



CUARTO CONGRESO INTERNACIONAL
CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO
DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

**LABORATORIO DE INVESTIGACIONES
EN OSTEOPATÍAS Y METABOLISMO
MINERAL: UN ENFOQUE
MULTIDISCIPLINARIO PARA EL
TRATAMIENTO DE OSTEOPATÍAS DE
ORIGEN METABÓLICO**

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías
y Metabolismo Mineral (LIOMM)

LABORATORIO DE INVESTIGACIONES EN OSTEOPATÍAS Y METABOLISMO MINERAL: UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO PARA EL TRATAMIENTO DE OSTEOPATÍAS DE ORIGEN METABÓLICO

A. M. Cortizo, A. D. McCarthy, M. S. Molinuevo, M. V. Gangoiti y J. M. Fernandez*

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM)
cortizo@biol.unlp.edu.ar

RESUMEN

El Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM) se creó en el año 2012 como una unidad multidisciplinaria dedicada a la investigación científico-tecnológica, con el fin de incrementar los conocimientos científicos, la educación y la extensión en el campo de las patologías óseas y metabólicas, así como su aplicación en la ingeniería de tejidos. Nuestras áreas de interés son: osteopatías, metabolismo mineral, diabetes mellitus, síndrome metabólico, ingeniería de tejido. Se abordan aspectos de la fisiopatología del esqueleto asociados con enfermedades metabólicas de alta prevalencia como la diabetes mellitus, síndrome metabólico y obesidad. Se investigan las posibles causas de estas osteopatías metabólicas, sus tratamientos con diferentes fármacos, así como terapia celular utilizando células progenitoras de médula ósea. Para contribuir al espectro terapéutico disponible para las distintas patologías oseocartilaginosas, se desarrollan y estudian matrices poliméricas que sirvan como sistemas de liberación controlada de drogas o como scaffolds para la reparación de tejido oseointerfacial. Contamos con la colaboración de investigadores clínicos (osteólogos, endocrinólogos) del país, investigadores básicos (INIFTA, IFLYSIB, Universidad de Rosario) y grupos del extranjero, en particular de España (Universidad Politécnica de Valencia, Universidad de Oviedo, Instituto de Bioingeniería de Cataluña, IBEC) y de Estados Unidos (Universidad de Florida, Gainesville).

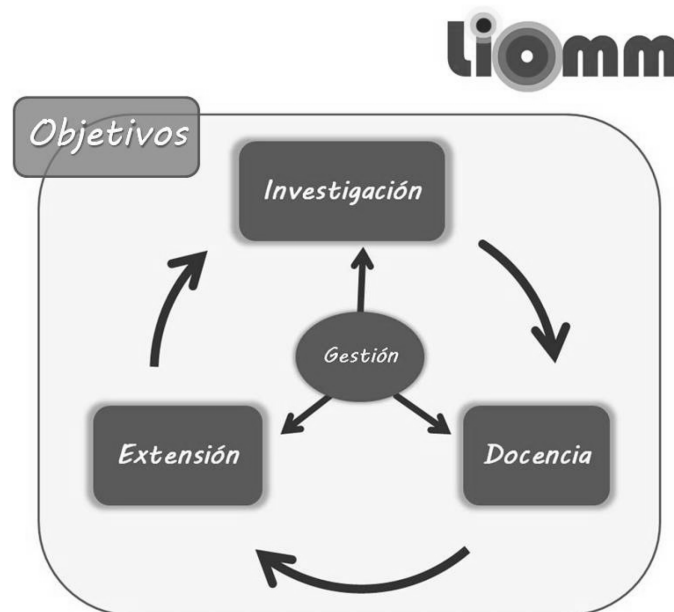
Palabras clave: metabolismo óseo, ingeniería de tejidos, diabetes mellitus, síndrome metabólico.

* Dra. Prof. A. M. Cortizo: cortizo@biol.unlp.edu.ar; Dr. Prof. A. D. McCarthy: mccarthy@biol.unlp.edu.ar; Dra. M. S. Molinuevo: silmol@biol.unlp.edu.ar; Dra. M. V. Gangoiti: mvgangoiti@biol.unlp.edu.ar; Dr. J. M. Fernandez: jmfernandez@biol.unlp.edu.ar.

