

Périostine

En 1993 un article découvre le résultat du clonage d'une nouvelle protéine [d'adhésion osseuse putative présentant une homologie avec la protéine d'insecte fasciline I](#). On parle alors de l'entité « [Osteoblast-specific factor 2](#) » : Une bibliothèque d'ADNc préparée à partir de la lignée cellulaire ostéoblastique de souris MC3T3-E1 a été examinée pour détecter la présence de gènes spécifiquement exprimés en utilisant une approche combinée d'hybridation par soustraction et de criblage différentiel. Un ADNc a été identifié et séquencé, qui code pour une protéine appelée facteur 2 spécifique de l'ostéoblaste (OSF-2), comprenant 811 acides aminés. OSF-2 possède une séquence signal typique, suivie d'un domaine riche en cystéine, d'un domaine répété quatre fois et d'un domaine C-terminal. La protéine ne possède pas de région transmembranaire typique. Le domaine quadruple répété d'OSF-2 présente une homologie avec la protéine d'insecte fasciline I. Les analyses d'ARN ont révélé qu'OSF-2 est exprimée dans les os et, dans une moindre mesure, dans les poumons, mais pas dans d'autres tissus. L'ADNc de l'OSF-2 de la souris a ensuite été utilisé comme sonde pour cloner l'homologue humain. L'OSF-2 de la souris et de l'homme présentent une séquence d'acides aminés très conservée, à l'exception de la séquence signal et de deux régions du domaine C-terminal dans lesquelles on observe des insertions ou des suppressions « in-frame », ce qui implique des événements d'épissage alternatif. Sur la base de l'homologie de la séquence d'acides aminés avec la fasciline I, il est alors suggéré que l'OSF-2 fonctionne comme une molécule d'adhésion homophile dans la formation osseuse. Cette séquence est présentée ci-contre

Séquence primaire de l'entité

« OSTEOLAST-SPECIFIC FACTOR 2 » = **Périostine**

1

MIPFLPMFSLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNCALQQILGTTKKKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLVECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVVYGLGIVGATTTQRY
DASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNNVELLNALHSHMINKRML
TKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVCARIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQI
GTSIQDFIEAEDDLSSFRAAITSILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERIMGD
KVASEALMKYHILNTLQCSSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIV
TNNGVIHLIDQVLIPDSAKQVIELAGKQQTTFDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNN
AFSDDTLSDMDQRLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENS
CMEKGSKQGRNGAIHIFREIIPAEKSLHEKLGKQDKRFSTFLSLEAADLKELLTQPGDW
TLFVPTNDAFKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNLTQTSKI
FLKEVNDTLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLKIKYIK
FVRGSTFKEIPVTYTTKIITKVVEPKIKVIEGSLQPIIKTEGPTLTVKIEGEPEFRLIKE
TITEVIHGEPIIKKYTKIIDGVPVEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKLLQEE
VTKVTKFIEGGDGHLEDEEIKRLLQGDTPVRKLQANKKVQGSRRRLREGRSQ

836

Selon Takeshita et al., Biochem J . 1993 Aug 15;294 (Pt 1)(Pt 1):271-8

Puis rapidement, dès 1999 ce sera l'identification [et caractérisation d'une nouvelle protéine, la périostine, dont l'expression est limitée au périoste et au ligament parodontal et augmentée par le facteur de croissance transformant bêta](#). Il fut déjà identifié l'ADNc d'une nouvelle protéine appelée

facteur 2 spécifique des ostéoblastes (OSF-2) à partir d'une banque d'ADNc MC3T3-E1 en utilisant des techniques d'hybridation par soustraction et de criblage différentiel. Il est décrit ici la localisation, la régulation et la fonction potentielle de cette protéine. L'immunohistochimie utilisant un antisérum spécifique a révélé que chez les souris adultes, la protéine est préférentiellement exprimée dans le périoste et le ligament parodontal, indiquant sa spécificité tissulaire et un rôle potentiel dans la formation de l'os et de la dent et le maintien de la structure. Sur la base de cette observation et du fait que d'autres protéines ont été appelées OSF-2, **la protéine a été rebaptisée « périostine »**. L'analyse par Western blot a montré que la périostine est une protéine de 90 kDa liée par un disulfure et sécrétée par les ostéoblastes et les lignées cellulaires de type ostéoblaste. La séquence des nucléotides a révélé quatre transcrits de périostine qui diffèrent par la longueur du domaine C-terminal, peut-être en raison d'événements d'épissage alternatifs. L'analyse de la transcription inverse et de la réaction en chaîne de la polymérase a révélé que ces isoformes ne sont pas exprimées de manière uniforme, mais qu'elles sont exprimées de manière différentielle dans diverses lignées cellulaires **La protéine périostine purifiée et la protéine recombinante périostine-Fc favorisent toutes deux l'attachement et l'étalement des cellules MC3T3-E1, et cet effet est altéré par l'antisérum anti-périostine, ce qui suggère que la périostine est impliquée dans l'adhésion cellulaire.** La protéine est fortement homologue à la bêtaig-h3, une molécule induite par le facteur de croissance transformant bêta (TGF-bêta) qui favorise l'adhésion et l'étalement des fibroblastes. Le TGF-beta ayant des effets spectaculaires sur l'expansion périostale et le recrutement des précurseurs des ostéoblastes, ce facteur a été testé pour ses effets sur l'expression de la périostine. Par analyse Western blot, le TGF-beta a augmenté l'expression de la périostine dans les cellules ostéoblastes primaires. L'ensemble de ces données suggère que la périostine pourrait jouer un rôle dans le recrutement et l'attachement des précurseurs d'ostéoblastes dans le périoste. Un tableau récapitulatif résume les données sur **la périostine**

Tableau récapitulatif des différentes séquences de la Périostine			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
POSTN	93 kDa	13q13.3	Muscles et non Musculaire

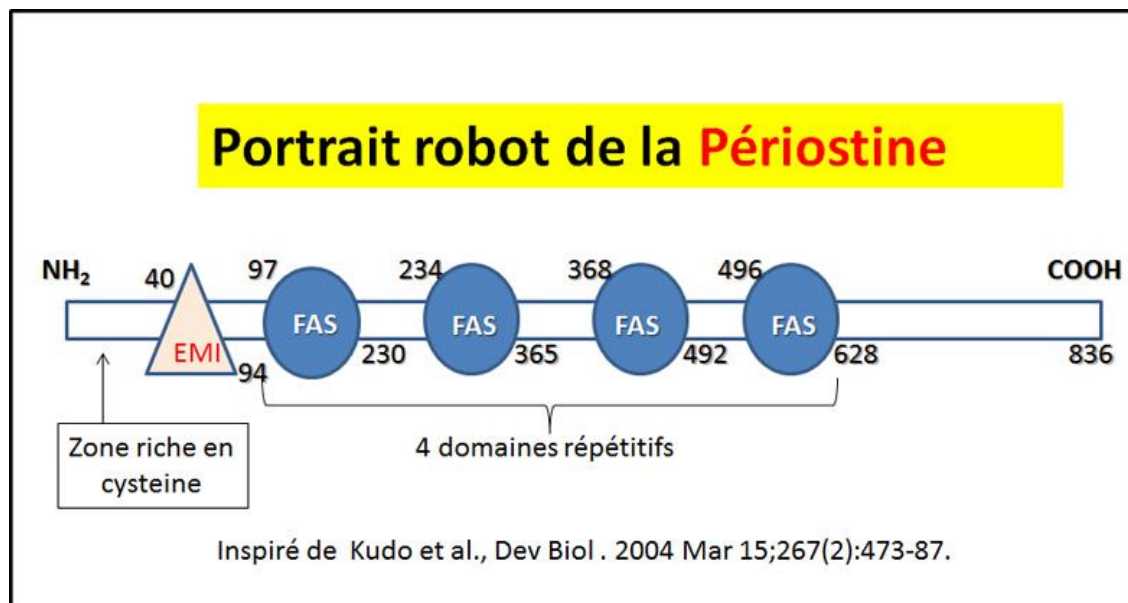
En 2000, une nouvelle étude présente la Régulation de la cyclooxygénase-2 et de la périostine [par Wnt-3 dans les cellules épithéliales mammaires de souris. Les membres de la famille Wnt jouent un rôle essentiel dans les processus de développement et il a été démontré qu'ils favorisent la carcinogenèse lorsqu'ils sont exprimés de manière ectopique dans la glande mammaire de la souris.](#) Le modèle d'expression génique médié par Wnt est essentiel pour ces diverses réponses. La voie Wnt a été conservée chez différentes espèces. Des études génétiques ont montré que les effets de Wnt sont médiés, au moins en partie, par la bêta-caténine, qui régule la transcription des « gènes en aval ». La stimulation de Wnt inactive la glycogène-synthase kinase-3beta (GSK-3) et stabilise ensuite la bêta-caténine qui, après s'être hétérodimérisée avec les cofacteurs du facteur d'enhancement

lymphocytaire-1/facteur cellulaire, stimule la transcription. **Pour déterminer si la transcription stimulée par Wnt est uniquement médiée par la bêta-caténine, il fut comparé les profils d'expression génique en réponse à Wnt-3, à la surexpression de la bêta-caténine et à l'inhibition de GSK-3.** L'infection des cellules par Wnt-3 et l'inhibition de GSK-3 régulent un ensemble de gènes comprenant la cyclooxygénase-2 et la périostine. Il est intéressant de noter que la surexpression de la bêta-caténine ou la réduction des niveaux de bêta-caténine par transfection d'oligonucléotides antisens n'a eu aucun effet sur l'expression de la cyclooxygénase-2 ou de la périostine, définissant ainsi une voie Wnt qui ne peut pas être imitée par la surexpression de la bêta-caténine.

En 2001, dans cet article il est question de [la périostine \(un facteur spécifique des ostéoblastes\) est exprimée dans le cœur embryonnaire de la souris pendant la formation de la valve.](#) La périostine a été isolée à l'origine comme un facteur spécifique des ostéoblastes qui fonctionne comme une molécule d'adhésion cellulaire pour les préostéoblastes et dont on pense qu'elle est impliquée dans le recrutement, l'attachement et l'étalement des ostéoblastes. En outre, il a déjà été démontré que l'expression de la périostine est significativement augmentée par le facteur de croissance transformant bêta-1 (TGFbêta1) et la protéine morphogénétique osseuse (BMP)-2. De même, les coussins endocardiques qui se forment dans le tube cardiaque embryonnaire (jour embryonnaire (E)10-13) sont formés par le recrutement, l'attachement et l'étalement des cellules endocardiques dans la matrice extracellulaire sus-jacente, en réponse à des facteurs de croissance sécrétés des familles TGFbeta et BMP. **Afin de déterminer si la périostine est également impliquée dans la morphogenèse cardiaque, l'hybridation in situ et la transcription inverse de la réaction en chaîne de la polymérase ont été utilisées pour détecter l'expression de l'ARNm de la périostine dans le cœur en développement de la souris.** Il est ainsi montré pour la première fois que l'ARNm de la périostine est exprimé dans le cœur embryonnaire et fœtal de la souris en développement et qu'il est localisé dans les coussins endocardiques qui finissent par diviser le tube cardiaque primitif en un cœur à quatre cavités.

