

## RESÚMENES DE CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS

JUEVES 25 DE AGOSTO



**CONFERENCIA: Efectos pro-apoptóticos de PTH en células de cáncer de colon humano.**

Dra. Ana Russo de Bolland.

*Investigadora Principal del CONICET. Depto. Biología, Bioquímica & Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca 8000, Argentina.*

La hormona paratiroidea (PTH) es un importante mediador de la remodelación ósea y un regulador esencial de la homeostasis de calcio. Dependiendo del tipo celular, PTH también puede inhibir o promover la apoptosis o muerte celular programada. La apoptosis, es un proceso fundamental para el crecimiento y desarrollo normal del organismo y participa en el mantenimiento de la homeostasis del epitelio intestinal. En la línea celular Caco-2 derivada de adenocarcinoma de colon humano PTH promueve la apoptosis e induce la desfosforilación de la proteína pro-apoptótica Bad y la translocación de Bad desfosforilado del citosol a la mitocondria y provoca la liberación de las proteínas pro-apoptóticas citocromo c y Smac/Diablo de la mitocondria al citosol. PTH incrementa la actividad enzimática de caspasa-3, y la degradación de su sustrato PARP. La hormona también causa la distribución celular de las mitocondrias a la región perinuclear e induce disrupción de los filamentos de actina con cambios de la forma celular, alteraciones de las uniones célula-célula y externalización del fosfolípido fosfatidilserina en la membrana plasmática. PTH modula la fosforilación de AKT, proteína quinasa que controla el balance entre la supervivencia celular y la apoptosis, mediante la activación de la serina/treonina fosfatasa PP2A. La hormona además induce la asociación de AKT con la subunidad catalítica de PP2A (PP2Ac), promueve la translocación de PP2Ac del citosol a las mitocondrias e incrementa la actividad de esta fosfatasa vía el AMP<sub>c</sub>. Estos resultados demuestran que la fosfatasa PP2A y la vía cAMP actúan concertadamente para inactivar a AKT. La inhibición de AKT mediada por PTH ocurre en forma concomitante con la desfosforilación de Bad y la activación de caspasa-3, sugiriendo que la inhibición de la señalización PI3K/AKT es parte del mecanismo por el cual PTH induce apoptosis en las células de colon humano Caco-2. Siendo el cáncer colorrectal una de las causas más frecuentes de mortalidad por enfermedad maligna en el mundo occidental, es importante el entendimiento de los mecanismos moleculares que conducen a la apoptosis de estas células cancerosas así como el conocimiento de potenciales inductores pro-apoptóticos del epitelio intestinal para generar nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de colon humano.

**SIMPOSIO de Jóvenes Investigadores AAOMM.****Métodos convencionales y novedosos para estimar la remodelación ósea en animales de experimentación.**

Lic. Biotec. Maela Lupo.

*Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Cs. Médicas. UNRosario.*

La determinación de la remodelación ósea es importante para el diagnóstico y seguimiento de patologías ósea. Hay diferentes maneras de determinarla: 1. Histomorfometría ósea, requiere biopsias óseas e informa respecto de una zona particular; 2. Sustancias con afinidad por el tejido óseo utilizados como trazadores del mismo: calcio radiactivo, bisfosfonatos marcados y fluoruro; 3. Marcadores bioquímicos óseos, medidos en plasma u orina y son de aplicación en la clínica, pero de elevado costo. Dan una medida global del esqueleto, pero no siempre se correlacionan con la realidad dentro del tejido óseo. Marcadores utilizados: fosfatasa alcalina, hidroxiprolina, osteocalcina, deoxipiridinolina, piridinolina, deoxipiridinolina libre, sialoproteína ósea, fosfatasa alcalina ósea, propéptidos N y C terminal del colágeno tipo I, telopéptidos C y N terminal del colágeno tipo I, fosfatasa acida tartrato resistente, RANKL y osteoprotegerina. Estas técnicas alcanzaron gran aplicación en humanos, pero en animales la experiencia es más reducida y el costo más elevado. El desarrollo de nuevas metodologías para medidas de remodelación ósea ha sido impulsado en nuestro laboratorio. El fluoruro se incluye en la fluorapatita ósea y su deposición depende de la edad, cantidad de flúor de la dieta y período durante el cual se realizó la ingesta. Presenta aplicación diagnóstica para la medida de la remodelación ósea. La farmacocinética del fluoruro ha sido estudiada en la rata y en seres humanos, se desarrolló un modelo matemático que se adaptó a la medición del proceso de remodelación ósea en la rata. El modelo se desarrolló para calcular la resorción (Ro) y la formación ósea (Fo) a partir de datos de fluoruria. Esta metodología se validó en ratas Sprague-Dawley con tratamientos para modificar la remodelación ósea y los valores de Ro y Fo obtenidos fueron coincidentes con los modelos biológicos estudiados. Se está estudiando la sensibilidad y especificidad del modelo. Otra técnica es la medida de la isoenzima ósea de fosfatasa alcalina a partir de la medición de actividad total de la enzima en plasma a dos valores de temperatura. La misma se encuentra en desarrollo habiendo superado las fases de ajuste del modelo matemático a utilizar y la elección de condiciones de laboratorio. Los resultados hallados con mezclas de isoenzimas purificadas han sido alentadores.

**Osteoporosis en la *diabetes mellitus*: posibles mecanismos involucrados.**

Med. María Elena Peralta.

*Laboratorio "Dr. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.*

La *diabetes mellitus* (DM) cursa con hiperglucemia crónica derivada de un defecto en la secreción o en la función de la insulina. La DM puede agravar la deficiencia ósea en pacientes osteopénicas u osteoporóticas e incluso desencadenar osteoporosis secundaria. Los mecanismos por los cuales la DM induce disminución de la masa ósea aún no se han dilucidado completamente. *Estudios in vitro e in vivo* en diferentes modelos animales de DM experimental demostraron que la hiperglucemia incrementa la función osteoclástica y disminuye la función osteoblástica, acelerando la pérdida ósea y llevando a osteopenia y osteoporosis. Se ha sugerido que un incremento en la adipogénesis a partir de células madres mesenquimales podría llevar a la acumulación de lípidos,

