



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Mariela CASTELBLANCO CASTELBLANCO

Titulaire d'un Master en biologie médicale de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Hydrogen sulfide: a new gaseous regulator
of microcrystalline arthritis**

Directrice de thèse :

Madame la Professeure Nathalie BUSSO

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 22 février 2019 à 17h30

Salle B301, Centre Laboratoire d'Epalinges
ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

Le sulfure d'hydrogène : un nouveau régulateur gazeux dans les arthrites microcristallines

Mariela Castelblanco Castelblanco
Département de l'Appareil Locomoteur
Service de Rhumatologie, Médecine physique et Réhabilitation

Résumé (Version destinée à un large public)

Les arthropathies microcristallines sont des maladies associées aux dépôts de cristaux dans les articulations, notamment représentées par l'arthrose et la goutte. Cette dernière est une forme inflammatoire d'arthrite, caractérisée par une déposition de cristaux d'urates monosodiques (MSU) qui forment ces tophi typiques de la maladie. L'arthrose érosive est associée à la formation de cristaux basiques de calcium phosphate (BCP), conduisant à des calcifications articulaires. Le sulfure d'hydrogène (H₂S) est un transmetteur gazeux impliqué dans divers processus pathophysiologiques et qui peut être fourni aux cellules par des molécules appelées donneurs de H₂S, ou produit par des enzymes cellulaires comme la cystathionine gamma lyase (CSE). Bien que le H₂S soit étudié dans le contexte de plusieurs maladies, son rôle dans les arthropathies microcristallines est très peu connu. Dans cette thèse, nous avons étudié son implication dans les inflammations induites par MSU dans le cadre de la goutte, et la calcification dans l'arthrose.

Lorsque les cristaux de MSU sont incubés avec des macrophages, il y a activation d'un complexe multiprotéique appelé inflammasome NLRP3 et d'une molécule cruciale dite pro-inflammatoire appelée interleukine-1 β (IL-1 β). Nous avons découvert que H₂S, fourni soit par des donneurs de H₂S ou produit par l'enzyme CSE, inhibait l'inflammasome NLRP3 et la sécrétion d'IL-1 β . *In vivo*, dans un modèle de souris avec une péritonite induite par les cristaux de MSU, le pré-traitement avec un donneur de H₂S a significativement réduit le niveau de certaines molécules inflammatoires. Ainsi nos données *in vitro* et *in vivo* démontrent que H₂S régule négativement l'inflammation induite par MSU, et de ce fait représente une alternative intéressante en matière de traitement de maladies inflammatoires comme la goutte.

Dans le cas de l'arthrose, nous avons découvert que la production de cristaux BCP (menant à la calcification) par les chondrocytes (seules cellules se trouvant dans le cartilage) était réduite par les donneurs de H₂S ou par la surexpression de l'enzyme CSE. Au contraire, la calcification augmentait chez les chondrocytes qui n'exprimaient pas de CSE. Dans un modèle d'arthrose chez des souris ayant subi une ménisectomie, nous avons pu observer une calcification articulaire et une érosion du cartilage dans l'articulation opérée. Chez les souris surexprimant CSE, ces deux processus étaient réduits. Finalement, les souris ménisectomisées et traitées de façon préventive ou curative par des donneurs de H₂S, avaient tendance à développer une arthrose moins sévère. L'ensemble de nos résultats montre qu'une augmentation de H₂S, produit par l'enzyme CSE, ou des donneurs de H₂S, diminuait la calcification et la dégradation du cartilage, représentant ainsi une stratégie future pour traiter l'arthrose.