En 2002, cette étude présente [un nouveau test de chimiluminescence pour les niveaux de périostine sérique chez les femmes souffrant de pré-éclampsie et chez les femmes enceintes normotendues.](#) Les concentrations sériques de périostine étaient élevées chez les patientes souffrant de pré-éclampsie (moyenne +/- SD, 311,8 +/- 56,3 ng/mL) par rapport aux femmes enceintes normotendues (218,8 +/- 37,3 ng/mL). Aucune corrélation n'a été trouvée entre les concentrations sériques de périostine et les concentrations de TGF-beta(1), de molécule d'adhésion aux cellules vasculaires-1 (VCAM-1), de E-sélectine et d'interleukine-6. **L'analyse de la transcriptase inverse et de la réaction en chaîne de la polymérase a mis en évidence l'expression de la périostine humaine dans les poumons, les reins et le placenta, mais pas dans le cœur, le foie, le cerveau ou les muscles squelettiques.** L'acide désoxyribonucléique complémentaire de la périostine cloné à partir du placenta présente une délétion d'épissage dans le domaine C-terminal. Les données d'hybridation in situ ont montré que le gène de la périostine était exprimé dans les cellules du stroma du placenta. Conclusion : Cette étude suggère que la périostine humaine pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la pré-éclampsie. Bien que sa fonction reste obscure, l'expression de la périostine en tant que molécule d'adhésion pourrait suggérer de nouveaux mécanismes dans la prééclampsie.

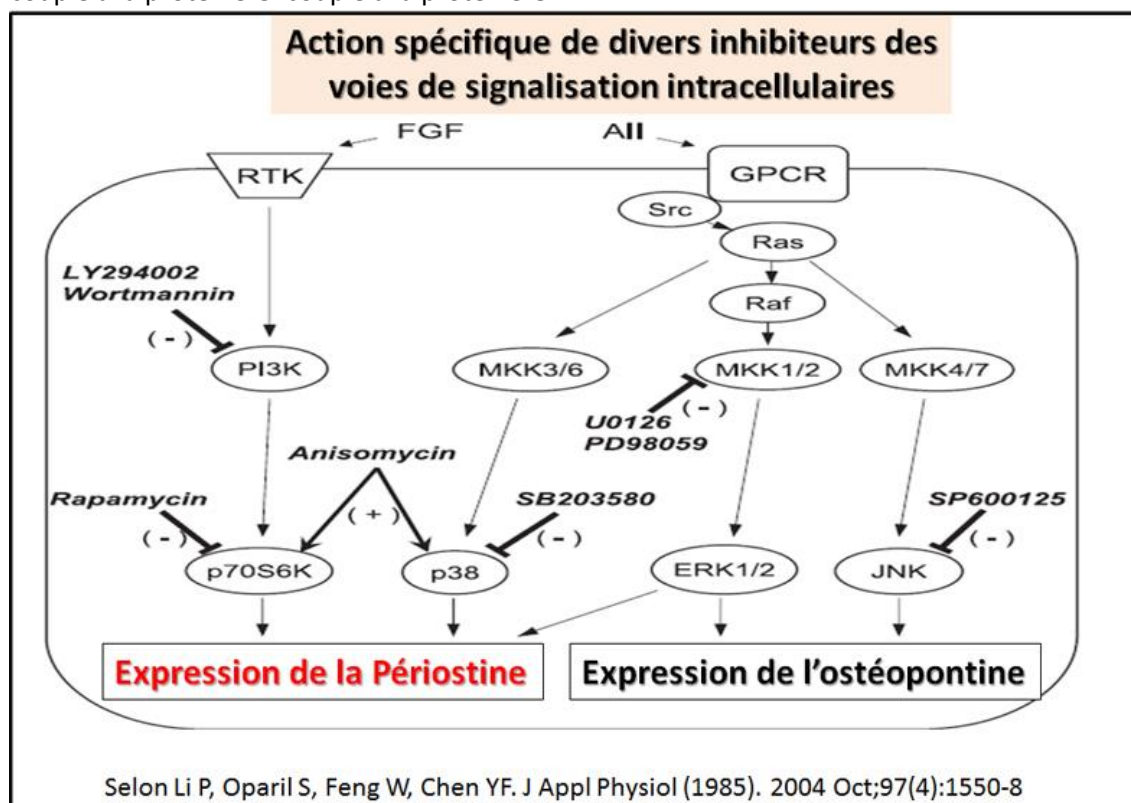
En 2004, cette analyse indique que [la périostine du poisson zèbre est nécessaire à l'adhésion des faisceaux de fibres musculaires au myoseptum et à la différenciation des fibres musculaires](#). Le myoseptum des poissons, composé de collagène dense, est une couche de tissu conjonctif qui se forme dans l'embryon, divisant les somites du tronc, et sa structure et sa fonction sont similaires à celles du tendon des mammifères. Le myoseptum et le tendon servent tous deux à transmettre la contractilité musculaire aux os et aux muscles adjacents, et leur structure est indispensable au mouvement des animaux vertébrés. Il a été cloné le gène de la périostine du poisson zèbre et examiné son expression et sa fonction dans le myoseptum. L'expression dans les embryons a commencé dans la partie rostrale de chaque somite segmenté au début de la segmentation ; et par conséquent, des bandes métamériques ont été observées. À la fin de la segmentation, la région d'expression s'est déplacée vers le myoseptum transversal et la limite myotome-épiderme, et chaque myotome était entouré de périostine. **En utilisant un anticorps polyclonal, Il est constaté que la protéine périostine était localisée dans le myoseptum transverse.** De manière cohérente, l'oligonucléotide antisens morpholino de la périostine a entraîné des défauts dans la formation du myoseptum, un retard dans la différenciation des myofibres et un désordre dans la connexion entre les myofibrilles et le myoseptum. Il fut ainsi démontré ici que la périostine est la première molécule impliquée dans la formation du myoseptum et il est alors proposé que la sécrétion de périostine à la surface du myoseptum soit nécessaire à l'adhésion des faisceaux de fibres musculaires au myoseptum et à la différenciation des fibres musculaires.



Puis la même année il apparaît que [les facteurs de croissance répondant à l'hypoxie régulent l'expression de la périostine et de l'ostéopontine par des voies de signalisation distinctes dans les cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire de rat](#). Cette étude a testé l'hypothèse selon laquelle l'expression de la nouvelle molécule d'adhésion périostine (PN) et de l'ostéopontine (OPN) augmente dans les poumons et dans les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires isolées (PASMIC) en réponse au stress de l'hypoxie et a exploré les voies de signalisation impliquées. Des rats mâles adultes ont été exposés à 10 % d'O₂ pendant 2 semaines et des PASMIC de rat à croissance arrêtée ont été incubées à 1 % d'O₂ pendant 24 heures. Dans les PASMIC, l'hypoxie a augmenté l'expression de la PN mais pas celle de l'OPN. Les facteurs de croissance répondant à l'hypoxie, le

facteur de croissance des fibroblastes 1 (FGF-1) et l'angiotensine II (ANG II), ont provoqué des augmentations dose-dépendantes et temporelles de l'expression de la PN et de l'OPN dans les PSMC. L'expression de la PN induite par le FGF-1 a été bloquée par l'antagoniste du récepteur du FGF-1 PD-166866 et par des inhibiteurs de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) (LY-294002, wortmannine), p70S6K (rapamycine), MEK1/2 (U-0126, PD-98059) et p38MAPK (SB-203580), mais pas de la JNK (SP-600125). **L'expression de la PN induite par l'ANG II a été bloquée par l'antagoniste des récepteurs AT(1), le losartan, et par les inhibiteurs de PI3K et de MEK1/2.** En revanche, l'expression de l'OPN induite par le FGF-1 a été bloquée par les inhibiteurs de JNK ou de MEK1/2 mais pas par ceux de PI3K, p70S6K ou p38MAPK. L'activation de p70S6K et p38MAPK par l'anisomycine a fortement stimulé l'expression de la PN mais pas celle de l'OPN. Cette étude est la première à démontrer que l'expression de la PN induite par le facteur de croissance dans les PSMC est médiée par les voies de signalisation PI3K/p70S6K, Ras/MEK1/2 et Ras/p38MAPK, alors que l'expression de l'OPN est médiée par les voies de signalisation Ras/MEK1/2 et Ras/JNK. Ces différences de signalisation suggèrent que la PN et l'OPN peuvent jouer des rôles différents dans le remodelage vasculaire pulmonaire dans des conditions physiopathologiques.

Présenté ci-contre, on trouve une illustration schématique simplifiée de l'action spécifique de divers inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaires qui médient le FGF-1 ou le FGF-1, l'expression de la PN et de l'OPN induite par le FGF-1 ou l'ANG II dans des cellules en culture. ANG II dans les PSMC en culture. PSMC en culture. RTK, récepteur tyrosine kinase ; GPCR, récepteur couplé à la protéine G. couplé à la protéine G.



Dans cette étude [il est présenté la périostine comme nouveau facteur responsable de la dilatation ventriculaire](#). Les rats transfectés avec le gène de la périostine par la méthode HVJ-liposome ont présenté une dilatation du ventricule gauche (VG) évaluée par échocardiographie, accompagnée d'une augmentation de l'expression de la périostine. Des différences significatives constantes ont été observées dans la pression du ventricule gauche, la pression de fin de diastole du ventricule gauche, la dP/dt(max) et la dP/dt(min) du ventricule gauche 6 et 12 semaines après la transfection chez les

rats transfectés avec le gène de la périostine, accompagnées d'une diminution des myocytes cardiaques et d'une augmentation de la déposition de collagène. Il est important de noter que la périostine a la capacité d'inhiber l'étalement des myocytes et l'adhésion des fibroblastes cardiaques avec ou sans fibronectine. Les marqueurs de dysfonctionnement cardiaque tels que le peptide natriurétique cérébral et l'expression du gène de l'endothéline-1 ont augmenté de manière significative après la transfection dans le ventricule gauche de rats transfectés avec le gène de la périostine. **Ces données démontrent que la surexpression du gène de la périostine entraîne un dysfonctionnement cardiaque.** Il est donc examiné l'inhibition de la périostine chez les rats sensibles au sel de Dahl par une stratégie antisens, car la périostine est fortement exprimée dans l'insuffisance cardiaque. Il est important de noter que l'inhibition de l'expression du gène de la périostine a entraîné une augmentation significative du taux de survie, accompagnée d'une amélioration de la fonction ventriculaire gauche. Conclusions : La présente étude démontre la contribution du gène de la périostine à la dilatation cardiaque dans des modèles animaux. L'inhibition de la périostine pourrait devenir une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

En 2005, selon cette étude il apparaît que [les lésions vasculaires induisent l'expression de la périostine : implications pour la différenciation et la migration des cellules vasculaires.](#)

L'expression de la périostine après une blessure a été localisée dans les cellules musculaires lisses de la néointima et de l'adventice. L'expression de la périostine dans les cellules musculaires lisses in vitro n'a pas été régulée par des cytokines telles que le facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGF-2). En revanche, la stimulation des cellules ostéoblastiques MC3T3-E1, des fibroblastes NIH3T3 ou des cellules mésenchymateuses C3H10T1/2 par le FGF-2 a réduit les niveaux d'ARNm de la périostine à <5% des contrôles, alors qu'à l'inverse, la protéine morphogénétique osseuse-2 (BMP-2) a augmenté les niveaux d'ARNm de la périostine. **L'expression de la périostine a été induite et maintenue pendant la différenciation des cellules musculaires lisses induite par l'acide rétinoïque dans les cellules A404.** En outre, la surexpression de la périostine dans les cellules C3H10T1/2 a entraîné une augmentation de la migration cellulaire qui a pu être bloquée par un anticorps anti-périostine. Conclusions : L'expression de la périostine est associée à la différenciation des cellules musculaires lisses in vitro et favorise la migration cellulaire. Contrairement à d'autres lignées cellulaires dérivées du mésenchyme, l'expression de la périostine n'est pas régulée par le FGF-2 dans les cellules musculaires lisses. Cette distinction peut être utile pour différencier les lignées musculaires lisses et fibroblastiques.

