

# CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO Informe Científico<sup>1</sup>

**PERIODO <sup>2</sup>: 2013-2014**

Legajo N°:

## 1. DATOS PERSONALES

*APELLIDO: CORTIZO*

*NOMBRES: ANA MARIA*

*Dirección Particular: Calle: N°:*

*Localidad: La Plata CP: 1900 Tel:*

*Dirección electrónica (donde desea recibir información): cortizo@biol.unlp.edu.ari*

## 2. TEMA DE INVESTIGACION

*Osteopatía diabética: Mecanismos, Prevención y Tratamiento*

## 3. DATOS RELATIVOS A INGRESO Y PROMOCIONES EN LA CARRERA

*INGRESO: Categoría: Asistente Fecha: 1-2-1985*

*ACTUAL: Categoría: Principal desde fecha: 9-8-2004*

## 4. INSTITUCION DONDE DESARROLLA LA TAREA

*Universidad y/o Centro: Universidad Nacional de La Plata*

*Facultad: Ciencias Exactas*

*Departamento: Ciencias Biológicas*

*Cátedra: Bioquímica Patológica*

*Otros: LIOMM (Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral)*

*Dirección: Calle: 47 y 115 N°:*

*Localidad: La Plata CP: 1900 Tel:*

*Cargo que ocupa: Profesor Adjunto-ordinario-DE*

## 5. DIRECTOR DE TRABAJOS. (En el caso que corresponda)

*Apellido y Nombres:*

*Dirección Particular: Calle: N°:*

*Localidad: CP: Tel:*

*Dirección electrónica:*

<sup>1</sup> Art. 11; Inc. "e" ; Ley 9688 (Carrera del Investigador Científico y Tecnológico).

<sup>2</sup> El informe deberá referenciar a años calendarios completos. Ej.: en el año 2008 deberá informar sobre la actividad del período 1°-01-2006 al 31-12-2007, para las presentaciones bianuales.

Firma del Director (si corresponde)

Firma del Investigador

**6. EXPOSICION SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO.**

*Debe exponerse, en no más de una página, la orientación impuesta a los trabajos, técnicas y métodos empleados, principales resultados obtenidos y dificultades encontradas en el plano científico y material. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.*

OSTEOPATIA DIABETICA: MECANISMOS, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO. La Diabetes mellitus es una enfermedad que afecta al 7% de la población adulta de nuestro país, y que se asocia con una elevada incidencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo alteraciones óseas. Por otro lado, el Síndrome Metabólico (SM) afecta al 25% de los adultos, y representa un conjunto de factores de riesgo cardiovascular también asociado con alteraciones en la masa ósea. Este proyecto tiene como objetivo investigar los efectos de la diabetes y/u otras alteraciones del metabolismo intermedio, sobre la estructura y función de tejidos osteoarticulares, los mecanismos fisiopatogenicos involucrados, así como los posibles tratamientos farmacológicos y de ingeniería de tejidos que podrían implementarse a fin de subsanar dichas alteraciones del sistema esquelético.

Los resultados obtenidos durante este periodo se publicaron en revistas internacionales (ítem 7.1.1., 7.1.2., 7.1.3, 7.1.5., 7.1.6., 7.2.1), nacionales (7.1.4., 7.1.7., 7.1.8), se enviaron a publicar (ítem 7.3), o se presentaron en diferentes congresos de la especialidad nacionales e internacionales (ver ítem 7.5).

**7. TRABAJOS DE INVESTIGACION REALIZADOS O PUBLICADOS EN ESTE PERIODO.**

**7.1 PUBLICACIONES.** *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellas publicaciones en las que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha mención no debe ser adjuntada porque no será tomada en consideración. A cada publicación, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden que figuran en ella, lugar donde fue publicada, volumen, página y año. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparece en la publicación. La copia en papel de cada publicación se presentará por separado. Para cada publicación, el investigador deberá, además, aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del trabajo y, para aquellas en las que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

7.1.1. "Morphological changes induced by advanced glycation endproducts in osteoblastic cells: Effects of co-incubation with alendronate". Gangoiti MV, Anbinder PS, Cortizo AM, McCarthy AD. Acta Histochem. 2013 115(7):649-57.

Advanced glycation endproducts (AGEs) accumulate with age in various tissues, and are further increased in patients with Diabetes mellitus, in which they are believed to contribute to the development and progression of chronic complications that include a decrease in bone quality. Bisphosphonates are anti-osteoporotic drugs that have been used for the treatment of patients with diabetic bone alterations, although with contradictory results. In the present study, we have evaluated the in vitro alterations on osteoblastic morphology by environmental scanning electron microscopy, in actin cytoskeleton and apoptosis induced by AGEs, as well as the modulation of these effects by alendronate (an N-containing bisphosphonate). Our present results provide evidence for disruption induced by AGEs of the osteoblastic actin cytoskeleton (geodesic domes) and significant alterations in cell morphology with a decrease in cell-substratum interactions leading to an increase in apoptosis of osteoblasts and a decrease in osteoblastic proliferation. High concentrations of alendronate (10(-5)M, such as could be

expected in an osteoclastic lacuna) further increase osteoblastic morphological and cytoskeletal alterations. However, low doses of alendronate (10<sup>-8</sup>M, compatible with extracellular fluid levels to which an osteoblast could be exposed for most of its life cycle) do not affect cell morphology, and in addition are able to prevent AGEs-induced alterations and consequently apoptosis of osteoblasts.

