



## **Estudio del mecanismo de acción del monofluorofosfato 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 y la baja masa ósea son condiciones comunes. Se estima que más del 50% de los adultos mayores de 50 años está en riesgo, 80% de los cuales son mujeres. Esta se caracteriza por una baja densidad mineral ósea, deficiente calidad del hueso, disminución de la resistencia esquelética e incremento en el riesgo de fractura. Los tratamientos actúan disminuyendo la resorción ósea mediada por osteoclastos en el caso de los bifosfonatos, como el zoledronato (Z), o aumentando la formación ósea 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 realizaron experimentos a 150 días de duración.

Se evaluó la masa ósea a los 150 días por DEXA e histomorfometría en ratas Sprague Dawley de 7 semanas ovariectomizadas que fueron tratadas con MFP y ácido zoledrónico en combinación con dieta de diferente contenido de calcio. Para evaluar la evolución de cada grupo experimental se realizaron sacrificios a los 30, 90 y 150 días.

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 DEXA. Se realizó histomorfometría evaluando porcentaje de tejido óseo (BV/TV(%)), grosor trabecular (Tb.Th (mm)) y número de trabéculas (Tb.N (1/mm)). A 40 x aumentos se determinó número de osteoclastos, superficie cubierta por osteoblastos maduros, lining cells y porcentaje de áreas de resorción activa e inactiva. Se determinó calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina plasmática (FAL), calciuria y deoxipiridinolina urinaria. 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 remodelación ósea (T2), y menor en los grupos tratados. La DMO medida por DXA aumentó un 9.1 % en T3 y T4 respecto de T2. El CMO aumentó un 7.8% en T3 y un 6.4% en T4, respecto de T2. Al evaluar por histomorfometría el grupo T4 presentó mayor porcentaje de tejido óseo a expensas de mayor grosor trabecular que los grupos controles. Los grupos que recibieron tratamiento presentaron mayor número de osteoclastos y menor porcentaje de superficie cubierta por áreas de resorción inactiva.

**Conclusión.** El tratamiento con dieta secuencial y con MFP y Z aumenta el porcentaje de tejido óseo a expensas de un aumento del grosor trabecular. Esto se ve reflejado en el aumento de la DMO y CMO en ratas ovariectomizadas.

Están siendo procesadas muestras correspondientes a 30 y 90 días. Se encuentra en proceso un grupo experimental a 150 días que recibirá solamente dieta secuencial sin tratamiento farmacológico. Dentro de los estudios pendientes se encuentra la realización de inmunohistoquímica para detección de Ac anti AMMFP y LRP, y biomecánica.