



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

ISSN: 2173-2345

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y
Metabolismo Mineral

Martínez-Gil, N; Patiño, J; Ugartondo, N; Grinberg, D; Balcells, S
La variante *missense* rs2908004 de *WNT16* actúa como
eQTL de *FAM3C* en osteoblastos primarios humanos
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 13, núm. 4, 2022, pp. 117-121
Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral

DOI: <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300003>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360971921003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Datos bibliométricos:

Citescore: 1,06 | Academic Accelerator: 0,194

SCImago Journal Rank : 0,12 | Google Académico: 0,0172

Empresas Colaboradoras:



Revista según normas "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" www.icmje.org



La Revista se adhiere a los principios y procedimientos dictados por el "Committee on Publication Ethics (COPE)" www.publicationethics.org



La Revista suscribe los principios de transparencia y práctica óptima en publicaciones de la DOAJ www.doaj.org



Este sitio usa cookies para mejorar tu experiencia de navegación. Creemos que lo sabes pero te lo avisamos por si decides desactivarlas. [Aceptar](#) [Política de cookies](#)

BUSCADORESCRIBA  **IDIOMA** Español English**EN LA****REVISTA**Inicio ·
Número
actualNúmeros
anterioresAvance de
próximos
números


Suplementos

Lo más leído

SOBRE LA**REVISTA**

Envío de

La variante missense rs2908004 de WNT16 actúa como eQTL de FAM3C en osteoblastos primarios humanos

( PDF) Rev Osteoporos Metab Miner. 2021;
13 (4): 117-121

[Martínez-Gil N](#), [Patiño J](#), [Ugartondo N](#),
[Grinberg D](#), [Balcells S](#)

Departamento de Genética, Microbiología y
Estadística. Facultad de Biología. Universitat de
Barcelona, CIBERER, IBUB, IRSJD. Barcelona
(España)

DOI: 10.4321/S1889-836X2021000300003

Trabajo premiado con una beca de
Investigación FEIOMM 2019.

Resumen

[Editorial](#)[Equipo de administración](#)[Normas de publicación](#)[Listado de revisores](#)[Información de la revista](#)[Contacto](#)

genes vecinos: ING3, FAM3C y CPED1. Además del claro papel de WNT16 sobre la determinación de la densidad mineral ósea (DMO), también se han encontrado pruebas sobre la importancia de estos tres genes vecinos en el metabolismo óseo. Queda por tanto esclarecer si las variantes en WNT16 asociadas a la DMO realizan su efecto propiamente sobre WNT16 o si lo hacen modificando la expresión de estos genes vecinos.

Material y métodos: Hemos determinado los niveles de expresión de CPED1 y FAM3C en osteoblastos primarios y hemos comprobado si variantes de WNT16 se comportan como loci de rasgos cuantitativos de expresión (expresion quantitative trait loci; eQTL) de estos genes.

Resultados: La variante de cambio de aminoácido rs2908004 en WNT16 actúa como eQTL de FAM3C en osteoblastos primarios bajo la hipótesis de modelo dominante.

Discusión: Es posible que el efecto de esta variante sobre la DMO sea debido a la modificación de los niveles de expresión de FAM3C además o en vez de un efecto directo de la proteína WNT16 mutante resultante del cambio de aminoácido.

Palabras clave: WNT16, densidad mineral ósea, osteoporosis, transcripción.

Introducción

WNT16 es un ligando de la vía de Wnt extensamente estudiado por su importancia



condicionales en osteoblastos (cKO), que muestran fracturas espontáneas debido a una baja densidad mineral ósea (DMO) cortical, una baja resistencia ósea y una alta porosidad cortical, manteniendo el volumen de hueso trabecular inalterado [1-4]. Por el contrario, la sobreexpresión de WNT16 en osteoblastos y osteocitos produce un aumento de la DMO y de la resistencia ósea tanto en hueso trabecular como cortical [5-7]. A pesar de esto, no se conoce el mecanismo preciso por el que WNT16 actúa y diferentes estudios señalan que el efecto sobre las vías Wnt canónicas y no-canónicas podría ser específico de tejido [1,8-11]. En el hueso, WNT16 es expresado principalmente por los osteoblastos y realiza su función tanto estimulando la formación ósea, como inhibiendo su resorción de manera indirecta a través de OPG o de manera directa afectando a la diferenciación de los osteoclastos [1,12].