- 7.1.2. "Strontium ranelate prevents the deleterious action of advanced glycation endproducts on osteoblastic cells via calcium channel activation". Fernández JM, Molinuevo MS, Sedlinsky C, Schurman L, Cortizo AM, McCarthy AD. *Eur J Pharmacol.* 13:41-47, 2013.

Accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone tissue occurs in ageing and in Diabetes mellitus, and is partly responsible for the increased risk of low-stress bone fractures observed in these conditions. In this study we evaluated whether the anti-osteoporotic agent strontium ranelate can prevent the deleterious effects of AGEs on bone cells, and possible mechanisms of action involved. Using mouse MC3T3E1 osteoblastic cells in culture we evaluated the effects of 0.1mM strontium ranelate and/or 100 µg/ml AGEs-modified bovine serum albumin (AGEs-BSA) on cell proliferation, osteogenic differentiation and pro-inflammatory cytokine production. We found that AGEs-BSA alone decreased osteoblastic proliferation and differentiation (P<0.01) while increasing IL-1β and TNFα production (P<0.01). On its own, strontium ranelate induced opposite effects: an increase in osteoblast proliferation and differentiation (P<0.01) and a decrease in cytokine secretion (P<0.01). Additionally, strontium ranelate prevented the inhibitory and pro-inflammatory actions of AGEs-BSA on osteoblastic cells (P<0.01). These effects of strontium ranelate were blocked by co-incubation with either the MAPK inhibitor PD98059, or the calcium channel blocker nifedipine. We also evaluated by Western blotting the activation status of ERK (a MAPK) and b-catenin. Activation of both signaling pathways was decreased by AGEs treatment, and this inhibitory effect was prevented if AGEs were co-incubated with strontium ranelate (P<0.01). On its own, strontium ranelate increased both pERK and activated b-catenin levels. In conclusion, this study demonstrates that strontium ranelate can prevent the deleterious in vitro actions of AGEs on osteoblastic cells in culture by mechanisms that involve calcium channel, MAPK and b-catenin activation.

- 7.1.3. "Insulin-deficient Diabetes-induced bone microarchitecture alterations are associated with a decrease in the osteogenic potential of bone marrow progenitor cells. Preventive effects of metformin". Tolosa MJ, Chuguransky SR, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD, Molinuevo MS, Cortizo AM. *Diabetes Res Clin Pract.* 101(2):177-86, 2013.

AIMS: Diabetes mellitus is associated with metabolic bone disease and increased low-impact fractures. The insulin-sensitizer metformin possesses in vitro, in vivo and ex vivo osteogenic effects, although this has not been adequately studied in the context of diabetes. We evaluated the effect of insulin-deficient diabetes and/or metformin on bone microarchitecture, on osteogenic potential of bone marrow progenitor cells (BMPC) and possible mechanisms involved.

METHODS: Partially insulin-deficient diabetes was induced in rats by nicotinamide/streptozotocin-injection, with or without oral metformin treatment. Femoral metaphysis micro-architecture, ex vivo osteogenic potential of BMPC, and BMPC expression of Runx-2, PPARγ and receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) were investigated.

RESULTS: Histomorphometric analysis of diabetic femoral metaphysis demonstrated a slight decrease in trabecular area and a significant reduction in osteocyte density, growth plate height and TRAP (tartrate-resistant acid

phosphatase) activity in the primary spongiosa. BMPC obtained from diabetic animals showed a reduction in Runx-2/PPAR $\gamma$  ratio and in their osteogenic potential, and an increase in RAGE expression. Metformin treatment prevented the diabetes-induced alterations in bone micro-architecture and BMPC osteogenic potential.

**CONCLUSION:** Partially insulin-deficient diabetes induces deleterious effects on long-bone micro-architecture that are associated with a decrease in BMPC osteogenic potential, which could be mediated by a decrease in their Runx-2/PPAR $\gamma$  ratio and up-regulation of RAGE. These diabetes-induced alterations can be totally or partially prevented by oral administration of metformin.

7.1.4. "Advanced Glycation Endproducts and Alendronate differentially inhibit early and late osteoclastogenesis in vitro". Gangoiti MV, Arnol V, Cortizo AM, McCarthy AD. *J Diabetes & Metab*, 4(6) 1-7, 2013. Special issue entitled: "Diabetic Osteoporosis". Advanced Glycation Endproducts (AGEs) are greatly elevated in bone extracellular matrix of patients with Diabetes mellitus, and this has been associated with the increased incidence of fractures observed in these patients. AGEs affect the homeostasis of bone cells such as osteoblasts and osteoclasts. Bisphosphonates are first-line anti-osteoporotic drugs that principally exert their effects by inhibiting osteoclastic activity. However, the effect of bisphosphonate treatment on bone quality in patients with Diabetes is uncertain. In the present work we have evaluated the action of AGEs (50-200  $\mu\text{g/ml}$ ), with or without Alendronate (10-8-10-4M), on osteoclastogenesis induced by co-cultures of Raw 264.7 macrophages and UMR106 osteoblasts. We determined the effects of different culture conditions on osteoclastic recruitment, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) activity and expression of RAGE (receptor for AGEs); and on the osteoblastic expression of RANK ligand (RANKL). AGEs and Alendronate inhibited the recruitment and TRAP activity of osteoclasts, with an additive effect of both agents at high concentrations of Alendronate. While AGEs prevented the early and late stages of osteoclastogenesis, Alendronate (alone or in co-incubation with AGEs) only inhibited its later stages. In addition, both AGEs and Alendronate increased the osteoclastic expression of RAGE and decreased the osteoblastic expression of RANKL, correlating closely with their inhibition of osteoclastogenesis. If these in vitro results can be extrapolated to a clinical setting, they may be indicating a potentiation of the anti-resorptive effects of Alendronate in the context of bone extracellular matrix with excess accumulation of AGEs, as might occur in a patient with Diabetes mellitus.

