

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

PERIODO <sup>2</sup>: 2011-2012

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.ar*

## 2. TEMA DE INVESTIGACION

*Alteraciones óseas en Diabetes y Síndrome metabólico: mecanismos patogénicos y desarrollo de estrategias para su 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 Biologicas*

*Cátedra: Bioquímica Patológica*

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

*Dirección: Calle: 47 y 115 N°:*

*Localidad: La Plata CP: 1900 Tel: 0221-4235333*

*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.*

Alteraciones óseas en Diabetes y Síndrome metabólico: mecanismos patogénicos y desarrollo de estrategias para su tratamiento.

Este proyecto se basa en la hipótesis de que los AGEs, interaccionando con sus receptores específicos sobre células del hueso, contribuyen a la patogénesis de las alteraciones óseas asociadas con la Diabetes mellitus y el SM. El tratamiento con drogas antiresortivas o insulino-sensibilizantes a través de acciones anabólicas podrá tener un efecto beneficioso sobre dichas alteraciones. Una segunda hipótesis de este proyecto propone que matrices basadas en polímeros sintéticos, con o sin drogas osteogénicas, podrán ser usados para implantes óseos y/o para liberar dichas drogas específicamente en el hueso, evitando posibles efectos colaterales de las mismas. El objetivo general es investigar los mecanismos patogénicos de los AGEs así como los efectos de agentes insulino-sensibilizadores y/o anti-resortivos sobre el hueso, en un modelo in vitro de células progenitoras de médula ósea en cultivo y en modelos in vivo de ratas con síndrome metabólico, diabéticas y controles. Desarrollar matrices basadas en polímeros, con o sin fármacos con actividad osteogénica, que podrán ser utilizadas mediante técnicas de ingeniería de tejidos para la reparación de lesiones óseas.

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. "Development of an osteoconductive PCL-PDIPFhydroxyapatite composite scaffold for bone tissue engineering. Fernandez JM, Molinuevo MS, Cortizo MS., Cortizo AM. J Tissue Eng Regen Med. 5, e126-35, 2011. doi: 10.1002/term.394 Hydroxyapatite (HAP)-containing poly-ε-caprolactone (PCL)-polydiisopropyl fumarate (PDIPF) composite (Blend) was developed as an alternative for bone tissue engineering. The physicochemical, mechanical and biocompatibility properties of these composites were evaluated using two osteoblast-like cell lines (UMR106 and MC3T3E1) and compared with the blend without HAP and PCL/HAP

films. The increment in the elastic modulus and the decrease in the elongation-at-break of Blend-HAP suggest that the mechanical properties of the HAP scaffolds have improved significantly. The addition of HAP to both PCL and Blend significantly improves the cell biocompatibility and osteogenicity of the scaffolds. Evidence for this notion is based in several observations: (a) HAP-polymer increases proliferation of osteoblastic cells; (b) HAP included in the blend increases the ALP expression in UMR106 cells; (c) HAP-Blend increases the type-I collagen production in both cell lines, and d) higher levels of the osteogenic transcription factor Runx-2 were detected when MC3T3E1 osteoblasts were induced to differentiate and mineralize on HAP-polymer scaffolds. In conclusion, a novel biocompatible HAP-Blend composite with uniform dispersion of semi-nano HAP particles and good interphase compatibility has been prepared successfully. The development of HAP-Blend composite, with improved physical, mechanical and osteoinductive properties, may potentially be used in bone tissue-engineering applications.

7.1.2. "Osteoblast Behavior on Novel Porous Polymeric Scaffolds. Fernandez JM, Cortizo MS, Cortizo AM, Abraham GA. *J Biomater Tissue Eng* 1, 86-92, 2011.

Current efforts in bone tissue engineering have as one focus the search for a scaffold material that supports osteoblast proliferation, matrix mineralization, and, ultimately, bone formation. Electrospraying of polymer solutions has enabled the engineering of porous materials to meet current challenges in bone replacement therapies. Porous scaffolds of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/poly(diisopropyl fumarate) compatibilized blend for bone tissue engineering were obtained by electrospraying technique in order to create a better osteophilic environment for the growth and differentiation of osteoblasts. Non-porous films having smooth surface were obtained by casting and used for comparison purposes. Studies on cell-scaffold interaction were carried out by culturing two osteoblastlike cell lines, MC3T3E1 and UMR106, on three-dimensional scaffolds and two-dimensional films. Growth, proliferation, and differentiation (alkaline phosphatase activity) of osteoblasts, were assessed. Scaffolds displayed a highly porous structure with interconnected pores formed by polymer microparticles, and higher hydrophobicity than the observed in non-porous films. The adhesion, proliferation and alkaline phosphatase activity of cells grown on the porous scaffolds increased significantly in comparison to those observed on flat films. The rough surface morphology of this novel scaffold enhances osteoblast response. These results suggest that electrosprayed porous scaffolds may be potentially used as tissue engineering scaffolds with high bone regenerative efficacy.