Multitud de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han mostrado asociación entre el locus que contiene WNT16 y varios fenotipos esqueléticos, incluyendo la DMO y el riesgo de fracturas [2,3,13-26].

WNT16 se encuentra en un locus muy complejo, donde varios genes de la región han mostrado un papel importante sobre el metabolismo óseo. Pertenecen a este locus los genes ING3 y CPED1 a 5' y FAM3C a 3' de WNT16 (figura 1).

ING3 (Inhibitor Of Growth Family Member 3) es responsable de la regulación de la cromatina, ya que forma parte del complejo NuA4 histona acetiltransferasa (HAT) que reconoce la forma trimetilada de la lisina 4 de



reparación de ADN y la modulación de la movilidad celular [27]. ING3 se expresa en multitud de tejidos, especialmente en aquellos con mayor proporción de crecimiento celular, siendo el hueso uno de los que mayor expresión de ING3 presenta [27]. El modelo celular in vitro de células mesenquimales KO de ING3, muestra afectación de la osteoblastogénesis y una estimulación de la diferenciación adipogénica [28].

Para CPED1 (Cadherin Like And PC-Esterase Domain Containing 1), no se conoce función concreta en humanos o ratones. En estos últimos, se encuentra uniformemente expresado en una variedad de tejidos sólidos, incluido el óseo, aunque no se detecta en la línea celular RAW264.7 ni en leucocitos circulantes [29]. Además, Cped1 presenta diferentes isoformas debidas a splicing alternativos y tres regiones promotoras activas durante la diferenciación osteogénica, lo que indica una compleja regulación durante la diferenciación [29].

FAM3C (Family of sequence similarity 3c) es un factor de crecimiento tipo citocina expresado en multitud de tejidos [30], que juega un papel muy importante en la transición epitelio-mesénquima (Epithelial-to-mesenchymal transition; EMT) y la subsecuente metástasis durante la progresión del cáncer [31]. Su relación con el metabolismo óseo se ha confirmado con el modelo de ratón KO que presenta alteraciones en la estructura cortical y trabecular, con un aumento en la DMO cortical, lo que genera una disminución de la resistencia ósea [30]. En estudios in vitro, se comprobó que las células mesenquimales



'ING3-CPED1-WNT16-FAM3C' con el metabolismo óseo y su repetida asociación a la DMO plantea la cuestión de si hay un único gen causal y, en ese caso, cuál es o, si por lo contrario, todos los genes están contribuyendo al fenotipo. Para ello, en el presente trabajo hemos determinado si aquellas variantes de WNT16 asociadas a la DMO en un trabajo previo de nuestro grupo [32] se encuentran modificando la expresión de los genes vecinos CPED1 y FAM3C.

Material y métodos

Cultivo celular

Para los ensayos de loci que determinan diferencias cuantitativas de expresión génica (expression quantitative trait loci; eQTL) se usaron osteoblastos primarios humanos (hOB). Los hOB se obtuvieron a partir de fragmentos de hueso trabecular descartados de operaciones de reemplazo de rodilla realizadas a mujeres con osteoartritis y que no presentaban ningún otro trastorno que pudiera afectar la calidad ósea. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut MAR (números de registro: 2010/3882/I and 2013/5266/I) y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, obteniéndose consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El protocolo de cultivo de los osteoblastos primarios se encuentra descrito en Roca-Ayats y cols. [33]. Brevemente, las muestras de hueso se cortaron en trozos pequeños y se lavaron con solución salina



10% de FBS, 1% p/s, 0,4% de fungizona (Gibco, Life Technologies) y 100 µg/ml de ácido ascórbico (Sigma-Aldrich). Cuando las células alcanzaron la confluencia, se dividieron en tres matraces de 75 cm², uno para extracción de ADN, otro para extracción de ARN y el tercero para su congelación y almacenamiento. Se utilizaron células a pase 2 o inferior para todas las extracciones.

