

L'HYDROGÈNE SULFURÉ : H₂S

Pour la longévité des reins, du cerveau,
du coeur, des vaisseaux



LABORATOIRE
PHILIPPE AUGUSTE

L'Homocystéine est un acide aminé sulfuré, homologue supérieur de la cystéine (+CH₂), dérivé de la méthionine alimentaire.

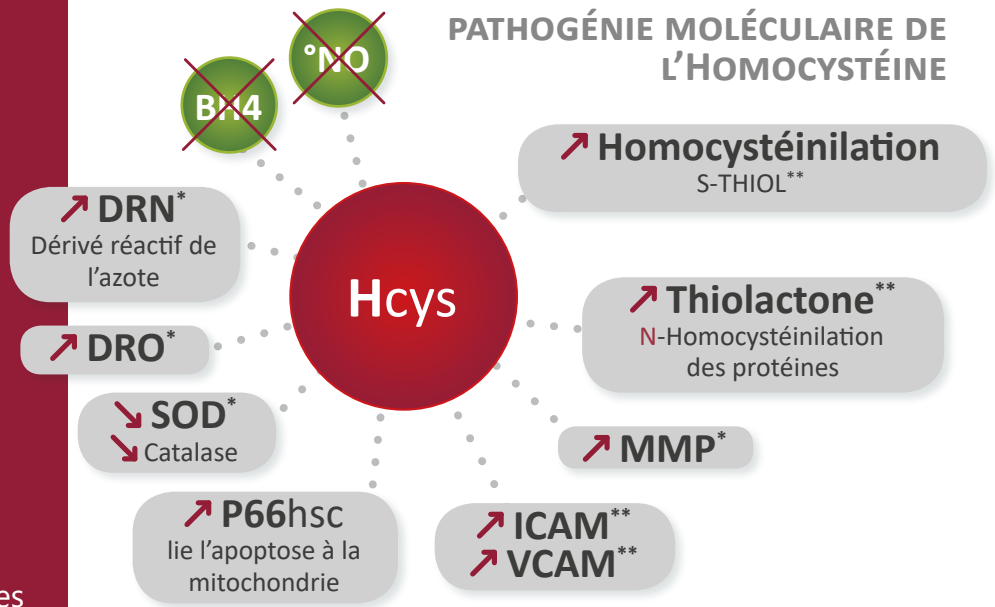
C'est un substrat que la cellule se partage pour assurer deux fonctions physiologiques essentielles :

- La méthylation, qui globalement module l'expression du génome à travers les DNMT* et HMT* .
- La transsulfuration qui fournit des molécules indispensables comme la cystéine mais aussi le glutathion et surtout un gaz : **H₂S, L'Hydrogène Sulfuré.**

L'élévation de l'Homocystéine engendre les pathologies suivantes :

- La maladie thrombotique
- L'HTA
- L'accident vasculaire cérébral (AVC)
- La coronarite et l'infarctus du myocarde (IM)
- L'insuffisance rénale, la glomérulose sclérose et la tubulopathie interstitielle
- Le déclin cognitif
- L'évolutivité des maladies neuro-dégénératives
- Les maladies auto-immunes

Sources 1 à 7



PATHOGÉNIE MOLÉCULAIRE DE L'HOMOCYSTÉINE

Sous-tendues par les altérations tissulaires suivantes :

- Dysfonction endothéliale
- Rigidité artérielle et calcification de la média
- Destruction des fibres élastiques
- Remaniement tissulaire (matrice extracellulaire)
- Renouvellement de la matrice extracellulaire
- Inflammation
- Stress oxydant
- Immuno-génicité des protéines
- Modification thrombogénique des protéines

*MMP : Matrix MetalloProtéases, ce sont des enzymes à « switch » THIOL activées par le stress oxydant et les cytokines inflammatoires qui détruisent la matrice extra-cellulaire et engendre un remaniement tissulaire.
 °NO : Monoxyde d'azote, le plus puissant vasodilatateur endogène.
 BH4 : TetraHydroBioptérine cofacteur indispensable à la production de °NO.
 SOD : SuperOxyde Dismutase, enzyme anti-oxydante.
 CAT : catalase, détruit H₂O₂ (eau oxygénée).
 DNMT : ADN Méthyl Transférase
 HMT : Histone Méthyl Transférase
 DRO : Dérivé Réactif de l'Oxygène
 DRN : Dérivé Réactif de l'Azote

**ICAM et VCAM: Interstitial & Vascular Cell Adhesion Molecule
Fibrilline : C'est la trame de soutien de l'élastine.
Tropoélastine : Monomère de l'élastine.
S-THIOL : Liaison disulfide entre l'Homocystéine et une cystéine de la protéine, Homocystéinilation.
N-THIOL : Liaison entre la forme cyclique thiolactone de l'Homocystéine et la fonction NH₂ de la lysine de la protéine, N-Homocystéinilation.
Thiolactone : C'est une cyclisation interne de l'Homocystéine dotée d'activité thrombogène.

