

Fiche C2 UE11 : Biologie cellulaire et moléculaire du cartilage

I. CARTILAGE DE CROISSANCE / CARTILAGE ARTICULAIRE :

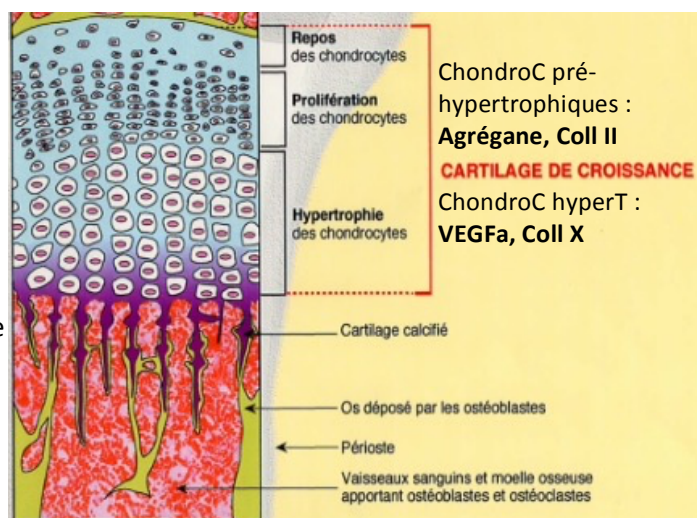
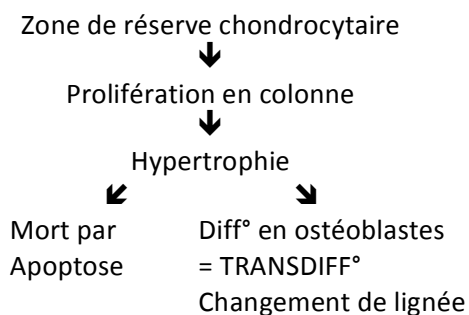
	CARTILAGE DE CROISSANCE	CARTILAGE ARTICULAIRE
Caractéristique	Contenu ds la plaque de croissance . Transitoire , remplacé par l'os à la puberté par lib° d'oestrogènes induisant l' apoptose des chondrocytes. Chondrocytes à ≠ stades de maturation	Amortit forces mécaniques lors de la locomotion au niv des extrémités osseuses. D'emblée mature, et persiste tt au long de la vie, quiescent. Chondrocytes au même stade de maturat° Non innervé, nn vascularisé et abs de système lymphatique.
Mécanisme	OSSIFICAT° ENDOCHONDRALE Os longs et vertèbres SOX9 ϕ mésenchym → matrice cartilagineuse → matrice osseuse.	OSSIFICAT° ENDOMENBRANAIRE Os plats et os du crâne RUNX2 ϕ mésenchym → matrice osseuse.

II. CARTILAGE DE CROISSANCE & OSSIFICATION ENDOCHONDRALE :

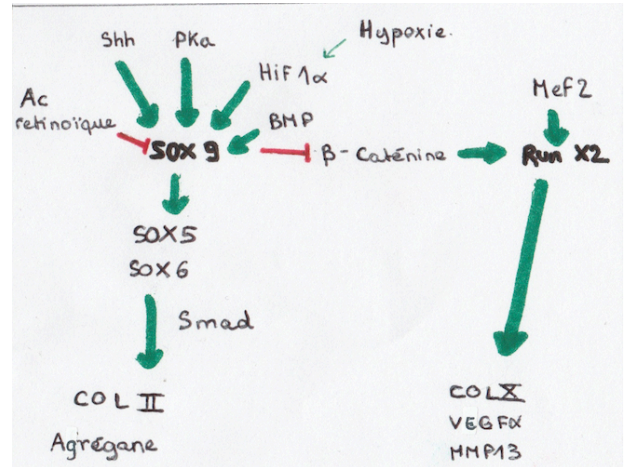
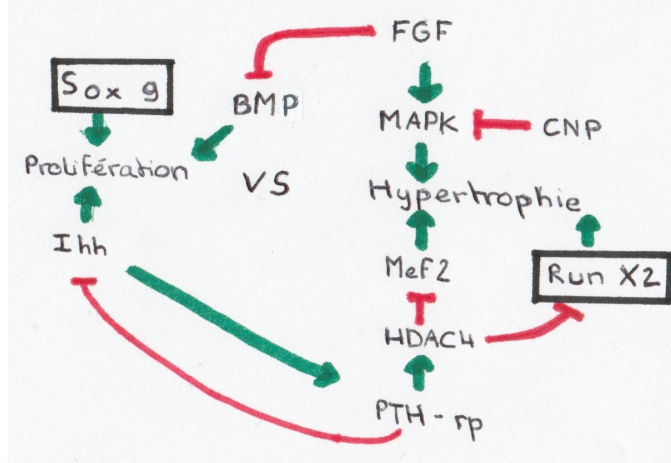
• Etapes de l'ossification endochondrale :