7.1.5. "AGEs and Bone Ageing in Diabetes Mellitus". McCarthy AD, Molinuevo MS, Cortizo AM. *J Diabetes & Metab*, 4(6) 1-8, 2013. Special issue entitled: "Diabetic Osteoporosis".

Type 1 and type 2 Diabetes mellitus are associated with a decrease in bone quality that leads to an increase in low-stress fractures, a condition called diabetic osteopathy. A growing body of evidence strongly indicates that one of the main pathological mechanisms of diabetic osteopathy is an excess accumulation of advanced glycation end products (AGEs) on collagen of bone extracellular matrix. This accumulation increases exponentially during ageing, and is further increased in conditions of substrate carbonyl stress such as chronically uncompensated Diabetes mellitus. AGEs can form covalent crosslinks throughout collagen fibrils, progressively increasing bone fragility and decreasing bone post-yield strain and energy, fracture resistance and toughness. In addition, bone marrow mesenchymal cells, osteoblasts and osteoclasts express receptors such as RAGE that can bind AGEs with high affinity, altering normal cellular homeostasis. Binding of AGEs by RAGE diminishes the osteogenic potential of mesenchymal cells, inhibits osteoblastic bone-forming capacity and induces a long-term decrease in osteoclastic

recruitment and bone-resorbing activity. Altogether, these cellular effects of AGEs depress bone turnover, and thus induce an even greater accumulation of AGEs. Recent *in vivo*, *ex vivo* and *in vitro* evidence indicates that anti-diabetic and anti-osteoporotic treatment may prevent the deleterious effects of AGEs on bone cells, providing alternative options for the pharmacological treatment of diabetic osteopathy.

- 7.1.6. "Effects of a Metabolic Syndrome induced by a Fructose-Rich Diet on Bone Metabolism in Rats". Felice JI, Gangoiti MV, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. *Metabolism – Clinical and Exp.* 63(2) 296-305, 2014.

**OBJECTIVE:** The aims of this study were: first, to evaluate the possible effects of a fructose rich diet (FRD)-induced metabolic syndrome (MS) on different aspects of long bone histomorphometry in young male rats; second, to investigate the effects of this diet on bone tissue regeneration; and third, to correlate these morphometric alterations with changes in the osteogenic/adipogenic potential and expression of specific transcription factors, of marrow stromal cells (MSC) isolated from rats with fructose-induced MS.

**MATERIALS/METHODS:** MS was induced in rats by treatment with a FRD for 28 days. Halfway through treatment, a parietal wound was made and bone healing was evaluated 14 days later. After treatments, histomorphometric analysis was performed in dissected femoral and parietal bones. MSC were isolated from the femora of control or fructose-treated rats and differentiated either to osteoblasts (evaluated by type 1 collagen, Alkaline phosphatase and extracellular nodule mineralization) or to adipocytes (evaluated by intracellular triglyceride accumulation). Expression of Runx2 and PPAR $\gamma$  was assessed by Western blot.

**RESULTS:** Fructose-induced MS induced deleterious effects on femoral metaphysis microarchitecture and impaired bone regeneration. Fructose treatment decreased the osteogenic potential of MSC and Runx2 expression. In addition, it increased the adipogenic commitment of MSC and PPAR $\gamma$  expression.

**CONCLUSIONS:** Fructose-induced MS is associated with deleterious effects on bone microarchitecture and with a decrease in bone repair. These alterations could be due to a deviation in the adipogenic/osteogenic commitment of MSC, probably by modulation of the Runx2/PPAR $\gamma$  ratio.

- 7.1.7. "Fumarate/Ceramic composite based scaffolds for tissue Engineering: evaluation of hydrophylicity, degradability, toxicity and biocompatibility". Fernandez JM, Cortizo MS, Cortizo AM. *J Biomater Tissue Eng* 4, 227-234, 2014.

The present study was designed to investigate the possible cytotoxicity and biocompatibility of scaffolds based on previously characterized polymeric materials including poly- $\epsilon$ -caprolactone (PCL) or polydiisopropyl fumarate (blended or on their own), with or without hydroxyapatite (HAP). Water contact angle was also evaluated to determine the hydrophylicity of each scaffold. Degradation of different scaffolds was evaluated after a 10-week incubation in Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) supplemented with 5% (v/v) fetal bovine serum (FBS). Bone Marrow Stromal Cells (MSC) were grown on different scaffolds in an osteogenic medium, after which alkaline phosphatase activity (ALP) was evaluated. ALP activity increased when MSC were grown on PCL + HAP or Blend + HAP, as compared to PCL or Blend without HAP. The effect of different scaffolds on the proliferation of the macrophage cell line RAW 264.7, production of nitric oxide (NO) and secretion of pro-inflammatory cytokines was examined. After 72 h, macrophages proliferated equally well on all scaffolds, maintaining a rounded morphology. None of the investigated scaffolds induced production of NO or cytokine release into the culture

media, suggesting an absence of cytotoxicity. Therefore, these polymer- and HAP-based scaffolds could potentially be used as bone substitute materials.

