

51. Nanopartículas cargadas con pleiotrofina como posible tratamiento para la osteoporosis

Lozano D¹, Leiva B², Sobrino I², Portal Núñez S³, Rodríguez de Gortázar A⁴, Manzano M¹, Vallet Regí M¹

1 Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12). Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid; 2 Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12); 3 Grupo de Fisiopatología ósea. Instituto de Medicina Aplicada de la Universidad San Pablo-CEU, Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid; 4 Grupo de Fisiopatología ósea. Instituto de Medicina Aplicada de la Universidad San Pablo-CEU, Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid

Introducción: La osteoporosis es el tipo más común de enfermedad ósea. Los tratamientos convencionales (fármacos antiresortivos y/o agentes anabólicos) tienen ciertas limitaciones, falta de biodisponibilidad o toxicidad en tejidos no específicos. En este sentido, la pleiotrofina (PTN) es una proteína con una potente actividad mitogénica, angiogénica y quimiotáctica, con implicaciones en el desarrollo óseo y la reparación de tejidos. Por otro lado, las nanopartículas mesoporosas de sílice (MSN) son sistemas inorgánicos de liberación de fármacos eficaces para su aplicación en biomedicina. Tienen forma esférica, estabilidad, con alta área su-

perficial y volumen de poro, y son capaces de albergar agentes terapéuticos. Además, el anclaje en superficie de polímeros catiónicos como la polietilenoimina (PEI) permite una mayor internalización celular, aumentando la eficacia del tratamiento. La síntesis de MSNs se llevó a cabo mediante un método de Stöber modificado, el recubrimiento polimérico con PEI (5KDa) y el anclaje de la PTN mediante adsorción. Las MSNs fueron caracterizadas por diferentes técnicas de microscopía y de caracterización química y de superficie. Los ensayos celulares se llevaron a cabo en células preosteoblásticas de ratón MC3T3-E1 y en células madre mesenquimales humanas. Se realizaron estudios de viabilidad (Alamar Blue), internalización celular (citometría de flujo) y diferenciación osteoblástica (tinción de rojo de alizarina y expresión génica) en presencia de MSNs@PEI, cargadas o no con PTN. Las MSNs presentaron un tamaño de 100 nm y el recubrimiento se situó por toda la superficie. Se confirmó la mesoestructura hexagonal de los poros, el recubrimiento con PEI y el anclaje de la PTN. Las MSNs@PEI se internalizaron de forma exitosa a 100 µg/mL en ambos tipos celulares, sin afectar negativamente a la viabilidad. Además, MSN@PEI-PTN aumentó la viabilidad de MC3T3-E1 y hMSCs, por encima de la PTN sola. Se observó un aumento en la mineralización de las células expuestas a MSN@PEI-PTN, así como un aumento de la expresión génica de la fosfatasa alcalina y Runx2 vs MSN@PEI o la PTN sola, evidenciando su efecto positivo sobre la osteogénesis y diferenciación osteoblástica. Con este estudio demostramos que el nanosistema basado en MSN con recubrimiento PEI para la captación y liberación de PTN, es capaz de desarrollar una acción potente osteogénica y diferenciadora, presentándose como posible tratamiento para mejorar la regeneración ósea o la osteoporosis.

52. Modificaciones del remodelado óseo en pacientes con estenosis aórtica severa sometidos a TAVI

Veiga Fernández G¹, García Unzueta M¹, Lavín B², Sainz Laso F¹, Torre JM de la¹, Valero C³

1 Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. IDIVAL. Universidad de Cantabria; 2 Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. IDIVAL. Universidad de Cantabria; 3 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. IDIVAL. Universidad de Cantabria

Introducción: La calcificación valvular aórtica se ha relacionado con alteraciones del metabolismo óseo. La corrección de la misma podría tener influencia en el remodelado. Estudiamos los parámetros del metabolismo óseo en pacientes con estenosis aórtica severa (EAO) tratados con recambio de la válvula aórtica transcatheter (TAVI).

Materiales y métodos: Estudio prospectivo en 214 personas (42% varones; media de edad 84±6; rango 66-94 años), 107 pacientes con EAO severa sometidos a TAVI y 107 controles sanos ajustados por edad y sexo. Se registraron variables clínicas y parámetros hemodinámicos mediante ecocardiograma y test de la marcha 6 minutos. Se determinó en sangre el calcio total, fosfatasa alcalina total (EIA Metra), 25-hidroxivitamina D (25OHD, Liaison XL), hormona paratiroidea intacta (PTH, Atellica IM Siemens), péptido aminoterminal del colágeno tipo I (P1NP) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) mediante quimioluminiscencia (Cobas Pure, Roche), antes y después de la TAVI a los 6 meses.

