

Il ruolo del solfuro di idrogeno (H₂S) nella regolazione del metabolismo osseo

Bologna, 20 Aprile 2013

Prof. Andrea Facchini

Direttore Laboratorio Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale
Direttore Dipartimento Research and Innovation Technology (RIT),
Istituto Ortopedico Rizzoli

Dott. Francesco Grassi

Farmacista dirigente, Laboratorio RAMSES, Istituto Ortopedico Rizzoli

Il tessuto osseo è costituito di diversi tipi cellulari che svolgono diverse funzioni fisiologiche

Deposizione di nuova
matrice minerale

Reclutamento di
precursori osteogenici

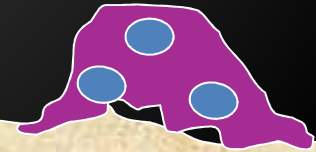
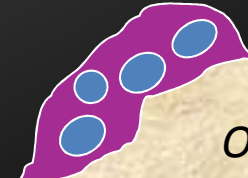
Degradazione di matrice ossea



Osteoblasts



*Stromal
cells/MSCs*



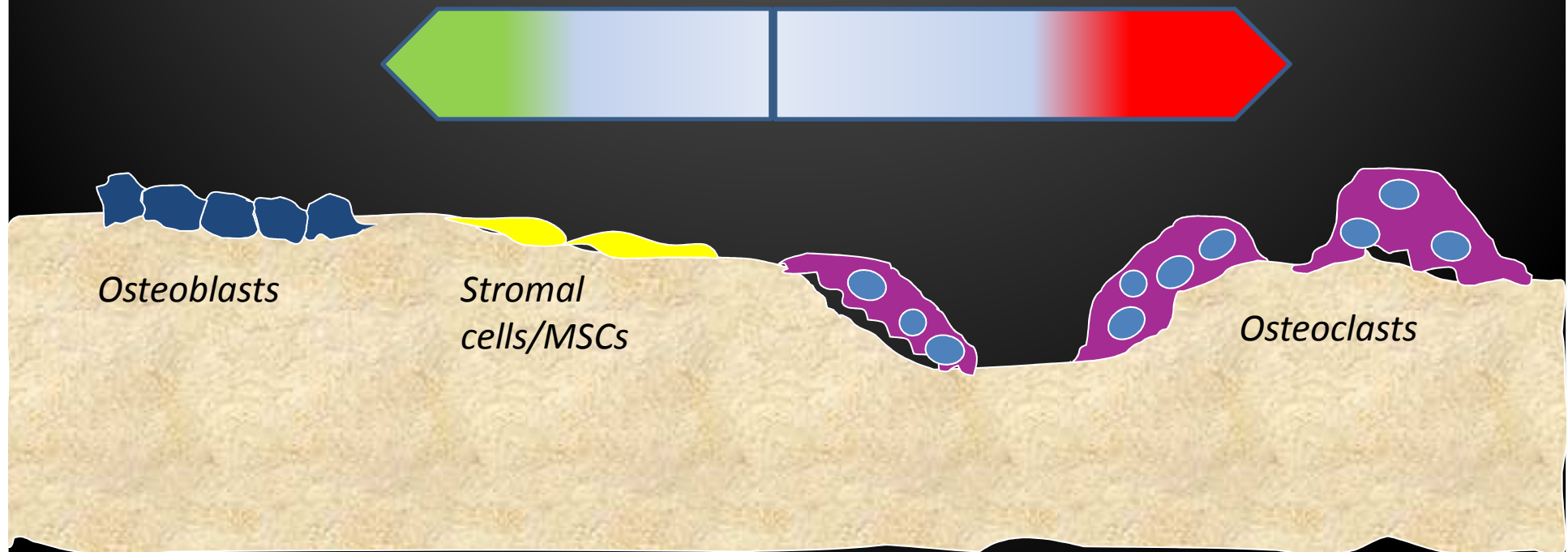
Osteoclasts



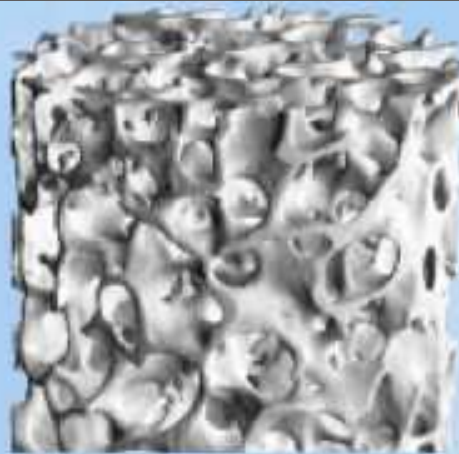
Il rimodellamento osseo procede attraverso cicli di degradazione e nuova formazione ossea



Un eccesso di attività degradativa da parte degli osteoclasti non compensata dagli osteoblasti è la causa dell'osteoporosi



Nell'osteoporosi la quantità di tessuto osseo è inferiore di almeno 2.5 deviazioni standard rispetto alla media dell'età e del sesso di appartenenza (WHO)