7.1.3. "Metformin prevents anti-osteogenic in vivo and ex vivo effects of Rosiglitazone in rats". Claudia Sedlinsky, María Silvina Molinuevo, Ana María Cortizo, María José Tolosa, Juan Ignacio Felice, María Laura Sbaraglini, Leon Schurman, Antonio Desmond McCarthy. *Eur J Pharmacol* 668(3):477-85, 2011.

Long-term treatment with the insulin-sensitizer rosiglitazone reduces bone mass and increases fracture risk. We have recently shown that orally administered metformin stimulates bone reossification and increases the osteogenic potential of bone marrow progenitor cells (BMPC). In the present study we investigated the effect of a 2-week metformin and/or rosiglitazone treatment on bone repair, trabecular bone microarchitecture and BMPC osteogenic potential, in young male Sprague-Dawley rats. Compared to untreated controls, rosiglitazone monotherapy decreased bone regeneration, femoral metaphysis trabecular area, osteoblastic and osteocytic density, and TRAP activity associated with epiphyseal growth plates. It also decreased the ex vivo osteogenic commitment of BMPC, inducing an increase in PPAR $\gamma$  expression, and a decrease in Runx2/Cbfa1 expression, in AMP-kinase

phosphorylation, and in osteoblastic differentiation and mineralization. After monotherapy with metformin, with the exception of PPAR $\gamma$  expression which was blunted, all of the above parameters were significantly increased (compared to untreated controls). Metformin/rosiglitazone co-treatment prevented all the in vivo and ex vivo anti-osteogenic effects of rosiglitazone monotherapy, with a reversion back to control levels of PPAR $\gamma$ , Runx2/Cbfa1 and AMP-kinase phosphorylation of BMPC. In vitro co-incubation of BMPC with metformin and compound C-an inhibitor of AMPK phosphorylation-abrogated the metformin-induced increase in type-1 collagen production, a marker of osteoblastic differentiation. In conclusion, in rodent models metformin not only induces direct osteogenic in vivo and ex vivo actions, but when it is administered orally in combination with rosiglitazone it can prevent several of the adverse effects that this thiazolidenedione shows on bone tissue.

7.1.4. "Efectos in vivo de Metformina sobre las alteraciones de la micro-arquitectura ósea asociadas al Síndrome Metabólico inducido por Fructosa en ratas" Felice, JI; Cortizo, AM; Sedlinsky, C; Schurman, L; McCarthy, AD. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (RAEM) 48(4):193-199, 2011.

y con un aumento en la incidencia de fracturas osteoporóticas. Recientemente encontramos que la Metformina por vía oral en ratas, promueve la diferenciación osteogénica de células progenitoras de médula ósea e incrementa la reparación de lesiones óseas. En este trabajo evaluamos los efectos del SM inducido por Fructosa sobre la microarquitectura ósea en ratas, y la modulación de estos efectos por Metformina administrada en forma oral. Utilizamos ratas Sprague Dawley macho jóvenes: C (control sin tratamiento), C+M (100mg/kg/día Metformina en el agua de bebida), F (10 % Fructosa en el agua de bebida) y F+M (Fructosa+Metformina en el agua de bebida). Los tratamientos se continuaron por 3 semanas luego de lo cual se tomaron muestras de sangre, previas al sacrificio de los animales. Se disecaron los fémures para evaluación histomorfométrica de la microarquitectura metafisaria por tinción con Hematoxilina-Eosina (H-E). Se observó un incremento en la glucemia y trigliceridemia en el grupo F versus el C, compatible con el desarrollo de SM. El análisis de las metafisis femorales mostró un aumento en la densidad osteocítica trabecular para el grupo C+M (118 % del control,  $p < 0,05$ ). El tratamiento con Fructosa sola disminuyó la densidad osteocítica (79 % del control,  $p < 0,05$ ), mientras que el co-tratamiento Fructosa+Metformina (grupo F+M) revirtió parcialmente este descenso (88 % del control). Similarmente, el porcentaje de hueso trabecular en la metafisis femoral aumentó luego del tratamiento sólo con Metformina (129 % respecto del control), se redujo en las ratas tratadas con Fructosa (89 % respecto del control), y fue intermedia en el grupo F+M (94 % respecto del control). Estos resultados muestran que el SM inducido por Fructosa en ratas altera la microarquitectura metafisaria femoral; y que estos efectos deletéreos pueden ser parcialmente prevenidos por un tratamiento oral con Metformina.

7.1.5. "Chlorexidine delivery system from titanium/polybenzylacrylate coating: Evaluation of cytotoxicity and bacterail adhesion". Cortizo MC, Oberti TG, Cortizo MS, Cortizo AM, Fernandez Lorenzo de Mele M. J Dentistry 40: 329-337, 2012.