INTRODUCCIÓN

El Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM) se creó en el año 2012, con los siguientes *objetivos*: la generación de conocimientos científicos, educación y extensión en el campo de las patologías óseas y metabólicas, y la aplicación de biomateriales, nanoestructurados o no, en ingeniería de tejidos para la reparación de lesiones osteoarticulares. Es una unidad multidisciplinaria de investigación científica y tecnológica, dedicada a dar respuesta a interrogantes básicos y a observaciones clínicas en el área del metabolismo mineral y óseo.

Figura 1



LA INVESTIGACIÓN ENTENDIDA COMO UN PROCESO MULTIDISCIPLINARIO

La complejidad que domina nuestro mundo actual plantea interrogantes profundos que requieren de respuestas integrales específicas, pero que indudablemente no pueden darse a menos que exista un abordaje integrador entre los diferentes aspectos que rigen la medicina actual: básicos, moleculares o clínicos. Por tal motivo, nuestro laboratorio se ha conformado como un grupo multidisciplinario de trabajo, compuesto por bioquímicos, farmacéuticos, biotecnólogos, biólogos y médicos de diferentes especialidades, tales como endocrinólogos, osteólogos y nutricionistas. Desde la práctica clínica, se presentan interrogantes basados en la experiencia, estudios observacionales o casos control, que son expuestos y discutidos a fin de realizar un diseño experimental que permita otorgarles una explicación con base científica. La interacción entre nuestros integrantes posibilita perspectivas y enfoques más amplios para el diseño de estrategias de investigación que permitan dar respuestas, si no totales, al menos

parciales, o bien incrementar el conocimiento que se posee de estas cuestiones que alteran la fisiología o la reparación del tejido óseo.

Teniendo como eje rector de nuestro desarrollo el metabolismo mineral y óseo, se realizan investigaciones en las cuales se evalúan los efectos de diferentes alteraciones metabólicas –tales como la *diabetes mellitus*, el síndrome metabólico, etc.– sobre el metabolismo óseo, empleando modelos *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*. Los modelos *in vivo* desarrollados en nuestro laboratorio se encuentran basados en animales pequeños de laboratorio, sometidos a tratamientos que emulan o reproducen las características clínicas más relevantes de las patologías metabólicas indicadas anteriormente. Para esto, hemos participado de un consorcio de investigadores que permitió el equipamiento del Bioterio Central de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP (FCE-UNLP), dedicado al manejo de diferentes especies animales. Además, con el fin de optimizar el empleo de animales de experimentación, hemos desarrollado diferentes modelos de cultivo de células primarias y explantes de tejidos, lo que se denomina habitualmente cultivos *ex vivo*. En estos cultivos *ex vitro* se evalúa el efecto de las diferentes alteraciones metabólicas, o bien de sus tratamientos farmacológicos sobre diferentes parámetros, empleando células progenitoras (*stem cells*), vasculares, odontoblastos, etc. Entre los parámetros que evaluamos se encuentran sus capacidades de crecimiento, desarrollo y diferenciación hacia diferentes fenotipos; o bien, la capacidad de mantener su estado original de diferenciación o su habilidad para dediferenciarse y rediferenciarse hacia un nuevo fenotipo, en función, por ejemplo, del grado de descompensación metabólica.