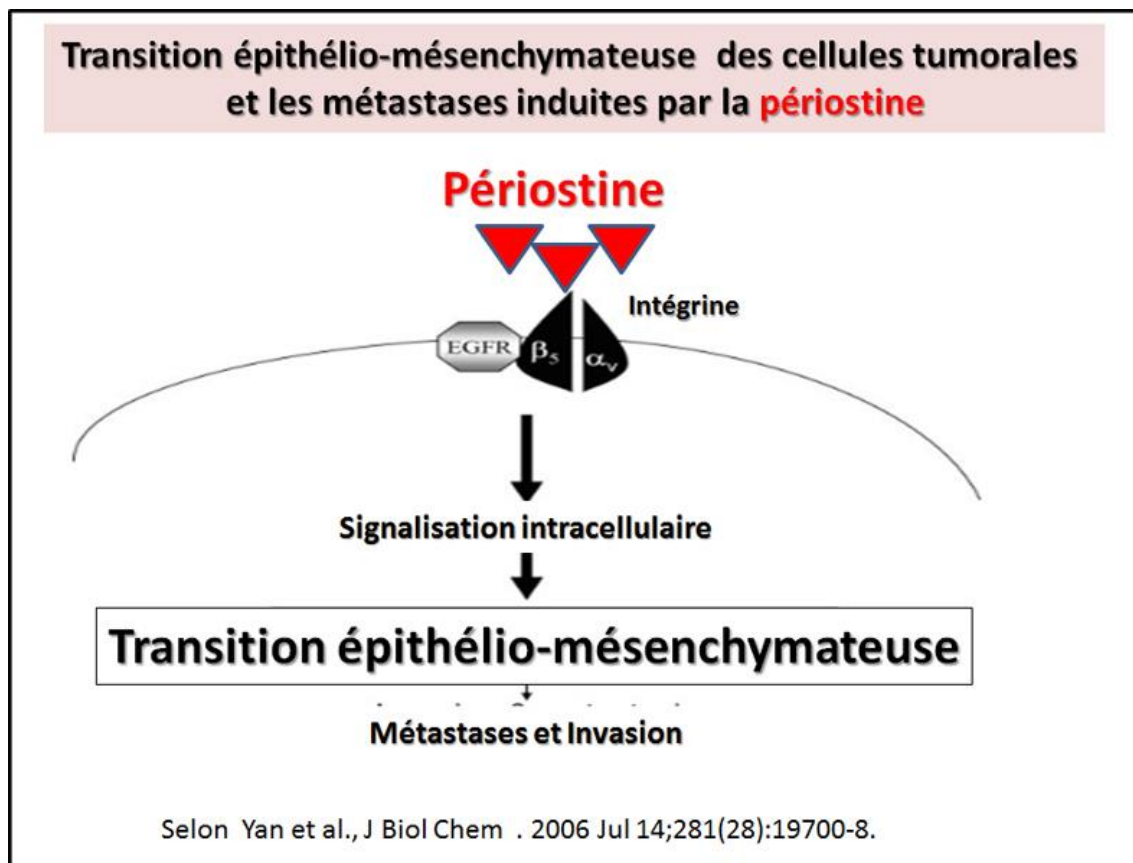
Une nouvelle investigation permet de mieux définir [une immunolocalisation précise de la protéine périostine du poussin dans le cœur en développement.](#) Le processus que subissent les coussins cardiaques pour former les septa matures et les valves du cœur adulte est mal compris. La périostine est une molécule extracellulaire qui est exprimée pendant la formation du mésenchyme des coussins et tout au long de la valvulogénèse. **Autrefois considérée comme un facteur spécifique des ostéoblastes, des études ont montré que cette molécule est antiostéogénique.** Il fut alors produit un anticorps contre la périostine de poulet et

examiné la localisation de la périostine dans le cœur aviaire en développement. Cet anticorps a reconnu des protéines provenant de lysats de cœur de poulet d'un poids moléculaire d'environ 90 kD, comme prévu à partir de l'ARNm de la périostine de poulet et d'autres orthologues de la périostine. L'immunolocalisation de la périostine s'est d'abord manifestée sous la forme de brins fibreux dans le mésenchyme du coussin. A HH25, la périostine a été détectée sur la surface basale de l'endothélium trabéculaire et également sur l'épithélium endocardique du coussin auriculo-ventriculaire. Il fut ainsi émis l'hypothèse que la périostine peut jouer un rôle dans l'organisation des molécules de la matrice extracellulaire, en fournissant les indices nécessaires à l'attachement et à l'étalement au cours des transitions épithéliales-mésenchymateuses de l'épithélium endocardique. Une sécrétion accrue de périostine dans la région du décollement peut favoriser directement ou indirectement les changements dans le myocarde qui précèdent ou facilitent le décollement du feuillet. À des stades ultérieurs du développement (HH34-38), la périostine a été observée principalement dans les régions fibreuses du cœur, telles que l'atrio-ventricule gauche.

Une revue présente alors d'importantes données sur [les protéines de la famille de la périostine](#) : cibles thérapeutiques pour les maladies cardiaques. Cette revue est motivée par plusieurs découvertes récentes qui élargissent notre connaissance de la périostine, du facteur de type périostine et de β ig-h3. Ces protéines sont classées dans une famille sur la base de leur homologie avec la fascicline I identifiée chez les insectes. Les protéines qui partagent une homologie avec la fascicline I comprennent β igh3, stabline I et II, MBP-70, Algal-CAM, periostin (osf2) et, plus récemment, periostin-like-factor (PLF). Parmi ces protéines, periostin, PLF et β ig-h3 deviennent rapidement des cibles thérapeutiques potentielles en raison de leur rôle dans le développement du cœur embryonnaire et dans les maladies cardiaques chez l'adulte, **La caractéristique utilisée pour classer ces protéines dans la même famille est qu'elles partagent toutes une homologie dans de multiples domaines de 150 acides aminés (aa) appelés domaines de répétition ou de fascicline.** Le nombre de domaines de fascicline varie d'une protéine à l'autre, mais l'importance de cette différence n'est pas connue. A l'intérieur de chaque domaine fascicline se trouve une région conservée plus petite appelée domaine fas. En outre, plusieurs membres contiennent des motifs YH (domaines ne liant pas le GRD), dont il a été démontré qu'ils interagissent avec les récepteurs de l'intégrine dans le cas de β ig-h3. Cette revue résumera l'essentiel sur certains membres de la famille et spéculera sur l'utilité de la périostine et de la PLF en tant que cibles thérapeutiques sur la base des faits connus concernant leur(s) fonction(s) et leur expression dans le cœur.

En 2006, dans cet article il est question de [la transduction d'un gène mésenchymateux spécifique, la périostine, dans des cellules 293T induit une activité invasive par transformation épithéliale-mésenchymateuse](#) La métastase tumorale est un processus pathologique en plusieurs étapes qui intervient dans la phase finale du développement de la tumeur. Au cours de ce processus, les cellules tumorales dérivées de l'épithélium subissent une transformation de type fibroblastique, appelée transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), qui contribue au comportement agressif des tumeurs.

Il est ainsi identifié la périostine, un produit génique spécifique du mésenchyme, comme contribuant à la TEM et au potentiel métastatique. L'expression stable d'un transgène de périostine dans des cellules 293T tumorigènes mais non métastatiques a entraîné une transformation de type fibroblastique accompagnée d'une augmentation de l'expression de la vimentine, du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et de la métalloprotéinase matricielle-9. Les cellules exprimant la périostine ectopique ont multiplié par 2 à 9 la migration, l'invasion et l'adhésion cellulaires. Les caractéristiques invasives nécessitent une signalisation par l'intermédiaire de l'intégrine $\alpha(v)/\beta_5$ et de l'EGFR. En outre, les cellules 293T modifiées par la périostine ont formé des métastases chez des souris immunodéficientes après inoculation cardiaque ou injection dans le coussinet adipeux mammaire. Ces données démontrent que la périostine joue un rôle actif dans la TEM et les métastases, ce qui nécessite une interaction entre les voies de signalisation de l'intégrine et de l'EGFR. Un schéma proposé pour la TEM des cellules tumorales et les métastases induites par la périostine. La périostine sécrétée interagit avec l'intégrine $\alpha(v)/\beta_5$, qui recrute et active les récepteurs du facteur de croissance.



Dans ce travail il est question de [la signalisation de la phosphatidylinositol-3-kinase influence l'expression de la périostine par les cellules musculaires lisses vasculaires in vivo et in vitro](#). La protéine périostine était fortement exprimée 3 jours (dans les CML médianes) et 7 jours (dans la néointima) après la lésion. Elle était également abondamment exprimée dans la néointima dans la phase tardive (14 et 28 jours) après la lésion. L'augmentation de la périostine était médiée par la voie de signalisation dépendante de la PI-3-kinase. In vivo, la wortmannine, un inhibiteur de la PI-3-kinase, a inhibé la phosphorylation de l'Akt et l'expression de l'ARNm de la périostine induites par la lésion

du ballon. In vitro, l'expression de l'ARNm de la périostine dans les VSMC en culture a été stimulée par des facteurs de croissance (facteur de croissance transformant bêta1 (TGF-bêta1), facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), PDGF-BB et angiotensine II). Cet effet stimulant a été inhibé par l'inhibiteur de la PI-3-kinase LY294002. **En outre, la protéine périostine était principalement localisée dans le cytoplasme des VSMC en culture et abondamment sécrétée dans le milieu de culture (CM) après stimulation par le FGF-2, ce qui a favorisé de manière significative la migration des VSMC in vitro.** L'immunodéplétion de la périostine dans le CM des VSMC ou le blocage de la fonction de la périostine avec un anticorps anti-périostine a significativement réduit la migration des VSMC. Conclusions : L'augmentation de l'expression de la périostine dans les artères carotides de rat à la suite d'une blessure par ballonnet et dans les VSMC cultivées après stimulation par des facteurs de croissance est médiée par la voie de signalisation dépendante de la PI-3-kinase. La protéine périostine sécrétée par les CMLV joue un rôle important dans la régulation des CMLV.