7.1.8. "Strontium Ranelate stimulates the activity of bone-specific alkaline phosphatase: interaction with Zn<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>". Fernandez JM, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. *BioMetals* 27(3):601-7, 2014 DOI: 10.1007/s10534-014-9733-8.

Strontium ranelate (SR) is an orally administered and bone-targeting anti-osteoporotic agent that increases osteoblast-mediated bone formation while decreasing osteoclastic bone resorption, and thus reduces the risk of vertebral and femoral bone fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoblastic alkaline phosphatase (ALP) is a key enzyme involved in the process of bone formation and osteoid mineralization. In this study we investigated the direct effect of strontium (SR and SrCl<sub>2</sub>) on the activity of ALP obtained from UMR106 osteosarcoma cells, as well as its possible interactions with the divalent cations Zn(2+) and Mg(2+). In the presence of Mg(2+), both SR and SrCl<sub>2</sub> (0.05-0.5 mM) significantly increased ALP activity (15-66 % above basal), and this was dose-dependent in the case of SR. The stimulatory effect of strontium disappeared in the absence of Mg(2+). The cofactor Zn(2+) also increased ALP activity (an effect that reached a plateau at 2 mM), and co-incubation of 2 mM Zn(2+) with 0.05-0.5 mM SR showed an additive effect on ALP activity stimulation. SR induced a dose-dependent decrease in the Km of ALP (and thus an increase in affinity for its substrate) with a maximal effect at 0.1 mM. Co-incubation with 2 mM Zn(2+) further decreased Km in all cases. These direct effects of SR on osteoblastic ALP activity could be indicating an alternative mechanism by which this compound may regulate bone matrix mineralization.

7.1.9. "Vitamin D-VDR signaling in bone cells". Braziunas MD and Cortizo AM. *Physiol Mini Review* 7(6): 77-92, 2014.

Vitamin D plays a key role in mineral homeostasis, in which its main biological effect is to maintain adequate serum calcium levels. The systemic deficiency of either 1,25D or its receptor (VDR) is associated with bone alterations such as rickets and osteomalacia. This review summarizes the evidence supporting a direct effect of vit D-VDR on bone cells. The presence of vit D-hydroxylases as well as VDR in several cell types, supports an autocrine / paracrine role for vitamin D. Bone-derived cells also express VDR, and thus it is currently hypothesized that 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D (1,25D) directly controls specific aspects of bone and mineral homeostasis. Several forms of vitamin D have been shown to induce specific and direct effects on different cells from bone and cartilage, such as chondrocytes, osteoblasts, osteocytes, osteoclasts and bone marrow stromal cells. Both catabolic and anabolic effects of vitamin D have been demonstrated in bone, mediated by different signal transduction mechanisms. In addition to the classic VDR mediated actions, non-classic and rapid effects of vitamin D have also been demonstrated in bone cells

**7.2 TRABAJOS EN PRENSA Y/O ACEPTADOS PARA SU PUBLICACIÓN.** *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellos trabajos en los que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Todo trabajo donde no figure dicha mención no debe ser adjuntado porque no será tomado en consideración. A cada trabajo, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden en que figurarán en la publicación y el lugar donde será publicado. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparecerá en la publicación. La versión completa de cada trabajo se presentará en papel, por separado, juntamente con la*

*constancia de aceptación. En cada trabajo, el investigador deberá aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del mismo y, para aquellos en los que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

### **7.3 TRABAJOS ENVIADOS Y AUN NO ACEPTADOS PARA SU PUBLICACION.**

*Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo, indicando el lugar al que han sido enviados. Adjuntar copia de los manuscritos.*

#### **7.3.1. “Alendronate modulates the fate of bone marrow progenitor cells. Role of AGEs” Chuguransky SR, Cortizo AM, McCarthy AD.**

Bisphosphonates such as Alendronate (ALE) are drugs that have been extensively used to treat postmenopausal and age-related osteoporosis. They primarily inhibit osteoclast bone resorption; however at low doses they also stimulate osteoblast activity. Diabetes mellitus has been associated with a long-term decrease in bone quality and an increase in low-impact fractures, which could be partly due to an accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) on bone collagen. We have previously shown that AGEs impair osteoblastic growth and differentiation, and that this effect is prevented by co-incubation with low doses of ALN. The aim of the present study was to investigate the effect of different doses of ALN and/or AGEs on the osteoblastogenic, adipogenic and chondrogenic potential of bone marrow progenitor cells (BMPC). We found that on its own AGEs induced a decrease in osteoblastic differentiation (Alkaline phosphatase, type 1 collagen, mineralization), a decrease in chondrocytic differentiation (glycosaminoglycan content) and an increase in adipocytic differentiation (triglyceride content). In all cases, these AGEs-induced effects were completely prevented by co-incubation with  $10^{-8}$  M ALE. This modulation of BMPC phenotypic potential by AGEs and ALE correlated closely with the expression of the osteogenic transcription factor Runx2, and of the adipogenic factor PPAR $\alpha$ . In addition, AGEs induced an increase in intracellular reactive oxygen species (ROS) production, which was prevented by co-incubation with ALN. In conclusion, AGEs can modify the phenotypic fate of BMPC, an effect that could be prevented by ALN treatment.

