



ORIGINAL

Influencia de la regucalcina en la pérdida de masa ósea

Influence of regucalcin on bone loss

Juan Manuel Franco-García, Jorge Carlos-Vivas, José Ignacio Calzada-Rodríguez, José Carmelo Adsuar Sala, María Mendoza-Muñoz, Jorge Pérez-Gómez

Health, Economy, Motricity and Education Research Group (HEME), Faculty of Sport Sciences, University of Extremadura, 10003 Cáceres, Spain

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jufrancog@alumnos.unex.es (Juan Manuel Franco-García).

Recibido el 20 de marzo de 2020; aceptado el 13 de agosto de 2020.

Cómo citar este artículo:

Franco-García JM, Carlos-Vivas J, Calzada-Rodríguez JI, Adsuar Sala JC, Mendoza-Muñoz M, Jorge Pérez-Gómez Jorge. Influencia de la regucalcina en la pérdida de masa ósea. JONNPR. 2021;6(2):232-43. DOI: 10.19230/jonnpr.3650

How to cite this paper:

Franco-García JM, Carlos-Vivas J, Calzada-Rodríguez JI, Adsuar Sala JC, Mendoza-Muñoz M, Jorge Pérez-Gómez Jorge. Influence of regucalcin on bone loss. JONNPR. 2021;6(2):232-43. DOI: 10.19230/jonnpr.3650



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Objetivo. El propósito de este trabajo ha sido revisar la literatura científica con relación al papel de la regucalcina en la pérdida de masa ósea.

Método. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Se encontraron 31 artículos. Tras analizar su contenido y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, un total de 13 artículos fueron incluidos.

Resultados. La disminución en el contenido de calcio femoral observado en ratones transgénicos con regucalcina se observó con el aumento de la edad, lo que sugiere que la pérdida ósea no se restaura con el modelado óseo. De la misma manera, se encontró que la adición de regucalcina con 1 a 100 nM estimulaba significativamente la actividad basal de NF- κ B ($P < 0.01$). Se apreció una disminución significativa en el contenido de ADN en los tejidos metafisarios femorales, con una mayor disminución en hembras que en machos, siendo estos valores: 3.3 mg/g pasaron a ser 2.6 mg/g en las hembras ($P < 0.01$).



La reabsorción ósea osteoclástica aumentó en ratones transgénicos con regucalcina machos y hembras con edad creciente. La regucalcina exógena revela efectos supresores sobre la osteoblastogénesis y la mineralización in vitro y que no tuvo efectos sobre la proliferación celular y la apoptosis en las células osteoblásticas en cultivos a corto plazo.

Conclusión. La regucalcina desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del homeostasis celular y la función de la respuesta celular en relación a la masa ósea.

Palabras clave

RGN; SMP30; contenido de calcio; marcadores bioquímicos; osteoblastos; osteoclastos; vía NF-kB

Abstract

Purpose. The aim of this work has been to review the scientific literature regarding the role of regucalcin in bone loss.

Method. A bibliographic search was performed in the PubMed database. A total of 31 articles were used. After analyzing its content and applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 13 articles were included.

Results The decrease in femoral calcium content observed in regucalcin transgenic mice decreased with increasing age, suggesting that bone loss is not restored with bone modeling. In the same way, it was found that the addition of regucalcin with 1 to 100 nM significantly stimulated the baseline activity of NF-kB ($P < 0.01$). Likewise, there was a significant decrease in the DNA content in femoral metaphyseal tissues, with a greater decrease in females than in males, these values being: 3,3 mg / g became 2,6 mg / g ($P < 0.01$). Osteoclastic bone resorption increased in male and female transgenic regucalcin mice with increasing age. Also, exogenous regucalcin reveals suppressive effects on osteoblastogenesis and mineralization in vitro and that it had no effects on cell proliferation and apoptosis in osteoblast cells in short-term cultures.

Conclusion. Regucalcin plays a fundamental role in the maintenance of cell homeostasis and the function of the cellular response in relation to bone mass.