Ensayo eQTL

Se extrajo el ADN de los hOB cultivados utilizando el kit Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración del ADN purificado y su calidad se analizó en un espectrofotómetro (Nanodrop). Los genotipos de las variantes rs2908004, rs2707466, rs55710688 y rs142005327 se evaluaron mediante secuenciación Sanger utilizando BigDye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems) en las instalaciones de Genómica de los CCiT de la Universitat de Barcelona. Los primers (Invitrogen, Thermo Fisher) se diseñaron utilizando el Primer3 Input 0.4.0 (tabla 1). El ARN total de los hOB cultivados se extrajo utilizando el kit High Pure RNA Isolation kit (Roche), de acuerdo con las instrucciones del fabricante y la cuantificación y la calidad del ARN se comprobaron utilizando un espectrofotómetro Nanodrop. El ARN se retrotranscribió a cADN utilizando el kit High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Thermo Fisher), de acuerdo con las especificaciones del fabricante. La RT-qPCR se realizó utilizando sondas UPL (Roche) en un LightCycler 480



change) utilizando el método de la segunda derivada. El número y la secuencia de la sonda utilizada, así como los primers utilizados para la amplificación de los genes CPED1, FAM3C y HMBS se muestran en la tabla 1.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los eQTL, se utilizó la función *WGassociation* [34] en RStudio. Esta función lleva a cabo un análisis de asociación entre un SNP dado y una variable dependiente (en este caso los niveles de expresión de CPED1 y FAM3C) en cinco modelos de herencia genética diferentes: codominante [homocigoto para alelo mayoritario frente a heterocigoto frente a homocigoto para alelo minoritario], dominante [homocigoto para alelo mayoritario frente a (heterocigoto + homocigoto para alelo minoritario)], recesivo [homocigoto para alelo minoritario frente a (heterocigoto + homocigoto para alelo mayoritario)], sobredominante [heterocigoto frente a (homocigoto para alelo mayoritario + homocigoto para alelo minoritario)] y log-aditivo [cada alelo modifica el riesgo en una cantidad aditiva].

Resultados

Análisis de cis-eQTL

Las variantes rs2908004, rs2707466, rs55710688 y rs142005327 de WNT16 han sido descritas como cis-eQTLs, según la base de datos GTEx en diferentes tejidos humanos (tabla 2). Desafortunadamente, esta base de datos no dispone de información de ningún



estas variantes actúan como cis-eQTL de los genes vecinos de WNT16: CPED1 y FAM3C. Únicamente la variante rs2908004 ha mostrado una asociación significativa con los niveles de expresión de FAM3C bajo la hipótesis dominante ($p=0.03$, tabla 3, figura 2). Además, las variantes rs2908004 y rs2707466 muestran una tendencia a la significación con los niveles de expresión de FAM3C bajo la hipótesis de codominancia ($p=0.05491$) y bajo la hipótesis dominante ($p=0.06954$), respectivamente (tabla 3, figura 2). La presencia del alelo G (rs2908004) y el alelo C (rs2707466) están asociados con un aumento en la expresión de FAM3C (tabla 3, figura 2). Por el contrario, no hemos encontrado asociación significativa ni tendencia entre las variantes analizadas de WNT16 y los niveles de expresión de CPED1 (tabla 3, figura 2).

Discusión

Multitud de trabajos en los últimos 20 años destacan la importancia de WNT16 en la homeostasis ósea. WNT16 se encuentra en la posición 7q31.31 junto con otros 3 genes también relacionados con el metabolismo óseo. En un estudio previo de nuestro grupo encontramos que las variantes rs142005327, rs55710588, rs2908004 y rs2707466 se hallaban asociadas a la DMO en una cohorte de mujeres postmenopáusicas del área de Barcelona (BARCOS) [32]. Para determinar si estas variantes están relacionadas con un efecto sobre WNT16 o con un efecto sobre la expresión de genes vecinos hemos



rs2908004 está actuando como eQTL del gen FAM3C bajo la hipótesis de modelo dominante en osteoblastos primarios humanos.

