

ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DEL MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO Y LOS BISFOSFONATOS SOBRE LA REMODELACIÓN ÓSEA EN MODELOS DE OSTEOPOROSIS EN LA RATA

La remodelación ósea es un mecanismo normal del tejido óseo destinado a mantener su función y estructura. Desbalances entre su fases (resorción-formación) conducen habitualmente a la pérdida de masa ósea. En general el tratamiento de la pérdida de masa ósea actúa sobre alguno de estos dos procesos, intentando detener la resorción (drogas antiresortivas) o aumentar la formación (drogas osteoformadoras). La única droga que está dirigida a ambos procesos es el ranelato de estroncio, cuyo mecanismo de acción es desconocido. Por otra parte la terapia combinada con más de una droga no es una práctica frecuente. Este proyecto tiene como objetivo hallar un mecanismo de administración secuencial combinado de drogas antiresortivas y osteoformadoras teniendo en cuenta los tiempos en los que ocurren estos procesos en la unidad multicelular básica del hueso (BMU). El esquema terapéutico planteado se llevará a cabo en dos modelos de osteoporosis en ratas Sprague Dawley por ovariectomía y por administración de glucocorticoides. Como droga osteoformadora se utilizará monofluorofosfato de sodio (MFP) que se une a la alfa-macroglobulina y tiene receptores a nivel del hueso y produce aumento de la masa ósea. Como droga antiresortiva se utilizará ácido zoledrónico que detiene la resorción inhibiendo la acción de los osteoclastos. El proceso de remodelación que consta básicamente de tres fases: resorción, formación y mineralización ósea ocurre gobernado localmente y modulado en forma sistémica por hormonas como la PTH. Se producirá un estímulo de la resorción por administración de una dieta hipocálcica. Durante la resorción se liberan mediadores que activan la diferenciación de osteoblastos. En este período se administrará una dieta hipercálcica simultáneamente con MFP de manera de frenar la acción de osteoclasto y estimular los osteoblastos y como consecuencia la formación ósea. Luego de este período se administrará dieta hipercálcica y ácido zoledrónico para favorecer la mineralización del osteoide y evitar la resorción ósea. Durante el tratamiento se evaluará el estado de la remodelación ósea por medida de marcadores óseos (osteocalcina y piridinolina) e histomorfometría ósea. La masa ósea será evaluada por densitometría ósea y peso total del esqueleto. Además por inmunohistoquímica se estudiará la expresión y coexpresión de proteínas involucradas en la remodelación ósea por microscopía confocal