



La osteoporosis es un problema de Salud Pública que se caracteriza por una pérdida de masa ósea y aumento del riesgo de fractura, asociada a una disminución de la absorción intestinal de calcio. La absorción intestinal de calcio es, como la de todos los nutrientes esenciales, una función que debe estar perfectamente conservada ya que es fundamental para el desarrollo normal de la masa ósea durante la niñez y la adolescencia. Por otra parte, alteraciones en la absorción de calcio tiene relevancia en enfermedades como osteoporosis, desórdenes de la conducción nerviosa, de la contracción muscular, de los mecanismos de transducción de señales, etc. La identificación de las diferentes proteínas que participan en el mecanismo de absorción del catión ha permitido un mejor aprovechamiento de los alimentos ricos en calcio, sin embargo este proceso aún no se conoce con exactitud.

La fosfatasa alcalina intestinal es una enzima de membrana del enterocito que aún no tiene un rol fisiológico conocido. Diferentes estudios hacen sospechar un rol en el metabolismo mineral y una relación con el mecanismo de absorción de calcio. Por lo tanto los experimentos planteados en este proyecto están orientados a establecer el rol de la fosfatasa alcalina intestinal en dicho mecanismo:

1. Investigar la acción de la IAP sobre la absorción intestinal de calcio in vivo empleando animales alimentados con dietas conteniendo diferentes porcentajes de calcio se determinará calcio ingerido y calcio en materia fecal para calcular la absorción neta de calcio in vivo. Estos experimentos se realizará en presencia y ausencia de L-fenilalanina, inhibidor de la IAP. Se determinará la co- expresión IAP-TRPV6 y co- expresión IAP-claudina-3 por microscopía confocal. También se determinará expresión de IAP, TRPV6 y claudina-3 por Western blot. Adicionalmente se estudiarán captación de calcio a partir de enterocitos aislados y empleando vesículas de membrana basolateral la actividad de la Ca^{2+} -ATPasa y el intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$.

2. Investigar la acción moduladora de la IAP sobre las vías de segundos mensajeros intracelulares empleando enterocitos aislados. Se estudiará la asociación entre la modificación extracelular de calcio, actividad de IAP de membrana y cambios en las vías de segundos mensajeros intracelulares (PLC/DAG/PKC, AC/AMPc/PKA y CaCaM).

3. Investigar los efectos de la IAP sobre la absorción intestinal de calcio, afectados por los niveles de vitamina D y estrógenos. Se trabajará con enterocitos aislados de ratas ovariectomizadas con y sin suplemento de vitamina D a fin de establecer una relación causal entre las modificaciones de la actividad y expresión de la IAP con la disminución de la absorción de calcio en la osteoporosis postmenopáusica. Se determinará los niveles plasmáticos de vitamina D y estradiol y por Western blot la expresión del TRPV6, calbindina D9k, Ca^{2+} -ATPasa, el intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$, VDR, receptores estrogénicos.