Resultados: Los pacientes pre-TAVI tuvieron, respecto al grupo control, mayores niveles de PTH e inferiores de P1NP, FA y CTX (tabla). Tras la

TAVI se corrigió la estenosis valvular reduciéndose el gradiente aórtico medio: 47±16 mmHg pre-TAVI a 11,7±4,1 mmHg post-TAVI (p=1,2x10⁻¹⁸), aumentando el área valvular aórtica (0,73±0,27 cm² vs 1,91±0,60; p=1,9x10⁻¹⁸) y la FEVI global (54±12% a 57±10%; p=0,005). Esto repercutió en la mejora del test de la marcha: 247±111 metros pre-TAVI a 281±116 metros post-TAVI (p=0,001). Los cambios hemodinámicos se acompañaron de cambios en el remodelado óseo con un descenso significativo de la PTH y un aumento de los marcadores de formación y resorción ósea, llegando a valores similares a los del grupo control (tabla).

	Controles	Pre-TAVI	Post-TAVI
Cr. mg/dl	1,06 (0,36)	0,99 (0,35)*	0,90 (0,32)**
Albumina g/dl	4,0 (0,4)	3,8 (0,4)	4,2 (0,2)**
Calcio mg/dl	9,3 (0,5)	9,3 (0,4)	9,0 (1,2)
PTH pg/ml	73 (38)	106 (48)*	81 (44)**
25OHD ng/ml	16,3 (8,9)	17,1 (10,0)	19,9**
P1NP ng/ml	54 (34)	44 (26)*	58 (28)**
FA total U/L	83 (34)	74 (27)*	85 (30)**
CTX ng/ml	0,428 (0,238)	0,368 (0,286)*	0,435 (0,315)**

Media (DE). *p<0,05 Man-Whitney (Pre TAVI-controles), **p<0,005 Wilcoxon (Post TAVI-Pre TAVI).

Discusión: Los pacientes con estenosis aórtica severa presentan un descenso del remodelado óseo que se corrige tras el tratamiento con la TAVI. Este hecho puede ser debido, en parte, a la mejora de la hemodinámica que condiciona aumento del flujo sanguíneo en el hueso.

53. Osteogenesis imperfecta tipo II causado por mosaicismos en alelo paterno

Puente Ruiz N, García Castro M, Martínez Merino MT, Fernández Luna JL, Riancho JA
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno hereditario del tejido conjuntivo caracterizado por fragilidad ósea y causado generalmente por mutaciones de herencia dominante en uno de los genes (COL1A1 y COL1A2) que codifican las cadenas de colágeno tipo I. En algunas familias con hijos con OI no consta que los progenitores padezcan la enfermedad, lo que sugiere que se trata de una mutación de novo. Sin embargo, en algunos casos puede existir realmente un mosaicismos, causante de un fenotipo no reconocido en los progenitores. Aclarar este aspecto es de suma importancia, tanto para optimizar la salud esquelética en el propio sujeto, como para establecer el riesgo de recurrencia de la enfermedad en los nuevos hijos que pueda tener.

Caso clínico: La identificación de un feto de 15 semanas con fracturas múltiples y diagnóstico prenatal de OI por mutación heterocigota de

COL1A2 (c.1297G>A, p.Gly433Arg) determinó el estudio genético de los progenitores. El resultado fue normal en la madre, pero se detectó esa misma mutación en el 25% de las lecturas en el padre (en ADN de sangre periférica), consistente con la presencia de mosaicismos. Se trataba de un varón sin antecedentes relevantes, ni patologías esqueléticas previamente conocidas, salvo varios esguinces de los ligamentos astrágalo-peroneos. Sin embargo, a la exploración presenta un fenotipo consistente con una forma leve de OI, incluyendo escleras ligeramente azuladas, varias piezas dentarias hipoplásicas, leve escoliosis con dismetría de miembros inferiores de 1 cm y ligera hiperextensibilidad de codos y rodillas (Beighton 2). Los parámetros bioquímicos fueron normales y la densitometría mostró una disminución de la densidad mineral ósea, más acusada en columna (Z -2,4) que en la cadera (cuello fémur Z -0,9; cadera total Z -1,1) o el antebrazo (Z -0,9).

Conclusiones: Presentamos el caso de un paciente con una forma leve de OI en relación con una mutación en mosaicismos del gen COL1A2 que había pasado previamente desapercibida. Aunque estos casos pueden tener un fenotipo poco manifiesto, su identificación mediante un estudio clínico y molecular rigurosos resulta crítica para establecer un consejo genético apropiado.