Cette investigation porte [sur le recrutement de nouvelles cellules dans le cœur postnatal](#) : modification potentielle du phénotype par la périostine. L'établissement du système circulatoire intervient très tôt dans le développement pour soutenir la croissance rapide de l'embryon. Par conséquent, le cœur est le premier organe fonctionnel à se former au cours du développement aviaire et mammalien. Historiquement, le développement cardiaque a été considéré comme se produisant uniquement pendant l'embryogenèse à partir de sources cellulaires situées dans les structures primordiales qui génèrent le myocarde et l'endothélium vasculaire coronaire associé, les muscles lisses et les fibroblastes cardiaques. **Cependant, il a récemment été démontré que la contribution aux structures cardiaques se produisait pendant le développement embryonnaire à partir de sources extracardiaques, comme le champ cardiaque antérieur, ce qui soulève la question de savoir si la cardiogenèse peut être un processus continu qui s'étend jusqu'à la vie adulte.** Dans ce bref article, il est décrit la contribution des cellules souches hématopoïétiques circulantes de la moelle osseuse adulte aux populations de cellules cardiaques et la régulation potentielle de leur différenciation par la protéine de la matrice extracellulaire, la périostine.

En 2007, cet article porte sur [la manipulation génétique de l'expression de la périostine révèle un rôle dans l'hypertrophie cardiaque et le remodelage ventriculaire.](#) La matrice extracellulaire cardiaque est un réseau de soutien structurel dynamique qui est à la fois influencé et régulateur du remodelage pathologique et de la croissance hypertrophique. **En réponse à des agressions pathologiques, le cœur adulte ré-exprime la protéine sécrétée de la matrice extracellulaire, la périostine (Pn).** Il est ainsi montré ici que la Pn joue un rôle essentiel dans la régulation de la réponse hypertrophique cardiaque, de la fibrose interstitielle et du remodelage ventriculaire à la suite d'une stimulation à long terme par surcharge de pression et d'un infarctus du myocarde. Les souris dépourvues du gène codant pour la Pn (Postn) étaient plus sujettes à la rupture ventriculaire dans les 10 premiers jours suivant un infarctus du myocarde, mais les souris survivantes présentaient moins de fibrose et de meilleures performances ventriculaires. Les souris Pn(-/-) présentaient également moins de fibrose et d'hypertrophie après une surcharge de pression à long terme, ce qui suggère une relation étroite entre la Pn et la régulation du remodelage cardiaque. . En revanche, la

surexpression inductible de la Pn dans le cœur a protégé les souris de la rupture après un infarctus du myocarde et a induit une hypertrophie spontanée avec le vieillissement. En ce qui concerne le mécanisme sous-jacent à ces altérations, les cœurs Pn(-/-) ont montré un programme moléculaire altéré dans la fonction des fibroblastes. En effet, les fibroblastes isolés des cœurs Pn(-/-) adhéraient moins bien aux myocytes cardiaques et se caractérisaient par une altération spectaculaire de l'expression globale des gènes (7 % de tous les gènes). Il s'agit des premières données génétiques détaillant la fonction de la Pn dans le cœur adulte en tant que régulateur du remodelage cardiaque et de l'hypertrophie.

Cette étude porte sur [la périostine induit la prolifération des cardiomyocytes différenciés et favorise la réparation cardiaque](#). Les cœurs des mammifères adultes réagissent aux blessures par la formation de cicatrices et non par la prolifération des cardiomyocytes, la base cellulaire de la régénération. Bien que les cellules progénitrices cardiogéniques puissent maintenir le renouvellement du myocarde, elles ne donnent pas lieu à une réponse régénérative robuste. **Il est indiqué ici que la périostine extracellulaire induit le retour des cardiomyocytes différenciés de mammifères dans le cycle cellulaire.** La périostine a stimulé les cardiomyocytes mononucléés à passer par le cycle cellulaire mitotique complet. La périostine a activé les intégrines αV , $\beta 1$, $\beta 3$ et $\beta 5$ situées dans la membrane cellulaire des cardiomyocytes. L'activation de la phosphatidylinositol-3-OH kinase était nécessaire pour le retour des cardiomyocytes dans le cycle cellulaire induit par la périostine et était suffisante pour le retour dans le cycle cellulaire en l'absence de périostine. Après un infarctus du myocarde, la réentrée du cycle cellulaire des cardiomyocytes et la mitose induites par la périostine ont été associées à une amélioration du remodelage ventriculaire et de la fonction myocardique, à une réduction de la fibrose et de la taille de l'infarctus et à une augmentation de l'angiogenèse. Ainsi, la périostine et la voie qu'elle régule peuvent constituer une cible pour des stratégies innovantes de traitement de l'insuffisance cardiaque.

Il semble alors que [la périostine soit plus qu'une simple protéine d'adhésion](#). La périostine apparaît comme étant une protéine extracellulaire unique sécrétée par les fibroblastes qui est régulée à la hausse à la suite d'une lésion cardiaque ou de changements dans l'environnement. Elle a la capacité de s'associer à d'autres régulateurs critiques de la MEC tels que le TGF- β , la ténascine et la fibronectine, et comme l'ont démontré Oka et ses collègues,⁴ la périostine est un régulateur critique de la fibrose en modifiant le dépôt et l'attachement du collagène. Ces expériences, combinées à celles rapportées par Norris et al⁵ montrant que la périostine régule le diamètre et la réticulation des fibres de collagène, suggèrent que les mécanismes par lesquels la périostine pourrait réguler les propriétés mécaniques de la paroi cardiaque seraient en se liant directement aux protéines fibrillaires et non fibrillaires de la matrice extracellulaire.

On trouve alors un article qui fait le bilan sur [la Périostine et les processus de réparation, de régénération et de rétablissement du myocarde](#). Chez les rats ayant subi un infarctus du myocarde, l'augmentation des niveaux de périostine cardiaque - une molécule matricielle dérivée des fibroblastes - a été associée à une augmentation de la synthèse de l'ADN par les cardiomyocytes, à une amélioration de l'angiogenèse et à une amélioration de la fonction cardiaque.

En 2008, selon cette étude il apparaît que la [périostine est essentielle à la guérison cardiaque après un infarctus aigu du myocarde](#). L'infarctus aigu du myocarde (IAM) est une maladie cardiaque courante et mortelle, et le recrutement de cellules fibroblastiques dans la région de l'infarctus est essentiel pour le processus de guérison cardiaque. Bien que la rigidité de la matrice extracellulaire dans le myocarde infarcté soit associée à la guérison cardiaque, le mécanisme moléculaire de la guérison cardiaque n'est pas entièrement compris. Il est montré que la périostine, qui est une protéine matricellulaire, est importante pour le processus de guérison cardiaque après un IAM. L'expression de la protéine périostine était abondante dans la bordure de l'infarctus des cœurs humains et de souris ayant subi un IAM. Il fut alors généré des souris *periostin*(-/-) et il ne fut constaté aucun phénotype morphologique anormal des cardiomyocytes ; cependant, après un IAM, la cicatrisation cardiaque a été altérée chez ces souris, ce qui a entraîné une rupture cardiaque en raison d'une réduction de la rigidité du myocarde causée par un nombre réduit de cellules positives à l'actine musculaire lisse alpha, une formation altérée de fibrilles de collagène et une diminution de la phosphorylation de FAK. **Ces phénotypes ont pu être sauvés par le transfert de gène d'une forme épissée de la périostine.** De plus, l'inhibition de FAK ou d'alpha ν -intégrine, qui a bloqué la migration cellulaire favorisée par la périostine, a révélé que l'alpha ν -intégrine, FAK et Akt sont impliqués dans la signalisation de la périostine. Nos nouvelles découvertes montrent les effets de la périostine sur le recrutement des fibroblastes activés par le biais de la signalisation FAK-intégrine et sur leur formation de fibrilles de collagène spécifiques à la guérison après un IAM.

Puis cet article montre un [remodelage et une réparation physiopathologiques cardiovasculaires néonataux et adultes : rôle de la périostine dans le développement](#). Le cœur néonatal subit une hypertrophie ou une compensation normale pour achever son développement et s'adapter à des pressions systoliques accrues. L'hypertrophie et l'augmentation de la rigidité de la paroi néonatale sont associées à un doublement du nombre de fibroblastes et à la formation de novo de collagène. Le remodelage postnatal normal s'achève dans les 3 à 4 semaines suivant la naissance, mais peut être réactivé à l'âge adulte en réponse à des signaux environnementaux qui conduisent à une hypertrophie pathologique, à une fibrose et à une insuffisance cardiaque. **Les signaux qui déclenchent la formation de fibroblastes et de collagène (fibrose) ainsi que l'origine et la différenciation de la lignée des fibroblastes cardiaques ne sont pas bien compris.** En utilisant des études sur des souris et un modèle de greffe à cellule unique, il fut montré que les fibroblastes cardiaques sont dérivés de deux sources extracardiaques : l'organe proépикаrdique embryonnaire et le recrutement de cellules de moelle osseuse circulantes d'origine hématopoïétique. La périostine, une protéine matricellulaire, est normalement exprimée dans les fibroblastes en cours de différenciation, mais son expression est multipliée par plusieurs dans les cas de remodelage pathologique et d'insuffisance cardiaque. Une hypothèse est alors proposée selon laquelle la périostine est profibrogénique (c'est-à-dire qu'elle favorise la différenciation des cellules mésenchymateuses progénitrices en fibroblastes ainsi que leur sécrétion et leur compaction de collagène) a été testée à l'aide de populations non myocytaires isolées et cultivées de type sauvage et de périostine nulle, embryonnaires, néonatales et adultes. Ces résultats indiquent que l'abrogation de la périostine par délétion génique ciblée inhibe la différenciation des cellules progénitrices non myocytaires ou permet une mauvaise orientation vers une lignée cardiomyocytaire. Cependant, si elles sont cultivées avec de la périostine ou forcées à exprimer la périostine, elles deviennent des fibroblastes. La périostine joue un rôle important dans la promotion de la fibrogénèse, du stress résiduel et des tests de traction ont indiqué que la périostine jouait un rôle régulateur essentiel dans

le maintien des propriétés biomécaniques du myocarde adulte. Ces résultats indiquent que la périostine est une protéine matricellaire profibrogène qui favorise la fibrogenèse du collagène, inhibe la différenciation des cellules progénitrices en cardiomyocytes et est essentielle au maintien des propriétés biomécaniques du myocarde adulte.

