

Efectos anti-catabólicos del sulfuro de hidrógeno en tejido articular artrósico

Burguera EF⁽¹⁻²⁾, Vela-Anero A⁽³⁾, Gato-Calvo L⁽¹⁾, Vaamonde-García C⁽³⁾,
Blanco FJ⁽¹⁾, Mejjide Failde R⁽³⁾

⁽¹⁾Tissue Engineering Unit, Rheumatology Research Group, INIBIC-Hospital
Universitario A Coruña, A Coruña, Spain

⁽²⁾CIBER-BBN, Madrid, Spain

⁽³⁾Cell Therapy and Regenerative Medicine Group, Department of Medicine,
University of A Coruña, A Coruña, Spain
rmf@udc.es

Introducción: El sulfuro de hidrógeno (H₂S), compuesto activo de las aguas mineromedicinales sulfuradas, ha demostrado ser un protector tisular en varias patologías [1,2]. Estudios previos en nuestro grupo han demostrado que dos compuestos que producen H₂S presentan efectos anti-inflamatorios y anti-catabólicos en condrocitos de tejido de pacientes con artrosis (OA) estimulados con interleuquina 1 β (IL1 β) [3]. En el presente trabajo, hemos evaluado la capacidad de estos mismos compuestos, NaSH y GYY4137 para inhibir los procesos catabólicos inducidos por la IL1 β en cartílago humano.

Métodos: El cartílago articular humano se obtuvo de la Colección de muestras para la Investigación de Enfermedades Reumatológicas, registrada en el Registro Nacional de Biobancos, Sección de Colecciones, con el Código de Registro C.0000424. Se utilizó un punch de biopsia para obtener discos de 4 mm de diámetro y 2-3 mm de altura, aproximadamente. Los discos de cartílago se mantuvieron en DMEM con 10% de suero bovino fetal, 1% de penicilina/estreptomicina y se estimularon con 5 ng/ml de IL1 β (excepto la condición control) y 200 o 1000 μ M de NaSH o GYY4137 (6 condiciones en total, 2 discos por condición). El medio se cambió, incluyendo los estímulos, a los 3, 7, 14 y 21 días y se guardó a -80°C. A los 21 días, los discos se utilizaron para histología (hematoxilina/eosina; tricrómico de Mason; safranina-orange, S-O; azul alcian-PAS; y azul de toluidina, TB); inmunohistoquímica (IHQ) (sulfato de condroitina, CS; queratán sulfato, KS; agregano, Ag; y la estromelina, MMP13), o para cuantificación de glicosaminoglicanos (GAGs), directamente en los sobrenadantes recogidos o en los discos de tejido después de una digestión con papaína.

Resultados: Todos los ensayos histológicos demostraron una pérdida severa de los componentes de la matriz extracelular en la condición estimulada sólo con IL1 β . Esta pérdida también se vio en la región interterritorial de los condrocitos, sugieren-

do que esta citoquina también inhibe la formación de la matriz. La adición de NaSH y GYY4137 fue efectiva para prevenir el efecto de la IL1 β , pero la recuperación de la región interterritorial solo se observó en las tinciones de S-O y TB. En las IHQs de KS, CS y Ag se perdió parcialmente la positividad al estimular con IL1 β y tanto NaSH como GYY4137 previnieron esta pérdida, siendo la concentración más elevada la más efectiva. En el caso de la MMP13 se observó un aumento de positividad en la condición estimulada solamente con IL1 β que se redujo tanto con NaSH como con GYY4137. La cuantificación de GAGs reveló una marcada reducción de su contenido en los discos tratados con IL1 β , junto con un aumento en la cantidad de GAGs liberada al sobrenadante, respecto a la condición control. La suplementación con los compuestos de sulfuro previno esta pérdida de GAGs al medio de cultivo y el contenido de GAGs en los discos de cartílago se mantuvo prácticamente a los niveles basales.

Conclusiones: La suplementación con compuestos de sulfuro de hidrógeno, el compuesto activo de las aguas mineromedicinales sulfuradas, preserva los proteoglicanos y otras proteínas estructurales del cartílago articular OA tras la estimulación con IL1 β .

Palabras clave: Sulfuro de hidrógeno, artrosis, cartílago, aguas mineromedicinales sulfuradas

Referencias:

1. Kimura H. Hydrogen sulfide: its production, release and functions. *Amino Acids* 2011;41: 113-121
2. Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6: 917-935
3. Burguera EF, Vela-Anero A, Magalhaes J, Meijide-Failde R, Blanco F. Effect of hydrogen sulfide sources on inflammation and catabolic markers on interleukin 1 beta- stimulated human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22: 1026-1035