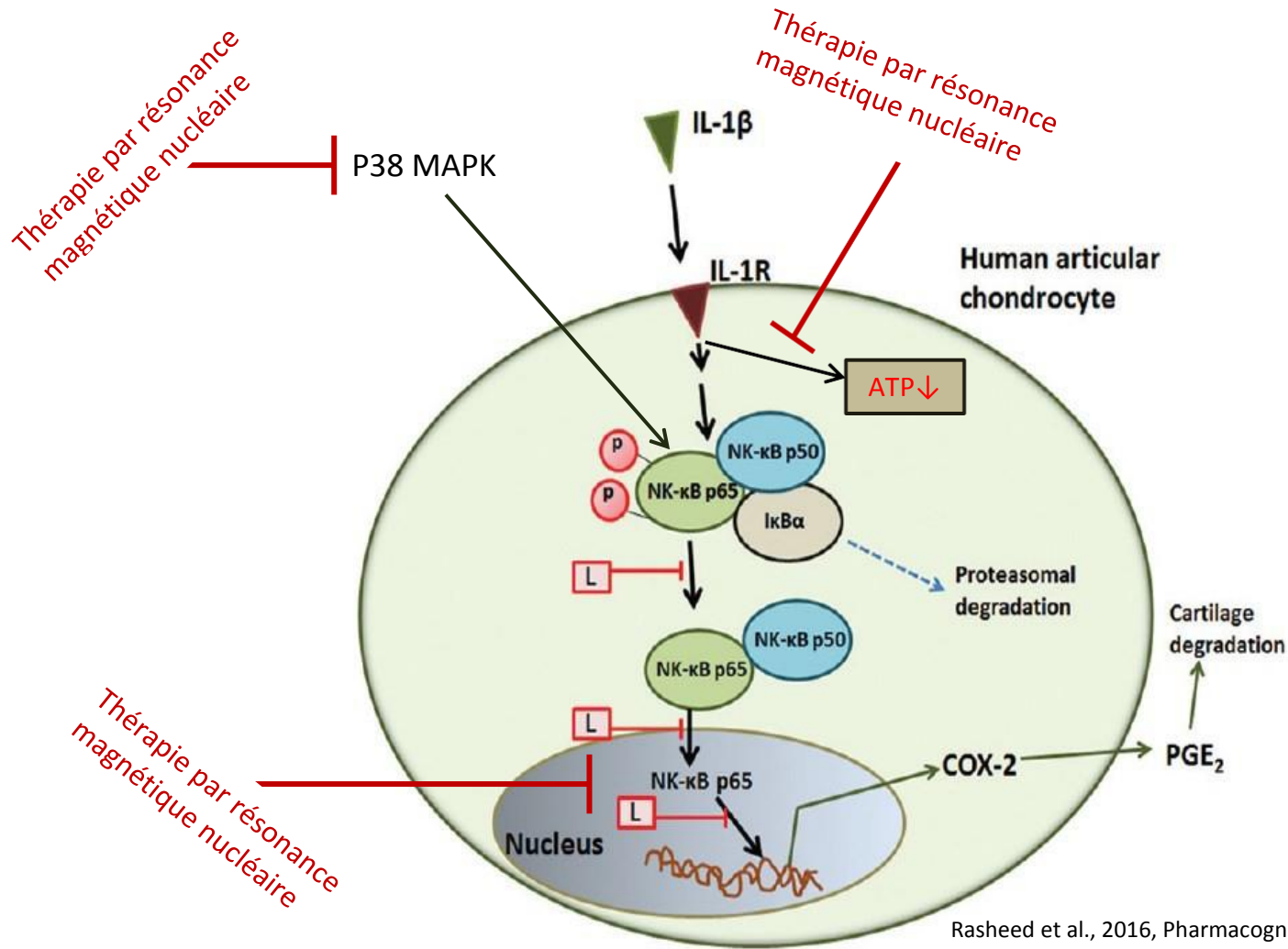


Changements dans la
concentration intracellulaire d'ATP

ATP

- L'adénosine triphosphate est le vecteur énergétique universel et immédiatement disponible dans les cellules
- Régulateur important des processus d'approvisionnement en énergie
- L'ATP est un cosubstrat de kinases, un groupe d'enzymes transférant le phosphate qui jouent un rôle clé dans le métabolisme et la régulation du métabolisme





Conclusion :

- La thérapie par résonance magnétique nucléaire influence les fonctions des cellules en état inflammatoire
- Module le métabolisme cellulaire Ca^{2+} des chondrocytes
- Influence l'activité des protéines kinases
- Réduit l'activation de NF- κ B induite par IL-1 β
- Contrecarre une réduction de l'ATP induite par IL-1 β
- La thérapie par résonance magnétique nucléaire a une influence sur les mécanismes intervenant dans la stabilisation du métabolisme des chondrocytes, freinant ainsi la dégradation du cartilage dans l'arthrose



MEDICAL UNIVERSITY
OF VIENNA

**MERCI DE
VOTRE
ATTENTION**



Ludwig Boltzmann Cluster
Arthritis and Rehabilitation



Medical University of Graz