#### **7.3.2. “A novel ordered collagen-vanadium (Col-V) scaffold for osteochondral differentiation” Cortizo AM., Ruderman G, Mazzini FN, Molinuevo MS, Mogilner IG.**

Bone and cartilage regeneration can be improved by designing a functionalized biomaterial that includes bioactive drugs in a biocompatible and biodegradable scaffold. We previously showed that a vanadium (IV) complex with ascorbate (VOAsc) enhances osteogenesis in vitro via ERK and PI3K pathways. In addition, we have previously prepared and characterized a micro-scale ordered collagen scaffold, which was then evaluated for bone tissue engineering purposes. In the present study, the possibility of use VOAsc as a novel biofactor loaded in the ordered collagen matrix for bone and cartilage regeneration was investigated. VOAsc-loaded (Col-V) was characterized by SEM, FTIR and the permeability properties studied. The biocompatibility of the Col-V and Col scaffolds were evaluated in vitro by culturing rat bone marrow progenitor cells (BMPC) on the scaffolds; and the cytotoxicity assessed by the MTT assay and morphology of RAW 264.7 macrophages. The results demonstrated that the incorporation of VOAsc did not alter the grooved ordered structure of the collagen membrane and increases their permeability, suggesting a more open structure. The VOAsc was released to the media, suggesting a diffusion-controlled drug release. BMCP cells on the Col-V scaffolds showed a better adhesion, proliferation and differentiation with no detectable effect on Raw macrophage viability and cytotoxicity. Based in these

findings, we have developed a new VOAsc loaded ordered-collagen scaffolds for bone and cartilage tissue regeneration.

**7.4 TRABAJOS TERMINADOS Y AUN NO ENVIADOS PARA SU PUBLICACION.**

*Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo.*

**7.5 COMUNICACIONES.** *Incluir únicamente un listado y acompañar copia en papel de cada una. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores).*

- 7.5.1. “Strontium ranelate treatment prevents bone loss induced by Diabetes mellitus in rats”. Sedlinsky C, Fernandez JM, Molinuevo MS, Schurman L, Cortizo AM, McCarthy AD. 95 Annual Meeting of Endocrine Society. San Francisco, CA, USA. 15-18 Junio 2013. Abs SUN-213, pg 268.
- 7.5.2. “Divergent effects of Diabetes on the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells and bone marrow progenitor cells. Role of advanced glycation end products”. Sedlinsky C, Fernandez JM, Molinuevo MS, Schurman L, Cortizo AM, McCarthy AD. 95 Annual Meeting of Endocrine Society. San Francisco, CA, USA. 15-18 Junio 2013. Abs MON-827, pg 396.
- 7.5.3. “Síntesis y Caracterización de matrices basadas en Copolímeros Fumáricos / Quitosano para Ingeniería de Tejidos” Lastra ML, Cortizo MS, Molinuevo MS, Cortizo AM. X Simposio Argentino de Polimeros (SAP), Buenos Aires, 28-30 Agosto 2013.
- 7.5.4. “Nanostructured tautomeric copolymers for bone tissue engineering”. Lastra ML, Molinuevo MS, Cortizo AM, Cortizo MS, Giussi JM, Mijangos C. 5th European Conference on Biomaterials (ESB), Madrid, España, 8-12 Septiembre 2013.
- 7.5.5. “In vitro osteochondral differentiation of rat bone marrow mesenchymal cells in novel collagen–vanadium ascorbate ordered scaffolds”. Cortizo AM, Ruderman G., Mazzini FN, Molinuevo MS, Mogilner IG. 3er Taller de Órganos Artificiales, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos (OBI2013). Viñas del Mar, Chile, 26-28 septiembre 2013.
- 7.5.6. “Cross-linked fumarate copolymer/chitosan scaffold for bone tissue engineering” Lastra ML, Molinuevo MS, Cortizo MS, Cortizo AM. 3er Taller de Órganos Artificiales, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos (OBI2013). Viñas del Mar, Chile, 26-28 septiembre 2013.
- 7.5.7. “El tratamiento oral con Ranelato de Estroncio previene la osteopatía diabética en ratas”. Fernández JM, Molinuevo MS, Sedlinsky C, Schurman L, Cortizo AM, McCarthy AD. XVIII Congreso de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM). Buenos Aires, 6 – 8 noviembre de 2013.
- 7.5.8. “La Diabetes y los productos de glicación avanzada (AGEs) inducen efectos opuestos sobre el potencial osteogénico de células progenitoras de médula ósea y sobre la trans-diferenciación osteoblástica de miocitos vasculares”. Fernández JM, Molinuevo MS, Sedlinsky C, Schurman L, Cortizo AM, McCarthy AD. XVIII Congreso de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM). Buenos Aires, 6 – 8 noviembre de 2013.