Keywords

RGN; SMP30; calcium content; biochemical markers; osteoblasts; osteoclasts; NF-kB



Introducción

La regucalcina o “senescence marker protein 30” (SMP30 o RGN) fue descubierta en 1978 ⁽¹⁾. El origen de su denominación se debe a que esta proteína se une al Ca^{2+} y puede regular el efecto del Ca^{2+} sobre la función de las células hepáticas ^(2,3). En los últimos años, se ha demostrado que la SMP30 desempeña un papel multifuncional como proteína reguladora en el mecanismo de señalización intracelular en muchos tipos de células ⁽⁴⁻⁷⁾. La expresión de la SMP30 se manifiesta en hígado y riñón de los ratones, pero también se pronuncia levemente en el corazón, cerebro, huesos y otros tejidos ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Esta proteína puede desempeñar un rol fundamental en la regulación de la función celular. La pérdida ósea y la hiperlipidemia se inducen en ratones a los que se le administró SMP30 de manera transgénica (TG) in vivo ^(11,12), lo que respalda su papel fisiopatológico. Por lo tanto, la SMP30 puede ser una molécula clave como proteína reguladora en un cuerpo vivo.

Teniendo en cuenta esta función celular de la SMP30, surge el planteamiento de si podría tener la misma relevancia en seres humanos, donde se ha visto que el cromosoma humano Xp 11.3-Xp 11.23 incluye el gen que codifica la RGN ⁽¹³⁾. Además, se ha demostrado que la RGN está involucrada en la carcinogénesis ⁽¹⁴⁾, observando que la expresión del gen y la proteína se reduce en los tejidos tumorales en pacientes humanos. Por lo tanto, la expresión suprimida del gen de RGN se propone para abordar la carcinogénesis, ya que esta desempeña un papel clave como molécula supresora en la proliferación celular y la carcinogénesis.

La SMP30 también tiene un importante papel en la regulación del metabolismo óseo, demostrando que la deficiencia de esta proteína endógena induce osteomalacia en ratones con genes inactivos de RGN in vivo ⁽¹⁵⁾. De la misma manera, se ha confirmado que los marcadores bioquímicos óseos se alteran en ratones TG ⁽¹¹⁾ y que la sobreexpresión de la SMP30 causó una disminución en la actividad de la fosfatasa alcalina, una enzima marcadora de osteoblastos ⁽¹⁶⁾, en los tejidos diafisarios y metafisarios femorales, lo que sugiere una disminución en la formación de hueso osteoblástico. Por lo tanto, la observación con marcadores bioquímicos y el índice morfológico óseo respaldan la opinión relativa a que la sobreexpresión de la RGN conduce a la pérdida ósea (osteoporosis) ⁽¹⁷⁾.

El estudio con ratones TG puede ser útil para dilucidar el nuevo mecanismo patogénico en la progresión de la osteoporosis. Además, la determinación del mecanismo celular por el cual la sobreexpresión de la SMP30 induce la pérdida ósea puede proporcionar hallazgos novedosos sobre el mecanismo regulador del homeostasis ósea. Por lo tanto, el propósito de



este trabajo ha sido revisar la literatura científica con relación al papel de la SMP30 en la pérdida de masa ósea.

Métodos

Búsqueda bibliográfica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed utilizando las palabras clave “SMP30 AND bone” “Regucalcin AND bone” y “RGN AND bone” identificando un total de 31 artículos hasta el 5 de marzo de 2020.

Clasificación de artículos.

La clasificación de los artículos se puede observar en la Figura 1. Tras analizar cada uno de ellos, se eliminaron los que no incluían en sus estudios “bone”, los que utilizaban vitamina C combinados con SMP30 y aquellos que no tenían relación con el tema tratado. Un total de 13 artículos que cumplían los criterios de inclusión fueron incluidos para su análisis en esta revisión (Figura 1).