Induites par les modifications d'activités des cibles moléculaires suivantes :

- Diminution de °NO*
- Diminution d'enzymes anti-oxydantes SOD* et CAT*
- Homocystéinilation de la fibrilline**, support moléculaire de la tropoélastine**
- Augmentation d'activité des MMP* 2 et 9
- Augmentation VCAM** et ICAM** adhésines favorisant la migration des cellules inflammatoires
- N-Homocystéinilation
- Thiolactone** de l'homocystéine sur le NH₂ de la lysine

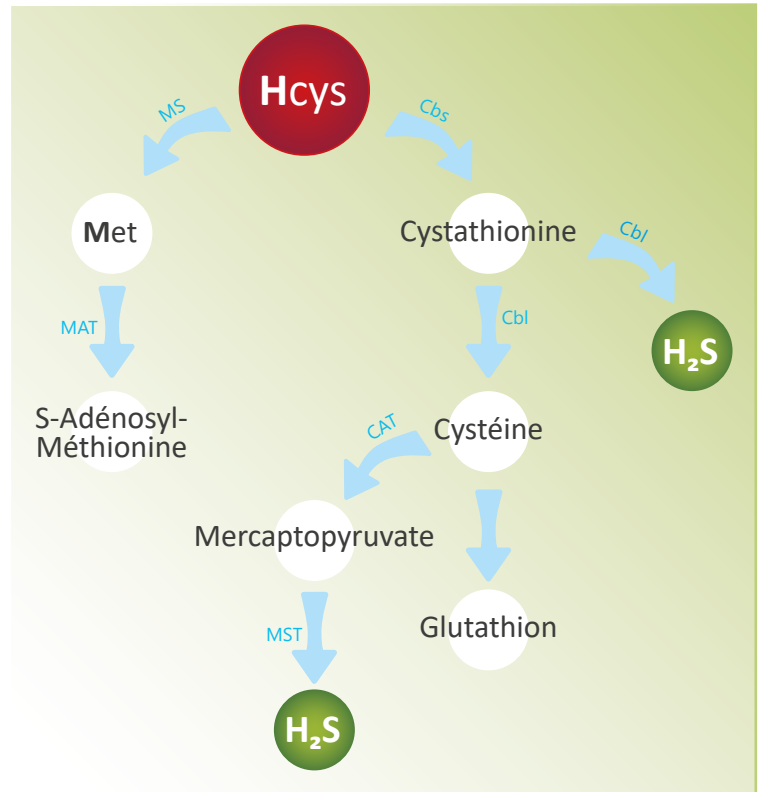
Sources 8 à 23

L'HOMOCYSTÉINE EST LE PRÉCURSEUR DE L'HYDROGÈNE SULFURÉ (H₂S), À TRAVERS 4 ÉTAPES SUCCESSIVES SUR LA VOIE DE LA TRANSSULFURATION.