La variante de cambio de aminoácido rs2908004 (p.Gly72Arg/p.Gly82Arg) se ha encontrado asociada a diferentes parámetros óseos por nosotros y por otros autores [2,32,35-38]. Este cambio de aminoácido de glicina a arginina se considera tolerado y benigno por los predictores de patogenicidad SIFT y PolyPhen-2, por lo que su efecto sobre la DMO podría deberse a su papel como eQTL y no a un cambio sobre la proteína WNT16 resultante.

Cabe destacar que para obtener una significación estadística más robusta es necesario disponer de un banco con un mayor número de osteoblastos primarios.

Desafortunadamente la obtención de estas muestras es difícil y solamente hemos logrado conseguir incorporar 45 muestras a nuestro banco.

Además, sería interesante determinar los niveles de expresión de otros genes vecinos que puedan estar influyendo sobre la DMO como ING3 o directamente sobre los niveles de expresión de WNT16, que no han podido ser cuantificados por falta de muestra de ARN de osteoblastos primarios.

Conclusión

Mediante este trabajo hemos determinado que la variante rs2908004 de WNT16 regula los niveles de expresión del gen vecino FAM3C bajo la hipótesis de modelo dominante. Si esta



ser debida, al menos en parte, a la variación de expresión de FAM3C.

Figura 1. Genes en el locus: *ING3*, 1 (ENST00000315870.5), *ING3*, 2 (ENST00000339121.5), *CPED1*, 1 (ENST00000310396.5), *CPED1*, 7 (ENST00000450913.2), *WNT16*, 1 (ENST00000222462.2), *WNT16*, 2 (ENST00000361301.2), y *FAM3C* (ENST00000359943.3), de GRCh37/hg19

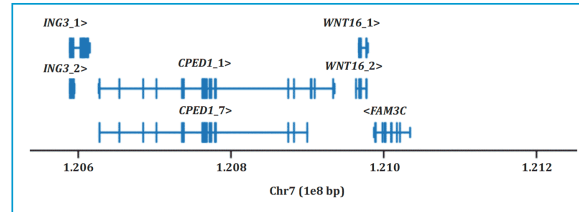
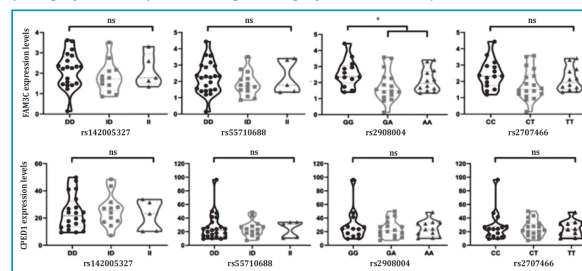


Tabla 1. *Primers* utilizados en la secuenciación de cuatro SNPs de *WNT16* y para la RT-qPCR de *FAM3C*, *CPED1* y *HMBS*

Nombre del primer	F (5'→3')	R (5'→3')	Sonda
WNT16-rs55710688	GGTAGCTCAGTAAGAGATTC	CAGATTACGTCTTTGGGT	
WNT16-rs2908004-rs142005327	ACTTTCACTGAGGCTGGGG	CTGGAACTGGGGAGTCAGG	
WNT16-rs2707466	TGGGACAAAACCAAGGAGG	TGACCACATGGGTGTGTAAC	
FAM3C-qPCR	GGCAATGGAAAACAGGAG	TGTATGGCTTCAGAACTCAA	52
CPED1-qPCR	CCCAAGCTGCCCTTGT	GAAGAATAGGCTGTACCCACA	6
HMBS-qPCR	TGCCCTGGAGAATGAAG	CAGCATCATGAGGGTTTCC	79

F: primer forward; R: primer reverse.

Figura 2. Gráficos de violín (*violin plots*) de los niveles de expresión de *FAM3C* (arriba) y *CPED1* (abajo) según los tres genotipos (homocigoto para el alelo mayoritario, heterocigoto, homocigoto para el alelo minoritario) de las 4 variantes estudiadas



I: inserción; D: delección.

