Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Carlos A. Mautalen

Periostina: su expresión en los procesos de reparación ósea

Periostin expression in bone repair processes

Perisotina: sua expressão nos processos de reparação óssea

Silvina Mastaglia[1]

[1] Doctora en Medicina. Investigadora del Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Instituto de inmunología, genética y metabolismo (INIGEM) UBA-CONICET. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
Incorporada al Chemical Abstract Service.
Código bibliográfico: ABCLDL.
ISSN 0325-2957
ISSN 1851-6114 en línea
ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

Periostina es una proteína no colágena expresada preferentemente en el periostio, lo cual tiene un papel importante en la formación ósea durante la embriogénesis pero también durante la reparación de lesiones óseas o enfermedades metabólicas óseas. En el primer caso, en los procesos de consolidación de fractura, en modelos de animales de experimentación, se observó un incremento de la expresión de periostina inmediatamente posterior a la fractura, lo que sugirió que ésta tendría un papel relevante en la formación del callo óseo periostial durante los estadíos tempranos del proceso de consolidación de fractura. En enfermedades óseas benignas, como la displasia fibrosa, se observó un incremento de la expresión de periostina en el componente fibroso de la lesión, y se lo propone como un marcador inmunohistoquímico en los estudios anatomopatológicos. Periostina es un factor soluble que puede ser detectado en sangre periférica: En los últimos años se desarrollaron numerosos inmunoensayos para su medición pero con la limitante que estos miden todas las isoformas circulantes de periostina con lo que se resta especificidad ósea. El desarrollo de nuevos inmunoensayos con mayor especificidad y sensibilidad a los actuales es de crucial importancia para investigar el potencial que tiene periostina como biomarcador del metabolismo del periostio, calidad y resistencia ósea.

Palabras clave: Periostina * periostio * lesiones óseas

Summary

Periostin is a non-collagenous protein expressed mainly in the periosteum,which has an important role during embryonic bone formation but also when repairing bone lesions or metabolic bone diseases. In the first case, when healing fractures and during experimental animal models, a periostin increased expression has been observed immediately after fractures. These findings suggest that periostin may play an important role in periosteal callus formation during the early stage of fracture healing. In benign bone diseases, like fibrous dysplasia, the periostin over-expression was observed

in the fibrous component lesion. So, this protein could be detected by immune histochemical technique in histopathology studies. Periostin is a soluble factor, which can be detected in peripheral blood. In recent years, several immunoassays have been developed, though the main limiting factor is the detection of all molecule circulating isoforms, without providing bone specificity. Development of new immunoassays with greater specificity and sensibility than the current ones is crucial to the research concerning the potential of periostin as a biomarker of periosteal metabolism, bone quality and resistance.

Keywords: Periostin * periosteum * bone lesion

Resumo

Periostina é uma proteína não-colágena que se expressa principalmente no periósteo, o que tem um papel importante na formação óssea durante a embriogênese, mas também durante a reparação de lesões ósseas ou doenças metabólicas ósseas. No primeiro caso, nos processos de consolidação de fratura, em modelos de animais de experimentação, observou-se um aumento na expressão de periostina imediatamente após a fratura, sugerindo que ela teria um papel relevante na formação do calo ósseo periosteal durante as fases precoces do processo de consolidação de fratura. Em doenças ósseas benignas, tais como displasia fibrosa, foi observado um aumento da expressão de periostina no componente fibroso da lesão, propondo-se como um marcador imuno-histoquímico nos estudos anatomo-patológicos. Periostina é um fator solúvel, ele pode ser detectado em sangue periférico tendo sido desenvolvido nos últimos anos inúmeros imunoensaios para sua medição, porém com a limitação de eles medirem todas as isoformas circulantes de periostina tirando--lhe especificidade óssea. Desenvolver novos imunoensaios com maior especificidade e sensibilidade que os atuais é de extrema importância para investigar o potencial que tem a periostina como biomarcador do metabolismo do periósteo, qualidade e ressistência óssea.