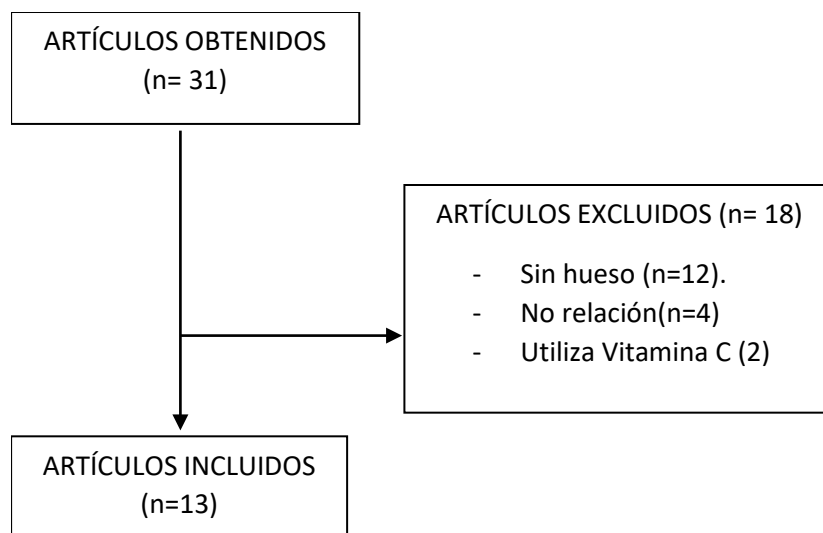


Figura 1. Diagrama de flujo

Criterios de inclusión

Sólo se tuvieron en cuenta para la presente revisión sistemática aquellos artículos que cumplieron los siguientes criterios de elegibilidad: a) evaluar la SMP30. b) presentar resultados



relativos al efecto sobre la masa ósea. c) muestra compuesta por personas o animales. d) artículos escritos en lengua inglesa y española.

Crterios de exclusión

Se consideraba un motivo de exclusión de esta revisión los siguientes puntos: a) no guarda relación con la SMP30, b) Combina SMP30 con vitamina C.

Resultados

Los resultados se han expresado de acuerdo con lo indicado por cada autor, ninguno de los datos mostrados en este apartado ha sido objeto de interpretación.

Para una mejor comprensión, se abordará este apartado en los siguientes subapartados: cambios en el contenido de calcio, incidencia sobre la vía NF-Kb, cambios en los componentes bioquímicos óseos, cambios en células similares a los osteoclastos con incremento de la edad y supresión, y diferenciación osteoblástica y mineralización en el cultivo de células de médula ósea ex vivo.

Cambios en el contenido de calcio

Una de las variables más importantes que se ha analizado ha sido los cambios en el contenido de calcio donde se demostró que el ARNm de la SMP30 se expresa en las células de la médula ósea de ratones normales, y que la expresión de esta proteína aumenta en las células de ratones TG ⁽¹⁸⁾, lo que sugiere que la SMP30 tiene un papel funcional en las células de las médulas de estos animales, pero se ha detectado pérdida ósea en estos ratones TG ⁽¹¹⁾.

La disminución en el contenido de calcio diafisario y metafisario femoral en los ratones TG no se debilitó significativamente con el aumento de la edad. A partir de esta observación, se supone que el desarrollo de pérdida ósea en ratones TG con el aumento de la edad se previene por factores endógenos en dichos animales.

En relación con lo anterior, Uchiyama et al ⁽¹⁹⁾ analizaron el cambio en contenido de calcio óseo en ratones TG, se examinó que el cambio en el contenido de calcio en los tejidos femoraldiafisarios y metafisarios de estos animales disminuyó significativamente (tanto en machos como en hembras) en comparación con los ratones normales (salvajes).

Yamaguchi et al ⁽¹⁸⁾ apreciaron cambios en los componentes bioquímicos óseos en ratones TG con SMP30, observando una disminución en el contenido de calcio, siendo esta disminución mayor en hembras que en machos. En ambos sexos se observaron que los



ratones machos de 10 semanas de edad, los niveles de calcio en la diáfisis disminuyeron con respecto a los ratones normales siendo 225 mg/g a 210 mg/g, en la metáfisis se apreció una disminución de 180 mg/g a 160 mg/g. Del mismo modo, la diáfisis en las hembras disminuyó de 240 mg/g a 220mg/g y en la metáfisis de 185 mg/g a 150 mg/g ($P<0.01$).

Además, en ratones de 36 semanas de edad, la diáfisis en macho disminuyó de 285 mg/g a 250 mg/g de contenido de calcio, en la concentración en la metáfisis disminuyó de 250 mg/g a 225 mg/g. De manera similar, la concentración de calcio en hembras, se vio que en la diáfisis disminuyó de 292 mg/g a 280 mg/g mientras que en la metáfisis paso a ser de 282 mg/g a 200 mg/g ($P<0.01$).

La disminución en el contenido de calcio femoral observado en ratones TG se observó con el aumento de la edad, lo que sugiere que la pérdida ósea no se restaura con el modelado óseo.

Incidencia sobre la vía NF-kB

Otra de las variables importantes que se analizó fue la incidencia de la SMP30 sobre la vía NF-Kb (vía de transducción de señales del factor nuclear kappa B) y el efecto supresor de la TNF-a sobre la expresión de ARNm de la SMP30.