Tabla 2. Genes cuya expresión es modificada por las variantes rs2908004, rs2707466, rs55710688, rs142005327 en diversos tejidos humanos (datos extraídos del *Genotype-Tissue Expression (GTEx) Portal*)

SNP	Gen	Tejido
rs2908004	<i>CPED1</i>	Arteria - Tibial
	<i>CYCSP19</i>	Testículo
	<i>FAM3C</i>	Piel - NE y E; Cerebro - Corteza Frontal (BA9); Esófago - Muscularis
rs142005327	<i>CPED1</i>	Arteria - Tibial
	<i>FAM3C</i>	Piel - NE y E; Músculo - esquelético; Corazón - Ventriculo izquierdo; Pecho - tejido mamario; Corazón - Apéndice Auricular; Nervio - Tibial
	<i>WNT16</i>	Adiposo - Subcutáneo
	<i>CPED1</i>	Arteria - Tibial
rs2707466	<i>CYCSP19</i>	Testículo
	<i>FAM3C</i>	Piel - NE y E; Cerebro - Corteza Frontal (BA9)
	<i>CPED1</i>	Arteria - Tibial
rs55710688	<i>FAM3C</i>	Piel - NE y E; Músculo - esquelético; Corazón - Ventriculo izquierdo; Pecho - tejido mamario
	<i>WNT16</i>	Adiposo - Subcutáneo
	<i>WNT16</i>	Adiposo - Subcutáneo

NE: no expuesta al sol (suprapública); E: expuesta al sol (parte inferior de la pierna).

Tabla 3. Resultados de asociación de los 4 SNPs de *WNT16* y la expresión de *CPED1* y *FAM3C*

SNP	A may	A min	HWE	<i>CPED1</i>		<i>FAM3C</i>	
				Codominante	Dominante	Codominante	Dominante
rs55710688	D	I	0,2597	0,90837	0,65906	0,44952	0,34621
rs2908004	G	A	0,2095	0,68815	0,38455	0,05491	0,03061
rs142005327	D	I	0,2325	0,84422	0,91336	0,49356	0,35142
rs2707466	C	T	0,2305	0,80454	0,50710	0,11531	0,06954

En negrita las asociaciones significativas (p<0,05) y en cursiva las que muestran tendencia.
A may: alelo mayoritario; A min: alelo minoritario; HWE: equilibrio de Hardy-Weinberg.



Este sitio usa cookies para mejorar tu experiencia de navegación. Creemos que lo sabes pero te lo avisamos por si decides desactivarlas. [Aceptar](#) [Política de cookies](#)

Bibliografía:

1. Movérare-Skrtic S, Henning P, Liu X, Nagano K, Saito H, Börjesson AE, et al. Osteoblast-derived WNT16 represses osteoclastogenesis and prevents cortical bone fragility fractures. *Nat Med*. 2014; 20(11): 1279-88.
2. Zheng H-F, Tobias JH, Duncan E, Evans DM, Eriksson J, Paternoster L, et al. WNT16 influences bone mineral density, cortical bone thickness, bone strength, and osteoporotic fracture risk. *PLoS Genet*. 2012; 8(7): e1002745.
3. Medina-Gomez C, Kemp JP, Estrada K, Eriksson J, Liu J, Reppe S, et al. Meta-analysis of genome-wide scans for total body BMD in children and adults reveals allelic heterogeneity and age-specific effects at the WNT16 locus. *PLoS Genet*. 2012; 8(7): e1002718.
4. Wergedal JE, Kesavan C, Brommage R, Das S, Mohan S. Role of WNT16 in the regulation of periosteal bone formation in female mice. *Endocrinology*. 2015; 156(3): 1023-32.
5. Alam I, Alkhouli M, Gerard-O'Riley RL, Wright WB, Acton D, Gray AK, et al. Osteoblast-Specific Overexpression of Human WNT16 Increases Both Cortical and Trabecular Bone Mass and Structure in Mice. *Endocrinology*. 2016; 157(2): 722-36.
6. Alam I, Reilly AM, Alkhouli M, Gerard-O'Riley RL, Kasipathi C, Oakes DK, et al. Bone Mass and Strength are Significantly Improved in Mice Overexpressing Human WNT16 in *Osteocytes*. *Calcif Tissue Int*. 2017; 100(4):