OBJECTIVES: The formation of biofilms on titanium dental implants is one of the main causes of failure of these devices. Streptococci are considered early colonizers that alter local environment favouring growing conditions for other colonizers. Chlorhexidine (CHX) is so far the most effective antimicrobial treatment against a wide variety of Gram-positive and Gram-negative organisms as well as fungi. This study was designed to develop a CHX delivery system appropriate for healing caps and abutments, with suitable drug release rate, effective as

antimicrobial agent, and free of cytotoxic effects. METHODS: Polybenzyl acrylate (PBA) coatings with and without CHX (Ti/PBA and Ti/PBA-CHX, respectively) and different drug loads (0.35, 0.70, and 1.40%, w/w) were assayed. The cytotoxic effect of CHX released from the different substrates on UMR106 cells was tested by alkaline phosphatase specific activity (ALP), and microscopic evaluation of the cells. Non-cytotoxic drug load (0.35%, w/w) was selected to evaluate the antimicrobial effectiveness of the system using a microbial consortium of Streptococcus species. RESULTS: The kinetic profile of CHX delivered by Ti/PBA-CHX showed an initial fast release rate followed by a monotonic increase of delivered mass over 48 h. The number of attached bacteria decreased in the following order: Ti>Ti/PBA>Ti/PBA-0.35. CONCLUSIONS: PBA-0.35 coating is effective to inhibit the adhesion of early colonizers on Ti without any cytotoxic effect on UMR-106 cells.

7.1.6. "Effect of surface topography of collagen scaffolds on cytotoxicity and osteoblast differentiation". Cortizo AM, Ruderman G, Correa G, Mogilner IG, Tolosa EJ. J Biomater Tissue Eng 2(2): 125-132, 2012.

We have developed a biomimetic scaffold for tissue engineering using bovine collagen with different topographic characteristics, using matrices with random or parallel-arranged collagen fibres. Scaffolds were characterized by SEM, water contact angle and mechanical test. Biocompatibility studies were performed with MC3T3E1 pre-osteoblasts, and adhesion, proliferation, differentiation and mineralization were assessed. Random film showed a smooth surface, while the ordered membrane revealed a grooved structure with channels separated 265  $\mu$ m from each other. Water contact angle was dependent on the direction of observation and the mechanical evaluation showed a lower resistance to traction and a greater ductility for the ordered membrane. Adhesion, proliferation, alkaline phosphatase activity and mineralization were significantly improved when cells were grown on the ordered-collagen matrix. There was no significant increase in pro-inflammatory cytokine release from cells grown on both random and ordered-collagen films. This material could be useful for bone tissue regeneration.

7.1.7. "Efectos de los productos de glicación avanzada (AGEs) y alendronato sobre el desarrollo osteoclástico: posibles mecanismos de acción" Gangoiti, MV; McCarthy, AD; Cortizo, AM. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (RAEM) 49(1): 12-19, 2012.

Introducción: En la Diabetes Mellitus se ha descrito un incremento en el riesgo de fracturas, las cuales podrían asociarse a la acumulación de productos de glicación avanzada (AGEs) que alteran la función de los osteoclastos (Oc), células gigantes multinucleadas encargadas de resorber el hueso. Los bifosfonatos (BP), drogas ampliamente usadas en enfermedades óseas, inhiben la actividad resorptiva de los Oc, aunque su uso en pacientes diabéticos es controversial. Objetivo: Estudiar el efecto de AGEs y alendronato sobre el desarrollo de Oc en cultivo, así como los posibles mecanismos involucrados en la acción de estos agentes. Materiales y Métodos: Se cocultivaron macrófagos Raw264.7 y osteoblastos UMR-106 durante 8 días, con BSA o AGE (50-200  $\mu$ g/ml), con o sin alendronato (10<sup>-8</sup>-10<sup>-4</sup>M). Se evaluó el efecto de estas condiciones de cultivo sobre la formación de Oc (número de los mismos, y actividad de fosfatasa ácida tartrato-resistente [TRAP]), la expresión de RAGE (Receptor de AGEs) en los Oc, y la expresión del ligando de RANK (RANKL) en los osteoblastos por inmunofluorescencia indirecta. Resultados: Los AGEs (50-200  $\mu$ g/ml) inhibieron en forma dosis-dependiente la TRAP (10-30 %) y el número de osteoclastos generados (55 %), similarmente a lo inducido por bajas dosis de alendronato (10<sup>-8</sup>M-10<sup>-6</sup>M). La coincubación de bajas dosis de alendronato con 100  $\mu$ g/ml de AGEs no indujo una inhibición adicional a la de los