Palavras-chave: Periostina * periósteo * lesões ósseas

Introducción

La periostina, originalmente conocida como factor osteoblástico específico, fue identificada por primera vez en el linaje de células osteoblásticas como una proteína de adhesión preosteoblastica (1). Debe su nombre a su localización preferencial en el periostio, aunque también se expresa en otros tejidos conectivos sometidos a estrés mecánico como ligamento periodontal, válvulas cardiacas y tendones. Se ha postulado que su potencial función es mantener la estructura e integridad de los tejidos conectivos, aumentando su expresión en los procesos de reparación ulterior a una injuria tisular (2). El periostio fue descripto por primera vez por Henri–Louis Duhamel du Monceau como una delgada membrana que recubre la superficie externa de los huesos (con excepción de la superficie intraarticular y los huesos sesamoideos) caracterizada principalmente por su potencial osteogénico (3). Investigaciones posteriores revelaron que el periostio es un tejido constituido por dos capas: una externa formada principalmente por fibroblastos y una capa interna compuesta por células progenitoras óseas y osteoblastos. Esta última se caracteriza por la presencia de nervios y vasos sanguíneos responsables de proveer el 70-80% de sangre al hueso cortical (3)(4). Además el periostio es un sitio anatómico de inserción de tendones, ligamentos y músculo. El periostio participa en la integridad estructural del esqueleto. En la etapa embrionaria el periostio contribuye al desarrollo y crecimiento del hueso mientras que en la niñez participa en el crecimiento en largo y ancho de los huesos largos. En cambio en la juventud, ya completado el crecimiento longitudinal, se produciría una disminución milimétrica anual del periostio asociada a una resorción continua del endostio, hecho que determinará posteriormente en la adultez el diámetro y resistencia ósea. Además de su contribución en la determinación de la estructura ósea en las diferentes etapas de la vida, el periostio suministra componentes celulares necesarios para la reparación del hueso.

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sobre los conocimientos actuales sobre periostina como marcador del metabolismo del periostio y su expresión en los procesos de reparación óseas.

Periostina y hueso

EL PERIOSTIO Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO ÓSEO

El gen de periostina en humanos se encuentra localizado en el *locus* 13q13.3. Periostina se expresa preferencialmente en periostio. Este es responsable del diámetro y tamaño del hueso como así también del ancho de la cortical. Por lo tanto, el periostio está relacionado con la resistencia del hueso (5). El desarrollo y creci-

miento óseo es un proceso complejo. La aposición del periostio ocurre principalmente durante el período embrionario. En esta etapa la formación ósea se produce por un proceso de osificación intramembranosa u osificación endocondral o ambos.

En la osificación intramembranosa, las células madres mesenquimales expresan los factores de transcripciones osterix (OSX) y RUNX2 (del inglés *runt-related transcription factor 2*) promoviendo la diferenciación y maduración de los osteoblastos (6). Durante este proceso, las células progenitoras indiferenciadas permanecen en la región periférica, constituyendo el periostio. Por lo tanto, la osificación intramembranosa se realiza a expensa del mesénquima donde los centros de osificación se caracterizan por poseer abundantes capilares, fibras colágenas y osteoblastos que elaboran sustancia osteoide. Ejemplos de osificación intramembranosa son los huesos del cráneo, maxilar y clavícula.

En cambio, en el modelo de osificación endocondral, el proceso se inicia en el cartílago que posteriormente se calcifica (7). Durante el desarrollo de los huesos largos, las células madres mesenquimales expresan un conjunto de genes (PRX1: *paired-related homeobox gene 1*) lo que producirá una condensación y crecimiento de los condrocitos. En la parte interna del cartílago los condrocitos expresan el factor de transcripción SOX9 (del inglés *sex determining región Y box 9*) que conducirán a una proliferación de los condrocitos con el subsecuente crecimiento del cartílago y posterior hipertrofia. En la región periférica del cartílago permanecen células indiferenciadas constituyendo el pericondrio. Los condrocitos hipertróficos sufrirán un proceso de mineralización que posteriormente capturarán vasos sanguíneos y células progenitoras osteoblásticas, mientras que el pericondrio se transforma en periostio. Este último no solo constituye una fuente de células óseas progenitoras durante el período del desarrollo óseo sino que también participa en la formación de núcleos de osificación primaria (8), además de contribuir al crecimiento de los huesos largo por aportar osteoblastos maduros desde las células progenitoras del periostio (9). Por lo tanto en la osificación endocondral el molde de cartílago hialino es el que guía la formación ósea por remoción de cartílago, que experimenta cambios histológicos hasta la formación de tejido y mineralización.

Un caso particular representa la mandíbula que presenta ambos tipos de osificación, motivo por el cual se dice que la mandíbula tiene un mecanismo de osificación yuxtaparacondral (yuxta: al lado, para: paralelo y condros: cartílago) (10)(11).