engrosamiento de la cavidad medular de los huesos largos y adelgazamiento de la envoltura cortical. La calidad y la resistencia del hueso también estarían disminuidas como consecuencia de la interacción de los productos finales de glicosilación avanzada con el colágeno. Se desconoce si la DM se acompaña de alteraciones intestinales que afecten la entrada de calcio al organismo y, en consecuencia, la mineralización ósea. En nuestro laboratorio observamos que la absorción intestinal de calcio disminuye en ratas con DM inducida por estreptozotocina, al menos en parte, como consecuencia de estrés oxidativo que se pone de manifiesto por disminución de glutatión y aumento de actividad de catalasa. Si bien los niveles de ARNm de genes involucrados en el transporte transcelular del catión ( $\text{Ca}^{+2}$ -ATPasa, intercambiador  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ , TRPV6 y calbindina  $\text{D}_{9\text{K}}$ ), determinados por RT-PCR, no se modificaron, la expresión de claudina 2, involucrada en el mecanismo paracelular del catión, aumentó en las ratas diabéticas, posiblemente debido a un mecanismo compensatorio en respuesta a la disminución de la absorción intestinal de calcio. En conclusión, la osteopenia y la fragilidad ósea constituyen problemas debilitantes para el paciente diabético. Muchos son los mecanismos potencialmente involucrados en la etiología de la alteración esquelética de la DM. El estudio de estos mecanismos es de gran importancia para el seguimiento y tratamiento de la osteopenia/osteoporosis del paciente diabético.

### **Regulación de la apoptosis por hormonas sexuales: mecanismo molecular.**

Dra. Andrea Vasconsuelo.

*Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.*

El mecanismo de acción de las hormonas  $17\beta$ -estradiol (E2) y testosterona (T) involucra su difusión a través de la membrana plasmática, el ligado a sus receptores ERs ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y ARs y la subsiguiente regulación de la expresión génica. Además, ejercen efectos no-genómicos activando vías de señalización transmembrana que regulan múltiples procesos celulares. Así, E2 y T regulan la fisiología muscular. En músculo esquelético se demostró la presencia de ERs y AR, y acciones de ambos esteroides. En la línea celular C2C12 y en tejido de músculo esquelético de ratón, describimos una localización no clásica para los ERs. El ER fue detectado sólo en mitocondria y el ER en mitocondria y región perinuclear. En cuanto al AR también se determinó, localización mitocondrial-microsomal en células C2C12. Dado que las mitocondrias tienen un rol clave en la apoptosis, esta ubicación subcelular de los ERs y ARs sugiere una acción reguladora de la apoptosis por E2 y T en músculo. Precisamente, demostramos que el E2 y la T, inhiben la apoptosis inducida por  $\text{H}_2\text{O}_2$ . En el mecanismo antiapoptótico activado por E2, participan ambos ERs, HSP27, las vías PI3K/Akt/Bad y MAPKs. Observamos que el E2 inhibe la fragmentación del ADN, el clivaje de PARP y caspasa-3, la liberación de citocromo c y Smac/DIABLO de las mitocondrias, inducidos por  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Resultados similares se obtuvieron con T. En particular observamos que el tratamiento con las hormonas resulta en un efecto protector a nivel mitocondrial. Demostramos por citometría de flujo con el colorante catiónico JC-1, que E2 y T previenen la pérdida del potencial de membrana mitocondrial ( $\psi_{\text{mit}}$ ) inducida por  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Por citometría de flujo y microscopia con calceína-AM, determinamos que la pérdida del ( $\psi_{\text{mit}}$ ) podría relacionarse a una continua activación del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (MPTP) inducida por  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Efecto que no se observa cuando las células son preincubadas con los esteroides y luego tratadas con el agente inductor de apoptosis. Observamos que ambos esteroides modulan la expresión/localización de Bax como parte del mecanismo antiapoptótico. Nuestros estudios señalan que el E2 y la T regulan la apoptosis en células musculares, con una clara acción a nivel mitocondrial.



### **Evaluación tomográfica del estado osteomuscular en cirróticos y correlación con indicadores bioquímicos de su condición metabólica.**

*Dr. Sebastián Ferretti.*

Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca (CEMFOC), Fac de Cs Médicas, UNR. Serv de Hepatología, Hosp Centenario, Rosario.

La osteodistrofia hepática (OH) es una osteopenia asociada a una hepatopatía crónica, que puede inducir fragilidad ósea. Su correlato densitométrico no es claro, porque su etiología sería compleja, metabólico/biomecánica. Para interpretar mejor su etiopatogenia, determinamos indicadores tomográficos (pQCT) originales de masa mineral, calidad, diseño y resistencia óseos, y de fuerza muscular, a 4, 14, 38 y 66% del largo tibial, en 35 cirróticos crónicos (15 hombres) de 18-69 años, de diferentes etiologías, que luego analizamos con un criterio estructural-biomecánico inédito, con referencia a 60 hombres y 200 mujeres normales de edad comparable, y los correlacionamos con indicadores del grado de insuficiencia hepática (Child-Pugh Score, CPS) y otros datos de laboratorio, para establecer si el estado biomecánico osteomuscular (Z-scores de los datos respecto de los controles) se afecta o no en relación con los indicadores clínico-metabólicos. La cirrosis redujo la masa trabecular, la proporción de masas trabecular/cortical, y la sección muscular sural y, en menor medida, la proporción de masas cortical/muscular; pero no alteró la masa cortical diafisaria. Excluyendo a los etilistas, el deterioro trabecular correlacionó con el CPS ( $p < 0,001$ ), especialmente con la albuminemia; y con el grado de colestasis (fosfatasa alcalina total, bilirrubinemia;  $p < 0,01$ ). El deterioro muscular correlacionó con el CPS ( $r = -0,558$ ,  $p = 0,02$ ), pero no con los indicadores de colestasis. Los etilistas mostraron todas las alteraciones descriptas, independientemente del CPS y de la colestasis. Biomecánicamente hablando, la cirrosis 1. redujo la masa trabecular y la resistencia a la compresión en el tobillo, paralelamente a su gravedad y al grado de colestasis; 2. redujo la masa muscular, independientemente de la colestasis, y 3. tendió a afectar el impacto de las interacciones músculo-hueso en términos de masa, pero no de calidad material, diseño cortical, ni resistencia a la flexión o a la torsión. El etilismo sería un factor agravante independiente. Este es el primer análisis biomecánico no-invasivo músculo-esquelético en cirróticos.