AGEs sobre la actividad de TRAP o el número de Oc. Altos niveles de alendronato (10-5M–10-4M) inhibieron la actividad TRAP (20-25 % respecto a BSA y 17 % respecto de AGEs), así como el número de Oc desarrollados en presencia de AGEs (16 % con respecto a AGEs). Los Oc incubados en presencia de 100 µg/ml AGEs mostraron un incremento significativo en la expresión de RAGE (152 % respecto de BSA), situación similar a la observada postincubación con alendronato 10-8M (130 % respecto de BSA). Por el contrario, altas dosis de alendronato (10-5M) no modificaron la expresión del RAGE en los cocultivos incubados con BSA (95 % respecto de BSA). Por otro lado, bajas dosis de alendronato en presencia de AGEs no alteraron la “up-regulation” del RAGE inducida por los AGEs (145 % respecto de BSA). Sin embargo, cuando los Oc se incubaron con AGEs y Ale 10-5M, esta dosis del bifosfonato bloqueó el efecto estimulante de los AGEs sobre la expresión de RAGE (105 % respecto de BSA). La incubación con 100 µg/ml AGE produjo una inhibición (50 % respecto de BSA), en la expresión del RANKL en los osteoblastos. El alendronato (10-8M–10-5M) indujo también una inhibición del RANKL en forma dosis dependiente (65-47 % respecto de BSA). Por otro lado en presencia de AGEs, el alendronato (10-8M–10-5M) no modificó la inhibición de la expresión del RANKL inducida por los AGEs (59-45 % del BSA). Conclusiones: Los AGEs y el alendronato inhiben el número y diferenciación de Oc en cultivo, con un efecto aditivo entre ambos a altas concentraciones de alendronato. También reducen la expresión de RANKL en osteoblastos, lo cual podría explicar parcialmente sus efectos sobre el reclutamiento y la maduración de Oc. Los AGEs y bajas dosis de alendronato aumentan la expresión de RAGE en Oc.

7.1.8. “La diabetes altera el potencial osteogénico de células progenitoras de médula ósea. Efectos del tratamiento con metformina”. Tolosa MJ, Chuguransky SR, Schurman L, Sedlinsky C, Cortizo AM1, McCarthy AD, Molinuevo MS. *Rev Argent Endocrinol Metab* 49:70-76, 2012.

En este trabajo, estudiamos el efecto de una Diabetes inducida por destrucción parcial de la masa de células beta pancreáticas, sobre el compromiso osteogénico de células progenitoras de médula ósea (CPMO), y su modulación por el tratamiento oral con Metformina. Para ello utilizamos ratas Sprague Dawley, divididas en cuatro grupos: controles [C], controles tratadas con Metformina [M], diabéticas [D], y diabéticas tratadas con Metformina [DM]. La inducción de Diabetes se realizó, por inyección intraperitoneal sucesiva de ácido nicotínico y estreptozotocina. Sobre los cultivos de CPMO se evaluó la actividad específica de Fosfatasa Alcalina (FAL) y la producción de Colágeno tipo 1 (Col-1) en estado basal y en medio de diferenciación osteogénico luego de 15 días. A los 21 días, se evaluaron los depósitos de mineral extracelular. La FAL y el Col-1 de CPMO basales, no mostraron diferencias significativas entre los cuatro grupos experimentales. Al cabo de 15 días, las CPMO de ratas M mostraron un incremento en el Col-1 de 122 % respecto de C; D 30 % respecto de C y DM 68 % respecto de C. La FAL expresó un 171 % para M, 34 % para D; y 125 % para DM todos respecto de C. Luego de 21 días, se observó una disminución en la mineralización de las CPMO de D (65 % respecto del grupo C). El tratamiento con metformina incrementó la mineralización de las CPMO en todos los casos.

En conclusión, en nuestro modelo experimental de Diabetes, ésta disminuye el potencial osteogénico de las CPMO, un efecto que es parcialmente revertido por el tratamiento oral con Metformina. Estos hallazgos podrían explicar, al menos en parte, las alteraciones óseas descritas en el hueso asociadas con la Diabetes.

**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.*

7.2.1. “Morphological changes induced by advanced glycation endproducts in osteoblastic cells: effects of co-incubation with Alendronate”. María Virginia Gangoiti, Pablo Sebastián Anbinder, Ana María Cortizo, Antonio Desmond McCarthy. Acta Histochem. Aceptado.

Advanced glycation endproducts (AGEs) accumulate inevitably 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 in 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 an AGEs-induced disruption of osteoblastic actin cytoskeleton (geodesic domes) and significant alterations in cell morphology with a decrease in cell-substratum interactions leading to an increase in osteoblast apoptosis and a decrease in osteoblastic proliferation. High concentrations of Alendronate (10<sup>-5</sup>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.

**7.3 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. “Hydroxyapatite/synthetic polymers based scaffolds: surface, degradability and cytotoxicity evaluation”. Fernandez JM, Cortizo MS, Cortizo AM.

The present study was designed to investigate the possible cytotoxicity of scaffolds based on previously characterized polymeric materials including poly-ε-caprolactone, polydiisopropyl fumarate, with or without HAP. The hydrophilicity was also assessed in order to evaluate the surface characteristics of each scaffold. Proliferation of macrophages, production of NO and secretion of inflammatory cytokines by cells grown on all scaffolds were examined. After 72h, cells proliferated equally well on all scaffolds, maintaining a rounded morphology. None of the investigated scaffolds induced NO production or cytokine release into the culture

media, suggesting an absence of cellular cytotoxicity. Therefore, these polymerbased scaffolds could potentially be used for bone substitute materials.