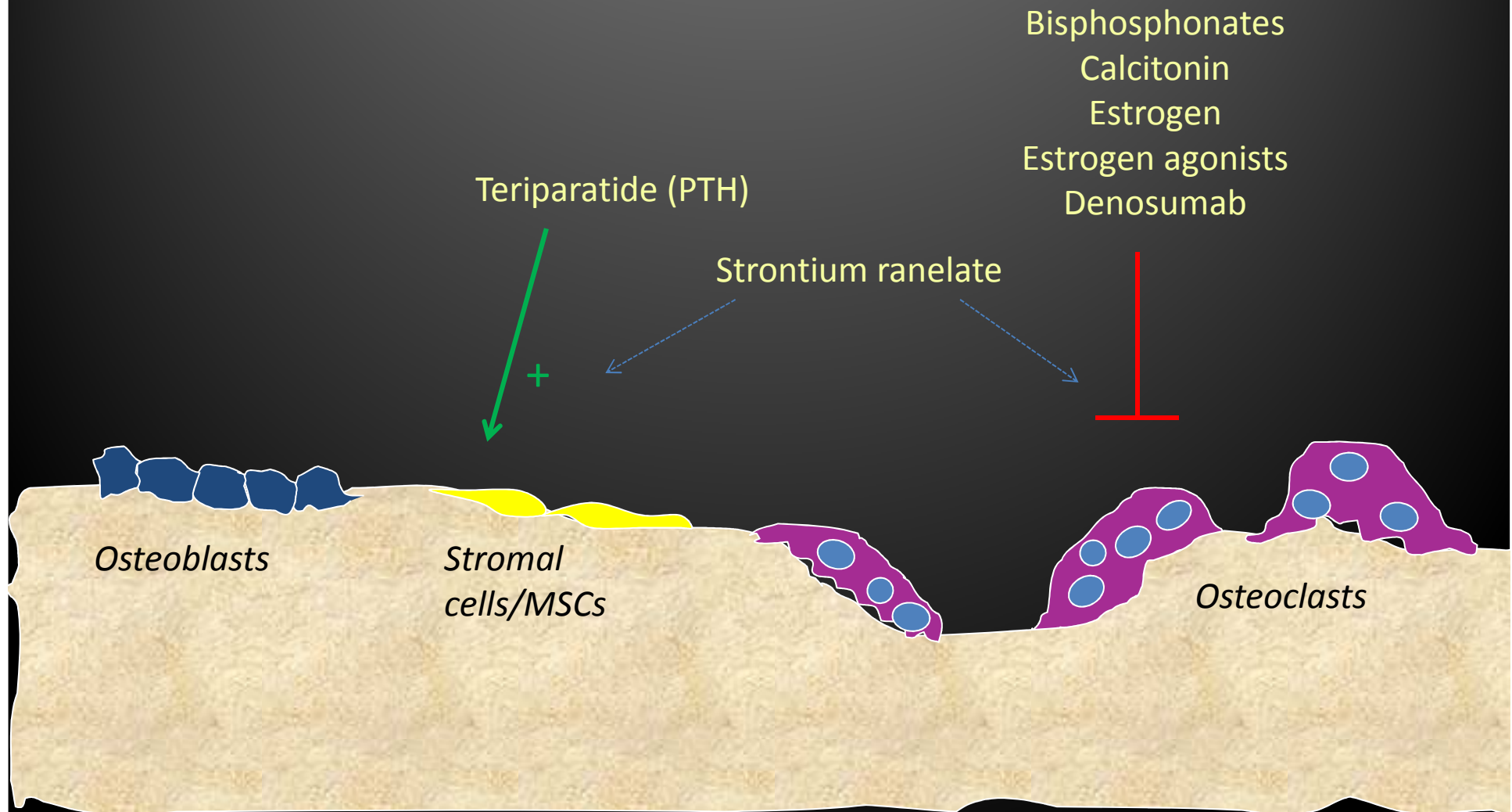


Normal Bone

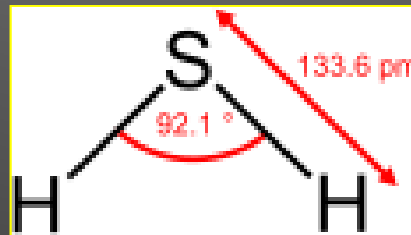


Osteoporotic Bone

Approcci terapeutici attuali per l'osteoporosi



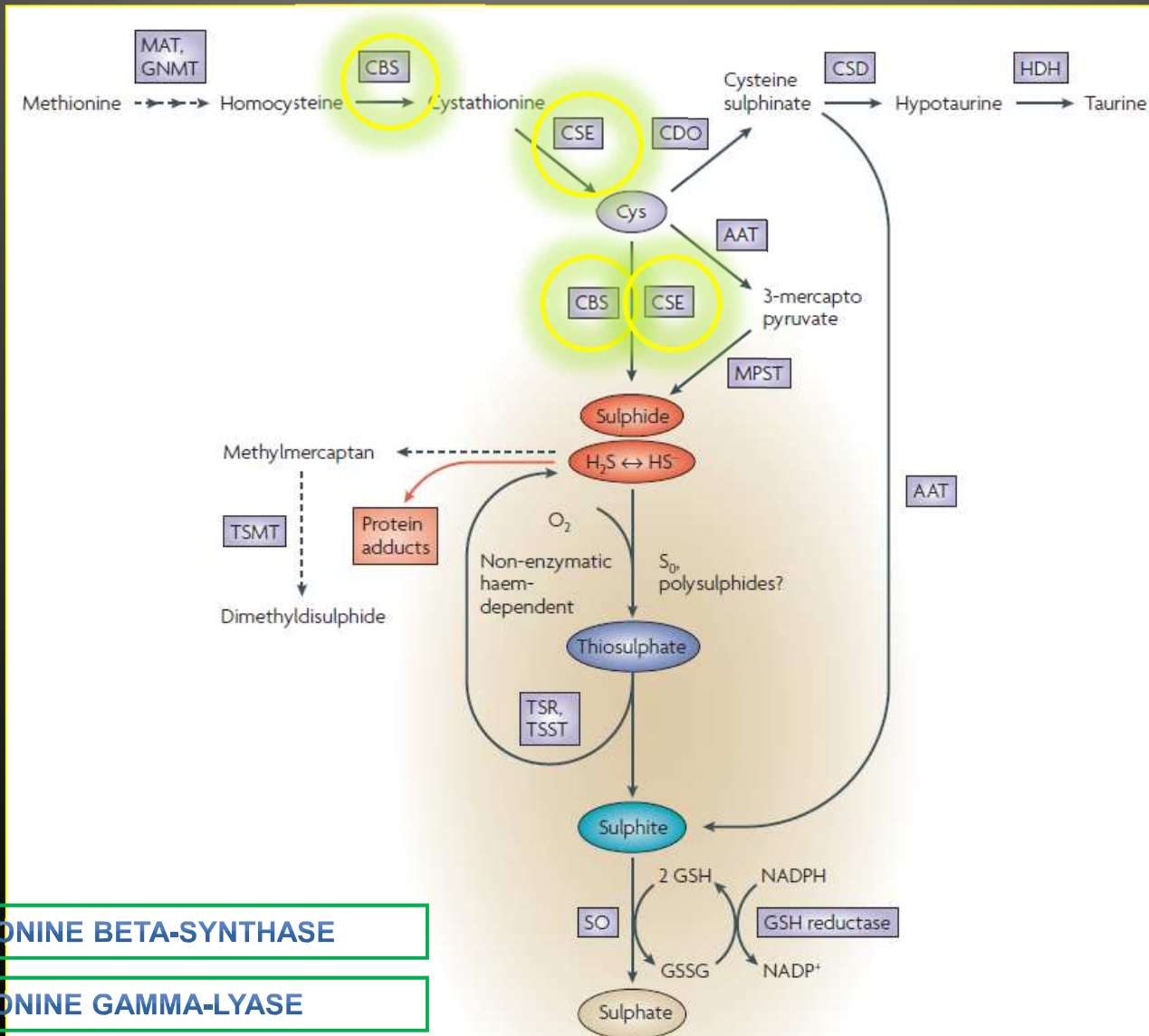
Solfuro di idrogeno (H_2S)