Plus tard cette étude indique que [La périostine est à considérer en tant que régulateur hétérofonctionnel du développement cardiaque et de la maladie](#). La périostine (Postn) est une protéine sécrétée hétérofonctionnelle de la matrice extracellulaire (MEC) composée de quatre domaines de fascicline qui favorise l'adhésion et le mouvement cellulaires, ainsi que la fibrillogénèse du collagène. Postn est exprimée dans des centres de croissance uniques au cours du développement embryonnaire, où elle facilite la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) de certaines populations cellulaires en cours de réorganisation. **Dans le cœur, Postn est exprimé dans les valves en développement, les fibroblastes cardiaques et dans les régions de la voie d'écoulement.** Chez l'adulte, l'expression de Postn est spécifiquement induite dans les zones de lésions tissulaires ou dans les zones de réorganisation cellulaire en cours. Dans le cœur adulte, Postn est induit dans les ventricules à la suite d'un infarctus du myocarde, d'une stimulation par surcharge de pression ou d'une cardiomyopathie généralisée. Il fut examiné ici les conséquences fonctionnelles associées à l'induction de Postn dans le cœur en développement et dans le cœur adulte. La majorité des données recueillies à ce jour suggèrent une fonction commune pour Postn dans le développement et la maladie en tant que puissant régulateur inductible de la réorganisation cellulaire et de l'homéostasie de la matrice extracellulaire, bien que certaines fonctions alternatives et controversées aient également été attribuées à Postn, dont la validité sera discutée ici.

En 2009, un nouvel article montre [La protéine matricellaire nommée périostine comme étant nécessaire à l'inhibition de Sost et à la réponse anabolique à la charge mécanique et à l'activité physique](#) La périostine (gène Postn) est une protéine sécrétée de la matrice extracellulaire impliquée dans le recrutement et l'adhésion cellulaires et jouant un rôle important dans l'odontogénèse. Dans l'os, la périostine est préférentiellement exprimée dans le périoste, mais sa signification fonctionnelle n'est pas claire. Il fut étudié des souris Postn(-/-) et leurs compagnons de type sauvage pour élucider le rôle de la périostine dans la réponse du squelette à une activité physique modérée et à une compression axiale directe du tibia. En outre, il est ainsi administré à ces souris un anticorps bloquant la sclérostine afin de démontrer l'influence d'une expression soutenue de la Sost dans l'altération de leurs phénotypes osseux. La microarchitecture de l'os spongieux et cortical ainsi que la résistance à la flexion ont été modifiées chez les souris Postn(-/-) par rapport aux souris Postn(+/-). **L'exercice et la compression axiale ont tous deux augmenté de manière significative la densité minérale osseuse et la microarchitecture trabéculaire et corticale ainsi que les propriétés biomécaniques des os longs chez les souris Postn(+/-) en augmentant l'activité de formation osseuse, en particulier au niveau du périoste.** Ces changements sont corrélés à une augmentation de l'expression de la périostine et à une diminution consécutive de la Sost dans les os stimulés. En revanche, les stimuli mécaniques n'ont eu aucun effet sur les propriétés du squelette des souris Postn(-/-), où les niveaux d'expression de base de la Sost étaient plus élevés que chez les souris Postn(+/-) et sont restés inchangés après une compression axiale. L'injection concomitante d'un anticorps bloquant la sclérostine a permis de rétablir la réponse biomécanique osseuse chez les souris Postn(-/-). L'ensemble de ces résultats indique que la protéine périostine matricellaire est nécessaire à l'inhibition de la sclérostine et joue

donc un rôle important dans la détermination de la masse osseuse et de la microstructure en réponse à la charge.

Puis dans cette étude il est question de la [manipulation génétique de l'expression de la périostine dans le cœur n'affecte pas le contenu des myocytes, l'activité du cycle cellulaire ou la réparation cardiaque](#). À la suite d'un traumatisme pathologique, le cœur des mammifères adultes subit une croissance hypertrophique et un remodelage de la matrice extracellulaire. Bien qu'une petite sous-population de cardiomyocytes puisse réintégrer le cycle cellulaire après une lésion cardiaque, le myocarde est largement considéré comme incapable de se régénérer de manière significative. La périostine, une protéine de la matrice extracellulaire, a récemment été proposée pour induire la réintégration des cardiomyocytes différenciés dans le cycle cellulaire et promouvoir une réparation significative après un infarctus du myocarde. **Il fut ainsi montré ici que, bien que la périostine soit induite dans le cœur à la suite d'une lésion, elle ne stimule pas la synthèse de l'ADN, la mitose ou la cytokinèse des cardiomyocytes in vitro ou in vivo.** Des souris dépourvues du gène codant pour la périostine et des souris présentant une surexpression inductible de la périostine pleine longueur ont été analysées au départ et après un infarctus du myocarde. Il n'y a pas eu de différence dans la taille du cœur ni de changement dans le nombre de cardiomyocytes chez les souris transgéniques à la périostine ou chez les souris dont le gène est ciblé au départ. La quantification des myocytes proliférants dans la zone péri-infarctus n'a montré aucune différence entre les souris surexprimant la périostine et les souris nulles par rapport aux témoins appariés à la souche. À l'appui de ces observations, ni la surexpression de la périostine en culture cellulaire, via un vecteur adénoviral, ni la stimulation par la protéine recombinante n'ont induit la synthèse de l'ADN, la mitose ou la cytokinèse. La périostine est un régulateur du remodelage cardiaque et de l'hypertrophie et peut être une cible pharmacologique raisonnable pour atténuer l'insuffisance cardiaque, mais la manipulation de cette protéine ne semble pas avoir d'effet évident sur la régénération du myocarde.

Enfin cette année-là une étude montre [la périostine comme étant un nouveau facteur du remodelage cardiaque après une décharge expérimentale et clinique du cœur défaillant](#). Une semaine après le débridage, les rapports poids cardiaque/poids corporel et l'échocardiographie ont confirmé la diminution de la masse du ventricule gauche par rapport aux animaux hypertrophiés. L'expression génétique et protéique de la périostine a été mesurée par réaction en chaîne par polymérase en temps réel et par Western blot, et a diminué de façon similaire par rapport aux souris LVH. **La localisation immunohistochimique de la périostine a montré qu'elle se trouvait exclusivement dans la matrice extracellulaire du myocarde.** La diminution de la périostine avec l'allègement de la pression était parallèle aux changements de la fibrose interstitielle observés par coloration au rouge picrosirius. Corroborant les données murines, l'expression de la périostine a été significativement réduite chez les patients après un soulagement de la pression par DAVG. **Conclusions :** La périostine est étroitement associée à l'hypertrophie ventriculaire gauche induite par la surcharge de pression et à la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans les modèles animaux et humains. L'ampleur des changements d'expression et la nature cohérente de ces changements indiquent que la périostine pourrait être un médiateur du remodelage cardiaque.

En 2010, cette nouvelle étude montre [une interaction entre la périostine et le BMP-1 qui favorise l'activation protéolytique de la lysyl-oxydase](#). La réticulation covalente intra- et intermoléculaire entre les fibrilles de collagène, catalysée par la lysyl oxydase (LOX), détermine les propriétés mécaniques des tissus conjonctifs ; cependant, les mécanismes qui régulent la réticulation du

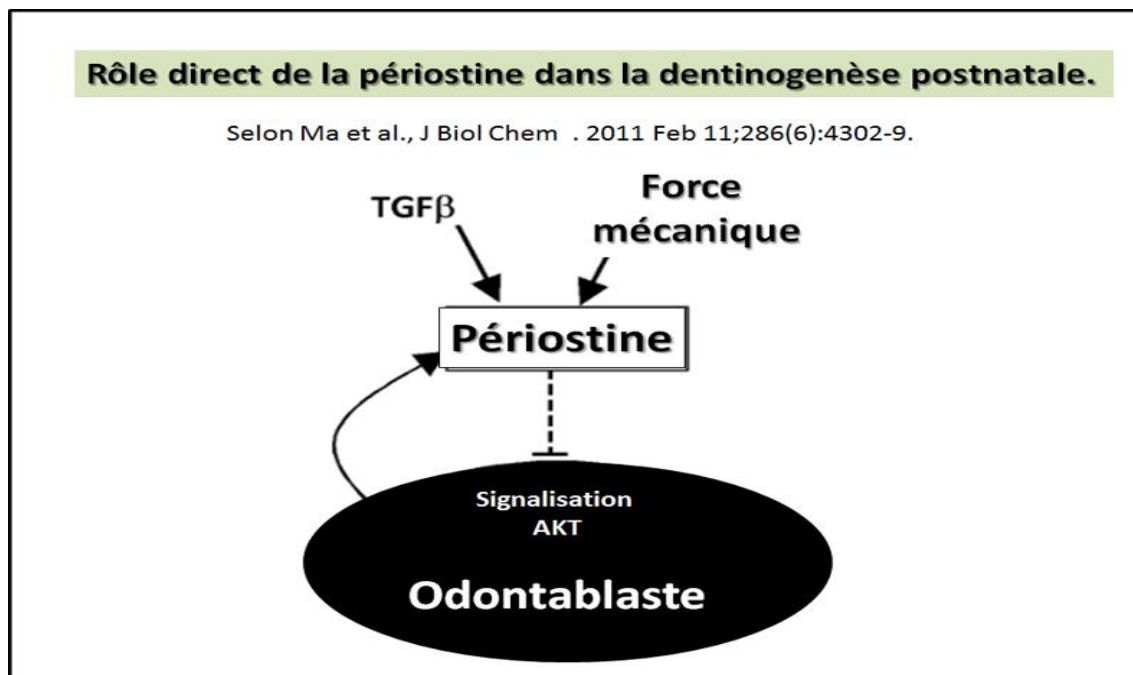
collagène en fonction de la spécificité des tissus ne sont pas bien compris. Il est démontré ici que la périostine, une protéine sécrétoire des tissus conjonctifs denses, favorise l'activation de la LOX. **Des études antérieures ont montré que les souris nulles en périostine présentent une réduction de la réticulation du collagène dans le fémur, le périoste, le myocarde infarci et les tendons.** Il fut récemment montré que la protéine LOX active, formée par clivage de son propeptide par la protéine morphogénétique osseuse-1 (BMP-1), était réduite dans les cellules ostéoblastes calvariales dérivées de souris sans périostine. La surexpression de la périostine a favorisé le clivage protéolytique du propeptide, ce qui a augmenté la quantité de protéine LOX active. Les résultats des tests de co-immunoprécipitation et de liaison en phase solide ont révélé que la périostine interagissait avec BMP-1. En outre, cette interaction a probablement entraîné un dépôt accru de BMP-1 sur la matrice extracellulaire, ce qui suggère que ce dépôt accru conduirait au clivage du propeptide de LOX. Nous avons donc démontré que la périostine soutenait l'activation protéolytique de LOX médiée par BMP-1 sur la matrice extracellulaire, ce qui favorisait la réticulation du collagène.

