

## **ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DEL MONOFLUORFOSFATO DE SODIO SOBRE LA REMODELACIÓN ÓSEA EN RATAS. EVALUACIÓN DEL EFECTO COMBINADO CON DROGAS ANTI-RESORTIVAS.**

**Doctorando Brance, María Lorena.**

**Director Dr. Alfredo Rigalli**

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la densidad mineral con alteraciones de la microarquitectura ósea y aumento del riesgo de fractura. La remodelación ósea es un mecanismo destinado a mantener la función y estructura ósea. Desbalances entre resorción y formación conducen a la pérdida de masa ósea. Los tratamientos actúan disminuyendo la resorción (drogas anti-resortivas como el zoledronato, Z) o aumentando la formación (drogas anabólicas como el monofluorofosfato, MFP). El objetivo de este proyecto de tesis doctoral es estudiar el efecto del monofluorofosfato sobre la remodelación ósea, estudiar el mecanismo de acción del monofluorofosfato sobre las células involucradas en el proceso de remodelación ósea, y evaluar el efecto sobre la masa ósea de una terapéutica secuencial (MFP+Z) en ratas con diferente estado de remodelación ósea. Para esto se realizarán experimentos a 150 días de duración. Los animales se tratarán con dieta hipocálcica en los primeros 30 días y posteriormente dieta hipercálcica. Del día 30 al día 90 recibirán MFP por SOG, y del día 90 al 150 recibirán ácido zoledrónico por vía subcutánea mensual. Este mismo experimento será llevado a cabo con otro grupo de animales controles que recibirán dieta con contenido normal de calcio, y a su vez otro grupo control que recibirá dieta normocálcica y no recibirá tratamiento farmacológico. Estos grupos experimentales serán realizados en ratas Sprague Dawley hembras de 50 días tanto en animales a los cuales se les induce osteoporosis por ovariectomía (OVX), y a otro grupo al cual se le realizará cirugía simulada. Se realizarán balances en jaulas metabólicas individuales a los 30, 90 y 150 días con determinaciones en plasma y orina de parámetros de metabolismo mineral. Se realizará medición de DMO por equipo DEXA Lunar Prodigy y por radiología convencional, histomorfometría, inmunohistoquímica para detección de Ac anti AMMFP y LRP, y biomecánica. Se presentan resultados parciales a 150 días de los siguientes grupos (n=5/grupo). T1: ratas sham con dieta normocálcica. T2: ratas OVX, dieta normocálcica. T3: ratas OVX, dieta normocálcica, del día 30 al 90 recibieron MFP por sonda orogástrica (40  $\mu$ moles/100 g de peso corporal/día). Del día 90 al 150 recibieron Z (1,5  $\mu$ g/Kg de peso corporal SC mensual). T4: ratas OVX, dieta hipocálcica hasta el día 30, del día 30 al 90 recibieron dieta hipercálcica + MFP, luego Z hasta los 150 días. Finalizado el experimento se sacrificaron los animales y se extrajeron las tibias derechas. Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) total y el contenido mineral óseo (CMO) de tibia por densitometría. Se determinó calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina plasmática (FAL) y calciuria. No se hallaron diferencias significativas en los valores de calcemia y calciuria aunque el comportamiento se correspondió al estado de remodelación ósea de cada grupo. La fosfatemia fue diferente entre los grupos y estuvo de acuerdo al estado de remodelado óseo. La actividad de FAL fue mayor en el grupo con alta RMO (T2), y menor en los grupos tratados. La DMO disminuyó un 1.15% en T2 respecto de T1, y se observó un aumento del 10.26% en T3 y T4 respecto de T2. El CMO aumentó un 7.33% en T3 y un 6% en T4, respecto de T2. El bajo número estudiado y los animales no respondedores al tratamiento impiden que se observen diferencias significativas, sin embargo la ganancia de DMO es de significancia clínica. Conclusión. El tratamiento secuencial con MFP y Z aumentan la DMO hasta un 10% y CMO hasta un 7% en ratas ovariectomizadas independientemente del contenido de calcio de la dieta.