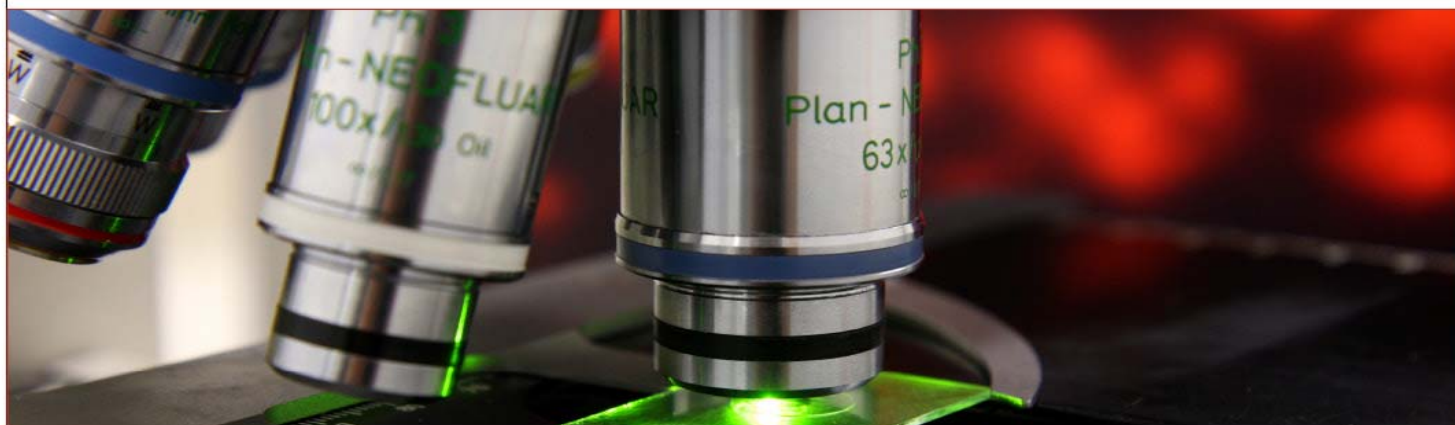


SÉMINAIRES ET CONFÉRENCES



Mohamed Benderdour

Centre de Recherche
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

« 4-hydroxynonéol comme cible thérapeutique de l'arthrose »

L'arthrose est une maladie chronique dégénérative particulièrement fréquente chez les personnes âgées. Elle est cliniquement marquée par des douleurs et des raideurs articulaires intenses. Elle est caractérisée par une dégradation du cartilage, une inflammation de la membrane synoviale et une production accrue des cytokines et médiateurs inflammatoires. Dans l'arthrose, les modalités thérapeutiques de cette maladie sont très restreintes et se limitent à des traitements symptomatiques ou à la chirurgie lorsque la qualité de vie des patients est affectée. Au cours des dernières années, nous avons étudié le rôle complexe du 4-hydroxynonéol (HNE) dans l'arthrose. Le HNE est un constituant naturel des tissus membranaires des mammifères produit lors de la peroxydation lipidique. Il est devenu le centre d'intérêt de plusieurs études vu sa capacité à moduler les signaux de transduction et à sa contribution à la modification post-traductionnelle de certaines protéines.

Nous sommes les premiers à démontrer que le taux de HNE était plus élevé chez les patients atteints d'arthrose comparativement aux sujets sains. *In vitro*, nous avons démontré que HNE induit une panoplie de facteurs cataboliques et inflammatoires impliqués dans le processus arthrosique. *In vivo*, l'injection intra-articulaire du HNE induit la dégradation du cartilage articulaire et l'inflammation de la synoviale, suggérant l'implication directe de cette molécule dans l'arthrose. Dans un modèle chirurgical d'arthrose, l'administration orale de la Carnosine, un piègeur de HNE, atténue le processus arthrosique. En utilisant des souris déficientes de la glutathion-s-transférase A4-4 (GSTA4-4), un gène codant pour l'enzyme de détoxification du HNE, entraîne une augmentation des concentrations tissulaires de HNE et s'accompagne par la dégradation du cartilage. Nos données indiquent aussi que l'expression de la GSTA4-4, ainsi que le facteur nucléaire 2 érythroïde 2-related factor (Nrf2), qui régule l'expression du gène *GSTA4-4*, est diminuée dans le cartilage humain arthrosique par rapport aux contrôles. L'activation du facteur de transcription Nrf2 réduit le niveau du HNE et les facteurs cataboliques et inflammatoires via la stimulation de l'expression de la GSTA4-4.

L'élucidation du rôle du HNE dans l'initiation et le développement de l'arthrose et la caractérisation du mécanisme contrôlant sa production peuvent conduire à la mise au point de meilleurs outils moléculaires pour évaluer le risque de développer cette maladie. Le design de nouveaux activateurs de la GSTA4-4 et du Nrf2 représente une approche plus rationnelle à l'avenir pour contrôler la production du HNE et le processus arthrosique.



Faculté de médecine
Département de biochimie
et médecine moléculaire

Université 
de Montréal

Le lundi, le 20 novembre 2017, 11:30

**Pavillon Roger-Gaudry
Salle : G-1015**

Invité Luc DesGroseillers

Tél : (514) 343-6372 courriel : luc.desgroseillers@umontreal.ca