- Gas incolore, velenoso, infiammabile con il caratteristico odore di uovo marcio.
- Le cellule producono piccole quantità di H_2S che usano come molecola di segnale biochimico

La fabbrica endogena di H₂S

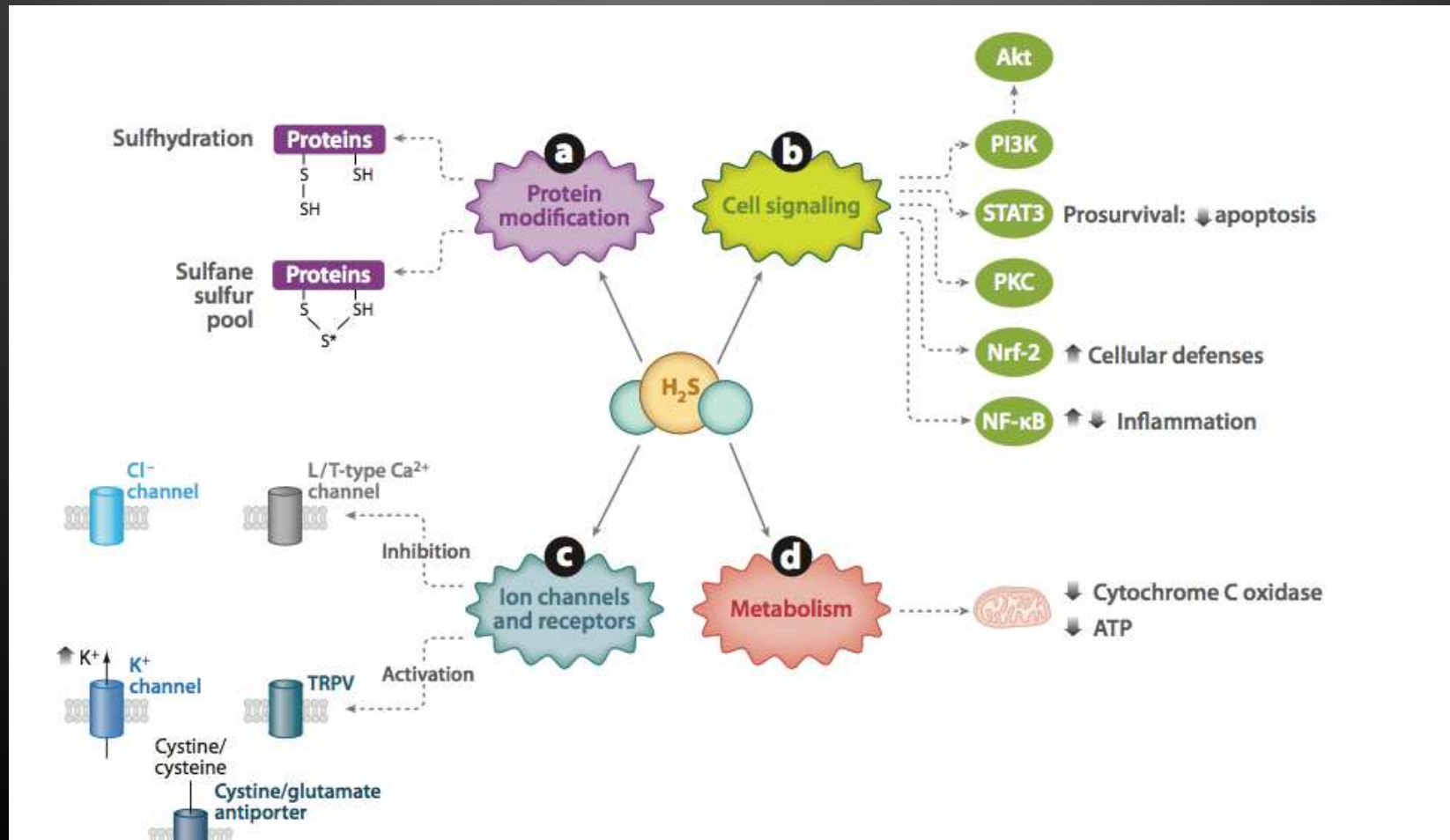
Il pathway catabolico della cisteina



CBS: CYSTATHIONINE BETA-SYNTHASE

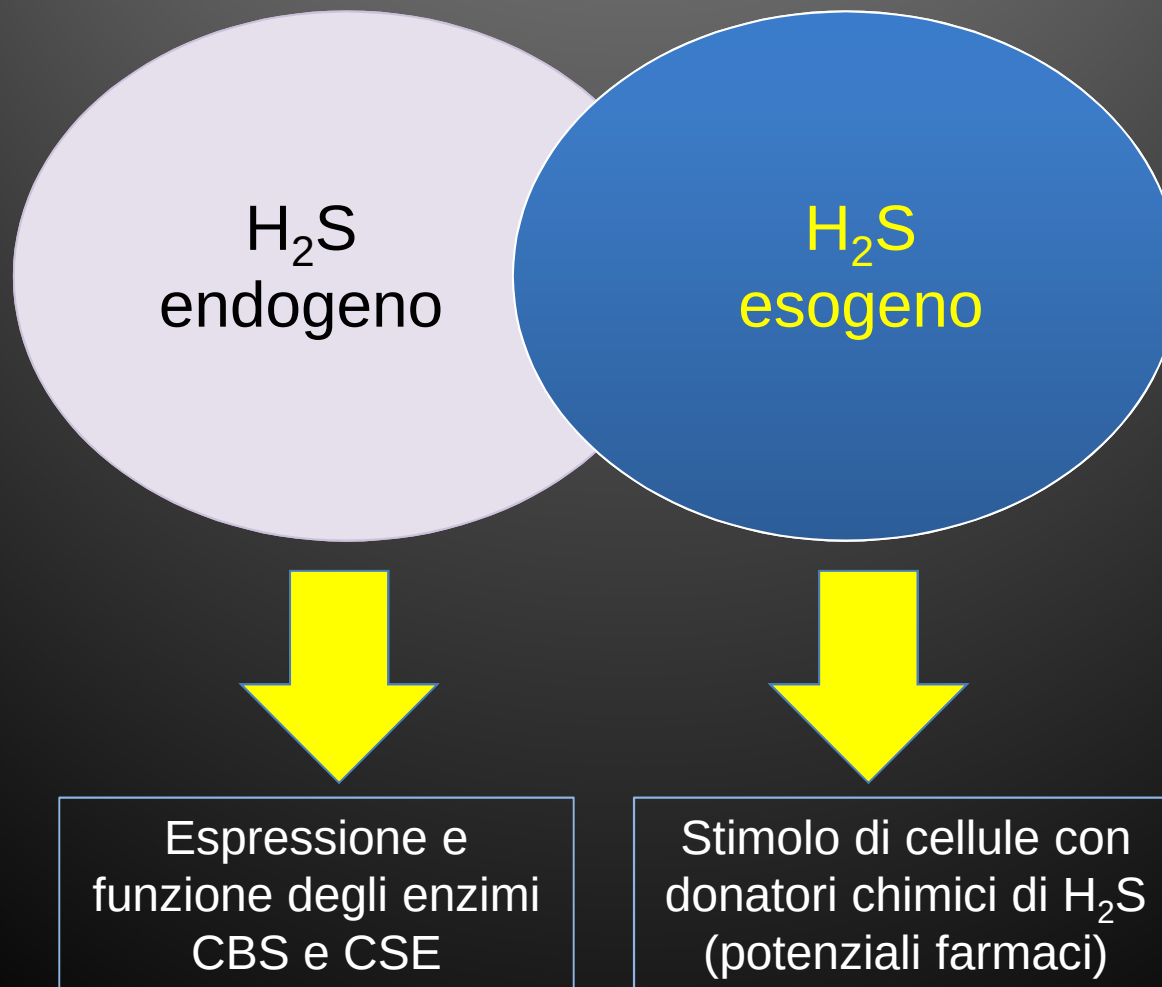
CSE: CYSTATHIONINE GAMMA-LYASE

H₂S in biologia e medicina



Li L et al. Ann Rev Pharmacol Tox., 2011

Lo studio di H_2S in cellule e tessuti



H_2S : una molecola capace di modulare la massa ossea?

- ◆ Una malattia genetica umana derivante dal deficit di enzima CBS
- ◆ Dati su cellule ossee umane
- ◆ Dati preliminari su topi osteoporotici

CBS deficiency leads to hyperhomocysteinemia in humans

Advanced Search: [OMIM](#), [Clinical Synopses](#), [OMIM Gene Map](#)
Search History: [View](#), [Clear](#)