Cette analyse porte sur le fait qu'[une incorporation de la ténascine-C dans la matrice extracellulaire par la périostine est à l'origine d'une architecture de maillage extracellulaire](#) La matrice extracellulaire (MEC) est à l'origine d'une architecture multicellulaire complexe qui est soumise à des forces importantes provenant de l'environnement mécanique. Bien que divers composants de la MEC aient été énumérés, les mécanismes qui font évoluer l'architecture sophistiquée de la MEC n'ont pas encore été étudiés. **Il est démontré ici que la périostine, une protéine matricellulaire, favorise l'incorporation de la ténascine-C dans la MEC et organise une architecture maillée de la MEC.** Il fut ainsi constaté que les souris nulles en périostine et les souris nulles en ténascine-C présentaient un phénotype similaire, la périostite tibiale confinée, qui correspond peut-être au syndrome de stress tibial médial dans les blessures sportives humaines. La périostine possède des domaines adjacents qui se lient à la ténascine-C et à l'autre protéine de la MEC : la fibronectine et le collagène de type I, respectivement. Ces domaines adjacents fonctionnent comme un pont entre la ténascine-C et la MEC, ce qui augmente le dépôt de la ténascine-C sur la MEC. Le dépôt d'hexamères de ténascine-C peut stabiliser les bifurcations des fibrilles de la MEC, ce qui est intégré dans l'architecture du réseau extracellulaire. Cette étude suggère un rôle pour la périostine dans l'adaptation de l'architecture de la MEC à l'environnement mécanique.

Cette nouvelle investigation indique que [le glucose en concentration élevée augmente l'expression de la périostine et la voie de signalisation associée dans les fibroblastes cardiaques de rats adultes](#). La fibrose cardiaque est un mécanisme majeur contribuant au dysfonctionnement systolique et diastolique du myocarde dans la cardiomyopathie diabétique. La périostine est une nouvelle protéine de la matrice extracellulaire, sécrétée par les fibroblastes cardiaques, et étroitement liée à la fibrose et au remodelage cardiaques. La présente étude visait à étudier l'effet du glucose élevé sur l'expression de la périostine et la voie de transduction du signal associée dans les fibroblastes cardiaques. Des fibroblastes cardiaques de rats adultes ont été cultivés et stimulés avec du glucose (25 mmol/L). Les expressions de l'ARNm et des protéines de la périostine ont été détectées par RT-PCR et Western blot, respectivement. **La production intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) a été mesurée à l'aide de 2, 7-dichlorofluorescein diacetate (DCF-DA), une sonde fluorescente sensible aux oxydants.** Les résultats ont montré que l'expression de l'ARNm de la périostine dans les fibroblastes cardiaques de rats adultes était augmentée de 117,26 % lorsqu'ils étaient traités avec du glucose pendant 12 heures. Le glucose élevé a induit la production de ROS dans les fibroblastes cardiaques de rats adultes, qui a été réduite par la chélérythrine (CLT), un inhibiteur de la protéine kinase C (PKC). L'expression de la protéine périostine induite par

l'hyperglycémie a été significativement diminuée par un prétraitement à la CLT ou à la N-acétylcystéine (NAC), un piègeur d'ERO. La phosphorylation de la protéine kinase c-jun N-terminale (JNK) a augmenté de façon marquée lors d'une stimulation par du glucose élevé pendant 30 et 60 minutes, ce qui a été supprimé lors d'un prétraitement avec du CLT ou de la NAC. Le SP600125, un inhibiteur spécifique de la JNK, a significativement diminué l'expression de la périostine induite par l'hyperglycémie. En conclusion, le glucose élevé stimule l'expression de la protéine périostine via une voie PKC/ROS/JNK-dépendante dans les fibroblastes cardiaques de rats adultes.

En 2011, on va découvrir avec ce travail l'existence d'un [nouveau rôle de la périostine dans la formation et la minéralisation des dents postnatales](#) La périostine joue de multiples fonctions au cours du développement. Ces travaux antérieurs ont montré que cette protéine d'adhésion cellulaire liée au disulfure jouait un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du parodonte en réponse à la charge occlusale. Dans cette étude, Il fut tenté de déterminer si cette molécule de réponse mécanique jouait un rôle direct dans le développement postnatal des dents. Les principales conclusions sont les suivantes : 1) la périostine est exprimée dans les préodontoblastes et les odontoblastes, et l'incisive sans périostine présente une augmentation massive de la formation de dentine après la mastication ; 2) la périostine est également exprimée dans les cellules améloblastes, et un défaut d'émail est identifié à la fois dans l'incisive et la molaire sans périostine à l'âge adulte ; 3) la suppression de la périostine entraîne des changements dans les profils d'expression de nombreuses protéines non collagéniques telles que DSPP, DMP1, BSP et OPN dans la dentine des incisives ; 4) la suppression d'une force de morsure entraîne une réduction de la minéralisation, qui est partiellement évitée chez les souris sans périostine ; et 6) les données in vitro et in vivo ont révélé une régulation directe de la périostine par le TGF- β 1 dans la formation de la dentine. **En conclusion, la périostine joue un nouveau rôle direct dans le contrôle de la formation postnatale des dents, qui est nécessaire à l'intégrité de l'émail et de la dentine.** Ci-dessous une illustration pour résumer une hypothèse de travail sur le rôle direct de la périostine dans la dentinogenèse postnatale. La périostine, exprimée à la fois dans le préodontoblaste (haut) et l'odontoblaste, est négativement responsable de la stimulation mécanique, soit par l'intermédiaire de la TGF ou d'autres molécules. En tant que molécule de contrôle négatif, la périostine inhibe la prolifération et la différenciation cellulaires en partie par le biais de la signalisation Akt.



Ce travail montre une [interrelation de la périostine, du TGF bêta et du BMP dans le développement des valves cardiaques et les maladies cardiaques valvulaires](#). Des études récentes ont suggéré que la périostine et les ligands du facteur de croissance transformant bêta (TGF bêta) et de la protéine morphogénétique osseuse (BMP) jouent un rôle important dans la formation des valves cardiaques et les maladies cardiaques valvulaires. La fonction de ces molécules dans le développement cardiovasculaire a déjà été étudiée individuellement, mais leur association n'a pas fait l'objet d'un examen approfondi. **Il est ainsi résumé ici les connaissances actuelles sur l'association entre la périostine et les ligands du TGF bêta et de la BMP, et discuté des implications de cette association dans le contexte du rôle de ces molécules dans le développement des valves cardiaques et l'homéostasie valvulaire.** Les informations sur les connexions hiérarchiques entre la périostine et les ligands du TGF bêta et de la BMP dans la valvulogenèse amélioreront notre compréhension de la pathogenèse, de la progression et du traitement médical des maladies valvulaires humaines. Voir également un schéma (Fig. 1) illustrant les événements de signalisation impliquant le TGF β , le BMP et la périostine. Cette association est principalement basée sur des données in vitro et cette interrelation n'a pas été complètement prouvée in vivo. Le point fort de cette illustration est que TGF β 2 et BMP2 se lient tous deux à TGF β 3 et signalent par la voie de signalisation canonique TGF-bêta pendant la formation de la valve, ce qui pourrait affecter la périostine. Les molécules de la MEC, telles que la fibrilline-1, peuvent limiter la biodisponibilité des ligands de TGF-bêta et de la BMP

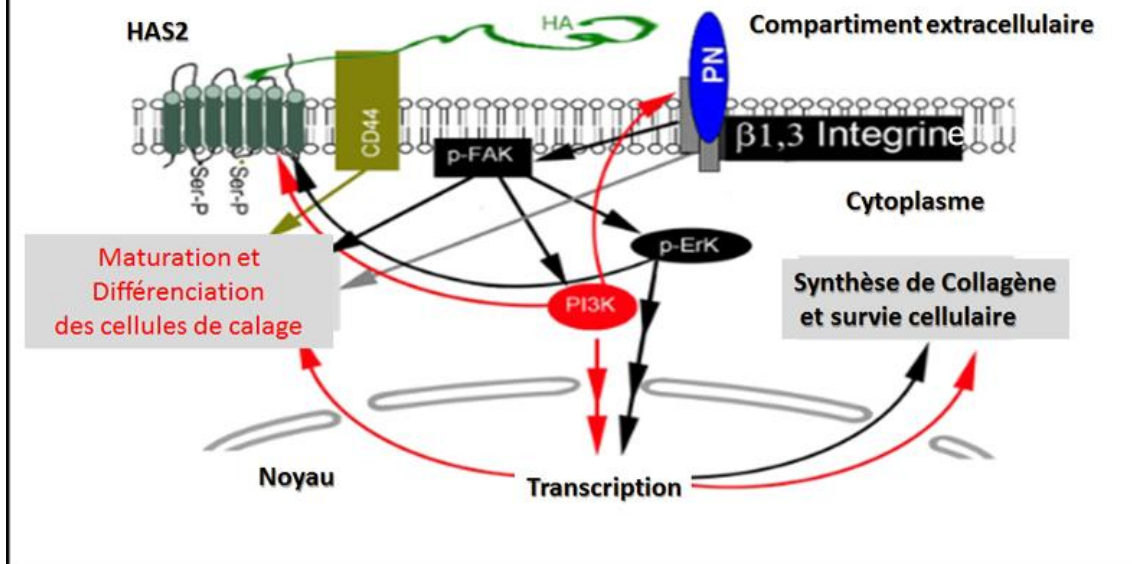
En 2012, selon ce travail il est montré que [la suppression de la périostine réduit la dystrophie musculaire et la fibrose chez la souris en modulant la voie du facteur de croissance transformant bêta](#). Les dystrophies musculaires sont généralement classées comme des maladies d'atrophie musculaire avec une perte de myofibres due à la nécrose cellulaire, à l'inflammation, aux altérations de la composition de la matrice extracellulaire et au remplacement des cellules adipeuses. Ces événements se produisent et progressent malgré la régénération des myofibres par les cellules satellites endogènes. La réponse de dégénérescence/régénération à la lésion/maladie musculaire est modulée par la cytokine pro-inflammatoire transforming growth factor- β (TGF- β), qui peut également influencer profondément la composition de la matrice extracellulaire en augmentant la sécrétion de protéines profibrotiques, telles que la protéine matricellulaire périostine. Nous montrons ici que la régulation à la hausse et la sécrétion de la périostine sont pathologiques et aggravent la maladie dans le modèle murin de dystrophie musculaire (DM) δ -sarcoglycane nul (Sgcd(-/-)). **En effet, les souris MD dépourvues du gène Postn présentent une amélioration spectaculaire de la structure et de la fonction des muscles squelettiques.** Mécaniquement, la délétion du gène Postn a modifié la signalisation du TGF- β de manière à favoriser la régénération des tissus tout en réduisant les niveaux de fibrose. L'antagonisme systémique du TGF- β à l'aide d'un anticorps monoclonal neutralisant a atténué les effets bénéfiques de la délétion de Postn in vivo. Ces données suggèrent que la périostine fonctionne comme un déterminant de la maladie dans la DM en favorisant/permettant les effets pathologiques du TGF- β , ce qui laisse penser que l'inhibition de la périostine pourrait représenter une approche thérapeutique unique.