- The bone-sparing effects of estrogen and WNT16 are independent of each other. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(48): 14972-7.
8. Jiang Z, Von den Hoff JW, Torensma R, Meng L, Bian Z. Wnt16 is involved in intramembranous ossification and suppresses osteoblast differentiation through the Wnt/ β -catenin pathway. *J Cell Physiol*. 2014; 229(3): 384-92.
9. Hendrickx G, Boudin E, Verbeek M, Fransen E, Mortier G, Van Hul W. WNT16 Requires G α Subunits as Intracellular Partners for Both Its Canonical and Non-Canonical WNT Signalling Activity in Osteoblasts. *Calcified Tissue International*. 2020; 106(3): 294-302.
10. Shen J, Chen X, Jia H, Meyers CA, Shrestha S, Asatrian G, et al. Effects of WNT3A and WNT16 on the Osteogenic and Adipogenic Differentiation of Perivascular Stem/Stromal Cells. Vol. 24, *Tissue Engineering Part A*. 2018. p. 68-80.
11. Sebastian A, Hum NR, Morfin C, Muruges DK, Loots GG. Global gene expression analysis identifies Mef2c as a potential player in Wnt16-mediated transcriptional regulation. Vol. 675, *Gene*. 2018. p. 312-21.
12. Kobayashi Y, Thirukonda GJ, Nakamura Y, Koide M, Yamashita T, Uehara S, et al. Wnt16 regulates osteoclast differentiation in conjunction with Wnt5a. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 463(4): 1278-83.
13. Moayyeri A, Hsu Y-H, Karasik D, Estrada K, Xiao S-M, Nielson C, et al. Genetic determinants of heel bone properties: genome-wide association meta-analysis and replication in the GEFOS/GENOMOS consortium. *Hum Mol Genet*. 2014; 23(11):



- Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis. *Nat Genet.* 2017; 49(10): 1468-75.
15. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan J 'an, Chesi A, Ahluwalia TS, et al. Life-Course Genome-wide Association Study Meta-analysis of Total Body BMD and Assessment of Age-Specific Effects. *Am J Hum Genet.* 2018; 102(1): 88-102.
16. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, Hsu Y-H, Duncan EL, Ntzani EE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet.* 2012; 44(5): 491-501.
17. Trajanoska K, Schoufour JD, de Jonge EAL, Kieboom BCT, Mulder M, Stricker BH, et al. Fracture incidence and secular trends between 1989 and 2013 in a population based cohort: The Rotterdam Study. *Bone.* 2018; 114: 116-24.
18. Morris JA, Kemp JP, Youtten SE, Laurent L, Logan JG, Chai RC, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet.* 2019; 51(2): 258-66.
19. Kichaev G, Bhatia G, Loh P-R, Gazal S, Burch K, Freund MK, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am J Hum Genet.* 2019; 104(1): 65-75.
20. Chesi A, Mitchell JA, Kalkwarf HJ, Bradfield JP, Lappe JM, McCormack SE, et al. A trans-ethnic genome-wide association study identifies gender-specific loci influencing pediatric aBMD and BMC at the distal radius. *Hum Mol Genet.* 2015; 24(17): 5053-9.



- WNT16 and ESR1 SNPs associated with bone mineral density in premenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(3): 547-58.
22. Pei Y-F, Hu W-Z, Yan M-W, Li C-W, Liu L, Yang X-L, et al. Joint study of two genome-wide association meta-analyses identified 20p12.1 and 20q13.33 for bone mineral density. *Bone.* 2018; 110: 378-85.
23. Zhang L, Choi HJ, Estrada K, Leo PJ, Li J, Pei Y-F, et al. Multistage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(7): 1923-33.
24. Wang H, Zhang F, Zeng J, Wu Y, Kemper KE, Xue A, et al. Genotype-by-environment interactions inferred from genetic effects on phenotypic variability in the UK Biobank. *Sci Adv.* 2019; 5(8): eaaw3538.
25. Zheng H-F, Forgetta V, Hsu Y-H, Estrada K, Rosello-Diez A, Leo PJ, et al. Whole-genome sequencing identifies EN1 as a determinant of bone density and fracture. *Nature.* 2015; 526(7571): 112-7.
26. Mullin BH, Zhao JH, Brown SJ, Perry JRB, Luan J 'an, Zheng H-F, et al. Genome-wide association study meta-analysis for quantitative ultrasound parameters of bone identifies five novel loci for broadband ultrasound attenuation. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(14): 2791-802.
27. Nabbi A, Almami A, Thakur S, Suzuki K, Boland D, Bismar TA, et al. ING3 protein expression profiling in normal human tissues suggest its role in cellular growth and self-renewal. Vol. 94, *European Journal of Cell Biology.* 2015. p. 214-22.
28. Chesi A, Waglev Y, Johnson ME, Manduchi



Commun. 2019 19; 10(1): 1260.