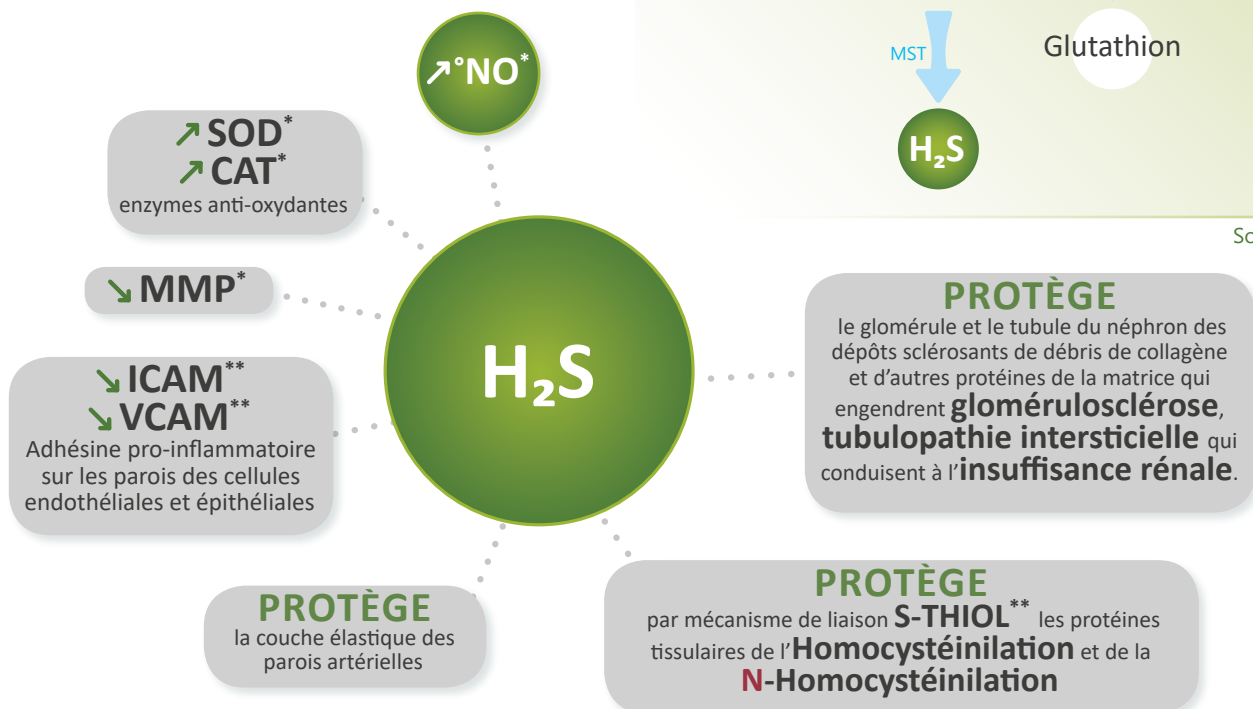
Les quatre enzymes sont la **Cbs** (cystathionine Bétasynthase), **Cbl** (Cystathionine Bétaliase), **CAT** (Cystéine Aminotransférase), **MST** (Mercapto Sulfo-Transférase).

Ainsi une élévation de l'homocystéine exprime sa pathogénicité directement à travers les mécanismes déjà cité mais aussi et surtout en qualité de bloc métabolique réduisant d'autant la biogénèse d'H₂S.

H₂S est un gaz produit par de nombreux tissus des vaisseaux, le cœur, le cerveau, les voies respiratoires mais aussi et surtout le rein dont il module le fonctionnement du couple néphron/architectures vasculaires.



Sources 24 à 36



Ainsi les médicaments utilisés comme les immunosuppresseurs et les inhibiteurs de l'ACE n'étant pas dépourvus d'effets indésirables, il est raisonnable d'envisager qu'une augmentation de la production d'H₂S, notamment au niveau du rein, pourrait-être une solution d'avenir à la prévention de l'insuffisance rénale.

Dans le profil que vous propose le laboratoire Philippe Auguste, toute la voie métabolique de l'homocystéine est évaluée, notamment le mercaptopyrivate, produit de la CAT et le thiosulfate, catabolites de l'H₂S permettant ainsi une évaluation de sa production par l'organisme

Sources 37 à 39

Parce que l'oxygène est un comburant indispensable à la vie mais aussi **dangereux***, l'organisme module son utilisation à travers trois gaz, le monoxyde d'azote (°NO), le monoxyde de carbone (CO) et l'Hydrogène Sulfuré (H₂S) tout trois dotés des mêmes propriétés anti-oxydantes :

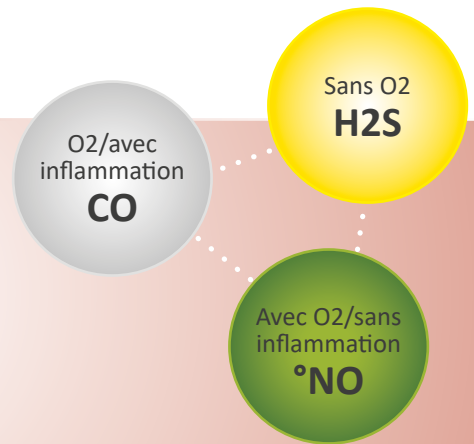
- Economiseurs d'oxygène
- Protectors mitochondriaux
- Anti-inflammatoires
- Protectors vasculaire et tissulaire

Mais pourquoi trois ?

Parce que chacun exerce dans des conditions physiologiques et physio-pathologiques différentes.

Ces trois gaz coopèrent et potentialisent leurs activités sans pour autant partager les mêmes mécanismes d'action.

A titre d'exemple H₂S inhibe la PDE5 Phospho Diestérase de Type 5 qui inactive le GMPc relais de l'activité de °NO, augmentant ainsi sa durée de vie et son activité myo-relaxante.