En 2014, selon cette analyse il apparaît que [la périostine induit une diaphonie intracellulaire entre les kinases et l'hyaluronane dans la valvulogenèse auriculo-ventriculaire](#) La périostine (PN), une nouvelle protéine matricellulaire liée à la fasciline, a été impliquée dans le développement

cardiaque et le remodelage postnatal, mais le mécanisme reste inconnu. Il fut ainsi examiné le rôle de la PN dans la médiation de l'activation des kinases intracellulaires pour la morphogenèse de la valve auriculo-ventriculaire en utilisant des cultures d'explants bien définies, des systèmes de transfection de gènes et le Western blotting. **Les résultats montrent que les cellules progénitrices de la valve (coussin) sécrètent de la PN dans la matrice extracellulaire, où elle peut se lier aux INTEGRIN et activer les voies de signalisation INTEGRIN/adhésion focale kinase et les kinases en aval, PI3K/AKT et ERK.** Des essais fonctionnels sur des cellules progénitrices prévalvulaires ont montré que l'activation de ces voies de signalisation favorisait l'adhésion, la migration et l'anti-apoptose. Par l'activation de PI3K/ERK, la PN augmente directement l'expression du collagène. La comparaison entre les souris PN-null et WT a également révélé que l'expression de l'hyaluronane (HA) et l'activation de l'hyaluronane synthase-2 (Has2) sont également renforcées par l'activation de PI3K et/ou ERK médiée par la PN/INTEGRIN/focal adhesion kinase, un effet confirmé par la réduction de l'HA synthase-2 chez les souris PN-null. Nous avons également identifié dans les cellules progénitrices valvulaires une boucle de rétroaction de signalisation autocrine potentielle entre la PN et l'HA par l'intermédiaire de PI3K et/ou ERK. Enfin, dans un essai tridimensionnel simulant la maturation normale d'une valve in vitro, la PN a favorisé la compaction du collagène de manière dépendante de la kinase. En résumé, cette étude fournit la première preuve directe que la PN peut agir pour stimuler une voie de signalisation valvulogénique. On trouve ci-contre un modèle de signalisation pour la protéine matricellulaire, la périostine, dans la valvulogénèse AV. Les résultats de ces études de signalisation sont résumés dans le modèle proposé. La liaison de la PN à la 1- ou 3-INTEGRIN active (phosphoryle) FAK, qui active en aval MAPK/ERK et PI3K/AKT pour réguler la croissance des cellules prévalvulaires, la survie, la différenciation en fibroblastes et l'organisation de la matrice (maturation). La liaison de la PN à la 3-INTEGRINE active également l'expression de l'ARNm de Has2, la phosphorylation de Has2 et la synthèse de l'HA. L'interaction de l'HA avec le CD44 peut, à son tour, amplifier les effets en aval de la PN sur le processus de différenciation/maturation des cellules du coussin.

Signalisation pour la protéine matricellaire, I a périostine, dans la valvulogénèse AV.

Selon Ghatak et al., JBCVOL. 289, NO. 12, pp. 8545–8561, March 21, 2014



Plus tard l'étude suivante montre [que l'expression de la périostine est régulée à la hausse et associée à la fibrose myocardique dans les cœurs défaillants humains.](#) Un faible niveau d'expression de l'ARNm de la périostine a été trouvé dans les cœurs de contrôle alors qu'il n'était pas détectable au niveau des protéines. L'ARNm de la périostine a augmenté de façon significative dans le myocarde défaillant par rapport au myocarde témoin. **La périostine était largement distribuée dans le ventricule gauche et le septum interventriculaire des cœurs défaillants.** Une analyse de corrélation a montré que l'expression de la protéine périostine était positivement associée à la fibrose myocardique ainsi qu'à la dimension diastolique du ventricule gauche. La distribution et l'étendue de la périostine correspondaient à celles de la fibrose myocardique. L'activité de la MMP2 est manifestement multipliée par quatre dans les tissus cardiaques des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Mais il n'y a pas d'association quantitative avec l'expression de la périostine. Conclusions : La périostine, dont la distribution et l'expression correspondent à l'étendue de la fibrose myocardique, pourrait être un biomarqueur potentiel du remodelage cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Puis cette analyse indique que [la périostine est exprimée temporellement en tant que composant de la matrice extracellulaire dans la régénération et la différenciation du muscle squelettique.](#) Les événements et les voies transcriptionnelles responsables de l'acquisition du phénotype myogénique au cours de la régénération et de la myogenèse ont été largement étudiés. Les modulateurs qui façonnent la matrice extracellulaire dans la santé et la maladie sont cependant moins bien compris.

La compréhension des composants et des voies de ce remodelage facilitera la restauration de l'architecture et empêchera sa détérioration dans des conditions pathologiques telles que la fibrose. La périostine, une protéine matricellulaire associée au remodelage de la matrice extracellulaire et à l'architecture du tissu conjonctif, apparaît dans les conditions pathologiques associées à la fibrose à l'âge adulte. **La périostine complique également la fibrose dans les conditions dégénératives des muscles squelettiques telles que les dystrophies.** Cette étude porte principalement sur l'implication spatiale et temporelle de la périostine dans la régénération des muscles squelettiques. Dans le modèle de lésion aiguë du muscle squelettique qui montre une récupération sans fibrose, il est démontré que la périostine est rapidement interrompue en même temps que la nécrose étendue et que l'ARNm de la périostine est transitoirement régulé à la hausse au cours de la maturation du myotube. Cette expression est strictement initiée par les fibres nouvellement régénérées. Cependant, cette observation contraste avec un modèle qui présente une fibrose étendue où la régulation de l'expression de la périostine est stable et confinée aux compartiments fibrotiques de l'espace endomysial et pérимysial. La différenciation des myoblastes in vitro confirme que la régulation de l'expression de la périostine est une fonction du remodelage de la matrice extracellulaire au cours de la différenciation et de la maturation des myofibres. Nous avons également cherché à identifier la cinétique d'expression des différentes isoformes de périostine au cours de la différenciation des myoblastes de rat et de souris. Les résultats montrent qu'une seule isoforme de périostine domine dans le muscle de rat, contrairement à de multiples isoformes dans les cellules myoblastes C2C12. Cette étude montre que la périostine, un médiateur ayant un impact délétère sur les conditions de fibrose, est également produite et sécrétée par les myoblastes et les myofibres en régénération pendant le remodelage architectural au cours du développement et de la régénération.

En 2015, ce nouveau travail montre [les développements récents concernant la périostine dans l'asthme bronchique](#). Bien qu'il soit actuellement reconnu que l'asthme bronchique n'est pas une maladie unique mais un syndrome, il ne fut pas encore utilisé cette nouvelle compréhension de cette hétérogénéité pour traiter les patients asthmatiques. Pour accroître l'efficacité des médicaments anti-asthmatiques et réduire les coûts, il est important de stratifier les patients asthmatiques en sous-groupes et de développer des stratégies thérapeutiques pour chaque sous-groupe. **La périostine est récemment apparue comme un biomarqueur de l'asthme bronchique, unique en ce sens qu'elle n'est pas utile au diagnostic mais à la catégorisation des patients asthmatiques.** Il est ainsi d'abord découvert que la périostine est un nouveau composant de la fibrose sous-épithéliale dans l'asthme bronchique en aval des signaux de l'IL-13. Par la suite, il a été démontré que la périostine peut être un biomarqueur de substitution des réponses immunitaires de type 2, à la base de l'idée qu'un système de détection de la périostine sérique est potentiellement un diagnostic compagnon pour les antagonistes de type 2. En outre, il fut récemment montré que la périostine sérique peut prédire la résistance ou l'hyporéactivité aux corticostéroïdes inhalés, sur la base de sa contribution au remodelage tissulaire ou à la fibrose dans l'asthme bronchique. Ainsi, la périostine sérique présente deux caractéristiques en tant que biomarqueur de l'asthme bronchique : c'est à la fois un biomarqueur de substitution des réponses immunitaires de type 2 et un biomarqueur reflétant le remodelage tissulaire ou la fibrose. Il est alors possible de tirer parti de ces caractéristiques pour développer une médecine stratifiée dans l'asthme bronchique.

En 2016, cette analyse présente l'existence de diverses [isoformes de périostine et le remodelage cardiaque après un infarctus du myocarde](#) . La périostine, une protéine de la matrice extracellulaire sécrétée et soluble avec 4 domaines répétitifs de fascicline, interagit avec d'autres protéines de la matrice extracellulaire et présente diverses fonctions. **La périostine est exprimée dans les coussins endocardiques en développement et réexprimée dans les cœurs adultes en réponse à des stress pathologiques, tels que l'angiotensine II, ainsi qu'à l'étirement mécanique par le biais d'une régulation à la hausse du facteur de croissance transformant- β et du facteur de croissance dérivé des plaquettes-BB.** Il existe 4 isoformes de périostine, Pn-1 à Pn-4, résultant d'un épissage alternatif au niveau de l'exon 17 ou de l'exon 21. Pn-1 est une forme pleine, Pn-2 manque l'exon 17, Pn-3 manque l'exon 21, et Pn-4 manque les exons 17 et 21. Le gène de la périostine a été signalé comme étant fortement exprimé dans un cœur de rat après un infarctus du myocarde

Cette étude présente un [blocage sélectif de l'Exon 17 de la périostine ce qui préserve la performance cardiaque dans l'infarctus aigu du myocarde](#). Il fut précédemment rapporté que la surexpression de la périostine pleine longueur, Pn-1, entraînait une dilatation ventriculaire avec un dépôt accru de collagène interstitiel dans un modèle de rat. Cependant, d'autres rapports ont montré que les variantes d'épissage de forme courte Pn-2 (dépourvue de l'exon 17) et Pn-4 (dépourvue des exons 17 et 21) favorisaient la réparation cardiaque par angiogenèse et prévenaient la rupture cardiaque après un infarctus aigu du myocarde. Les résultats apparemment différents de ces rapports incitèrent à utiliser un anticorps neutralisant pour inhiber sélectivement la Pn-1 en bloquant l'exon 17 dans un modèle d'infarctus aigu du myocarde chez le rat. L'administration d'un anticorps neutralisant la Pn a entraîné une diminution significative des zones infarctées et fibrotiques du myocarde, ce qui a empêché l'amincissement et la dilatation de la paroi ventriculaire. **L'inhibition de la fibrose par l'anticorps neutralisant la Pn a été associée à une diminution significative de l'expression génétique des marqueurs fibrotiques, y compris le collagène I, le collagène III et le facteur de croissance transformant- β 1.** Il est important de noter que le nombre de myofibroblastes positifs à l'actine musculaire lisse α a été significativement réduit dans les cœurs des animaux traités avec l'anticorps neutralisant Pn, alors que la prolifération des cardiomyocytes et l'angiogenèse étaient comparables dans les groupes IgG et anticorps neutralisants. De plus, le niveau d'expression de Pn-1 était significativement corrélé à la sévérité de l'infarctus du myocarde. En outre, Pn-1, mais pas Pn-2 ou Pn-4, a inhibé l'attachement des fibroblastes et des myocytes, ce qui pourrait expliquer le glissement cellulaire observé au cours du remodelage cardiaque. Collectivement, ces résultats indiquent que les thérapeutiques qui inhibent spécifiquement l'exon-17 de la Pn, via un anticorps ou un médicament neutralisant, sans supprimer d'autres variantes de la périostine, pourraient constituer une nouvelle classe de médicaments pour le traitement des patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde.