- 7.5.9. “Estudios de degradación de redes de policaprolactona y ácido poliláctico con poliácido de hidroxietilo para ingeniería de tejidos”. Fernández J; Vikingsson L; Oberti T; Gómez Ribelles J; Cortizo A. SAIC –SAFIS – SAFE. Mar del Plata, 20-23 Noviembre, 2013. MEDICINA - 73(Supl. III), pg 138(Abs 166). 2013.
- 7.5.10. “Estudio de degradación y biocompatibilidad de geles PLA-PHEA y PCL-PHEA para regeneración de tejido óseo”. Fernandez JM, Vikingsson L, Oberti T, Cortizo AM, Gómez Ribelles JL. 8vo COLAQB, Rosario, 20-23 Agosto 2014.
- 7.5.11. “Alendronato y AGEs modulan el destino fenotípico de células progenitoras de médula ósea de rata”. Chuguransky SR, Cortizo AM, McCarthy AD. XXXI Reunion Anual de AAOMM. Buenos Aires, 21-23 Agosto 2014.
- 7.5.12. “Differential effects of strontium ranelate on bone microarchitecture in vivo and osteogenic differentiation in vitro - role of vitamin D”. Sedlinsky C, Fernandez JM, Molinuevo MS, Schurman L, Cortizo AM, McCarthy AD. ASBMR 2014 Annual Meeting, September 12-15, 2014, Houston, Texas, USA.
- 7.5.13. “Matrices colagénicas y su posible uso en regeneración de tejido óseo”. Ruderman G, Mogilner IG, Cortizo AM, Mazzini FN, Fernandez JM, Spinelli OM, Cortizo MS, Cortizo MC. 30° Congreso Argentino de Química 2014, Buenos Aires, 22-24 Octubre 2014.
- 7.5.14. “Estudios in vitro de ranelato de estroncio, ages y vitamina D sobre la transdiferenciación de células de músculo liso vascular hacia osteoblastos”. Fernández, Juan Manuel; Molinuevo, María Silvina; Schurman, León; Sedlinsky, Claudia; McCarthy, Antonio; Cortizo, Ana María. LIX Reunión científica anual Sociedad Argentina de Investigación Clínica, LXII Reunión anual Sociedad Argentina de Inmunología. Mar del Plata, 19-22 noviembre 2014.

**7.6 INFORMES Y MEMORIAS TÉCNICAS.** *Incluir un listado y acompañar copia en papel de cada uno o referencia de la labor y del lugar de consulta cuando corresponda.*

## **8. TRABAJOS DE DESARROLLO DE TECNOLOGÍAS.**

**8.1 DESARROLLOS TECNOLÓGICOS.** *Describir la naturaleza de la innovación o mejora alcanzada, si se trata de una innovación a nivel regional, nacional o internacional, con qué financiamiento se ha realizado, su utilización potencial o actual por parte de empresas u otras entidades, incidencia en el mercado y niveles de facturación del respectivo producto o servicio y toda otra información conducente a demostrar la relevancia de la tecnología desarrollada.*

### **8.1.1. Desarrollo de Biomateriales para Ingeniería de Tejido óseo-Cartilaginoso.**

En este proyecto se desarrollan matrices basadas en polímeros sintéticos y/o naturales, en los que además se podrían incluir factores de crecimiento u osteogénicos. La finalidad es encontrar un material adecuado para la regeneración de tejido óseo-cartilaginoso, con buena compatibilidad, capacidad de degradación adecuada y sin efectos tóxicos. Los materiales, sintetizados por el grupo Macromoléculas (Directora Dra Susana Cortizo) en el Inifta, son caracterizados por diferentes métodos y darán lugar a la preparación de matrices o scaffolds. Las matrices son analizadas en el LIOMM, primero en estudios de biocompatibilidad y citotoxicidad, basados en células en cultivo y luego en modelos de regeneración de

tejidos usando animales de experimentación. La importancia de este desarrollo se basa en el uso de materiales de origen nacional y el uso de metodología estandarizada, de bajo costo y baja contaminación ambiental como es la energía de microondas. Estas características representan un valor agregado al desarrollo/idea de un material nacional para la regeneración ósea.

**8.2 PATENTES O EQUIVALENTES.** *Indicar los datos del registro, si han sido vendidos o licenciados los derechos y todo otro dato que permita evaluar su relevancia.*

**8.3 PROYECTOS POTENCIALMENTE TRANSFERIBLES, NO CONCLUIDOS Y QUE ESTAN EN DESARROLLO.** *Describir objetivos perseguidos, breve reseña de la labor realizada y grado de avance. Detallar instituciones, empresas y/o organismos solicitantes.*

**8.4 OTRAS ACTIVIDADES TECNOLÓGICAS CUYOS RESULTADOS NO SEAN PUBLICABLES** *(desarrollo de equipamientos, montajes de laboratorios, etc.).*

**8.5 Sugiera nombres (e informe las direcciones) de las personas de la actividad privada y/o pública que conocen su trabajo y que pueden opinar sobre la relevancia y el impacto económico y/o social de la/s tecnología/s desarrollada/s.**

**9. SERVICIOS TECNOLÓGICOS.** *Indicar qué tipo de servicios ha realizado, el grado de complejidad de los mismos, qué porcentaje aproximado de su tiempo le demandan y los montos de facturación.*

**10. PUBLICACIONES Y DESARROLLOS EN:**

**10.1 DOCENCIA**

**10.2 DIVULGACIÓN**

**11. DIRECCION DE BECARIOS Y/O INVESTIGADORES.** *Indicar nombres de los dirigidos, Instituciones de dependencia, temas de investigación y períodos.*

Becarios

11.1. Maria Jose Tolosa, Bioquímica. Bioquímica Patológica y Anatomía e Histología, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Becaria de Estudios, CICPBA, Abril 2009 – 2010; Beca de Perfeccionamiento, CICPBA Abril 2011 -Octubre 2014. Tema: “Efecto de drogas antidiabéticas sobre la diferenciación de células progenitoras de médula ósea (CPMO) de ratas”. Director: Dra Ana M. Cortizo, Co-director: Dra. M. Silvina Molinuelo. Tesista.