7.3.2. "Strontium ranelate prevents the deleterious action of advanced glycation endproducts on 3 osteoblasts via calcium channel activation". Fernández, Juan Manuela; Molinuevo, María Silvina; Sedlinsky, Claudia; Schurman, León ; Cortizo, Ana María; McCarthy, Antonio Desmond.

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. We also investigated the possible mechanisms of action involved. Using an in vitro model with osteoblasts in culture we evaluated the effects of strontium ranelate and/or AGEs, on cell proliferation, osteogenic differentiation and pro-inflammatory cytokine production. We found that AGEs alone decreased osteoblastic proliferation and differentiation, while increasing IL1b and TNFa production. On its own, strontium ranelate induced opposite effects: an increase in osteoblast proliferation and differentiation, and a decrease in cytokine secretion. Additionally, strontium ranelate prevented the inhibitory and pro-inflammatory actions of AGEs on osteoblastic cells. All 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. On its own, strontium ranelate increased both pERK and activated b-catenin levels. In conclusion, the present study demonstrates that strontium ranelate can prevent the deleterious in vitro actions of AGEs on osteoblasts in culture by mechanisms that involve calcium channel, MAPK and b-catenin activation.

7.3.3. "Strontium Ranelate activates bone-specific alkaline phosphatase: interaction with Zn<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>". Juan Manuel Fernandez, Maria Silvina Molinuevo, Antonio Desmond McCarthy and Ana Maria Cortizo.

Strontium ranelate (SrR) 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 (SrR 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<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>. In the presence of Mg<sup>2+</sup>, both SrR 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 SrR. The stimulatory effect of strontium disappeared in the absence of Mg<sup>2+</sup>. The cofactor Zn<sup>2+</sup> also increased ALP activity (an effect that reached a plateau at 2 mM), and co-incubation of 2mM Zn<sup>2+</sup> with 0.05-0.5 mM SrR showed an additive effect on ALP activity stimulation. These direct effects of SrR on osteoblastic ALP activity could be indicating an alternative mechanism by which this compound may regulate bone matrix mineralization.

7.3.4. "Metformin prevents bone alterations induced by insulin-deficient Diabetes". M. J. Tolosa, S. R. Chuguransky, C. Sedlinsky, L. Schurman, A.D. McCarthy, M.S. Molinuevo, A. M. Cortizo.



Type 1 and type 2 Diabetes mellitus are 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. In the present study we evaluated the effect of nicotinamide/streptozotocin-induced insulin-deficient Diabetes and/or oral administration of metformin in male Sprague-Dawley rats, on femoral metaphysis micro-architecture, on the ex vivo osteogenic potential of bone marrow progenitor cells (BMPC), and on BMPC expression of the osteogenic factor Runx-2, the adipogenic activator PPAR $\alpha$  and the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE). Diabetic animals showed serum biochemical alterations typical of insulin-deficiency, as well as elevated TNF-alpha levels. Histomorphometric analysis of diabetic femoral metaphysis demonstrated a slight decrease in relative trabecular area and a significant reduction in osteocyte density, growth plate height and TRAP activity in the primary spongiosa. BMPC obtained from diabetic animals showed a reduction in Runx-2/PPAR $\alpha$  ratio and in their osteogenic potential (Alkaline Phosphatase activity, type 1 collagen secretion and extracellular mineralization), and an increase in RAGE expression. Metformin treatment of diabetic animals prevented the alterations in long-bone micro-architecture, increased BMPC osteogenic potential and Runx2/PPAR $\alpha$  ratio, and decreased expression of RAGE. Our results show that insulin-deficient Diabetes induces deleterious effects on long-bone micro-architecture that are associated with a decrease in BMPC osteogenic potential, which is probably mediated by a decrease in their Runx-2/PPAR $\alpha$  ratio and up-regulation of RAGE. All these Diabetes-induced alterations can be prevented by oral administration of metformin.

**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).*  
Resúmenes

7.5.1. "Strontium ranelate prevents advanced glycation endproducts-induced deleterious effects on osteoblastic cells: role of MAP-kinases" McCarthy AD, Fernandez JM, Molinuevo MS, Schurman L, Cortizo AM, Sedlinsky C. ECEO11-IOF (European Congress on Osteoporosis & Osteoarthritis. Valencia, España, 23-26 Marzo 2011.

7.5.2. "In vivo and ex vivo effects of metformin on alterations of bone metabolism associated with fructose-induced metabolic syndrome in rats". Felice JI, Sedlinsky C, Cortizo AM, Molinuevo MS, Gangoiti MV, Tolosa MJ, Schurman L, McCarthy AD. 93 Annual Meeting of the American Endocrine Society, ENDO2011. Boston, EEUU, 4-7 Junio 2011.