* L'oxygène assure la pérenité de la vie mais aussi ses accélérations, l'inflammation, la croissance, la tumorigénèse à travers la production de DRO (Dérivé Réactif de l'Oxygène) pouvant générer un stress oxydant lui-même dommageable à la vie.

Sources :

1. Sowmya S, Swathi Y, Yeo AL, Shoon ML, Moore PK, Bhattia M. Hydrogen sulfide: regulatory role on blood pressure in hyperhomocysteinemia. *Vascul Pharma col.* 2010; 53:138-43. [PubMed:20685250]
2. Angelo AD, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood.* 1997; 90:1-11. [PubMed:9207431]
3. Humphrey LL, Fu RW, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings.* 2008; 83:1203-1212. [PubMed: 18990318]
4. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2001; 12:2181-2189. [PubMed:11562419]
5. Beard RS Jr, Bearden SE. Vascular complications of cystathionine beta-synthase deficiency: future directions for homocysteine-to-hydrogen sulfide research. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:H13-26. [PubMed: 20971760]
6. Anand K, Lee HS, Paik M, Stabler S, Allen R, Sacco RL. Homocysteine is a stronger risk factor for vascular death than stroke in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan study. *Stroke.* 2004; 35:313-313.12.
7. Undas A, Perla J, Lacinski M, Trzeciak W, Kazmierski R, Jakubowski H. Autoantibodies against N-homocysteinylated proteins in humans: implications for atherosclerosis. *Stroke.* 2004; 35:1299-304. [PubMed: 15131313]
8. Topal G, Brunet A, Millanvoye E, Boucher JL, Rendu F, Devynck MA, David-Dufilho M. - Homocysteine induces oxidative stress by uncoupling of NO synthase activity through reduction of tetrahydrobiopterin. *Free Radical Biology and Medicine.* 2004; 36:1532-1541. [PubMed:15182855]
9. Dhillon B, Badiwala MV, Matland A, Rao V, Li SH, Verma S. Tetrahydrobiopterin attenuates homocysteine induced endothelial dysfunction. *Mol Cell Biochem.* 2003; 247:223-7. [PubMed:12841652]
10. Paul BD, Snyder SH. H₂S signalling through protein sulfhydration and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2012; 13:499-507.
11. King AL, Polhemus DJ, Bhushan S, Otsuka H, Kondo K, Nicholson CK, Bradley JM, Islam KN, Calvert JW, Tao YX, Dugas TR, Kelley EE, Elrod JW, Huang PL, Wang R, Lefer DJ. Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111:3182-7. [PubMed: 24516168]
12. Bos EM, Wang R, Snijder PM, Boersma M, Damman J, Fu M, Moser J, Hillebrands JL, Ploeg RJ, Yang G, Leuvenink HG, van Goor H. Cystathionine gamma-lyase protects against renal ischemia/reperfusion by modulating oxidative stress. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24:759-70. [PubMed:23449534]
13. Mustafa AK, Gadalla MM, Sen N, Kim S, Mu WT, Gazi SK, Barrow RK, Yang GD, Wang R, Snyder SH. H₂S Signals Through Protein S-Sulfhydration. *Science Signaling.* 2009; 2
14. Hubmacher D, Cirulis JT, Miao M, Keeley FW, Reinhardt DP. Functional Consequences of Homocysteinylated of the Elastic Fiber Proteins Fibrillin-1 and Tropoelastin. *Journal of Biological Chemistry.* 2010; 285:1188-1198. [PubMed: 19889633]
15. Kieley CM, Sherratt MJ, Marson A, Baldock C. Fibrillin microfibrils, Fibrous Proteins: Coiled- Coils. *Collagen and*

Elastomers. 2005; 70:405.