#236200

HOMOCYSTINURIA DUE TO CYSTATHIONINE BETA-SYNTHASE DEFICIENCY

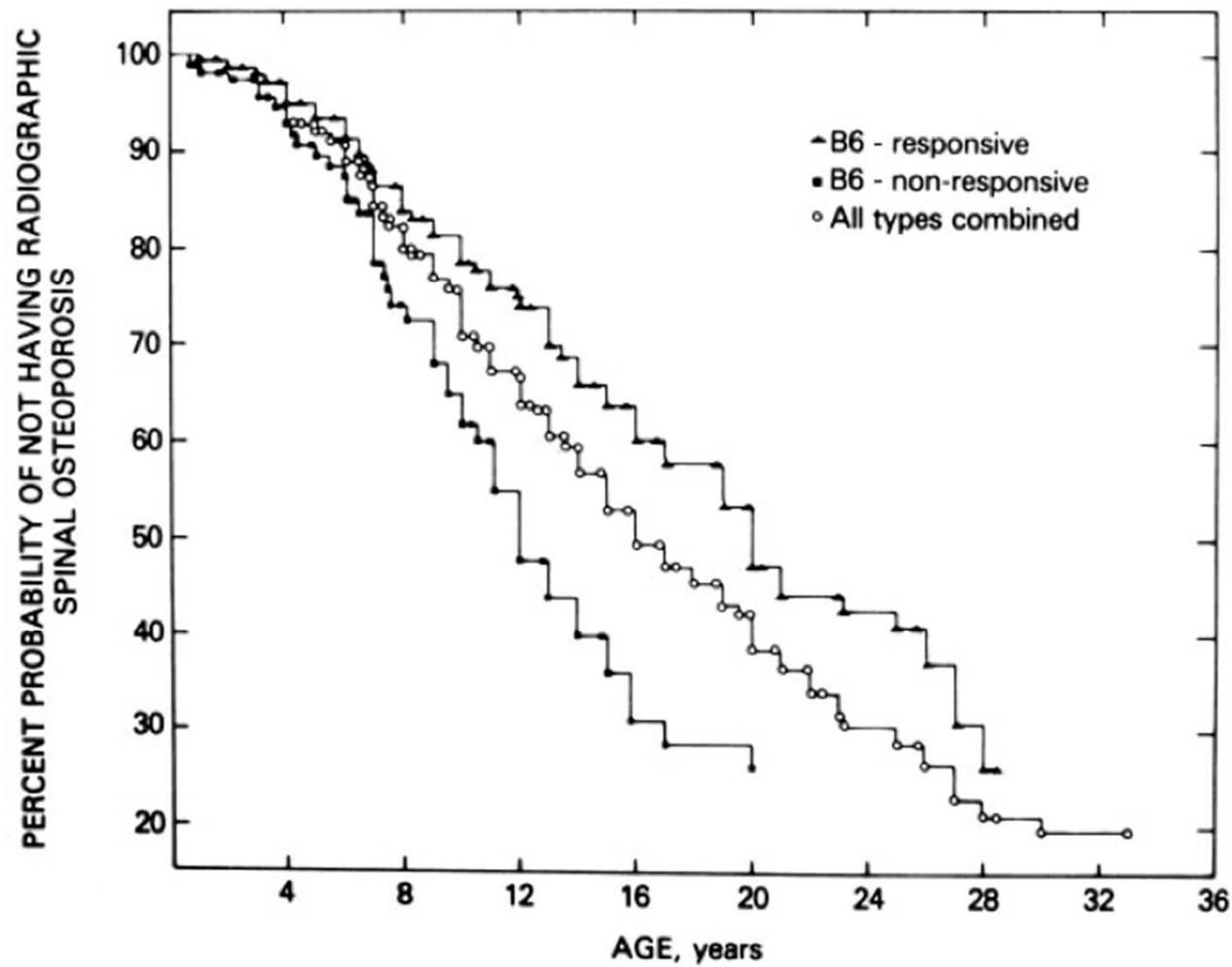
Alternative titles; symbols

HOMOCYSTINURIA WITH OR WITHOUT RESPONSE TO PYRIDOXINE

CYSTATHIONINE BETA-SYNTHASE DEFICIENCY

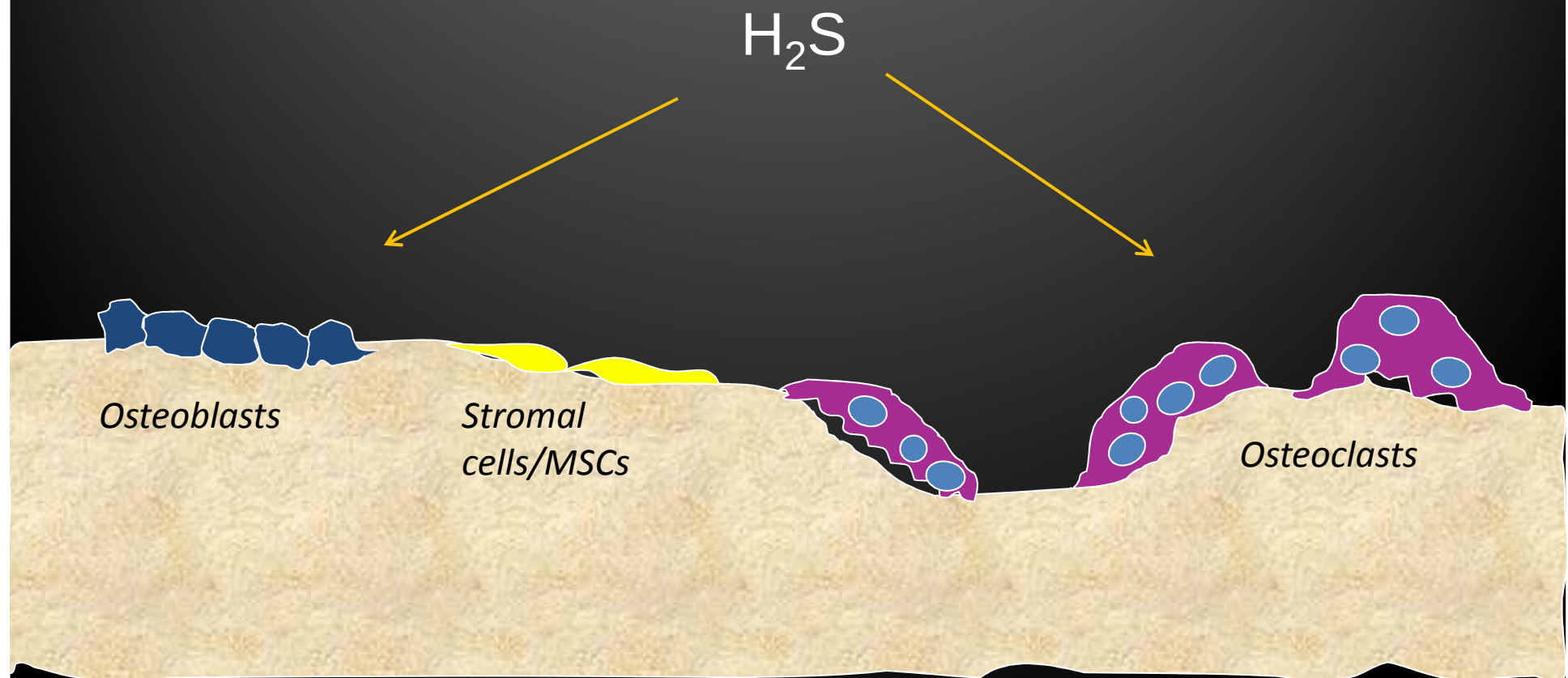
CBS DEFICIENCY

Time-to-event graph for radiological spinal osteoporosis in homocystinuric patients



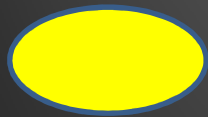
From: Mudd. et al. 1985

La nostra ipotesi di lavoro



Piano sperimentale

Esperimenti in vitro su cellule umane



Osteoblasti umani

- tests for osteogenic differentiation (osteogenic markers expression)
- Tests for mineral matrix biosynthesis



Osteoclasti umani

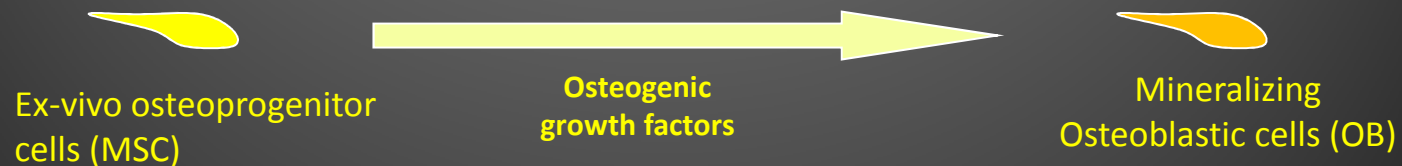
- Tests for OC differentiation (markers expression)
- Functional tests for mineral matrix degradation