11.2. Juan Ignacio Felice, Bioquímico. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Becario de Tipo I, CONICET, Abril 2009 – 2012; Becario Tipo II CONICET, Abril 2012-Mayo 2015. Tema: “Efectos de la resistencia insulínica inducida por una dieta rica en fructosa sobre el metabolismo óseo”. Director: Dra Ana M. Cortizo, Co-director: Dr. Antonio D. McCarthy. Tesista.

11.3. Sara R Chuguransky, Bioquímica. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Beca tipo I o Inicial, Agencia, 2011-2013. Beca de tipo II, Conicet, 2014-2016. Tema: “Alteraciones Óseas en Diabetes mellitus y Síndrome Metabólico: mecanismos patogénicos y estrategias de tratamiento”. Directores: Dra Ana M. Cortizo – Dr. Antonio D. McCarthy.

11.4. Flavia Mazzini, Estudiante de la Carrera de Biotecnología. LIOMM, Fac de Ciencias Exactas, UNLP.  
Becaria de Entrenamiento, CICPBA, Agosto 2012 – Septiembre 2013.

Investigadores

11.5. - Juan Manuel Fernandez, Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas. Docente Investigador Categoría IV, 2013 - . Programa de Incentivos del Ministerio de Educacion de la Nación. Ayudante Diplomado DS (2009 - actual), Investigador Asistente CONICET, 2014 – Actual. LIOMM, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Director: Ana M. Cortizo  
Tema: “Desarrollo de biomateriales como estrategias para la regeneración del tejido óseo”.

**12. DIRECCION DE TESIS.** *Indicar nombres de los dirigidos y temas desarrollados y aclarar si las tesis son de maestría o de doctorado y si están en ejecución o han sido defendidas; en este último caso citar fecha.*

TERMINADAS

12.1- Bioquímica Maria Jose Tolosa. Inscripta en la Carrera del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas (18-8-09) Expte. 700-01924. Director, Dra AM Cortizo, Co-director: Dra MS Molinuelo. Titulo: “Efecto de drogas antidiabéticas sobre la diferenciación de células progenitoras de médula ósea (CPMO) de ratas”. Tesis aprobada el 1-11-2013. Calificación 10.

12.2- Bioquímico Juan Ignacio Felice. Inscripto en la Carrera del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas (29-9-09) Expte. 700-002389. Director: Dra Ana M. Cortizo, Co-director: Dr. Antonio D. McCarthy Titulo: “Efectos de la resistencia insulínica inducida por una dieta rica en fructosa sobre el metabolismo óseo”. Tesis Aprobada el 20-11-2014. Calificación 10.

EN CURSO

- Bioquímica Sara Rosio Chuguransky. Inscripta en la Carrera del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas (7-7-11) Expte. 700-009028/11-000. Director: Dra Ana M. Cortizo. Titulo: “Alteraciones óseas asociadas con Diabetes mellitas: mecanismos patogénicos y estrategias de tratamiento con Alendronato”. Tesis en ejecución.

- Medico Claudia Sedlinsky. Inscripta en el Doctorado de la Facultad de Ciencias Medicas, UBA (2013) Exp-UBA No: 27293/2013. Director: Dra Ana M. Cortizo. Titulo: “Efectos de metformina sobre la capacidad de transdiferenciación osteoblástica de células de músculo liso vascular”. Tesis en ejecucion

**13. PARTICIPACION EN REUNIONES CIENTIFICAS.** *Indicar la denominación, lugar y fecha de realización, tipo de participación que le cupo, títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas y autores de los mismos.*

Ver ítem 7.5

**14. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC.** *Señalar características del curso o motivo del viaje, período, instituciones visitadas, etc.*

**15. SUBSIDIOS RECIBIDOS EN EL PERIODO.** *Indicar institución otorgante, fines de los mismos y montos recibidos.*

- Subsidio de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica. PICT-2012-0053. Monto: \$ 343.200. Proyecto Estrategia para el tratamiento de las alteraciones óseas asociadas a Diabetes mellitus utilizando biomateriales y Ranelato de Estroncio. Miembro del Grupo Responsable. Investigador Responsable: Dr. Antonio D. McCarthy.
- Subsidio automático de la Universidad Nacional de La Plata. Monto: 14034,00\$, 2013. Proyecto: "Osteopatía diabética: Mecanismos, Prevención y Tratamiento" Dra Ana M Cortizo.
- Subsidio de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires. Monto: 3000 \$ (Viajes), 2013. Para asistir al 3er Taller de Órganos Artificiales, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos (OBI2013). Viñas del Mar, Chile, 26-28 septiembre 2013.
- Subsidio de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires. Monto: 8000 \$ (insumos), 2014. Proyectos: "Osteopatía diabética: Mecanismos, Prevención y Tratamiento". Dra Ana M Cortizo.