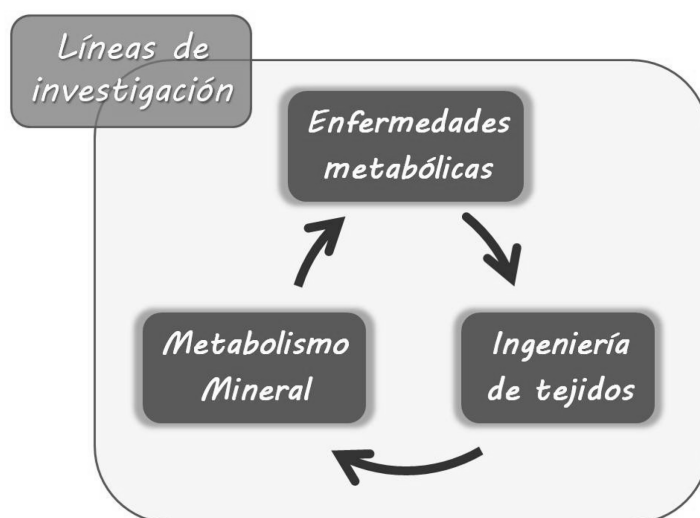
Por otro lado, en los cultivos *in vitro* se emplean líneas celulares establecidas que resultan modelos reconocidos de células osteoblásticas en cultivo (osteoblastos u osteoclastos), tumores óseos o células inflamatorias. El diseño experimental empleado permite evaluar cómo las sustancias que se han hipotetizado son mediadoras de los efectos secundarios de las patologías estudiadas (por ejemplo, los productos de glicación avanzada) sobre los parámetros de crecimiento, desarrollo y diferenciación celular, explorando más profundamente los mecanismos moleculares implicados; así como permite también un control más estricto del microambiente al que se encuentran sometidas las células.

Finalmente, en conjunto con el Grupo de Macromoléculas perteneciente al Instituto Nacional de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), diseñamos, desarrollamos y evaluamos sistemas de andamiaje para la regeneración tisular o la liberación controlada de fármacos. En particular, en estas investigaciones se fusionan y complementan los conocimientos en fisicoquímica de polímeros con aquellos pertenecientes a la regeneración del tejido osteoarticular. Las estrategias empleadas combinan polímeros naturales o sintéticos, promoviendo la reutilización de subproductos industriales, técnicas de síntesis ecoamigables y la versatilidad de los polímeros o sus mezclas en cuanto a la variación de sus características fisicoquímicas y de estructuración, a fin de lograr un producto adecuado para la función requerida: regeneración tisular, liberación de drogas o ambos (por ejemplo, en el caso de la inclusión de drogas osteoactivas que promuevan el desarrollo y maduración osteoblástico). Esta rama de nuestras investigaciones también incluye la terapia celular. En este caso, los

sistemas de andamiaje son empleados de dos modos diferentes; por un lado, se los ha pensado como transportadores de células indiferenciadas (células *stem*) que, implantados en el sitio de lesión y sometidos al entorno fisiológico, puedan promover el desarrollo tisular; por otro lado, como sistemas de soporte que promuevan la colonización celular y la vascularización, para permitir eventualmente ser reemplazados por tejido funcional nuevo.

Todos nuestros resultados son publicados en revistas indexadas, la mayoría de ellas internacionales y con un alto índice de impacto, de acuerdo a la especialidad. Además, participamos periódicamente en congresos nacionales e internacionales de las diferentes especialidades que conforman nuestras tareas. Así, la investigación en el LIOMM es entendida como un proceso complejo –en permanente retroalimentación entre los diferentes actores que conforman nuestro grupo, otros grupos de investigación y los propios pacientes– cuyo fin es la obtención de conocimientos de alto nivel académico.