### **Osteopatía de la enfermedad celíaca**

*Dra. Mirena Buttazoni.*

*Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

La enfermedad celíaca (EC) es una patología autoinmune del intestino delgado que afecta a niños y adultos y es la causa más común de malabsorción intestinal. Determina disminución en la absorción de nutrientes, minerales y vitaminas debido a inflamación y atrofia de la mucosa intestinal por hipersensibilidad a la gliadina. Este es el sitio de mayor absorción de calcio, fósforo, magnesio y vitamina D. Como consecuencia se producen alteraciones en el metabolismo mineral. Las más frecuentes son: hipocalciuria de 24 hs, hiperparatiroidismo secundario (HPT2), déficit de vitamina D, hipomagnesemia y en EC de larga evolución se observa, FAL elevada, hipofosfatemia e hipocalcemia y alto remodelado óseo. Los mecanismos fisiopatológicos: malabsorción primaria de calcio y secundaria a hipovitaminosis D desencadenan HPT2 que sumado al aumento de citoquinas producida por la inflamación crónica del intestino delgado aumenta el remodelado óseo. Este último asociado a osteopenia aumenta el riesgo de fracturas principalmente en la EC clásica. Se obser-

vó mayor prevalencia de fracturas periféricas. En nuestra experiencia, en 233 pacientes con EC y baja masa ósea: 51 pacientes (24%) presentaron fracturas (FX) (63,5% FX periféricas y 36,5% FX axiales: vertebrales y cadera). La instauración de la dieta libre de gluten estricta en menores de 25 años normaliza la masa ósea, salvo que sea refractario a la DLG o presente complicaciones.

### **CONFERENCIA: El rol de las fosfatasa en la iniciación de la mineralización ósea.**

Dr. José Luis Millán.

*Profesor, Sanford Children's Health Research Center. Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, California.*

La osificación endocondral es un proceso meticulosamente orquestado por la acción de promotores e inhibidores de la mineralización. Tres fosfatasa cumplen un papel crucial en la iniciación de este proceso: la fosfatasa alcalina ósea (TNAP), la pirofosfohidrolasa de nucleosidotrifosfatos (NPP1) y PHOSPHO1. Nuestros estudios han revelado que los sustratos fisiológicos de TNAP son el ATP, el pirofosfato inorgánico (PP<sub>i</sub>), un potente inhibidor de la mineralización, y el piridoxal-5'-fosfato, una forma hidrofílica de la vitamina B6. Insuficiencia en la función de TNAP, tanto en ratones como en seres humanos, causa la enfermedad genética conocida como hipofosfatasa, caracterizada por el raquitismo y la osteomalacia y causada principalmente por acumulación de PP<sub>i</sub> extracelular. NPP1 tiene como función la producción de PP<sub>i</sub> a partir del ATP, pero además puede también generar P<sub>i</sub> utilizando ATP y PP<sub>i</sub> como sustratos. Deficiencias en la función de NPP1 causa calcificación arterial idiopática en los niños (IIAC), osteoartritis y calcificaciones ectópicas diversas debido a la baja producción de PP<sub>i</sub>. La PHOSPHO1 es una enzima que utiliza fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina para proveer P<sub>i</sub> dentro las vesículas de matriz (MV), iniciando el proceso de calcificación. La deficiencia en PHOSPHO1 causa osteomalacia y escoliosis. El análisis de modelos de ratón de deficiencias genéticas simples y combinadas nos ha permitido postular el proceso de mineralización de esta manera: la deposición de hidroxapatita se inicia dentro de las vesículas de matriz, facilitadas por la producción de P<sub>i</sub> por la acción de PHOSPHO1, y también por el transporte de P<sub>i</sub> a cargo de transportadores de P<sub>i</sub> (PIT1/2) producido en el exterior de las vesículas por la acción de la TNAP y NPP1 a partir del ATP. La propagación de los cristales de hidroxapatita sucede en el exterior de las vesículas facilitada por la acción de TNAP que hidroliza el PP<sub>i</sub> y de esa manera controla la acción inhibitoria de este compuesto. Finalmente la mineralización se propaga sobre una superficie de colágeno donde llega a invadir toda la matriz extracelular. Este modelo de la iniciación de la mineralización ósea tiene en cuenta el papel central del cociente P<sub>i</sub>/PP<sub>i</sub> extracelular y del rol coordinado de las vesículas de membrana y del andamiaje de colágeno en la calcificación esquelética.

### **SIMPÓSIO: Nuevas terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis.**

#### **Anticuerpo monoclonal antiesclerostina.**

Dra. Luisa Plantalech.

*Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

La vía LRP5/6, Wnt/ $\beta$ -catenina favorece la formación de la progenie osteoblástica. Esta vía está regulada por proteínas como esclerotina (Esc), que inhiben la interacción LRP5-Wnt y



la cascada de eventos post receptor. La Esc interactúa con LRP5/6, es el producto del gen SOST que se expresa exclusivamente en el osteocito. Se demostró que mutaciones del gen SOST se asocian con ganancia de función anabólica, dando origen a enfermedades con fenotipo de alta masa ósea (*high bone mass*) como la osteoesclerosis generalizada o la enfermedad de Van Buchen. Los niveles séricos de Esc se incrementan con la edad y son más elevados en el sexo masculino. La administración intermitente de PTH y el tratamiento con estrógenos disminuyen los niveles circulantes. Los estudios en ratas *knock out* del gen SOST demuestran incremento en los parámetros de histológicos de formación como superficie ósea cubierta de osteoblastos, tasa de aposición mineral, tasa deformación ósea. Por otra parte el bloqueo de la inhibición favorece también la activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. El desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos a la Esc fue una hipótesis de trabajo exitosa. En modelos de ratas OVX tratadas se comprobó incremento del volumen trabecular, del área cortical y de parámetros biomecánicos, un claro efecto anabólico. Estudios pre-clínicos en monas *cymologus* mostraron elevación de marcadores de formación, incremento de la DMO vertebral, femoral, de radio. Los resultados obtenidos alentaron estudios en humanos (fase I) con el anticuerpo monoclonal anti Esc, AMG 785. Se administró a voluntarios placebo o AMG 785 en forma subcutánea o intravenosa en dosis crecientes para evaluar seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, marcadores óseos y densitometría. Se comprobó un único caso con hepatitis no específica que resolvió *ad integrum*, incremento de marcadores de formación y descenso de CTX, aumento significativo de la DMO lumbar y femoral vs placebo. El uso médico de anticuerpos monoclonales anti Esc es promisorio y específico del tejido óseo. El anticuerpo contrarresta el efecto inhibitorio de Esc liberando la vía ósea Wnt/ $\beta$ -catenina que induce la progenie osteoblástica. Es en un arma terapéutica anabólica de interés para el tratamiento de la osteoporosis.