Esperimenti in vivo su modello murino di osteoporosi

Esperimenti in vitro su cellule ossee umane

- Osteoblasts (OB) are obtained from ex-vivo MSC



- Osteoclasts (OC) are differentiated from monocytes



Donatori di H_2S utilizzati nello studio

- NaHS (short-lasting donor)
- GYY4137 (long-lasting donor)

OSTEOCLASTI

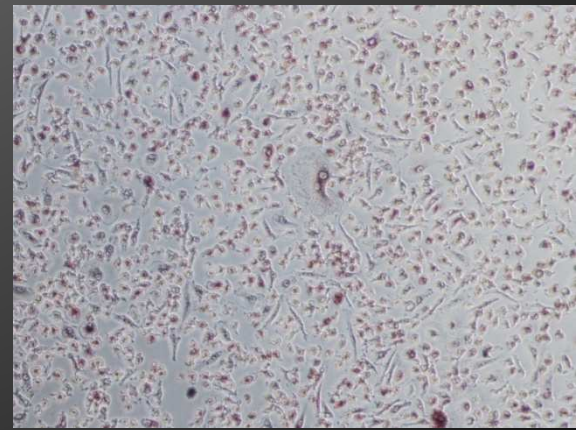
H_2S inibisce il differenziamento degli osteoclasti