Figura 2



LA EDUCACIÓN COMO UN PILAR FUNDAMENTAL EN LA TRANSFERENCIA DE CONOCIMIENTOS

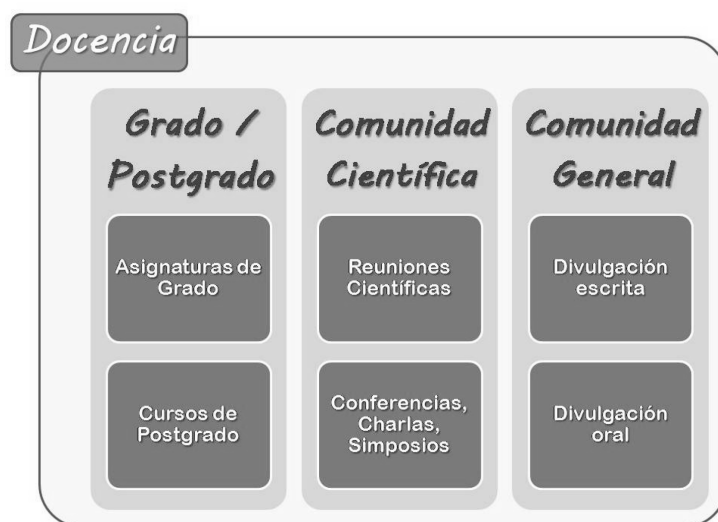
Los conocimientos generados en el desarrollo de nuestras tareas de investigación son vertidos hacia la comunidad en forma responsable, teniendo en cuenta las limitaciones que presentan las investigaciones básicas y también el público espectador. Por un lado, desde 2009 la Dra. A. M. Cortizo dirige un curso de formación de grado y de postgrado específico sobre fisiopatología ósea, de cuyo dictado participan nuestros investigadores en conjunto con reconocidos especialistas nacionales. Por otro lado, los integrantes de nuestro grupo participan en el dictado de diferentes asignaturas que abarcan desde la anatomía, histología y fisiología humana, hasta la endocrinología, fisiopatología y bioquímica patológica y química clínica; en esas instancias, la experiencia y el conocimiento científico enriquecen cotidianamente el enfoque y los contenidos expuestos.

Además, los resultados de nuestras investigaciones son transferidos hacia la comunidad científica mediante la participación en congresos nacionales e internacionales, simposios, seminarios de actualización, etc. Nuestros investigadores han sido invitados a participar en conferencias, jornadas, charlas y simposios que abarcan la totalidad de los temas de trabajo: desde la endocrinología hasta la regeneración tisular. En estos ámbitos se generan discusiones enriquecedoras con otros miembros de la comunidad médico-científica, que nos permiten redireccionar, redimensionar y reevaluar nuestros resultados.

En otro orden, la comunidad general aporta receptora de dichas investigaciones y educada en diferentes aspectos sobre las patologías metabólicas, la salud nutricional y la salud ósea, mediante notas de divulgación, orales o escritas, en diferentes medios de comunicación masiva (diarios, radio, televisión, revistas). En estos casos, se trata de exponer cuestiones científicas de manera sencilla para el público general, con el fin de prevenir el deterioro de la salud y promover la calidad ósea.

No menos importante ha resultado la formación de recursos humanos en nuestra temática de trabajo: desde estudiantes de grado que realizan pasantías de investigación en el marco de sus prácticas de laboratorio, experiencia en investigación o trabajos de tesina, hasta becarios doctorales. Un alto número de nuestros doctorados permanece en el sistema científico, contribuyendo a la formación de nuevos recursos. Además, desde hace más de diez años dirigimos en forma exitosa becarios doctorales en el área de ingeniería de tejidos, conjuntamente con los investigadores del Grupo de Macromoléculas.

Figura 3



INTERACCIONES Y APORTES A LA COMUNIDAD

La concepción de nuestro laboratorio como un grupo multidisciplinario de trabajo nos ha conducido a exitosas interacciones con diferentes grupos y laboratorios, pertenecientes al país o al extranjero. El carácter y la calidad de nuestras investigaciones nos han conducido a

interacciones de diferente naturaleza, que redundaron en un beneficio importante para las instituciones intervinientes; ejemplos de ello son la formación de recursos humanos, el incremento en las capacidades técnicas, o el mantenimiento y fortalecimiento de vínculos científicos cooperativos, que benefician en forma directa a la provincia y a la nación.

En primer lugar, en el ámbito local la interacción de nuestro laboratorio con el Grupo de Macromoléculas perteneciente al INIFTA, y dirigido por la Dra. M. S. Cortizo, se encuentra fuertemente consolidada; nos ha permitido la generación de conocimiento científico en el área de la regeneración tisular, la formación de recursos humanos en conjunto y la obtención conjunta de subsidios de investigación.