### **Parathormona: nuevos esquemas de tratamiento.**

Dr. Rodolfo Guelman.

*Hospital Italiano de Buenos Aires.*

En el tratamiento de nuestros pacientes osteoporóticos con agentes antirresortivos, observamos que la respuesta no raramente se atenúa con el tiempo o que, a veces, la misma puede ser relativamente lenta y/o insuficiente, en especial para los casos más graves.

Con la aprobación del uso de anabólicos relacionados con la PTH, nuestra perspectiva ha cambiado. La posibilidad de estimular la producción ósea nos permitió lograr resultados que con los anticatabólicos no conseguíamos. Sin embargo, estas drogas tienen varios aspectos a mejorar. En primer lugar, son muy caras, se administran en forma diaria e inyectable. En este particular, están en fase de ensayo otras vías, como la transdérmica –en forma de parches– o la intranasal, pero aún no sabemos si van a tener ventaja en su costo. También se han intentado esquemas utilizando la vía inyectable, pero con dosis menos frecuentes o en ciclos.

Por otra parte, se plantea mejorar la eficacia o lograr mayor rapidez en la reducción del riesgo de fracturas en donde su acción es preponderante, como la columna vertebral y obtener mejores resultados en áreas extravertebrales, el punto más débil de estos anabólicos. En este sentido, se ha buscado la combinación con bifosfonatos.

Se observó que los efectos obtenidos con la PTH y análogos se desvanecen con el tiempo y que los antirresortivos son útiles para mantener su beneficio si se utilizan al finalizar el tratamiento anabólico. Sin embargo, si estas mismas drogas se utilizan antes de la PTH, el efecto

de ésta se atenúa. Por ello, se planteó otra posibilidad: iniciar ambas drogas en forma simultánea.

La PTH y derivados no actúan en forma pura estimulando la formación de hueso, sino que también incrementan su pérdida. En un reciente estudio de Cosman y col., se puede observar la complicada interrelación de efectos: el de una droga como el ácido zoledrónico, que actúa con altísima potencia inhibiendo la acción osteoclástica, y el de otra como el teriparatide, que actúa modulando la actividad osteoblástica. En el mismo se verifica una atenuación de la fase de resorción que se hubiera esperado del teriparatide en forma aislada y un mayor efecto final sobre el aumento de densidad mineral ósea al año de tratamiento.

Queda aún por contestar si esta modalidad logra una más rápida y/o amplia respuesta anti-fractura en columna, o si tiene un efecto superior sobre un área como la cadera, en relación a las mismas drogas utilizadas individualmente.

### **Denosumab: efecto antifractura.**

Dr. José Zanchetta.

*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires.*

Denosumab es un nuevo agente recientemente aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, que posee un novedoso mecanismo de acción. Se trata de un anticuerpo monoclonal contra el ligando del receptor activador del factor nuclear kB (RANKL). Al unirse al RANKL, disminuye la interacción del mismo con su receptor (RANK) disminuyendo la resorción y la tasa de remodelado óseo. Estudios clínicos han mostrado que la acción de denosumab sobre el remodelado óseo es rápidamente reversible e induce un aumento de la densidad mineral ósea tanto en el hueso trabecular como cortical. El efecto de denosumab sobre la tasa de fracturas se demostró en un estudio de fase III que incluyó 7600 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, que fueron randomizadas a recibir inyecciones subcutáneas de 60 µg de denosumab cada 6 meses o placebo durante 3 años. Se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de fracturas vertebrales (68%), no vertebrales (20%) y de cadera (40%). La eficacia de denosumab en la reducción de fracturas no vertebrales y de cadera se explica, al menos parcialmente, por sus efectos únicos sobre el hueso cortical. En estudios clínicos denosumab ha mostrado incrementar la densidad mineral de hueso cortical en el radio distal y el cuello de fémur, así como aumentar el espesor cortical y disminuir la porosidad cortical en el radio y la tibia. Denosumab posee un favorable perfil de seguridad y representa una nueva alternativa para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

### **Nuevos bisfosfonatos y la inhibición del remodelado óseo.**

Dra. María Josefina Pozzo.

*Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán. Buenos Aires*

El remodelado óseo es un proceso que reemplaza hueso viejo por nuevo y preserva la integridad mecánica del esqueleto. El aumento en la tasa de remodelado junto con el relleno incompleto de las unidades de remodelación por los osteoblastos que ocurre con la edad y algunas patologías, resulta en pérdida ósea y riesgo de fracturas. Los bisfosfonatos (BF) actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos y por lo tanto disminuyendo la resorción



ósea. Modelos animales muestran que la supresión del remodelado impide la reparación de hueso dañado naturalmente, permitiendo que éste se acumule. Este efecto se observa con los BF pero no es específico de los mismos. No se ha podido aún establecer si este proceso altera las propiedades materiales del hueso favoreciendo la producción de microfrazuras. Los efectos de los BF sobre el remodelado óseo son similares con los diferentes compuestos de uso clínico, existiendo diferencias entre la rapidez de acción, duración del efecto y magnitud de la supresión del remodelado. Estas diferencias se deben a la capacidad de los bisfosfonatos nitrogenados de inhibir la enzima farnesil pirofosfato sintetasa de los osteoclastos, así como a las dosis de BF y vías de administración. En relación a la acumulación de los BF en el hueso es importante conocer el efecto de la administración prolongada. Se ha observado que la inhibición del remodelado alcanza un plateau, y que éste se mantiene estable aún con la administración continua. Los BF pueden tener efectos muy prolongados en la reducción de la resorción ósea, la cual es mayor para algunos (alendronato y zoledronato) en comparación con otros (risedronato y etidronato) lo que parece estar relacionado con la afinidad de unión a la hidroxiapatita. Los BF son drogas seguras y eficaces en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis y en la reducción de eventos esqueléticos y mejoría de calidad de vida en pacientes con cáncer. En los últimos años han aparecido dos entidades asociadas al uso de bifosfonatos y supresión del remodelado: osteonecrosis de los maxilares asociadas a BF intravenosos y fracturas atípicas de fémur asociadas a BF orales. Sin embargo no se ha podido establecer relación causal entre los mismos.