7.5.3. "Strontium ranelate prevents advanced glycation end product induced deleterious effect on osteoblastic cells: role of pro-inflammatory cytokines". Sedlinsky C, Fernandez JM, Molinuevo MS, Schurman L, Cortizo AM, McCarthy AD. 93 Annual Meeting of the American Endocrine Society, ENDO2011. Boston, EEUU, 4-7 Junio 2011.

7.5.4. "Characterization and Properties of PCL / PDIPF Matrices for Biomedical Applications". Fernández, JM; Cortizo, MS; Cortizo, AM, Abraham, GA. European

Polymer Congreso EPF 2011, XII GEP Congress, 26th June - 1st July 2011, Granada, Spain.

7.5.5. "Scaffolds for bone tissue regeneration: study of cytotoxicity". Fernandez JM, Cotizo MS, Cortizo AM. 2º Taller de Órganos Artificiales, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos, OBI 2011. Mar del Plata, Argentina. 28-30 septiembre 2011.

7.5.6. "Biological activity of electrospun nanofibers on polymer gels". Salmeron-Sanchez M, Cantini M, Cortizo AM, Fernandez JM, Molinuevo MS, Coelho-Sampaio T, Groth T, Gugutkov D, Altankov G. 2º Taller de Órganos Artificiales, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos, OBI 2011. Mar del Plata, Argentina. 28-30 septiembre 2011.

7.5.7. "Matrices de colageno ordenado biomimeticas: caracterizacion y biocompatibilidad". Correa G, Cortizo AM, Ruderman G, Mogilner IG, Tolosa EJ. 1er Simposio Argentino de Nanomedicinas. Buenos Aires, 27-28 Octubre 2011.

7.5.8. "Efectos de los productos de glicacion avanzada (AGEs) y alendronato sobre el desarrollo osteoclastico: posible mecanismo de accion". Gangoiti, MV; McCarthy, AD; Cortizo, AM. XVII Congreso SAEM. Buenos Aires, 9-11 Noviembre 2011. RAEM, (ISSN 0326-4610) 48 (Supl.), Abs 30, 2011.

7.5.9. "La diabetes altera el potencial osteogénico de células progenitoras de médula ósea. Efectos del tratamiento con metformina". Tolosa MJ, Chuguransky S, Schurman L, Sedlinsky C, Cortizo AM, McCarthy AD, Molinuevo MS. XVII Congreso SAEM. Buenos Aires, 9-11 Noviembre 2011. RAEM, (ISSN 0326-4610) 48 (Supl.), Abs 31, 2011.

7.5.10. "Efecto de la diabetes tipo 2 y el tratamiento con metformina sobre el potencial osteogénico de células progenitoras de médula ósea de rata" Tolosa M.; Chuguransky S.; Sedlinsky C.; Schurman L.; Cortizo A.; McCarthy A.; Molinuevo M. LVI Reunion Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Reunion Anual de la Sociedad Argentina de Fisiología, II Congreso nacional de AACYTAL, IV Reunion científica regional por el bienestar del animal de laboratorio y el progreso de la ciencia. Mar del Plata, 16-19 Noviembre 2011. Medicina, (ISSN 0025-7680) 71 (Supl. II), Abs 459, 2011.

7.5.11. "Efectos in vivo e in vitro del tratamiento con saxagliptina sobre el metabolismo óseo de ratas" Sbaraglini M.; McCarthy A.; Cortizo A.; Schurman L.; Sedlinsky C.; Molinuevo M. LVI Reunion Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Reunion Anual de la Sociedad Argentina de Fisiología, II Congreso nacional de AACYTAL, IV Reunion científica regional por el bienestar del animal de laboratorio y el progreso de la ciencia. Mar del Plata, 16-19 Noviembre 2011. Medicina, (ISSN 0025-7680) 71 (Supl. II), Abs 331, 2011.

7.5.12. "Aplicación de membranas de colágeno ordenado en ingeniería de tejido óseo y cartilaginosa" Ruderman G, Mogilner IG, Tolosa EJ, Correa G, Cortizo AM. II Workshop de Transferencia de Tecnología en el Área de Materiales. Mar del Plata, Argentina. 28-29 Noviembre 2011.

7.5.13. "Histomorphometric analysis of diabetic bone disease in rat models". Felice JI, Cortizo AM, McCarthy AD. IOF Regionals - 1st Latin America Osteoporosis Meeting. São Paulo, Brazil, 24 - 27 Mayo, 2012. Arch Osteoporosis 7,Suppl1. S183.

7.5.14. “Efectos de la diabetes y la metformina sobre la microarquitectura de huesos largos en la rata”. Tolosa MJ; Molinuevo MS; Sedlinsky C; Schurman L; McCarthy AD; Cortizo AM. X Congreso Argentino de Osteoporosis. IX Congreso de Enfermedades del Metabolismo Óseo y Mineral del Mercosur. Buenos Aires, Argentina, 10 - 12 de agosto de 2012..