**16. OTRAS FUENTES DE FINANCIAMIENTO.** *Describir la naturaleza de los contratos con empresas y/o organismos públicos.*

**17. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO.**

**18. ACTUACION EN ORGANISMOS DE PLANEAMIENTO, PROMOCION O EJECUCION CIENTIFICA Y TECNOLÓGICA.** *Indicar las principales gestiones realizadas durante el período y porcentaje aproximado de su tiempo que ha utilizado.*

18.1. Miembro de la Comisión Asesora Honoraria en Medicina, Bioquímica y Biología Molecular, de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires. Desde 2003 - actual.

**19. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO.** *Indicar el porcentaje aproximado de su tiempo que le han demandado.*

Profesor Adjunto-ordinario-Dedicación Exclusiva. Bioquímica Patológica, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. (durante el primer semestre del año).

Durante el segundo semestre se dicta el curso: METABOLISMO MINERAL Y ENFERMEDADES ÓSEAS METABÓLICAS, en su modalidad como Curso de pos grado o como Materia Optativa para alumnos de las Carreras de Bioquímica, de Biotecnología o de Farmacia.

**20. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TITULOS ANTERIORES.** *Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período.*

- LIOMM. Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral. Aprobado por el hcd de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP el 5 de Junio de 2012 (Exp. 700-12363 ) en el marco de la Ordenanza 284/11 de la UNLP. Director Interino: Dra Ana M Cortizo

**21. TITULO Y PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PROXIMO PERIODO.** *Desarrollar en no más de 3 páginas. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.*

**OSTEOPATIA DIABETICA: MECANISMOS, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

**Resumen Técnico:**

La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta al 7% de la población adulta de nuestro país, y que se asocia con una elevada incidencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo alteraciones óseas. Por otro lado, el síndrome metabólico afecta al 25% de los adultos, y representa un conjunto de factores de riesgo cardiovascular también asociado con alteraciones en la masa ósea. Este proyecto tiene como objetivo investigar los efectos de la diabetes y/u otras alteraciones del metabolismo intermedio, sobre la estructura y función de tejidos osteoarticulares, los mecanismos fisiopatogénicos involucrados, así como los posibles tratamientos farmacológicos y de ingeniería de tejidos que podrían implementarse a fin de subsanar dichas alteraciones del sistema esquelético.

**Objetivos:**

**Objetivo General**

Investigar los efectos de la Diabetes y/o condiciones asociadas con alteraciones del metabolismo hidrocárbónico, sobre la estructura y función de tejidos osteoarticulares, estudiar los mecanismos fisiopatogénicos involucrados, y contribuir al diseño de posibles tratamientos farmacológicos y de ingeniería de tejidos.

**Objetivos Específicos**

**Estudios in vivo**

1. Estudiar posibles alteraciones en la micro-arquitectura de huesos largos y en la capacidad de regeneración de una lesión ósea en ratas, consecutivas a la inducción de Diabetes mellitus (DM) o SM.
2. Investigar la posible modulación de dichas alteraciones asociadas a DM o SM, por un tratamiento con fármacos antidiabéticos (metformina, saxagliptina) o antiresortivos (alendronato, ranelato de estroncio).
3. Estudiar la efectividad de una matriz polimérica y/o de tratamientos farmacológicos, para inducir la regeneración de una lesión ósea en ratas con DM o SM.

**Estudios in vitro**

4. Investigar el efecto directo de diversas drogas antidiabéticas (metformina, saxagliptina) o antiresortivas (alendronato, ranelato de estroncio) sobre el potencial osteogénico, condrogénico o adipogénico de células progenitoras de médula ósea obtenidas a partir de ratas controles, con DM o con SM.
5. Sintetizar y caracterizar matrices utilizando polímeros sintéticos o naturales, combinados con hidroxiapatita, con o sin la inclusión de drogas osteogénicas.
6. Analizar la biocompatibilidad, citotoxicidad, biodegradabilidad y propiedades mecánicas de dichas matrices.

---

**Condiciones de la presentación:**

- A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Investigador, la que deberá incluir:
  - a. Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 21).

- b. Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, en otra carpeta o caja, en cuyo rótulo se consignará el apellido y nombres del investigador y la leyenda "Informe Científico Período .....".
  - c. Informe del Director de tareas (en los casos que corresponda), en sobre cerrado.
- B. Envío por correo electrónico:
- a. Se deberá remitir por correo electrónico a la siguiente dirección: [infinvest@cic.gba.gov.ar](mailto:infinvest@cic.gba.gov.ar) (puntos 1 al 21), en formato .doc zipeado, configurado para papel A-4 y libre de virus.
  - b. En el mismo correo electrónico referido en el punto a), se deberá incluir como un segundo documento un currículum resumido (no más de dos páginas A4), consignando apellido y nombres, disciplina de investigación, trabajos publicados en el período informado (con las direcciones de Internet de las respectivas revistas) y un resumen del proyecto de investigación en no más de 250 palabras, incluyendo palabras clave.

---

**Nota:** El Investigador que desee ser considerado a los fines de una promoción, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.