	ETAPES	F. DE TRANSCRIPTION MIS EN JEU	MARQUEURS SPECIFIQUES
1	Condensation des ϕ mésenchymateuses	SOX9	Collagène I
2	Organisation de la plaque de croissance et invasion vasculaire Prolifération plaque de croissance	Ihh	Collagène II, Agrégame
3	Augmentation de la plaque de croissance Diff° ostéoblastique		Collagène X

• Organisation de la plaque de croissance :



• Régulation très fine de la plaque de croissance :



• Facteurs de transcript° principaux régulant la maturation de la plaque de croissance :

	EXPRIMÉ PAR	RÔLES	KO et/ou autres ex.
SOX9	-	→+ prolif chondrocytaire en se liant sur promoteur de Coll II Cofacteurs : Sox5 & 6	KO : Létale, car absence de la 1ere étape : condensation mésenchymateuse. Autre ex. : mut° nn f°elle de SOX9 -> hypoplasie de ts les os, dysplasie campomélique et ambiguïté sexuelle chez les phénotypes XY, ac mort à la naissance par insuffisance respi.
SOX5 & 6	-	Intervient dans ttes les étapes de maturation de la plaque de croissance (prolif & diff°) SAUF la 1ere étape de condensation mésenchymateuse	KO : Peu d'anomalies, car redondance gènes. Mais si délét° des 2, phénotype sévère ac mort in utero. → Plaque de croissance altérée ac hypertrophie accélérée et précoce.
RUNX2	Ostéoblastes, chondrocytes pré- et hypertrophiques	→+ diff° ostéoblastique →+ exp de Ihh, Coll X, MMP13, VEGFa	KO : → Abs d'ossification endochondrale et endomb par inhibition de l'hypertrophie chondro
MEF2	Chondrocytes pré- et hypertrophiques	Intervient au moment du passage de pré- à hypertrophiques, è+ maturat° et hypertrophie en è+ RUNX2 Rôle ds la prolif en è+ Ihh	KO slmt dans tissus chondro : phénotype de retard de croissance ac os longs courts et absence de minéral° sternale. Tr de la minéral° et de la croissance osseuse (tibia++)
HDAC4	Chondrocytes pré-hypertrophiques	→- RUNX2	KO : Ossification prématurée des os longs, vertèbres et côtes : petite taille Autre ex. : hyperexpression entraîne une abs d'ossification Rq : inverse de Mef2 et Runx2
PTH-RP		Agit sur la plaque de croissance au niv de la zone de réserve, en : →+ prolif →- diff° hypertrophique	Autre ex. : mut° nn f°elle de son Rc à 7 domaines transmb : hypoplasie de ts les os et mort à la naissance