## **SIMPOSIO: Osteología Pediátrica.**

### **Hipofosfatasa y tratamiento de reemplazo enzimático.**

Dr. José Luis Millán.

*Profesor, Sanford Children's Health Research Center. Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, California*

La hipofosfatasa es una enfermedad poco frecuente ("rara"), hereditaria, causada por mutaciones hipomórficas en el gen *ALPL* que codifica la fosfatasa alcalina ósea (TNAP). Más de 200 mutaciones han sido descritas en este *locus* y esa diversidad unida al hecho de que su baja frecuencia implica que la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, factores que contribuyen a la alta variabilidad en la presentación de esta enfermedad. En su forma más severa, la hipofosfatasa perinatal e infantil se caracteriza por insuficiente mineralización ósea (raquitismo), pérdida prematura de los dientes, convulsiones, y alta mortalidad infantil. En las formas de presentación más leves, los pacientes adultos presentan osteomalacia, fracturas espontáneas o solamente problemas dentarios. Dos substratos fisiológicos de la TNAP son el pirofosfato inorgánico ( $PP_i$ ), un potente inhibidor de la mineralización, y el piridoxal-5'-fosfato, una forma hidrofílica de la vitamina B6. En la hipofosfatasa los niveles de  $PP_i$  extracelular están elevados lo que causa raquitismo y osteomalacia. Anormalidades en el metabolismo de la vitamina B6 lleva a deficiencias de ácido gamma-aminobutírico y serotonina en el sistema nervioso central que se manifiesta clínicamente por convulsiones. Hasta el momento no existe ningún tratamiento aprobado para el manejo de pacientes con hipofosfatasa, los intentos de reemplazo enzimático han sido inefectivos. En colaboración con la compañía Enobia Pharma (Montréal, Canadá) y el doctor Michael P.



Whyte (St. Louis, Missouri), experto mundial en displasias esqueléticas incluyendo la hipofosfatasa, hemos desarrollado un tratamiento eficaz de reemplazo enzimático utilizando una forma de TNAP recombinante dirigida al hueso. Esta proteína contiene el dominio activo de la TNAP unida a un fragmento de inmunoglobulina humana que permite su rápida purificación y que, fusionada con una secuencia de 10 residuos de ácido aspártico le confieren alta afinidad por la hidroxiapatita. Nuestros estudios en modelos de ratones deficientes en TNAP indican que este tratamiento previene todas las manifestaciones óseas y dentarias así como también las convulsiones (Millán *et al.*, *J. Bone Miner. Res.* 23: 777-787 (2008). McKee *et al.*, *J. Dental Res.* 90:470-476 (2011). Yadav *et al.*, *Bone* 49: 250-256 (2011)). Los estudios clínicos experimentales realizados en pacientes indican asimismo una gran mejoría clínica de la hipofosfatasa infantil y de la niñez.

### **Vibraciones de alta frecuencia en osteoporosis del niño discapacitado. Efecto sobre la masa ósea, fuerza muscular y autonomía.**

Dra. María Loreto Reyes G.

*Profesor Asistente Adjunto. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Las vibraciones de alta frecuencia han demostrado ser anabólicas para el hueso y músculos. Normalmente la actividad muscular emite vibraciones de alta frecuencia y muy baja intensidad, que se han demostrado importantes para el estímulo de la formación ósea. Los primeros estudios en animales mostraron que al exponer una rata sin actividad física, su estimulación en una placa vibratoria prevenía la osteoporosis por desuso. También este efecto preventivo se observó en ratas ovariectomizadas. Estudios en osteoporosis postmenopáusicas con plataformas vibratorias han mostrado un incremento en la densitometría mineral ósea, así como otros beneficios en el equilibrio. La mayor aplicación de este tipo de terapia es en sujetos con movilidad limitada, en los cuales no es posible indicar ejercicios con carga para mejorar la disminución de masa ósea debido a desuso. El primer estudio piloto en niños con discapacidades motoras, fue conducido en el Reino Unido y demostró una mejoría en la densitometría en tibia. Sin embargo, existieron ciertas limitaciones en este estudio, especialmente el número reducido de niños y la baja adherencia al esquema terapéutico. Otro problema significativo con las plataformas en los niños con discapacidad motora es la falta de fuerza y equilibrio para mantenerse de pie en ellas. Por ese motivo en Chile construimos un estimulador que emite vibraciones de alta frecuencia y baja intensidad para uso localizado en las extremidades. Para probar su eficacia y seguridad, se diseñó un estudio randomizado, controlado, doble ciego en niños con discapacidades motoras, quienes fueron estimulados con placebo, 60 Hz y 90 Hz. El estimulador fue usado todos los días 5 min al día por 6 meses. Lo que pudimos concluir de este estudio fue que: 1) que la frecuencia de 60 Hz es superior a la de 90 Hz; 2) la frecuencia de 60 Hz mostró ser efectiva y segura para mejorar masa ósea y fuerza muscular; 3) adicionalmente, y asociado al aumento de fuerza muscular, los niños mostraron una mejoría significativa en su autonomía, mejorado su rendimiento en actividades de autocuidado. En este protocolo no se reportaron efectos adversos, aumento de patologías intercurrentes ni del día de hospitalizaciones. Por nuestros resultados en concordancia con otros estudios en niños y adultos, nos parece que la terapia con vibraciones de alta frecuencia y baja intensidad es promisoría en osteoporosis por desuso.



### **Densidad mineral ósea, variables bioquímicas y genéticas del sistema IGF en niños pequeños para la edad gestacional.**

Dra. Mirta Miras.

*Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.*

Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) constituyen un grupo heterogéneo de niños nacidos con un peso y/o longitud inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media normal para su edad gestacional, con una incidencia del 3 al 10% de todos los recién nacidos. Las hipótesis de reprogramación fetal, sugieren que un crecimiento alterado como consecuencia de una desnutrición fetal podría conducir a cambios permanentes en diferentes órganos y sistemas. Estudios genéticos en ratones y la identificación de defectos génicos específicos en humanos determinantes de PEG señalan el involucramiento de la secreción de insulina y del eje GH-IGFs en la fisiopatogenia del comportamiento endocrino-metabólico. Los factores genéticos que regulan la masa ósea influyen la DMO en una proporción del 60 al 80%. Entre los genes asociados a DMO se pueden destacar el receptor de vitamina D (VDR), el receptor de estrógenos (ER), el factor de crecimiento insulino-símil (IGF-I) y el colágeno tipo I. La vitamina D y sus metabolitos regulan la diferenciación, proliferación y migración de osteoblastos y condrocitos de la placa de crecimiento epifisaria. Polimorfismos de la región 3 del gen de VDR se han asociado con la longitud de nacimiento, el crecimiento puberal y la talla adulta. El polimorfismo determinado por la enzima de restricción Fok I localizado en el codon *start* del gen de VDR esta asociado a variaciones en resultados no permitieron demostrar diferencias en la distribución de frecuencias de estos polimorfismos en PEG y niños adecuados para edad gestacional (AGA). Los receptores de estrógeno alfa y beta presentes en osteoblastos humanos son expresión del efecto de los estrógenos sobre la migración celular y la regulación del turnover óseo. Mutaciones en el gen de ER producen un incremento del turnover óseo y disminución de han observado asociaciones entre los polimorfismos del ER con DMO, talla y pico de masa ósea puberal. Nuestros datos muestran que los genotipos pp y el xx fueron predominantes en AGA y PEG que recuperaron su crecimiento, mientras que la mayoría los niños PEG que no recuperó el crecimiento presentaron los genotipos Pp y Xx. El colágeno tipo 1 es la principal proteína del hueso codificada por los genes COLIA1 y COLIA2. El polimorfismo localizado en la región regulatoria del gen COLIA1 afecta uno de los sitios de reconocimiento del factor de transcripción Sp 1 determinando una expresión aumentada del colágeno tipo I alfa en la matriz ósea de los portadores del alelo T, asociándose con una menor DMO, mayor riesgo de fracturas y una mineralización ósea disminuida. En nuestro estudio el genotipo TT fue predominante y representó más del 70% de los genotipos de COLIA1 en el grupo PEG sin crecimiento de recuperación. Este genotipo se asocio con una DMO menor en el grupo de niños PEG sin crecimiento de recuperación. El microsatélite compuesto de repeticiones variables de citosina-adenina situadas a 1 Kb *upstream* del sitio promotor de la transcripción del gen de IGF-I cuyo alelo mas frecuente es el de 192 pb se ha asociado a mayores niveles circulantes de IGF-I, talla y peso de nacimiento. En nuestras observaciones el alelo más frecuente en niños PEG sin recuperación fue el 194 pb y en aquellos con recuperación el alelo 196 pb. Nuestros resultados muestran que los niveles de IGFs como marcadores del crecimiento longitudinal fueron menores en niños PEG sin crecimiento de recuperación, los cuales presentaron una DMO menor. Los determinantes genéticos de DMO, del estado fosfocálcico, y del turnover óseo pueden contribuir como predictores tempranos de los efectos endocrino-metabólicos que afectan a estos niños.

VIERNES 26 DE AGOSTO



### **SIMPOSIO SERVIER: Tratamiento de la osteoporosis con ranelato de estroncio. La calidad ósea como factor clave.**

#### **Parámetros de calidad ósea y su relación con la prevención de fracturas en la osteoporosis: Nuevas evidencias.**

Dra. Alicia Bagur.

*Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.*

La resistencia ósea a las fracturas (Fx) depende de la cantidad y calidad de hueso que un individuo posee. La cantidad puede estimarse mediante la densitometría pero por sí sola explica parcialmente la resistencia ósea a las Fx. La calidad ósea es un nuevo concepto dentro de la definición de osteoporosis (OP) y está influenciada por el remodelamiento del hueso, las propiedades de su matriz, la micro y la macroarquitectura. La calidad ósea puede evaluarse por histomorfometría del material obtenido mediante biopsias óseas transilíacas marcadas secuencialmente con tetraciclina. No es un procedimiento habitual en el estudio clínico del paciente con OP pero es muy útil en los estudios sobre efectividad y seguridad de nuevas drogas para la OP. Los cambios relacionados con la edad contribuyen a incrementar las Fx por fragilidad ósea debido a la disminución de la resistencia del hueso y al aumento de propensión a caídas. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la OP actúan sobre el remodelamiento óseo con el objetivo de mejorar la calidad y cantidad de hueso y han demostrado ser eficaces en la reducción de Fx vertebrales (V) y no vertebrales (NV). Entre ellos, el ranelato de estroncio (RE) demostró que reduce la incidencia de FxV y NV en estudios a largo plazo incluyendo el más extenso a 10 años (5 años post 5º año de SOTI y TROPOS). En los últimos 5 años los resultados fueron similares a los obtenidos en SOTI y TROPOS (FxV 20,6 vs. 18,5%  $p=ns$ , FxNV 13,7 vs. 12,9%,  $p=ns$ ). La densidad ósea de la columna tuvo un cambio relativo del +34,5% a los 10 años y el fémur total +11,7% a los 7 años para luego mantenerse estable. Un estudio histomorfométrico reciente estudiando pacientes con OP mediante biopsias óseas (basal, 6 y 12 meses) que recibían 2 g/día de RE vs. 70 mg/s de alendronato (A) mostró una mayor tasa de formación ósea tisular, celular y actividad de formación ósea con RE que con A, demostrando que el RE es una droga osteoformadora. El efecto del RE sobre la histomorfometría también se ha comparado con drogas anabólicas como teriparatide (T) 20 µg/día. Se observó una superficie de mineralización trabecular y endocortical similar entre ambas drogas a los 6 meses, mientras que la porosidad cortical fue inferior en las pacientes tratadas con RE vs T ( $4,14 \pm 0,40\%$  vs  $5,40 \pm 0,41\%$  respectivamente,  $p=0,037$ ). El RE demostró ser una droga segura y eficaz para aumentar la densidad ósea y reducir las fracturas a largo plazo en pacientes con osteoporosis.

#### **Eficacia del ranelato de estroncio en pacientes con osteoporosis.**

Dr. Ariel Sánchez.