EL PERIOSTIO Y SU PAPEL EN EL CRECIMIENTO ESQUELÉTICO

La aposición ósea es fundamental en el crecimiento del esqueleto. La expansión periostial ocurre gradualmente durante la infancia con leves diferencias de género. En la pubertad se acelera marcadamente observándose una diferencia de la tasa de crecimiento entre varones y mujeres, considerándose a las hormonas sexuales como importantes reguladores de este proceso (12).

Los estrógenos en el periostio promueven el desarrollo de los progenitores osteoblásticos pero inhiben su diferenciación a osteoblastos maduros manteniéndolos en un estado indiferenciado. Este efecto sería alcanzado mediante la inhibición de la vía Wnt/β-catenina o de la vía de señalización de BMP (del inglés *bone morphogenetic protein*) limitando la expansión ósea del periostio (13-16). En cambio, los andrógenos promueven el desarrollo y diferenciación de las células progenitoras a osteoblastos maduros. Esta diferencia por género del crecimiento del periostio no sólo depende de las hormonas sexuales sino también de la hormona de crecimiento (GH)/ factor de crecimiento insulino-simil (FGF-1) y de la sensibilidad a la carga mecánica (17).

Aunque el periostio y, por ende, la expresión de periostina es mayor durante el crecimiento, en los adultos se observa una activación del periostio durante los procesos de reparación ósea, en los cuales se requiere formar hueso y, por lo tanto, se produce una re-expresión de periostina (Figura 1).

Regulación de la expresión de periostina

La expresión de periostina es modificada por diversos factores. Por un lado, están los transcripcionales, entre ellos los involucrados en la diferenciación osteoblástica, como el factor Runx2, (6), el cual estimula la expresión de periostina y participa en las fases tempranas de diferenciación del linaje osteoblástico (18), y el factor C-Fos/AP-1, que presenta un papel importante en la proliferación y diferenciación de las células óseas (19). Los pacientes con displasia fibrosa, enfermedad ósea benigna infrecuente caracterizada por una proliferación anormal de fibroblastos asociada a un defecto en la diferenciación de osteoblastos, está asociada a un aumento de la expresión de c-Fos/AP-1 como así también de periostina (14). Estas observaciones sugieren que la vía c-Fos podría representar un mecanismo de regulación positiva para periostina, al menos en condiciones patológicas. En cambio, aún no ha sido demostrado que la vía Wnt/β-catenina, la cual es fundamental en la regulación de la masa ósea en respuesta a la carga mecánica, regule la expresión de periostina en el tejido óseo.

Los otros factores involucrados en la expresión de periostina son los hormonales, específicamente, las hormonas sexuales y PTH (administración intermitente), ya que al poseer un efecto anabólico sobre el hueso, son importantes reguladores de la misma. Inyecciones

intermitentes de PTH promueven la diferenciación de las células del periostio, posiblemente a través de las vías de señalización ERK-BMP y Wnt/β-catenina (20). Además PTH puede estimular la osteoblastogénesis a través de la inhibición de esclerotina, un inhibidor de la vía Wnt/βcatenina y BMP (21)(22). Por lo tanto, esclerotina también actuaría como factor inhibidor de la expresión de periostina.

Expresión de periostina en la reparación de lesiones ósea

Periostina es expresada preferentemente en el periostio, lo cual tiene un papel importante en la formación ósea durante la embriogénesis pero también durante la reparación de lesiones óseas o en enfermedades metabólicas óseas. Ejemplo de ello son:

CONSOLIDACIÓN DE FRACTURA

La consolidación de una fractura es un complejo proceso de reconstitución de la integridad del esqueleto después de un trauma. En el proceso de consolidación de fractura se distinguen cuatro fases a saber: 1. Una respuesta inicial inflamatoria y reclutamiento de células óseas progenitoras, 2. Formación de un callo cartilaginoso, 3. Reemplazo de cartílago por hueso esponjoso y 4. Remodelamiento del hueso inmaduro. Periostina estaría involucrada en diferentes etapas del proceso de consolidación de fractura.