CTR



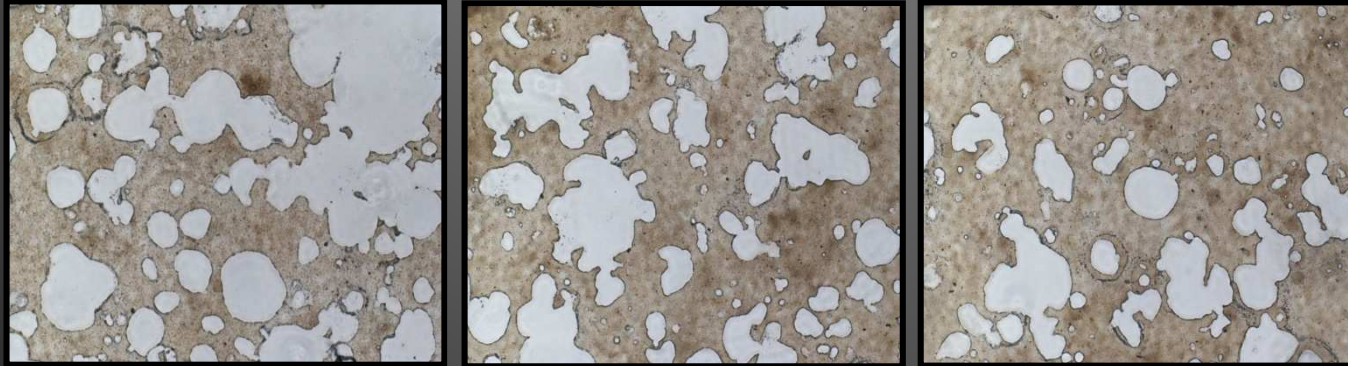
NaHS 100



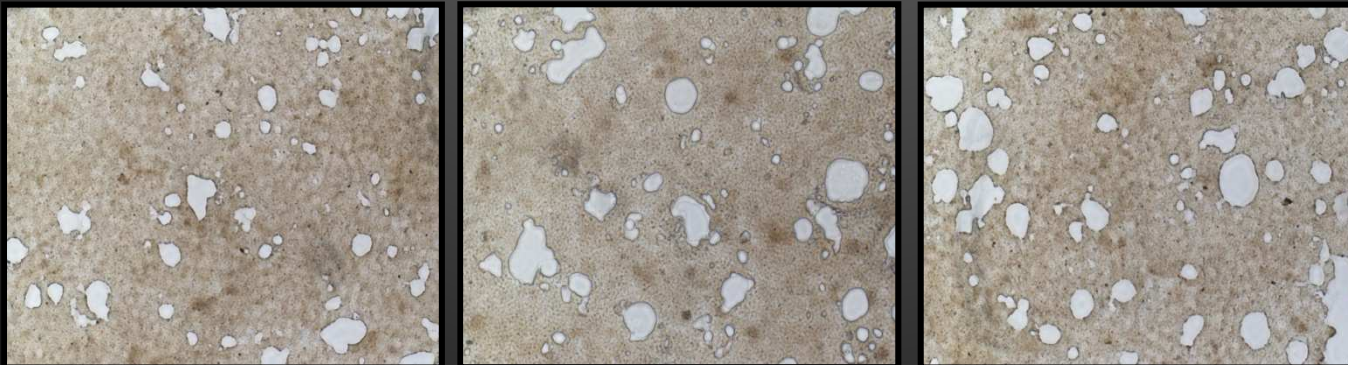
NaHS 200

H_2S inibisce la funzione degli osteoclasti

NaHS



0



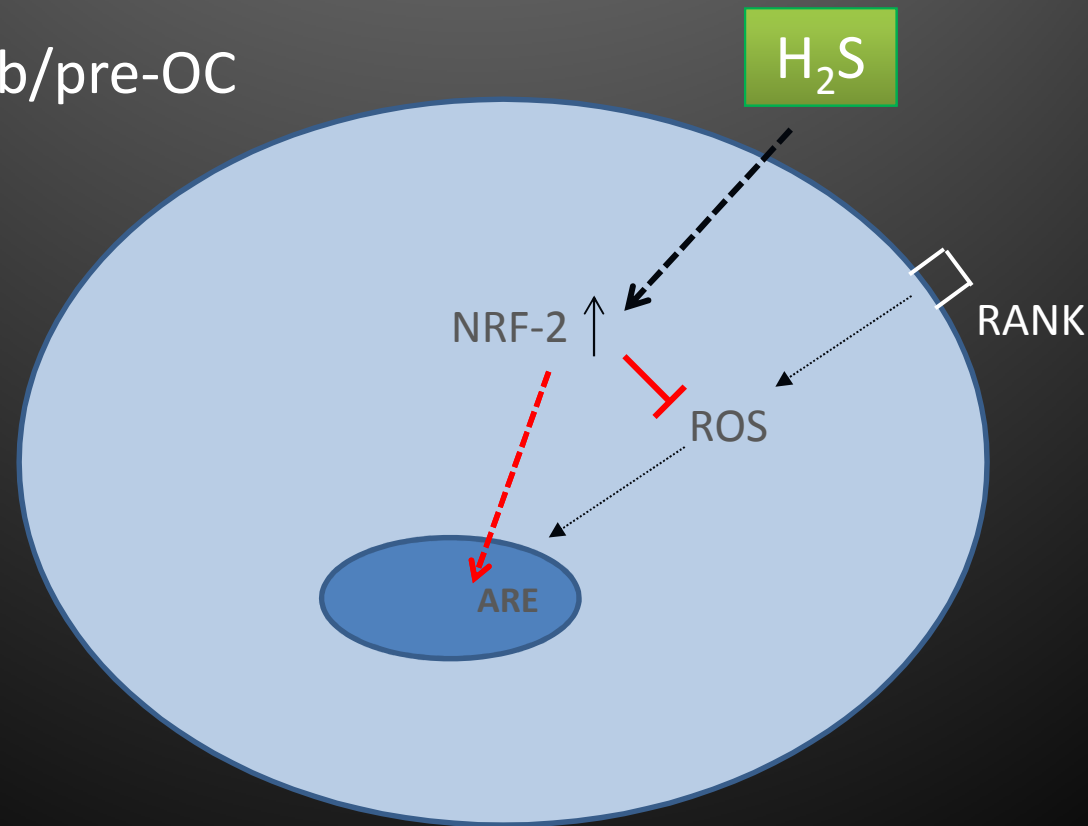
100 μM



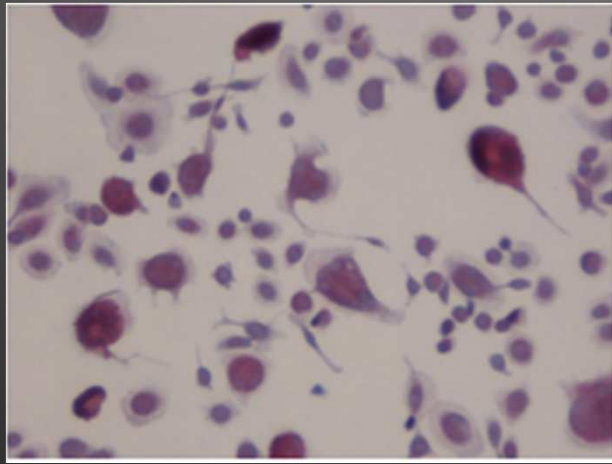