*Centro de Endocrinología, Rosario.*

En los últimos años se dispone del ranelato de estroncio (RE) para el tratamiento de la osteoporosis. El objetivo del presente trabajo fue evaluar sus efectos sobre la densidad mineral



ósea (DMO) y los marcadores bioquímicos del recambio en un grupo numeroso de pacientes que recibieron tratamiento durante un año (2 g/día, con suplementos orales de calcio y vitamina D). Se estudiaron 118 pacientes consecutivas con diagnóstico de osteopenia (T-score entre -1,0 y -2,5; n=32) o de osteoporosis (T-score <2,5; n=86); edad: 61,6±10,5 años; peso: 61,5±8,3 kg; talla: 1,60±0,13 m). Veinticinco pacientes tenían antecedentes personales de fractura, y 84 habían recibido tratamiento anti-osteoporótico previo. Debido a que la medición de la DMO fue realizada con dos equipos de diferentes características (Norland y Lunar) se evaluaron los porcentajes de cambio y los T-scores de la medición. Las determinaciones bioquímicas (BGP: osteocalcina sérica, marcador de formación ósea; Crosslaps sérico, marcador de resorción ósea) fueron realizadas en 53 pacientes. Resultados:

	Basal	12 meses	P
DMO <sub>L</sub> T-score	-2,7±0,8	-2,2±0,9	<0,001
Calcemia (mg/dl)	9,2±0,5	9,3±0,5	n.s.
Fosfatemia	3,7±0,5	3,6±0,5	n.s.
Ca/creat 24 h (mg/mg)	170±55	176±53	n.s.
BGP (ng/ml)	16±7	23±9	<0,001
Crosslaps sérico	352±149	312±165	<0,001

Se observó un incremento significativo de la DMO lumbar (+22% comparando T-score basal vs. final), sin cambio en la DMO femoral; aumento significativo de la BGP (+43%) y disminución significativa del Crosslaps (-13%). Se observaron correlaciones significativas entre la DMO y los marcadores del recambio: DMO vs. BGP: 0,31 (p<0,001); DMO vs. Crosslaps: 0,22 (p<0,001). Del total de pacientes 30% no incrementó la DMO lumbar por encima del 3% (cambio mínimo significativo). La tasa de no respondedores fue bastante menor (22%) en pacientes no tratados previamente con un bisfosfonato. Conclusiones: El RE indujo aumentos significativos de la DMO lumbar y de la osteocalcina sérica, y disminución significativa del β-crosslaps sérico, en un grupo numeroso de pacientes postmenopáusicas tratadas durante un año. La medicación fue bien tolerada. La tasa de no respondedores es comparable a la observada con otro agente anabólico (teriparatida), y es mayor en pacientes pretratados con bisfosfonatos. El RE se presenta como una nueva opción terapéutica por su mecanismo dual: aumento de la formación ósea y freno de la resorción.

### **SIMPOSIO CLÍNICO-ODONTOLÓGICO: Implantes dentales y osteoporosis. Cooperación entre osteólogos y odontólogos en el cuidado de la salud maxilar.**

#### **Los efectos de una baja DMO sistémica en la biología ósea de los maxilares y sus implicancias clínicas para el tratamiento periodontal e implantológico.**

Dr. Isaac Meta.

USAL/AOA.

La enfermedad periodontal (EP), una de las patologías más comunes en la cavidad oral, se caracteriza por tener una secuela irreversible que es la pérdida del periodonto el cual incluye al hueso alveolar. Esta patología es considerada de etiología multifactorial ya que reúne aspectos locales y

sistémicos. Entre los factores locales se encuentran el índice de placa bacteriana, los factores retentivos de la misma y la técnica de higiene oral. Entre los factores sistémicos se debe evaluar cambios de origen inmunológico, de origen endocrino, tratamientos con ciertos medicamentos y factores genéticos. A su vez, el éxito del tratamiento implantológico (TI) también depende de factores locales y sistémicos. Los factores locales de mayor preponderancia están relacionados con el acto quirúrgico, cantidad, calidad y tipo de hueso en el sitio a implantar, oclusión e higiene oral. Debido al alto compromiso óseo en la EP y el TI, la osteoporosis ha sido considerada un posible factor de riesgo para ambos. Una hipótesis frecuente es que los sujetos con osteoporosis tienen un menor índice de éxito en la colocación y mantenimiento de implantes orales en comparación con pacientes sanos. Aunque algunos estudios en animales no han negado esta hipótesis, estudios en humanos la descartan. El objetivo de esta presentación es informar el estado de conocimiento actual en la relación entre: (a) osteoporosis e implantología oral y (b) osteoporosis y enfermedad periodontal. Este análisis se realizará teniendo en cuenta las características biológicas únicas de los maxilares respecto al resto del esqueleto. Se presentarán los aspectos fundamentales y necesarios que el médico y odontólogo deben considerar para el tratamiento adecuado y multidisciplinario de estos pacientes fundándose en la biología característica de los maxilares.

**Acerca de cómo se relaciona el implante dental con el hueso circundante sano y osteoporótico. Papel de los bisfosfonatos.**

Dr. Emilio J. A. Roldán.

*Dirección Científica Gador SA; Dpto. Osteología, Univ. Maimónides, Buenos Aires.*

La denominada “oseo-integración” es el encuentro funcional entre un material inerte y un material vivo. Acerca de las calidades y propiedades de los implantes dentales se han hecho varios desarrollos, sin embargo la superficie viva, el hueso, es menos conocida y por ser la interfase variable es importante conocer los principios que modulan su eficiencia biomecánica regional, ya sea en personas con huesos sanos, o con huesos frágiles y/o bajo tratamiento metabólico. El material óseo peridental o peri-implantario tiene características metabólicas originales que en general le permiten modelar y remodelar en mayor grado que otros huesos, aún en personas de edad avanzada. La actividad de las células tiene patrón diferente de activación y recambio. El punto más controversial es la utilización de moduladores como los bisfosfonatos. Los bisfosfonatos son agentes primariamente depresores de la resorción ósea y secundariamente de la formación. Significa que puede evitarse el exceso de remoción de interfase ósea post-implante o durante la adaptación de un tejido fragilizado, pero dosis inconveniente pueden retardar o impedir la formación, la neo-vascularización o neo-inervación originando un tejido con tendencia a necrotizarse. La sobredosis relativa puede hasta aumentar la rigidez material en una suerte de fragilidad iatrogénica o “congelar” (deprimir el metabolismo celular) los cambios adaptativos que necesariamente se requieren mantener activos para que el tejido vivo soporte al inerte. El estudio de las variaciones densitométricas de la medular maxilar, o de la captación centellográfica y más adelante de las variaciones de marcadores óseos del metabolismo óseo en muestras de saliva o líquido cravicular, contribuyen al conocimiento de la interfase viva en los pacientes y al manejo racional de cada caso en la práctica. Visto que los bisfosfonatos han sido aprobados mediante estudios de seguridad y eficacia en otros sitios esqueléticos, el impacto de un cierto grado de depresión metabólica sobre un hueso con las características del maxilar no fue considerado sino hasta los reportes de necrosis avasculares en algunos pacientes. El estudio densitométrico de la mandíbula humana, mediante el uso de tomografía volumétrica permite observar la relativa constancia