La TNF-a tiene un potente efecto supresor sobre la expresión de ARNm de la SMP30, lo que sugiere que la citocina tiene un papel como regulador negativo en la expresión de ARNm de SMP30 ⁽²⁰⁾. El efecto de TNF-a está mediado a través de la señalización de NF-kB que está implicada en el receptor de TNF factor asociado (TRAF6) en células osteoblásticas ⁽²¹⁾. El efecto supresor de TNF-a sobre la expresión de ARNm de SMP30 puede estar mediado a través de la señalización de NF-kB en células osteoblásticas, ya que se ha demostrado que existen sitios de unión de NF-kB en el promotor región del gen de la RGN en las células osteoblásticas ⁽²²⁾.

No obstante, Yamaguchi et al ⁽²²⁾ demostraron que la SMP30 estimuló notoriamente la osteoclastogénesis dependiente de la dosis in vitro, incidiendo significativamente sobre la actividad basal de NF-Kb. También, se estudió las concentraciones patológicas de TNF-a que inhibe potencialmente la formación del hueso in vivo y qué papel juega la SMP30 para potenciar la acción supresora de la misma, observándose así que la SMP30 aumentó el efecto supresor de la TNF-a.

Como resultado, se encontró que la adición de SMP30 con 1 a 100 nM estimulaba significativamente la actividad basal de NF-kB ($P<0.01$).



Cambios en los componentes bioquímicos óseos

Otro aspecto a destacar, es la identificación de los cambios en los componentes bioquímicos óseos, ya que, se han alterados en ratones TG.

Por un lado, el contenido de ADN en los tejidos óseos puede ser un índice de crecimiento, tanto en estos tejidos como en el número de células óseas. Hay que tener en cuenta que el crecimiento óseo se asocia con la disminución de las células óseas (incluidas las células osteoblásticas) y los condrocitos pueden inducirse en los tejidos metafisarios femorales de los ratones que sobreexpresan SMP30.

La sobreexpresión de SMP30 causó una disminución en la actividad de fosfatasa alcalina, una enzima marcadora de osteoblastos ⁽¹⁶⁾ en los tejidos diafisarios y metafisarios femorales, lo que sugiere una disminución en la formación de hueso osteoblástico.

Por otro lado, Yamaguchi et al, identificaron cambios en el contenido de ADN en los tejidos diafisarios y metafisarios femorales, observando una disminución significativa en el contenido de ADN en los tejidos metafisarios femorales, siendo una mayor disminución en hembras que en machos, los valores que se obtuvieron fueron: 3,3 mg/g pasaron a ser 2,6 mg/g ($P < 0.01$).

Curiosamente, otro de los resultados que se observaron fue que los ratones hembras TG con SMP30 causan una disminución notable en la masa ósea en comparación con la de los ratones machos. Se sabe que la deficiencia de la hormona ovárica con el envejecimiento conduce a la osteoporosis con una disminución en la masa ósea ⁽²³⁾, aunque la deficiencia de estrógenos no ha determinado en ratones TG, la sobreexpresión de la SMP30 causa pérdida ósea independientemente de la edad.

Cambios en células similares a los osteoclastos con incremento de la edad

Los cambios en células similares a los osteoclastos en función del incremento de la edad es otra variable relevante, ya que, se descubrió que la formación de células similares a los osteoclastos a partir de células de médula ósea se estimulaba en ratones TG con el aumento de la edad. Se ha demostrado que la SMP30 se expresa en las células de la médula ósea de ratones normales (de tipo salvaje) y TG con SMP30.

Se especula que esta proteína se libera de las células de la médula ósea de los ratones TG, y que la misma tiene un efecto estimulante sobre la formación de osteoclastos a partir de las células de la médula. Queda por dilucidar si la SMP30 tiene un efecto estimulante directo sobre la formación de células similares a los osteoclastos en el sistema de cultivo óseo.



Tanto es así que, Uchiyama et al ⁽¹⁹⁾ observaron que en los ratones TG con SMP30 no se debilitó significativamente la disminución del contenido de calcio en los tejidos femoraldiafisarios y metafisarios con el aumento de la edad, encontrando así que por factores endógenos en ratones TG el desarrollo de la pérdida ósea puede suprimirse e inhibir la función de los osteoclastos. Además, se vio que en ratones machos se incrementó el número de células similares a los osteoclastos, siendo este aumento del 10 a 25 números /cultivos en una edad de 5 semanas, en 14 semanas se apreció un aumento de 8 a 100 números/cultivo, en 25 semanas hubo un incremento de 8 a 105 números/ cultivo y en 50 semanas se observó un aumento de 30 a 137 números/cultivo ($P < 0.01$).

