

## La biosíntesis de H<sub>2</sub>S está reducida en la articulación OA. La balneoterapia como posible fuente de administración exógena.

E.F. Burguera<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Reumatología. INIBIC-CHUAC, A Coruña, Spain. <sup>2</sup>CIBER-BBN/ISCIII.

A.Vela-Anero<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Grupo de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Dep. de Medicina. Universidade de A Coruña (UDC).

L. Gato-Calvo<sup>1</sup>, C. Vaamonde- Garcia<sup>3</sup>, R. Meijide-Failde<sup>3</sup>, F.J. Blanco<sup>1</sup>.

**Keywords:** sulfuro de hidrógeno, agua minero-medicinal sulfurada; artrosis, gasotransmisor.

### Introduction

El sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) es el principio activo de las aguas minero-medicinales sulfuradas. En al menos dos ensayos clínicos randomizados (Kovacs, 2012 & 2016) la utilización de programas de balneoterapia en esta agua resultó en reducciones significativas en índices de dolor y funcionalidad en pacientes con artrosis.

El H<sub>2</sub>S es, además, junto con el NO y el CO, el tercer gasotransmisor endógeno conocido. Diversos estudios han demostrado que en determinadas patologías tales como la hipertensión, la diabetes tipo II o algunas enfermedades cardiovasculares, los niveles endógenos de H<sub>2</sub>S o su biosíntesis están significativamente disminuidos y que su administración exógena podría ser beneficiosa. Trabajos previos de nuestro grupo mostraron que NaSH y GYY4137, dos compuestos que producen H<sub>2</sub>S, tienen efectos antiinflamatorios y anti-catabólicos en condrocitos OA estimulados con IL1 $\beta$  (Burguera, 2014). Por lo tanto, nuestra hipótesis en el presente trabajo fue que los niveles endógenos de H<sub>2</sub>S en suero o su biosíntesis en los tejidos de la articulación podrían estar también disminuidos en la artrosis.

### Métodos

Se utilizaron muestras de tejido articular y de sangre pertenecientes a la Colección de muestras para la Investigación de Enfermedades Reumatológicas, creada por el Dr. Francisco Blanco García y registrada en el Registro Nacional de Biobancos, Sección de Colecciones, con el Código de Registro C.0000424. Se cuantificó por qRT-PCR la expresión de mRNA de las enzimas de producción de H<sub>2</sub>S, cistathionina  $\beta$ -sintasa (CBS), cistathionina  $\gamma$ -liasa (CTH) y mercaptopiruvato azufre transferasa (3-MPST) en cartílago, hueso subcondral y membrana sinovial. Mediante inmunohistoquímica y

cuantificación de las imágenes obtenidas se determinó la abundancia de CBS, CTH y MPST en los tres tejidos. La concentración de H<sub>2</sub>S se cuantificó utilizando un electrodo ión-selectivo. Las muestras de suero (200  $\mu$ L) se incubaron con un buffer antioxidante (BA) durante 1h. Por otro lado, se midió la producción de H<sub>2</sub>S en discos de cartílago que se incubaron también en BA durante 2h.

### Resultados

Se detectó la expresión (mRNA) de las tres enzimas de producción de H<sub>2</sub>S en los tres tejidos estudiados. CBS estaba ligeramente reducida en el cartílago OA, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para esta enzima, ni para CTH, en ninguno de los tres tejidos. Por el contrario, la expresión de MPST estaba significativamente reducida en cartílago OA respecto a los controles sanos. También se encontraron diferencias significativas en la biosíntesis de H<sub>2</sub>S entre cartílago OA y cartílago sano. De hecho, la producción de H<sub>2</sub>S fue de  $0,105 \pm 0,042$  nmoles/g de cartílago (media  $\pm$  error estándar, n=13) en tejido OA respecto a  $0,433 \pm 0,110$  nmoles/g de cartílago en tejido normal (media  $\pm$  error estándar, n=5),  $p < 0.05$ .

### Conclusiones

La biosíntesis de H<sub>2</sub>S está reducida en la articulación OA. Esto es el resultado de, al menos, una reducción de la expresión génica y la abundancia proteica de la enzima de producción 3-MPST en el cartílago articular OA. La balneoterapia en agua minero-medicinal sulfurada podría ser un método de administración exógena de H<sub>2</sub>S que contribuyera a contrarrestar este déficit. Los posibles mecanismos implicados se desconocen y deben ser investigados.