Hemos llevado adelante vínculos cooperativos de índole similar con la Dra. G. Ruderman, del Instituto de Física de Líquidos y Sistemas Biológicos de la UNLP; en este caso, los resultados se han visto materializados en diferentes publicaciones y en la formación de recursos humanos de grado. En el orden nacional, establecimos colaboraciones científicas con el Dr. F. G. Dellatorre, del Centro Nacional Patagónico (CENPAT-CONICET) de Puerto Madryn, y con el Dr. J. L. Ferretti, del Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CeMFoC) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Rosario. Asimismo, en el ámbito internacional hemos realizado trabajos conjuntos con el Dr. J. L. Gómez Ribelles de la Universidad Politécnica de Valencia, España; el Dr. P. Álvarez-Lloret de la Universidad de Oviedo, España; la Dra. T. Coelho Sampaio de la Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil; el Dr. G. Altankov del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), y con el Dr. J. I. Aguirre, de la Universidad de Florida en Gainesville, Estados Unidos. Todas estas colaboraciones se encuentran asociadas al menos a una de nuestras ramas de investigación: la ingeniería de tejidos o el metabolismo mineral y la biomecánica ósea.

Figura 4



Entendemos que la universidad debe constituir un nexo intransferible entre las necesidades de la sociedad y las autoridades gubernamentales responsables de la implementación de políticas de estado que garanticen la promoción de la salud. En este sentido, nuestro aporte hacia la comunidad se ha visto consolidado en el proyecto de extensión "Evaluación del metabolismo mineral y riesgo cardiovascular". En este proyecto, desarrollado conjuntamente con el sistema de salud pública del municipio de Ensenada, se promueve: a) promover la búsqueda de una

mejor estrategia temprana de tratamiento en términos de alteraciones cardiovasculares y óseas; b) establecer una asociación entre la salud cardiovascular con marcadores o indicadores de riesgo de fractura; y c) permitir la implementación temprana de un tratamiento adecuado a cada paciente, a fin de prevenir el progreso a estados discapacitantes más graves.

Figura 5



Por otro lado, la promoción de la reutilización de subproductos de las industrias petrolera, ictícola y cárnica para el desarrollo de biomateriales para ingeniería de tejidos redundante en dos aspectos fundamentales: reduce el impacto de contaminación ambiental y económico causado por la disposición de estos productos de desecho industrial, y podría contribuir a la generación de fuentes alternativas de recursos económicos.

LA GESTIÓN Y LA EVALUACIÓN COMO MANERAS DE PROMOVER EL DESARROLLO Y EL CRECIMIENTO INSTITUCIONAL

Entre las tareas que se llevan a cabo en nuestro laboratorio, aquellas destinadas a la gestión institucional se desarrollan en dos ámbitos; por un lado, nuestro personal (investigadores y becarios) se encuentra comprometido, en diferente grado de acuerdo a sus jerarquías, con tareas de gestión universitaria tales como representación de sus claustros en los órganos colegiados de gobierno universitario, comisiones asesoras técnicas, comisiones específicas de seguimiento de las carreras, comisiones asesoras intervinientes en concursos docentes, etc. Por otro lado, los investigadores que conforman nuestro laboratorio llevan adelante tareas tendientes a la obtención y administración de recursos económicos y financiamiento de becarios, que permiten el sostenimiento a largo plazo de las diferentes actividades que conforman nuestros objetivos. Además, mediante la obtención de diferentes subsidios, hemos ampliado nuestras capacidades al adquirir equipamiento para incorporar nuevas técnicas y métodos de evaluación de muestras; y como se mencionó previamente, los directores de nuestro laboratorio forman parte de consorcios de investigación que han permitido que nuestra institución, la FCE-UNLP, adquiriera un microscopio confocal y un gabinete ventilado para

animales de experimentación con capacidad para 30 ratas, destinado al Bioterio Central de la FCE.

La evaluación permanente de nuestros resultados tangibles y no tangibles, ya sea interna o externa (por ejemplo, mediante reuniones de laboratorio o informes de actividades ante entidades que financian nuestros estipendios, respectivamente), nos permite reenfocarnos en nuestros objetivos rectores.

Figura 6