En definitiva, la reabsorción ósea osteoclástica aumenta en ratones TG machos y hembras transgénicas con edad creciente.

Supresión y diferenciación osteoblástica y mineralización en el cultivo de células de médula ósea ex vivo

Por último, la SMP30 juega un rol importante en la supresión y diferenciación osteoblástica y en la mineralización en el cultivo de células de médula ósea ex vivo, debido a que los osteoblastos estimulan la formación de hueso y la mineralización.

La SMP30, que se expresa en las células osteoblásticas, puede liberarse en fluidos extracelulares. Esta liberación puede unirse a las membranas plasmáticas de las células y transmitir una señal a las células para regular diversas expresiones génicas y mineralización en las células osteoblásticas.

De nuevo, Yamaguchi ⁽²⁴⁾ determinó el efecto de la SMP30 exógena en la formación de osteoblastos, cultivando células de médula ósea obtenidas de ratones durante 7 y 14 días, se observó que la formación de osteoblastos se suprimió significativamente después del cultivo durante 14 días en presencia de SMP30 (0,01 a 10 nM), por lo tanto, se encontró que esta proteína administrada de manera exógena tiene un efecto supresor sobre la diferenciación y mineralización osteoblástica en células primarias de médula ósea ex vivo.

Por ello, el cultivo con RGN (0.01 a 10 nM), que es la concentración fisiológica en sangre ⁽²⁵⁾ causó un efecto supresor significativo sobre la mineralización en las células de la médula ósea.

Se debe señalar que la pérdida ósea, que se induce en ratones TG puede deberse en parte a la supresión de la formación de hueso osteoblástico. Como resultado, se ha encontrado que la SMP30 exógena revela efectos supresores sobre la osteoblastogénesis y la



mineralización in vitro y que no tuvo efectos sobre la proliferación celular y la apoptosis en las células osteoblásticas en cultivos a corto plazo.

Conclusión

La SMP30 desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis celular y la función de la respuesta celular en relación a la masa ósea. Mientras que la sobreexpresión de SMP30 induce osteoporosis e hiperlipidemia en ratones TG desde temprana edad, lo que indica un papel fisiopatológico de la SMP30.

Por lo tanto, se propone que tras conocer el uso y la expresión de la SMP30 en el modelo animal sería de especial interés, el conocimiento de esta proteína en la especie humana en relación con la masa ósea. Asimismo, el desarrollo de un fármaco para modular la acción de la SMP30 puede ser útil para explorar el papel celular de la SMP30 a nivel molecular. Esto puede tener un papel como herramienta terapéutica para enfermedades en las que está implicada la SMP30. Se espera que más estudios determinen los aspectos clínicos de la SMP30.

Declaración de autoría

Respecto a la contribución de los diferentes autores para la elaboración del presente trabajo se afirma que todas las personas incluidas como autores cumplen los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Referencias

1. Yamaguchi M, Yamamoto T. Purification of Calcium Binding Substance from Soluble Fraction of Normal Rat Liver. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1978;26(6):1915-8.