29. Maynard RD, Godfrey DA, Medina-Gomez C, Ackert-Bicknell CL. Characterization of expression and alternative splicing of the gene cadherin-like and PC esterase domain containing 1 (Cped1). Gene. 2018 20; 674: 127-33.

30. Määttä JA, Bendre A, Laanti M, Büki KG, Rantakari P, Tervola P, et al. Fam3c modulates osteogenic cell differentiation and affects bone volume and cortical bone mineral density. Bonekey Rep. 2016; 5: 787.

31. Bendre A, Büki KG, Määttä JA. Fam3c modulates osteogenic differentiation by down-regulating Runx2. Differentiation. 2017; 93: 50-7.

32. Martínez-Gil N, Roca-Ayats N, Monistrol-Mula A, García-Giralt N, Díez-Pérez A, Nogués X, et al. Common and rare variants of WNT16, DKK1 and SOST and their relationship with bone mineral density. Sci Rep. 2018 19; 8(1): 10951.

33. Roca-Ayats N, Martínez-Gil N, Cozar M, Gerousi M, Garcia-Giralt N, Ovejero D, et al. Functional characterization of the C7ORF76 genomic region, a prominent GWAS signal for osteoporosis in 7q21.3. Bone. 2019; 123: 39-47.

34. Gonzalez JR, Armengol L, Sole X, Guino E, Mercader JM, Estivill X, et al. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. Vol. 23, Bioinformatics. 2007. p. 654-5.

35. Mitek T, Nagraba Ł, Deszczyński J, Stolarczyk M, Kuchar E, Stolarczyk A. Genetic Predisposition for Osteoporosis and Fractures in Postmenopausal Women. Adv Exp Med Biol. 2019; 1211: 17-24.



gene are associated with bone mass, hip geometry and fractures. *Osteoporos Int.* 2013; 24(9): 2449-54.

37. Correa-Rodríguez M, Schmidt Rio-Valle J, Rueda-Medina B. Polymorphisms of the WNT16 gene are associated with the heel ultrasound parameter in young adults. *Osteoporos Int.* 2016; 27(3): 1057-61.

38. Hendrickx G, Boudin E, Fijałkowski I, Nielsen TL, Andersen M, Brixen K, et al. Variation in the Kozak sequence of WNT16 results in an increased translation and is associated with osteoporosis related parameters. *Bone.* 2014; 59:57-65.

< ANTERIOR

MPARTIR:



SIGUIENTE >



La dieta como factor de riesgo de hipovitaminosis D en la población pediátrica española

Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias



**Sociedad Española de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral**



Este sitio usa cookies para mejorar tu experiencia de navegación. Creemos que lo sabes pero te lo avisamos por si decides desactivarlas. [Aceptar](#) [Política de cookies](#)

Edición y Desarrollo Web:

Ibáñez&Plaza Asociados



LOS 10 MÁS LEÍDOS

Diagnóstico diferencial y manejo del dolor asociado a hemangiomas vertebrales múltiples. A propósito de un caso

63.8k vistas

Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D

56k vistas

Acción de la cerveza sobre el hueso

52k vistas

Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG

47.5k vistas

La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica

37.6k vistas

Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH

34.3k vistas

La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis

23.1k vistas

Osteoporosis. Definición. Epidemiología

22.7k vistas

Vitamina D y enfermedades endocrinas

21.1k vistas

Biomecánica y hueso (y II): Ensayos en los distintos niveles jerárquicos del hueso y técnicas alternativas para la determinación de la resistencia ósea

20.4k vistas



Este sitio usa cookies para mejorar tu experiencia de navegación. Creemos que lo sabes pero te lo avisamos por si decides desactivarlas. [Aceptar](#) [Política de cookies](#)