7.5.15. “Efectos del síndrome metabólico inducido por fructosa sobre la reparación ósea en ratas”. Felice JI, McCarthy AF, Cortizo AM. LVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) y de la LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) 2012. Mar del Plata, 14-17 Noviembre 2012.

7.5.16. “Efectos de la diabetes mellitus en osteogénesis: mecanismos mediados por AGEs y alendronato”. Chuguransky SR, Tolosa MJ, McCarthy AD, Cortizo AM. LVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) y de la LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) 2012. Mar del Plata, 14-17 Noviembre 2012.

7.5.17. “Desarrollo y biocompatibilidad de matrices ordenadas de colágeno-vanadio(IV) para ingeniería de tejido óseo”. Cortizo AM, Manzini F, Ruderman G, Mogilner I, Tolosa E, Molinuevo MS. LVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) y de la LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) 2012. Mar del Plata, 14-17 Noviembre 2012.

7.5.18. “Estudios de degradación de material polimérico para regeneración de tejido óseo cartilaginoso”. Fernandez JM, Vikingson L, Cortizo AM, Golmez Ribelles J. LVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) y de la LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) 2012. Mar del Plata, 14-17 Noviembre 2012.

7.5.19. “El ranelato de estroncio previene los efectos deletéreos de los AGEs mediante la activación de las vías de señalización de MAPK y Wnt”. Fernandez JM; Schurman L, Sedlinsky C, Molinuevo MS, Cortizo AM, McCarthy AD. LVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) y de la LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) 2012. Mar del Plata, 14-17 Noviembre 2012.

7.5.20. “Efecto de los productos de glicación avanzada (AGEs) y del ranelato de estroncio (RS) sobre la transdiferenciación osteogénica de células de músculo liso vascular”. Fernandez M, Molinuevo MS, Sedlinsky C, Schurman L, Cortizo AM, McCarthy AD. LVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) y de la LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) 2012. Mar del Plata, 14-17 Noviembre 2012.

#### Mesas y Simposios

7.5.21. “Estrategias en Ingeniería de Tejido Óseo y Cartilaginoso”. Dra Ana M. Cortizo. Conferencia. 5to Meeting Internacional de Ingeniería tisular, Medicina regenerativa y terapias celulares. La Plata, 5 diciembre 2011.

7.5.22. “Ingeniería de tejidos: foco en el hueso”. Disertante en Conferencia. X Congreso Argentino de Osteoporosis, VIII Congreso de Enfermedades del metabolismo óseo y mineral del MERCOSUR. Buenos Aires, 9-11 Agosto, 2012.

**7.6 INFORMES Y MEMORIAS TECNICAS.** *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.*

**8.2 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

11.3. Verónica Arnold, Bioquímica. Bioquímica Patológica y Anatomía e Histología, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Becaria de Entrenamiento CICPBA, Septiembre 2006 – Agosto 2007. Tema: Efecto de Metformina con o sin AGE-BSA sobre la apoptosis y el estrés oxidativo en osteoblastos en cultivo. Becaria tipo I CONICET, 2007- 2009. Becaria tipo II CONICET, 2010-2012. Tema: “Efectos de la droga anti-diabética Metformina sobre células de hueso en cultivo”. Director: Dra Ana M Cortizo, Co-director: Dr. Antonio D. McCarthy. Tesista.

- 11.4. Juan Manuel Fernandez, Bioquímico. Bioquímica patológica e INIFTA, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Becario de Agencia, Junio 2007 - 2010. Becario tipo II CONICET, 2010-2012 Tema: “Biomateriales para el desarrollo de Tejido óseo”. Director: Dra Ana M. Cortizo, Co-director: Dra. M. Susana Cortizo. Tesista.
- 11.5. Carla Berhoff, Licenciada en Biológicas con Orientación Zoología. INIFTA y Bioquímica Patológica, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Becario de Perfeccionamiento CICIPBA, 2009 - 2011. Tema: “Estudios de biocompatibilidad de mezclas quitosano/polímeros sintéticos y su aplicación en ingeniería de tejido óseo”. Director: Dra M. Susana Cortizo, Co-director: Ana M. Cortizo. Tesista.
- 11.6. Maria Jose Tolosa, Bioquímica. Bioquímica Patológica y Anatomía e Histología, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Becaria de Estudios, CICIPBA, Abril 2009 – 2010; Beca de Perfeccionamiento, CICIPBA Abril 2011 -Actual. 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.
- 11.7. 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-Actual. 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.
- 11.8. Sara R Chuguransky, Bioquímica. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Beca tipo I o Inicial, Agencia, 2011-2014. Tema: “Alteraciones Óseas en Diabetes mellitus y Síndrome Metabólico: mecanismos patogénicos y estrategias de tratamiento”. Directores: Dra Ana M. Cortizo – Dr. Antonio D. McCarthy