de la DMO peridental en el adulto sano, y un patrón de distribución de densidades medulares que incluye un 22-34% de tejido sub-corticalizado (tipo I), 28-33% de trabecular denso (tipo II), 10-13% de trabecular fino (tipo III) y un 9-15% de espacios medulares de bajo contenido óseo (tipo IV). Mientras que el uso de dosis bajas de bisfosfonatos (osteoporosis) incrementa el contenido de tipo II y III preferentemente, otros moduladores afectan más las porciones de tipo I y II. La metodología puede determinar, con el tiempo si el efecto bisfosfonato incluye también a los tejidos de mayor densidad, factor que podría indicar una tendencia hacia el congelamiento metabólico del hueso maxilar y probablemente hacia un riesgo de osteonecrosis.

### **Cómo se monitorea y cuida un paciente con osteoporosis que ha sido implantado.**

Dra. María Rosa Ulla.

CEOM, Córdoba.

Antes de decidir la colocación de un implante, es conveniente compartir con el osteólogo para conocer el estado del hueso. El hueso maxilar tiene un origen diferente al resto de los huesos del esqueleto, es ectomesenquimático, derivado de las crestas neurales, siendo mesodérmico en el resto. El hueso alveolar está compuesto por tejido óseo compacto y trabecular y su modelación y remodelación son controladas por factores mecánicos y metabólicos. Varios estudios han demostrado que la pérdida de masa ósea en el hueso maxilar, es distinta y lo atribuyen a diferencias en la forma de los osteoclastos, al origen embrionario y al estímulo constante que reciben por la masticación. La osteoporosis una enfermedad que afecta a todo el esqueleto, se define como la pérdida de masa ósea, acompañada de alteraciones estructurales suficientes como para provocar fracturas, aplastamientos, resorción o fragilidad mecánica en el tejido óseo, mostrando afinamiento y aumento de la porosidad de las corticales y micro-rupturas o desaparición progresiva de las trabéculas del hueso esponjoso. En la práctica implantológica, no deberían esperarse problemas de aceptación inmediatos, en el proceso de osteointegración, sin embargo, es la escasa capacidad del tejido circundante para afrontar las nuevas cargas mecánicas, la que dispara el recambio metabólico local, promoviendo con cada unidad de recambio, un balance hacia la osteopenia, la movilidad y pérdida del implante. Factores predisponentes como sexo, edad, genética, hábitos tóxicos, enfermedades sistémicas, medicamentos como corticoides, diuréticos, anticonvulsivantes, inmunosupresores, hormonas tiroideas, deben considerarse por su efecto osteopenizante. El *check up* preimplante, ya es una práctica habitual, que nos permite evaluar la masa ósea por DXA y pQCT, siendo los únicos métodos que pueden cuantificar y calificar el tipo de hueso, su densidad y resistencia. La determinación de vitamina D, marcadores óseos, en sangre, orina, líquido crevicular y saliva, nos indicará el *status* de remodelación actual de nuestro paciente y según esos resultados se decidirá el tratamiento médico adecuado, con controles trimestrales y consejo del momento apropiado de colocación del implante para que obtengamos buenos resultados. Lo ideal es tener este chequeo antes y no después del fracaso.

**Vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina en la regulación de la formación ósea. Esclerostina, inhibición de la vía Wnt y PTH en insuficiencia renal crónica.**

Rosa Maria Affonso Moysés

*Pesquisadora do Grupo de Doenças Ósteo-Metabólicas, Divisão de Nefrologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.*

*Wnt proteins were initially described thirty years ago. There are nineteen known Wnt genes, and the Wnt proteins are highly post-translationally modified, making them very difficult to study. They play a key role in development and homeostasis, acting in cell differentiation, proliferation and apoptosis.*

*There are four different signaling pathways, and the Canonical (Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway) the most well known. When activated,  $\beta$ -catenin (a transcription factor) enters into the cell nucleus and transcription occurs. Conversely, in the absence of Wnt proteins,  $\beta$ -catenin is phosphorylated and there is no transcription.*

*In the bones, Wnt proteins play a key role in osteoblast proliferation, mineralization and apoptosis, as well as in osteoclast differentiation, promoting bone formation.*

*Some Wnt inhibitors have already been described, such as the Dickkopf family. These proteins bind to the co-receptor LRP 5-6 and promote their internalization and degradation. The clinical significance of DKK1 was already confirmed in diseases such as multiple myeloma, where bone formation is inhibited by its overproduction by the myeloma cells. Another Wnt inhibitor is Sclerostin (SOST), which is a protein synthesized by the osteocytes that is capable to inhibit bone formation through the inhibition of Wnt pathway. It was already described that loading inhibits SOST production, as well as parathyroid hormone (PTH), given intermittently.*

*In chronic kidney disease (CKD), serum PTH is frequently elevated, many patients present high bone turnover, and we could expect to find low SOST expression and an activated Wnt pathway. On the other hand, we could also speculate that, despite the high serum PTH levels, many CKD patients present low bone turnover, osteoporosis and that every CKD patient presents some degree of bone resistance to PTH. Therefore, we could also expect lower SOST expression and inhibition of Wnt pathway. In fact, a study performed in our service showed that SOST was over-expressed in early CKD. As CKD progresses, a decrease in SOST expression is observed. Phosphorylated beta catenin expression was increased in early CKD and continued to elevate as CKD progresses. Therefore, high PTH levels are able to suppress SOST expression in the presence of normal renal function, but this not occurs in CKD.*

*We also measured serum SOST and DKK1 of forty CKD 2-4 patients, which were treated with P binders. After six weeks of therapy, no significant changes were observed in serum DKK1. However, a significant decrease was observed in serum SOST in sevelamer-treated patients. It is of note that both groups presented a significant decrease in serum PTH.*

*However, several questions remain, such as whether uremia is a regulator of SOST besides PTH and load, what is the significance of serum SOST/DKK1, and what will be the consequences of pharmacological modulation of SOST in CKD, as well as in other metabolic diseases.*