16. Jakubowski H. Protein homocysteinylated: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. *FASEB J.* 1999; 13:2277-83. [PubMed:10593875]
17. Kundu S, Pushpakumar SB, Tyagi A, Coley D, Sen U. Hydrogen sulfide deficiency and diabetic renal remodeling: role of matrix metalloproteinase-9. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304:E1365-78. [PubMed: 23632630]
18. Perry MM, Hui CK, Whiteman M, Wood ME, Adcock I, Kirkham P, Michaeloudes C, Chung KF. Hydrogen Sulfide Inhibits Proliferation and Release of IL-8 from Human Airway Smooth Muscle Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011; 45:746-752. [PubMed: 21297080]
19. Zaczek E, Jeney V, Agarwal A, Zarjou A, Oros M, Katko M, Varga Z, Balla G, Balla J. Hydrogen sulfide inhibits the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Kidney International.* 2011; 80:731-739. [PubMed: 21716261]
20. Woodfin A, Voisin MB, Imhof BA, Dejane E, Engelhardt B, Nourshargh S. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1. *Blood.* 2009; 113:6246-6257. [PubMed: 19211506]
21. Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, Pellicci G, Reboldi P, Pandolfi PP, Lanfrancone L, Pellicci PG. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature.* 1999; 402:309-13. [PubMed: 10580504]
22. Grahmmer F, Schell C, Huber TB. The podocyte slit diaphragm-from a thin grey line to a complex signalling hub. *Nature Reviews Nephrology.* 2013; 9:587-598.
23. Furuichi K, Hisada Y, Shimizu M, Okumura T, Kitagawa K, Yoshimoto K, Iwata Y, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and membrane-type 1 MMP (MT1-MMP) affect the remodeling of glomerulosclerosis in diabetic OLETF rats. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011; 26:3124-3131.
24. Kimura H. The physiological role of hydrogen sulfide and beyond. *Nitric Oxide.* 2014
25. Shibuya N, Kimura H. Production of hydrogen sulfide from d-cysteine and its therapeutic potential. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013; 4:87. [PubMed: 23882260]
26. van Guilder C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2006; 21:1161-1166.
27. Sen U, Basu P, Abe OA, Givvimani S, Tyagi N, Metreveli N, Shah KS, Passmore JC, Tyagi SC. Hydrogen sulfide ameliorates hyperhomocysteinemia-associated chronic renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2009; 297:F410-F419. [PubMed: 19474193]
28. Sen U, Munjal C, Qipshidze N, Abe O, Gargoum R, Tyagi SC. Hydrogen Sulfide Regulates Homocysteine-Mediated Glomerulosclerosis. *American Journal of Nephrology.* 2010; 31:442-455. [PubMed: 20395677]
29. Perna AF, Ingrosso D. Low hydrogen sulphide and chronic kidney disease: a dangerous liaison. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:486-93. [PubMed: 22323660]
30. Francis ME, Eggers PW, Hostetter TH, Briggs JP. Association between serum homocysteine and mar-

31. Jakubowski H, Boers GH, Strauss KA. Mutations in cystathionine beta-synthase or methylenetetrahydrofolate reductase gene increase N-homocysteinylated protein levels in humans. *FASEB J.* 2008; 22:4071-6. [PubMed: 18708589]
32. Predmore BL, Lefer DJ, Gojoni G. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine. *Antioxid Redox Signal.* 2012; 17:119-40. [PubMed: 22432697]
33. Suzuki K, Olah G, Modis K, Coletta C, Kulp G, Gero D, Szoleczky P, Chang TJ, Zhou ZM, Wu LY, Wang R, Papapetropoulos A, Szabo C. Hydrogen sulfide replacement therapy protects the vascular endothelium in hyperglycemia by preserving mitochondrial function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011; 108:13829-13834. [PubMed: 21808008]
34. Kida K, Yamada M, Tokuda K, Marutani E, Kakinohana M, Kaneki M, Ichinose F. Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15:343-52. [PubMed: 21050138]
35. Song K, Wang F, Li Q, Shi YB, Zheng HF, Peng H, Shen HY, Liu CF, Hu LF. Hydrogen sulfide inhibits the renal fibrosis of obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2013
36. Jung KJ, Jang HS, Kim JJ, Han SJ, Park JW, Park KM. Involvement of hydrogen sulfide and homocysteine transsulfuration pathway in the progression of kidney fibrosis after ureteral obstruction. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832:1989-97. [PubMed: 23846016]
37. Bakris GL. Slowing nephropathy progression: Focus on proteinuria reduction. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008; 3:S3-S10. [PubMed: 18178794]
38. Urquhart BL, Freeman DJ, Cutler MJ, Mainra R, Spence JD, House AA. Mesna for treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008; 3:1041-1047. [PubMed:18337551]
39. Sen U, Vacek TP, Hughes WM, Kumar M, Moshal KS, Tyagi N, Metreveli N, Hayden MR, Tyagi SC. Cardioprotective role of sodium thiosulfate on chronic heart failure by modulating endogenous H₂S generation. *Pharmacology.* 2008; 82:201-13. [PubMed: 18810244]
40. Nakao A, Choi AM, Murase N. Protective effect of carbon monoxide in transplantation. *J Cell Mol Med.* 2006; 10:650-71. [PubMed: 16989726]
41. Bucci M, Papapetropoulos A, Vellecco V, Zhou Z, Pyriochou A, Roussos C, Rovietto F, Brancalione V, Cirino G. Hydrogen sulfide is an endogenous inhibitor of phosphodiesterase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:1998-2004. [PubMed: 20634473]