**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 María Virginia Gangoiti. Inscripta en la Carrera del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas (7/2006). Expediente N° 700-007551/000. Director, Dra Ana M. Cortizo, codirector, Dr. Antonio D. McCarthy. Título: “Efectos de los AGEs (productos de glicación avanzada) y drogas anti-resortivas sobre células de hueso en cultivo”. Tesis aprobada el 15-3-2011. Calificación 10.
- 12.2. Bioquímica Verónica Arnol. Inscripta en la Carrera del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas (4/2007). Expediente N° 700-011395/000. Director, Dra. Ana M. Cortizo, codirector, Dr. Antonio D. McCarthy. Título: “Efectos de los productos de glicación avanzada (AGEs) y drogas anti-diabéticas sobre células de hueso en cultivo”. Tesis aprobada el 26-3-2012. Calificación 10.
- 12.3. Bioquímico Juan Manuel Fernandez. Inscripto en la Carrera del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas (9/2007). Expediente N° 0700-011906/000. Director, Dra. Ana M. Cortizo, codirector, Dra M. Susana Cortizo. Título: “Estudios de biocompatibilidad de polímeros sintéticos y su aplicación en ingeniería de tejido óseo”. Tesis aprobada el 7-12-11. Calificación 10.

12.4. Licenciada Carla Berghoff. Inscripta en la Carrera del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas (22 de Agosto 2008) Expte. 700-16359. Director, Dra M. Susana Cortizo, codirector: Dra Ana M. Cortizo. Título: “Desarrollo y caracterización de matrices compuestas quitosano/polímero sintético para regeneración de tejido óseo”. Tesis aprobada el 21-6-2011. Calificación 10.

**EN EJECUCION**

12.5. 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. Título: “Efecto de drogas antidiabéticas sobre la diferenciación de células progenitoras de médula ósea (CPMO) de ratas”. Tesis en ejecución.

12.6. 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 Título: “Efectos de la resistencia insulínica inducida por una dieta rica en fructosa sobre el metabolismo óseo”

12.7. 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. Título: “Alteraciones óseas asociadas con Diabetes mellitas: mecanismos patogénicos y estrategias de tratamiento con Alendronato”. Tesis en ejecución.

**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.*

15.1. Subsidio de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica. PICT-2008-1083. Monto: \$ 250.000, 2010-2011. Proyecto: Alteracion Óseas en Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico: mecanismos patogénicos y estrategias de tratamiento. Investigador Responsable: Dra Ana M Cortizo.

15.2. Proyectos Eulanest 2010. Red de Ciencia y Tecnología Europa – Latinoamérica. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCYT). Monto: EUR 33.750, 2010-2011. Proyecto: “Bioinspired nanofibrous gel for tissue engineering of cartilage and bone”. Fibrogel, 037. Coordinador: Prof. George Altankov (Institute for Bioengineering of Catalonia, España); Investigador Principal en Argentina: Prof. Dra Ana M Cortizo.

15.3. Subsidio automático de la Universidad Nacional de La Plata. Monto: 7273,00 \$, 2011. Proyecto: “Alteraciones óseas en Diabetes y Síndrome metabólico: mecanismos patogénicos y desarrollo de estrategias para su tratamiento” Dra Ana M Cortizo.

15.4. Subsidio de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires. Monto: 6300 \$ (insumos), 2012. Proyectos: “Patogénesis de las alteraciones

óseas en la Diabetes Mellitus: efecto de AGEs y agentes anti-resortivos” y “Biomateriales para el desarrollo de tejido óseo”. Dra Ana M Cortizo.

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

Los estudios sobre Efectos de la metformina sobre el hueso, son parcialmente financiados a través de subsidios otorgados al Dr Leon Schurman por Laboratorios Farmacéuticos.

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

PREMIO DRA. SARA CHIOCCIO -“Efecto de los Productos de Glicación avanzada (AGES) y Alendronato sobre el desarrollo osteoclástico: Posibles mecanismos de acción.”. Gangioti, María Virginia; McCarthy, Antonio; Cortizo, Ana María. SAEM, 2011.

**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.

18.2. Miembro de la Comisión Asesora de Grados del Departamento de Ciencias Biológicas. Fac Cs Exactas, UNLP. 2009-2011.

18.3. Representante del Departamento de Ciencias Biológicas en la Comisión Asesora de Grados Académicos. Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. 2011.

**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.*

**DIRECCIÓN DE INSTITUTOS – PROGRAMAS – LABORATORIOS – ETC**

- GIOMM. (grupo de investigación en osteopatías y metabolismo mineral)  
Es un grupo multidisciplinario del Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Director: Dra Ana M. Cortizo.  
<http://www.biol.unlp.edu.ar/giommm/>
- 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 hidroxapatita, 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.qba.gov.ar](mailto:infinvest@cic.qba.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.