200 μM

Regolazione del differenziamento degli osteoclasti da parte di H_2S

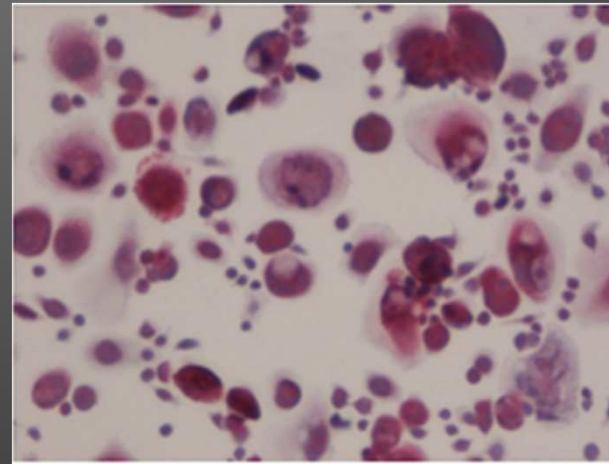
CD11b/pre-OC



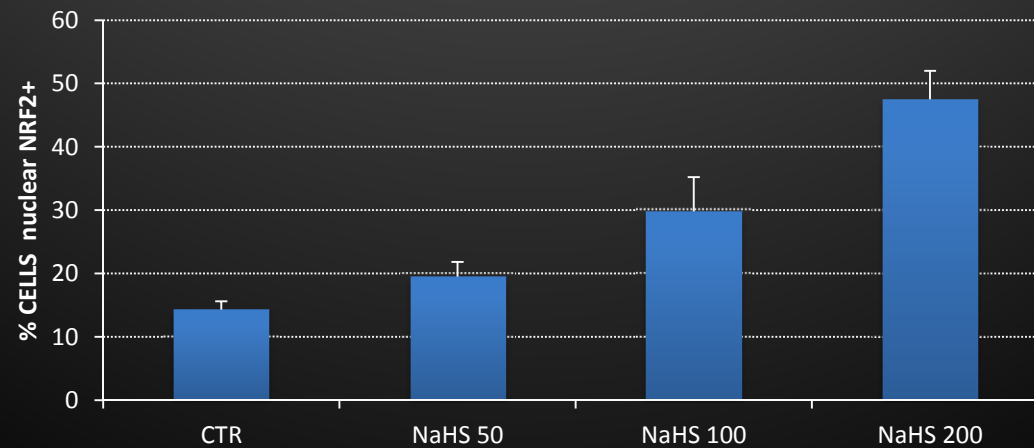
NaHS up-regulates NRF-2 nuclear translocation in pre-osteoclasts