Inmediatamente después de un trauma y como resultado de la ruptura de vasos sanguíneos se genera un hematoma constituido este por células proveniente de sangre periférica como así también de la médula ósea. La injuria también provoca una respuesta inflamatoria con el fin de remover el tejido necrótico. Durante esta fase se secretan citoquinas inflamatorias mientras que la hipoxia en el sitio de fractura induciría la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: del inglés vascular endotelial growth factor) y otros factores angiogénicos para estimular la neoangiogénesis (23). Periostina está involucrada en el proceso inflamatorio correspondiente a la fase temprana del proceso de consolidación de fractura como así también en la angiogénesis incrementando la expresión de VEGF y angiopoyetina-1 (24).

En el sitio de fractura la disminución de la perfusión sanguínea causada por disrupción de los vasos sanguíneos conduce a la necrosis. En este sitio, las células madres mesenquimales se diferencian en condrocitos y osteoblastos iniciándose la formación de hueso blando siendo la hipoxia un inductor fundamental de la condrogénesis (25). Posteriormente se produce una fase de proliferación, hipertrofia y calcificación del cartílago. Periostina participaría en el reclutamiento de células osteoprogenitoras dentro del callo óseo y en los estadíos tempranos de la diferenciación de osteoblastos y formación ósea (26).

Nakazawa *et al.* observaron en modelos de animales de experimentación un incremento de la expresión de periostina en células mesenquimales y en osteoblastos inmaduros, presentando un rápido incremento de la expresión del gen que codifica para periostina en el día 3^{ero} posfractura, alcanzando un pico en el día 7mo y una declinación de los niveles de periostina en el día 14to. Estos hallazgos sugieren que periostina es un marcador especifico del linaje preosteoblasto, pudiendo tener un papel importante en la formación del callo óseo periostial durante los estadíos temprano del proceso de consolidación de fractura (27).

La fractura se considera consolidada cuando se restablece la forma originaria del hueso. Inicialmente el tejido óseo es reemplazado por hueso laminar a través de un proceso de remodelamiento óseo, proceso gobernado por los osteoclastos y que es crítico para la reparación anatómica del esqueleto. En cada una de estas etapas de reparación el papel del periostio es fundamental. En modelos animales de experimentación la remoción del periostio afecta severamente la reparación del hueso siendo una característica distintiva del periostio iniciar la osificación endocondral ante la injuria del hueso (28).

FIBROMA OSIFICANTE

El fibroma osificante (FO) de huesos largos es una lesión benigna osteofibrosa rara descripta por primera vez en 1966 por Kempson (29). Los FO de huesos largos se observan preferentemente en la primera década de vida, generalmente antes de la pubertad, con la misma frecuencia en hombre que mujeres. La lesión se localiza preferentemente en tibia o peroné, presentando generalmente una localización unilateral, raramente bilateral (30)(31).

Clínicamente se presenta con un ensanchamiento de la tibia asociada usualmente con un encorvamiento anterior leve a moderado acompañado de dolor e inflamación. Radiográficamente, el FO se caracteriza por una osteólisis cortical delimitada por una banda de esclerosis asociada a un engrosamiento del canal medular mientras que histológicamente se caracteriza por la presencia de tejido fibroso benigno con gran cantidad de trabéculas de forma irregular rodeadas por osteoblastos.

Si bien la patogénesis de FO es desconocida, se postula que éste es el resultado de una excesiva resorción ósea como respuesta a un hueso defectuoso en un intento de repararlo con fibrosis. El defecto básico se encontraría en el periostio con la producción de osteoblastos anormales o un excesivo número de osteoclastos (32).

Recientemente este grupo de trabajo comunicó la evolución radiológica de un FO de tibia correspon-

diente a un paciente joven que mostró una rápida y casi completa regresión de dicha lesión posterior a una fractura tibio peroné en el mismo sitio de la lesión. Se postuló que la activación del periostio por la fractura asociado a un esqueleto en crecimiento fue fundamental en la regresión de la lesión (33).

DISPLASIA FIBROSA

La displasia fibrosa (DF) es una rara enfermedad del hueso clínicamente caracterizada por dolor, fractura y deformidad del hueso. La DF puede tener tres variantes clínicas: la forma monóstotica, presencia de una única lesión ósea; la forma poliostótica; presencia de dos o más lesiones a nivel óseo y el síndrome de McCune–Albright (MAS), asociación de la forma poliostótica, presencia de máculas cutáneas hiperpigmentadas "café con leche" y/o hiperfunción endocrina (34).