BMP		Intervient dans l'ossificat° endochondrale, en agissant sur la prolif chondrocytaire via les voies de signalisat° intraC comme Smad. →+ Sox9,6,5	KO : défaut de formation du cartilage.
IHH		Agit au niv du Rc mb « patched », puis signal° qui active f. de transcription stimulant la format° du périchondre.	KO : plus de périchondre, de perturbation dans la format° de la plaque de croissance, ac maturation chondro accélérée. Souris de petite taille ac os longs courts
FGF		Accélère diff° et diminue prolif.	Autre ex. : <i>mut° + du FGFR3 : maturation trop rapide, cause la + fcte du nanisme</i>
CNP	Chondrocytes poliférants et pré-hypertrophiques	Inhibe la voie MAPK activée par FGFR3.	KO : nanisme, ac couche hypertrophique diminuée d'épaisseur. Autre ex. : <i>hyperactiv° serait un ttt du nanisme, par inhibition de FGFR3.</i>

→+ : active

→- : inhibe

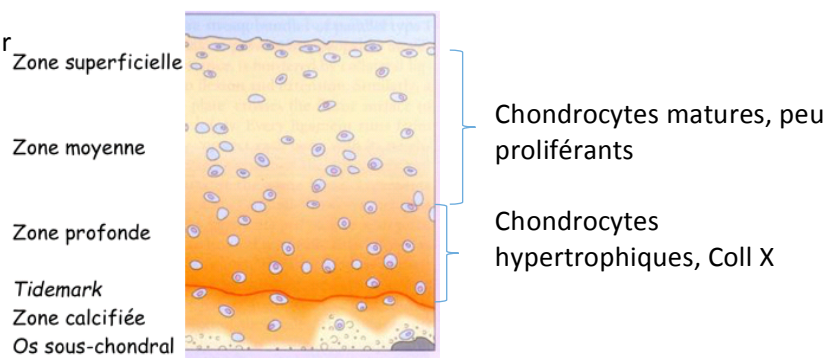
III. CARTILAGE ARTICULAIRE & OSSIFICAT° ENDOMEMBRANAIRE :

•Organisation des fibres collagéniques : •Organisation du cartilage articulaire :

Parallèles à la surface articulaire pour résister aux forces de cisaillement.

Aléatoires, pas d'organisation

Perpendiculaires à la surface articulaire pour résister aux forces de compression



•Composition du cartilage articulaire : MEC = 95%, maj^t coll II et protéoglycanes

Collagène de type II	Fibrillaire 90-95% du réseau collagénique + dans humeur vitrée
Collagènes mineurs	VI, IX (nn fibrillaire), X, XI -> stabilise le coll II
Protéoglycanes	Ex. : Agrégane, se lie à l'ac. Hyaluronique -> réseau collagénique performant -> R aux forces de compression
GAG	Dissaccharides répétés permettant la rétention d'eau et la forte hydratation du cartilage. Ex. : Acide Hyaluronique
SLRP	Petites molécules riches en Leu, en faible qté mais rôle majeur dans la stab° du collagène II. Qq mol délétées suffisent à entraîner maladie arthrosique.
Autres prot nn collagéniques	Fibronectine, vitronectine, Matrice Gla protéine (empêche la minéral° du cartilage articulaire)

•**Maladie arthrosique** : P = 30% chez les + de 50/60 ans, augmente avec l'âge

Vieillesse du cartilage, par des **modif^o cellulaires** :

- Perte de la capacité de prolif
- Diminution de la rép aux stimulations anaboliques
- Rép catabolique excessive

Aboutit à la destruction du cartilage articulaire, par **destruction de la MEC** :

- Acc^o de fragments de la MEC.
 - Acc^o de produits de glycation avancée (AGEs) : modifient propriétés bioméca, diminuent synthèse de protéoglycanes et augmente dureté du cartilage.
 - Prod de cytokines inflammatoires et d'E protéolytiques par le Rc aux AGEs (RAGE).
 - Diminution de la taille des agrégates et du contenu en eau.
- ➔ Déséquilibre de la balance entre synthèse et destruction de la MEC.

1ers signes : remaniement des chondrocytes -> prolif et diff^o des chondrocytes en chondroC hypertrophiques ≈ plaque de croissance.

➔ Perte de la capacité de réparation du cartilage

Pas de ttt existant pouvant ralentir ce process de destruction ms ttt symptomatique. Mais qd trop sévère : ttt chirurgical = prothèse.