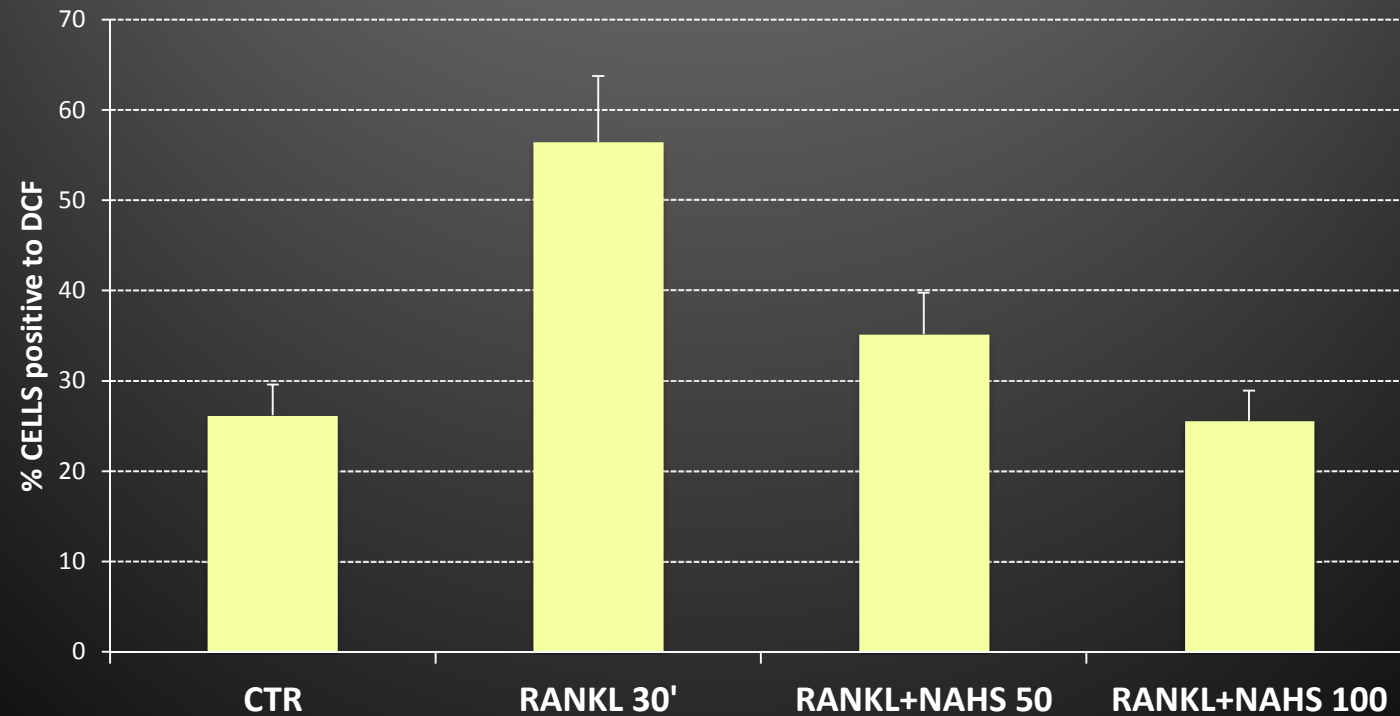
CTR



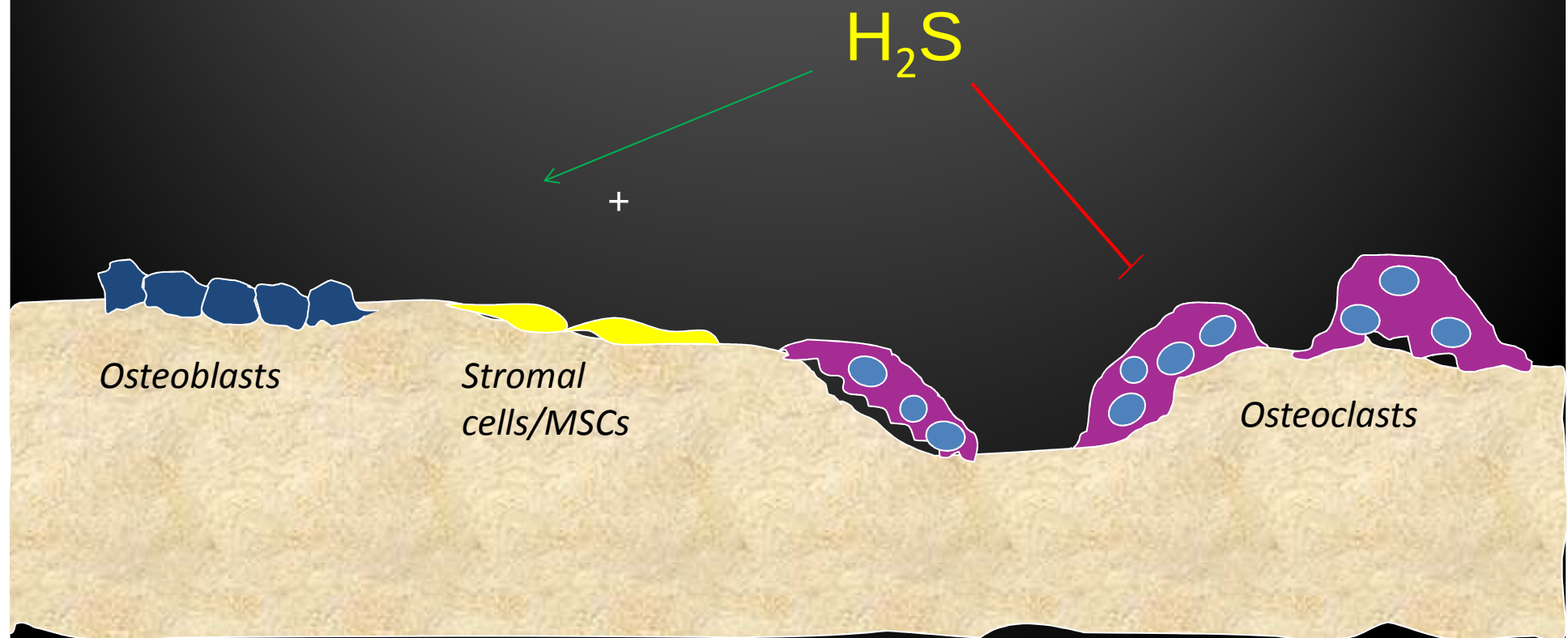
NaHS 200µM (24h)



NaHS blunts ROS generation by RANKL in pre-osteoclasts (DCF staining)



H_2S potrebbe indurre aumento di massa ossea agendo
sia su osteoblasti che su osteoclasti



CONCLUSIONI

- Il solfuro di idrogeno inibisce lo sviluppo e la funzione degli osteoclasti umani
- Il solfuro di idrogeno potrebbe pertanto svolgere una funzione protettiva in patologie che determinano eccessiva erosione della massa ossea

RINGRAZIAMENTI

- Fondazione FORST
- Dr.ssa Gina Lisignoli, Biologo Dirigente, Lab. SC Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, Istituto Rizzoli, Bologna
- Dr.ssa Laura Gambari, dottorando Progetto SPINNER, Regione Emilia Romagna e Università di Bologna.