2. Yamaguchi M, Mori S. Effects of Ca^{2+} and Zn^{2+} on 5'-Nucleotidase Activity in Rat Liver Plasma Membranes : Hepatic Calcium-Binding Protein (Regucalcin) Reverses the Ca^{2+} Effect. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1988;36(1):321-5.
3. Yamaguchi M, Yoshida H. Regulatory Effect of Calcium-Binding protein Isolated from Rat Liver Cytosol on Activation of Fructose 1, 6-Diphosphatase by Ca^{2+} -Calmodulin. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1985;33(10):4489-93.
4. YAMAGUCHI M. A novel Ca^{2+} -binding protein regucalcin and calcium inhibition: regulatory role in liver cell function. *Calcium Inhib*. 1992;19-41.
5. Yamaguchi M. Role of calcium-binding protein regucalcin in regenerating rat liver. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13(S1):S106-12.
6. Yamaguchi M. Role of regucalcin in calcium signaling. *Life Sci*. 31 de marzo de 2000;66(19):1769-80.
7. Yamaguchi M. The Role of Regucalcin in Nuclear Regulation of Regenerating Liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 16 de septiembre de 2000;276(1):1-6.
8. Shimokawa N, Yamaguchi M. Calcium administration stimulates the expression of calcium-binding protein regucalcin mRNA in rat liver. *FEBS Lett*. 1992;305(2):151-4.
9. Yamaguchi M, Nakajima R. Role of regucalcin as an activator of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase activity in rat heart muscle. *J Cell Biochem*. 2002;86(1):184-93.
10. Yamaguchi M, Isogai M, Kato S, Mori S. Immunohistochemical Demonstration of Calcium-Binding Protein Regucalcin in the Tissues of Rats : The protein Localizes in Liver and Brain. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1991;39(6):1601-3.
11. Yamaguchi M, Misawa H, Uchiyama S, Morooka Y, Tsurusaki Y. Role of endogenous regucalcin in bone metabolism: Bone loss is induced in regucalcin transgenic rats. *Int J Mol Med [Internet]*. 1 de octubre de 2002 [citado 3 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.10.4.377>
12. Tsurusaki Y, Misawa H, Yamaguchi M. Translocation of regucalcin to rat liver nucleus: involvement of nuclear protein kinase and protein phosphatase regulation. *Int J Mol Med*. 1 de diciembre de 2000;6(6):655-715.
13. Thiselton DL, McDowall J, Brandau O, Ramser J, d'Esposito F, Bhattacharya SS, et al. An Integrated, Functionally Annotated Gene Map of the DXS8026–ELK1 Interval on Human Xp11.3–Xp11.23: Potential Hotspot for Neurogenetic Disorders. *Genomics*. 1 de abril de 2002;79(4):560-72.



14. Yamaguchi M. Involvement of regucalcin as a suppressor protein in human carcinogenesis: insight into the gene therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 de agosto de 2015;141(8):1333-41.
15. Kondo Y, Inai Y, Sato Y, Handa S, Kubo S, Shimokado K, et al. Senescence marker protein 30 functions as gluconolactonase in L-ascorbic acid biosynthesis, and its knockout mice are prone to scurvy. *Proc Natl Acad Sci*. 11 de abril de 2006;103(15):5723-8.
16. Majeska RJ, Wuthier RE. Studies on matrix vesicles isolated from chick epiphyseal cartilage Association of pyrophosphatase and ATPase activities with alkaline phosphatase. *Biochim Biophys Acta BBA - Enzymol*. 23 de mayo de 1975;391(1):51-60.
17. Yamaguchi M. The role of regucalcin in bone homeostasis: involvement as a novel cytokine. *Integr Biol*. 24 de marzo de 2014;6(3):258-66.
18. Yamaguchi M, Sawada N, Uchiyama S, Misawa H, Ma Z. Expression of regucalcin in rat bone marrow cells: Involvement of osteoclastic bone resorption in regucalcin transgenic rats. *Int J Mol Med [Internet]*. 1 de marzo de 2004 [citado 3 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.13.3.437>
19. Uchiyama S, Yamaguchi M. Bone loss in regucalcin transgenic rats: Enhancement of osteoclastic cell formation from bone marrow of rats with increasing age. *Int J Mol Med [Internet]*. 1 de septiembre de 2004 [citado 3 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.14.3.451>
20. Yamaguchi M, Otomo Y, Uchiyama S, Nakagawa T. Hormonal regulation of regucalcin mRNA expression in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Int J Mol Med*. 1 de junio de 2008;21(6):771-5.
21. Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone*. 1 de febrero de 2007;40(2):251-64.
22. Yamaguchi M, Neale Weitzmann M, Murata T. Exogenous regucalcin stimulates osteoclastogenesis and suppresses osteoblastogenesis through NF- κ B activation. *Mol Cell Biochem*. enero de 2012;359(1-2):193-203.
23. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 1 de mayo de 2006;116(5):1186-94.
24. Yamaguchi M, Weitzmann MN, Baile CA, Murata T. Exogenous regucalcin suppresses osteoblastogenesis and stimulates adipogenesis in mouse bone marrow culture. *Integr Biol*. 2012;4(10):1215.



-
25. Yamaguchi M, Isogai M. Tissue concentration of calcium-binding protein regucalcin in rats by enzyme-linked immunoadsorbent assay. *Mol Cell Biochem.* 1 de mayo de 1993;122(1):65-8.