La DF se produce por una mutación somática del gen que codifica para la subunidad α que estimula a la proteína G (Gsα) que se encuentra en el complejo GNAS, cromosoma 20q13 (mutación gsp). Esta mutación conduce a un incremento del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) llevando a una sobreexpresión del *c-Fos/* AP-1. El resultado final es la formación de hueso anormal observándose osteoblastos pocos diferenciados, manifestándose histológicamente por una excesiva proliferación de tejido fibroso.

En la DF periostina está expresada en el componente fibroso de la lesión. Recientemente Kashima *et al.* sugirieron que la sobreexpresión de periostina en DF podría ser debida a un incremento de *c-Fos/* AP-1 en el sitio de lesión proponiendo un mecanismo indirecto por inducción de TGFβ1 o directo por control propio de la transcripción del gen que codifica periostina (20).

Por lo tanto, periostina al expresarse en el componente fibroso de las lesiones displásicas, puede ser detectado a través de métodos inmunohistoquímicos en estudios anatomopatológicos, pudiendo ser ésta un potencial biomarcador de las lesiones de DF para el diagnóstico histopatológico, independientemente del potencial clínico como marcador de enfermedad (20).

Periostina: ¿un potencial marcador del metabolismo del periostio?

En la actualidad, el concepto del desarrollo de un marcador biológico que refleje el metabolismo de un compartimento óseo en particular ha sido sugerido para algunas proteínas como osteocalcina, la cual se encuentra más concentrada en el hueso cortical que en el trabecular (35). Periostina se encuentra sobre expresada en el periostio pero también en otros tejidos que están sujetos a carga mecánica como son los ligamentos periodontal o los tendones (36).

La escasa información que se tiene en la actualidad sobre la función de periostina en el metabolismo óseo proviene de la examinación de ratones deficientes en ésta. Estos ratones desarrollan periodontitis y osteoporosis exhibiendo baja densidad mineral ósea (DMO), alteración de la microarquitectura y disminución de la resistencia ósea (37). Perisotina podría ser un importante mediador de los efectos mecánicos y PTH sobre la DMO cortical y la resistencia ósea a través de la modulación de la vía Wnt/ β-catenina asociada a una regulación negativa de la expresión de esclerotina (38). En modelos animales la deficiencia de periostina produce alteración de las propiedades del material, favoreciendo la acumulación del daño que se produce secundario a la fatiga producida por la carga (37). Por último, periostina tiene efecto sobre la resistencia ósea a través de la regulación de los puentes de entrecruzamiento del colágeno (*crosslinking*) (Figura 1) (39).

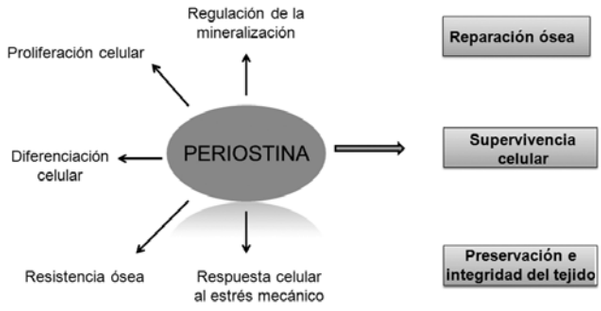

Figura 1. *Funciones de periostina en el hueso: formación ósea durante el desarrollo, respuesta al estrés mecánico y consolidación de fractura ósea.*

Debido a que periostina es un factor soluble, éste puede ser detectado en sangre periférica habiéndose desarrollado en los últimos años numerosos inmunoensayos para su medición tanto en plasma como en suero pero con la limitante que estos miden todas las isoformas circulantes de periostina (en la actualidad identificadas 8 isoformas) restándole especificidad ósea.

Existen escasos estudios realizados en humanos y los resultados soncontrovertidos. Rousseau *et al.* que evaluaron la relación entre el riesgo de fractura y los niveles de periostina en un grupo de 607 mujeres posmenopáusicas con una edad promedio 66,6±8,4 años correspondiente a una cohorte del estudio OFELY (40)(41) con un seguimiento prospectivo de 7 años (42). Basalmente 102 mujeres posmenopáusicas presentaban fracturas. Durante los 7 años de seguimiento 75 mujeres presentaron fracturas por fragilidad ósea: vertebrales (n=11) y no vertebrales (n=64). Como era esperada la incidencia de fractura fue mayor en aquellas mujeres más añosas y con menor DMO. Sin embargo, los niveles de periostina fueron mayores en las mujeres fracturadas observán-

dose que estos niveles elevados de periostina se asoció a un incremento significativo del riesgo de fractura de 2,81 (IC95%: 1,1-7,3; $p<0,03$). Esos hallazgos inesperados fueron explicados por los autores como una respuesta metabólica adaptativa de las células del periostio para mantener la calidad ósea. Anastasilakis *et al.* comunicaron recientemente que no encontraron cambios significativos en los niveles séricos de periostina en 76 mujeres posmenopáusicas con similar edad (65,7±1,0 años) de la cohorte del estudio OFELY mencionado anteriormente y con masa ósea normal y baja (250±15 *vs.* 272±14 ng/nL, respectivamente; $p=0,279$) (43). Estos resultados señalan la necesidad del desarrollo de futuros estudios que permitan comprender mejor el papel de periostina en la resistencia ósea.

Conclusiones

El periostio tiene un papel fundamental en el desarrollo, crecimiento y reparación del esqueleto. El periostio es una compleja estructura con un importante potencial osteogénico. Durante el crecimiento y desarrollo contribuye al alargamiento y modelamiento del esqueleto mientras que cuando el hueso sufre una injuria participa en su reparación. El desarrollo de nuevos inmunoensayos con mayor especificidad y sensibilidad a los actuales son de crucial importancia para investigar el potencial que tiene periostina como biomarcador de la actividad del periostio, calidad y resistencia ósea.

CORRESPONDENCIA DEL AUTOR

DRA. SILVINA MASTAGLIA
Av. Córdoba 2351(1120)
Tel/Fax: 541159508972
Buenos Aires- Argentina
Silvinamastaglia@hotmail.com

Referencias bibliográficas

1. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesión protein with homology with the insect protein fasciclin I. Biochem J 1993; 294 (Pt I): 271-8.
2. Bonnet N, Gineyts E, Ammann P, Conway SJ, Garnero P, Ferrari S. Periostin deficiency increases bone damage and impairs injury response to fatigue loading in adult mice. PLoS One 2013; 8: e78347.
3. Duhamel HL. Sur le développement et la crue des os des animaux. Mem Acad R Sci Paris 1742: 354-70.
4. Chanavaz M. Anatomy and histophysiology of teh periosteum: quantification of the periosteal blood supply to the adjacent bone with 85Sr and gamma spectometry. J Oral Implantol 1995; 21: 214-9.
5. Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. Osteoporos Int 2012; 23: 1199-212.
6. Long F. Building strong bones: molecular regultation of the osteoblast lineage. Nat Rev Mol Cell Biol 2012; 13: 27-38.
7. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. Nature 2003; 423: 332-6.
8. Maes C, Kobayashi T, Selig MK, Torrekens S, Roth SI, Mackem S, *et al*. Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bone along with invadingblodd vessels. Dev Cell 2010; 19: 329-44.
9. Seeman E. Periosteal bone formation- a neglected determiant of bone strength. N Engl J Med 2003; 349: 320-33.
10. Gómez Ferraris ME, Campos Muñoz A. Embriología general humana. En: Histología y embriología bucodental. 2a ed. Buenos Aires; Editorial Panamericana 2002: 19-45.
11. Parada C, Chai Y. Mandible and Tongue Development. Curr Top Dev Biol 2015; 115: 31-58.
12. Orwoll ES. Towards an expanded understanding of the role of the periostium in sleketal health. J Bone Miner Res 2003; 18: 949-54.
13. Almeida M, Iyer S, Martin M, Bartell SM, Han I, Ambrogini E, *et al*. Estrogen receptor-alpha signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual. J Clin Invest 2012; 123: 394-404.
14. Ogita M, Rached MT, Dworakwski E, Bilezikian JP, Kousteni S. Differentiation and proliferation of periosteal osteoblast progenitors are differentially regulated by estrogens and intermittent parathyroid hormone adminstration. Endocrinology 2008; 149: 5713-23.
15. Lau KH, Kapur S, Kesavan C, Baylink DJ. Up-regulation of the Wnt, estrogen receptor, insulin-like growth factor-I, and bone morphogenetic protein pathway in C57BL/6 J osteoblasts as opposed to C3H/Hej osteoblasts in part contributes to the differential anabolic response to fluid shear. J Biol Chem 2006; 281: 9576-88.
16. Bonnet N, Garnero P, Ferrari S. Periostin action in bone. Mol Cell Endocrinol 2015; online 14/12/2015.
17. Callewaert F, Sinnesael M, Gielen E, Boonen S, Vanderschueren D. Skeletal sexual dimorphism: relative contribution of sex steroids, GH-IGF1 and mechanical loading. J Endocrinol 2010; 207: 127-34.
18. Stock M, Schafer H, Fliegauf M, Otto F. Identification of novel genes of the bone-specific transcription factor Runx2. J Bone Miner Res 2004; 19: 959-72.
19. Wagner EF, Eferl R. Fos/ALP-1 a proteins in bone and the immune system. Immunol Rev 2005; 208: 126-40.
20. Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, Shimazaki M, Kii I, Grigoriadis AE, *et al*. Periostin, a novel marker of intramembranous ossification, is expressed in fibrous dysplasia an in c-Fos-overexpressing bone lesions. Hum Pathol 2009; 40: 226-37.
21. Bellido T, Ali AA, Grubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, *et al*. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel

mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. Endocrinology 2005; 146: 4577-83.
22. Keller H, Kneissel M. SOST es a target gene for PTH in bone. Bone 2005; 37: 148-58.
23. Al-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. J Den Res 2008; 87: 107-18.
24. Bonewald LF. The amazing osteocyte. J. Bone Min Res 2011; 26: 229-38.
25. Schipani E. Hypoxia and HIF-1 alpha in chondrogenesis. Semin Cell Dev Biol 2005; 16: 539-46.
26. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. Nat Med 2013; 19: 179-92.
27. Nakazawa T, Nakajima A, Seki N, Okawa A, Kato M, Moriya H, *et al*. Gene expression of periostin in the early stage of fracture healing detected by cDNA microarray analysis. J Orthop Res 2004; 22: 520-5.
28. Zhang X, Xie C, Lin AS, Ito H, Awad H, Liberman JR, *et al*. Perisoteal progenitor cell fate in segmental cortical bone graft transplantations: implications for functional tissue engineering. J Bone Miner Res 2005; 20: 2124-37.
29. Kempson RL. Ossifying fibroma of the long bones, a light and electron microscopic study. Arch Pathol Lab Med 1966; 88: 218-33.
30. Campanacci M, Laus M. Osteofibrous displasia of the tibia and fibula. J Bone Joint Surg Am 1981; 63: 367-75.
31. Park YK, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Osteofibrous displasia: clinicopathologic study of 80 cases. Hum Pathol 1993: 24; 1339-47.
32. Hahn SB, Kang ES, Jahng JS, Park BM, Choi JC. Ossifying Fibroma. Yonsei Medical Journal 1991; 32: 347-55.
33. Mastaglia SR, Mautalen C. Regression of an ossifying fibroma of the tibia after a fracture involving the lesion. Possible role of the periostina. Clinical Cases Mineral Bone Metab 2015; 12: 262-64.
34. Chapurlat RD. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22:55-69.
35. Ninomiya JT, Tracy RP, Calore JD, Gendreau MA, Kelm RJ, Mann KG. Heterogeneity of human bone. J Bone Miner Res 1990; 9: 933-8.
36. Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. Osteoporos Int 2012; 23: 1199-212.
37. Bonnet N, Standley KN, Bianchi EN, Stadelmann V, Foti M, Conway SJ, *et al*. The matricellular protein periostin is required for SOST inhibition and the anabolic response to mechanical loading and physical activity. J Biol Chem 2009; 284: 35939-50.
38. Bonnet N, Lesclous P, Saffar JL, Ferrari S. Zoledronate effects on systemic and jaw osteopenias in ovariectomized periostin-deficient mice. PloS One 2013; 8: e58726.
39. Kii I, Nishiyama T, Li M, Matsumoto K, Saito M, Amizuka N, *et al*. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies and extracellular meshwork architecture. J Biol Chem 2010; 285: 2028-39.
40. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. J Bone Miner Res 1997; 12: 683-90.
41. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res 1996; 11: 337-49.
42. Rousseau JC, Sornay-Rendu E, Bertholon C, Chapurlat R, Garnero P. Serum periostin is associated with fracture risk in postmenopausal women: A 7-year prospective analysis of the OFELY study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2533-9.
43. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Savvides M, Sakellariou GT, Gkiomisi A, *et al*. Circulating periostin levels do not differ between postmenopausal women with normal and low bone mass and are not affected by zoledronic acid treatment. Horm Metab Res 2014; 46: 145-9.

Recibido: 17 de septiembre de 2015.
Aceptado: 5 de febrero de 2016.