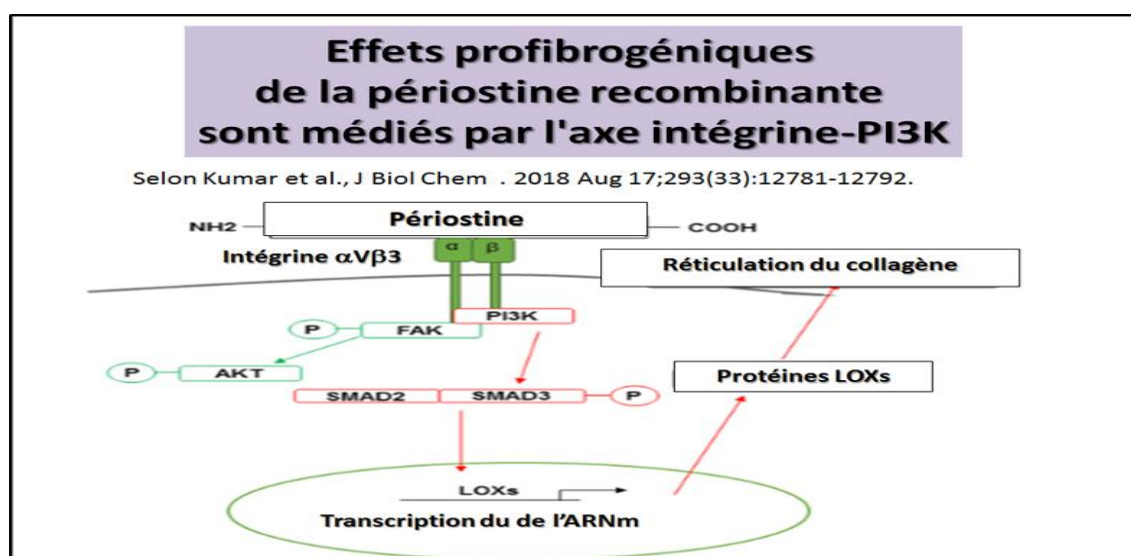
Puis on observe selon ce travail l'existence [d'une expression de la périostine induite par le stress oxydatif ce qui contribue à la fibrose myocardique dans un modèle de rat d'hypertension induite par le sel](#). La périostine est une protéine de la matrice extracellulaire impliquée dans la fibrose. La présente étude a examiné l'importance de la périostine dans la fibrose myocardique induite par l'hypertension. Des rats ont été répartis au hasard dans le groupe normal (régime à 0,4 % de NaCl ;

n=8) ou dans le groupe hypertension (régime à 8 % de NaCl ; n=8). Pendant 36 semaines, la pression artérielle et la fréquence cardiaque des rats ont été surveillées. À la 36e semaine, les cœurs ont été prélevés pour une analyse plus approfondie. La coloration de Masson et le western blotting ont été réalisés pour déterminer les niveaux d'expression de la protéine périostine, le stress oxydatif et la fibrose. En outre, des fibroblastes ont été isolés de rats adultes et cultivés in vitro, et après traitement à l'angiotensine II (Ang II) et à la N-acétyl-L-cystéine (NAC), un western blotting, une immunofluorescence et une coloration à la 2',7' dichlorodihydrofluoresceine ont été réalisés pour examiner la production d'espèces réactives de l'oxygène, et les niveaux d'expression de la périostine et de l' α -actine musculaire lisse (α SMA). **Les résultats ont montré que l'expression de la périostine et le stress oxydatif étaient plus élevés dans les cœurs hypertendus que dans les cœurs normaux.** Les expériences in vitro ont montré que l'Ang II augmentait les niveaux d'expression de la périostine et de l' α SMA par rapport au contrôle, tandis que le prétraitement avec la NAC inhibait le stress oxydatif, la périostine et l'expression de l' α SMA dans les fibroblastes. En conclusion, les résultats de la présente étude suggèrent que la périostine induite par le stress oxydatif est impliquée dans la fibrose myocardique et l'hypertension. La présente étude permet de démontrer que l'inhibition de la périostine peut être une approche prometteuse pour l'inhibition du remodelage cardiaque induit par l'hypertension.

En 2017, cette étude montre l'implication de [la périostine dans les maladies cardiovasculaires et le développement](#) : un conte de deux rôles distincts. Le développement et l'homéostasie des tissus dépendent de la synthèse, du maintien et de la dégradation concertés des molécules de la matrice extracellulaire (MEC). La fibrose cardiaque est désormais reconnue comme l'un des principaux facteurs d'incidence de l'insuffisance cardiaque, en particulier de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, dans laquelle le remplissage cardiaque en diastole est compromis. La périostine est une protéine associée aux cellules qui intervient dans la détermination du destin cellulaire, la prolifération, la tumorigenèse et les réponses inflammatoires. **En tant que composant non structurel de la MEC, la périostine sécrétée de 90 kDa apparaît comme un facteur matriculaire important dans le développement du tissu mésenchymateux cardiaque.** En outre, le rôle de la périostine en tant que médiateur de la diaphonie cellule-matrice a également attiré l'attention en raison de son association avec les maladies fibroprolifératives du myocarde et de son association avec la signalisation TGF- β /BMP. Cette revue résume l'histoire phylogénétique de la périostine, son rôle dans le développement cardiaque et les principales voies de signalisation qui influencent son expression dans les pathologies cardiovasculaires. En outre, il fut présenté ici une synthèse de la littérature actuelle afin de distinguer les multiples rôles de la périostine dans la santé, le développement et la maladie cardiaques. La périostine pouvant être ciblée pour le traitement thérapeutique de la fibrose cardiaque, ces informations peuvent éclairer le moment éventuel de l'application de thérapies spécifiques à la périostine.

En 2018, selon cette investigation [la périostine favorise la fibrogenèse hépatique en activant la lysyl oxydase dans les cellules stellaires hépatiques](#) La fibrose hépatique résulte d'une cicatrisation dérégulée due à des lésions hépatiques inflammatoires persistantes. La périostine est une protéine non structurale de la matrice extracellulaire qui favorise la fibrose des organes chez les adultes. Il fut alors recherché à identifier les mécanismes moléculaires de la fibrose hépatique médiée par la périostine. La fibrose hépatique chez les souris periostin-/- a été atténuée, comme en témoigne la réduction significative de la densité des fibrilles de collagène et de la rigidité du foie par rapport aux témoins WT. Une dose unique de tétrachlorure de carbone a provoqué des lésions hépatiques aiguës similaires chez les souris périostine-/- et WT, et nous n'avons pas détecté de différences significatives dans les transaminases et l'expression des principaux gènes hépatiques liés à la fibrose entre ces deux génotypes. **Les cellules stellaires hépatiques activées (CSH) sont le principal type de cellules hépatiques produisant de la périostine.** Il est ainsi constaté que dans les CSH primaires de rat in vitro, la périostine augmente de manière significative les niveaux d'expression et les activités des isoformes 1 à 3 de la lysyl oxydase (LOX) et de la lysyl oxydase-like (LOXL). La périostine induit également l'expression du collagène de type 1 intra- et extracellulaire et de la fibronectine dans les CSH. Il est intéressant de noter que la périostine a stimulé la phosphorylation de SMAD2/3, qui s'est maintenue malgré l'élimination des récepteurs I et II du facteur de croissance transformant β (TGF β) par l'ARN en épingle à cheveux courte, ce qui indique que la phosphorylation de SMAD2/3 médiée par la périostine est indépendante des récepteurs TGF β . En outre, la périostine a induit la phosphorylation de la kinase d'adhésion focale (FAK) et de l'AKT dans les CSH. Notamment, l'élimination de FAK par siRNA n'a pas réussi à bloquer la phosphorylation de SMAD2/3 induite par la périostine. Ces résultats suggèrent que la périostine favorise la rigidité de la matrice dans les maladies chroniques du foie en activant la LOX et la LOXL, indépendamment des récepteurs du TGF β . Le ciblage de la périostine pourrait donc s'avérer bénéfique sur le plan thérapeutique pour lutter contre la fibrose hépatique.

Une illustration montre les effets profibrogéniques de la périostine recombinante sont médiés par l'axe intégrine-PI3K. La périostine induit l'expression de collagène dans les CSH par l'intermédiaire de l'intégrine et active la PI3K suivie de la phosphorylation de SMAD2/3. La phosphorylation de SMAD2/3 entraîne l'activation de LOX et LOXL1-3 ainsi que la production et la réticulation du collagène.



Puis avec cette étude on obtient de nouvelles informations sur [le mécanisme de production de périostine dans les cellules musculaires lisses bronchiques humaines](#). L'expression de l'ARNm de la périostine a augmenté de manière dépendante de la dose et du temps après la stimulation par l'IL-13 ; la production de périostine a été induite 24 et 48 h après la stimulation. La stimulation par l'IL-13 a induit la phosphorylation de STAT6, ERK1/2 et Akt. La production de périostine induite par l'IL-13 a été atténuée par l'inhibition de la phosphorylation de STAT6 et fortement supprimée par l'inhibition de la phosphorylation de la protéine kinase activée par le mitogène 1/2 ou de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). **Conclusions : Les cellules BSM produisent de la périostine après stimulation par l'IL-13, via les voies JAK/STAT6, ERK1/2 et PI3K/Akt.** La compréhension du mécanisme de production de la périostine dans les cellules BSM peut aider à clarifier la pathogenèse de l'asthme.

Par ailleurs ce travail montre que la [périostine favorise la migration des fibroblastes et inhibe la réparation musculaire après une lésion des muscles squelettiques](#). L'expression de Postn a été dramatiquement régulée à la suite de la SMI. Par rapport aux souris WT, les souris Postn présentaient une meilleure récupération musculaire et une fibrose atténuée, ainsi qu'un nombre significativement réduit de fibroblastes infiltrants. Le potentiel prolifératif de ces fibroblastes chez les souris WT et Postn était comparable à 14 dpi ; cependant, la capacité de migration des fibroblastes était significativement augmentée en présence de Postn (moyenne, 258% ; intervalle de confiance à 95%, 183% à 334%). De plus, l'administration de Postn-nAb a inhibé l'infiltration des fibroblastes et a favorisé la réparation musculaire après l'IEM. **Conclusions : Postn exacerbe la formation de cicatrices fibrotiques en favorisant la migration des fibroblastes dans les muscles lésés après un accident vasculaire cérébral.** Le traitement par Postn-nAb est efficace pour atténuer la fibrose et améliorer la récupération musculaire après un accident vasculaire cérébral.

En 2019, cette étude indique le processus pour une [réexpression de la périostine dans les maladies cardiaques contribue au remodelage interstitiel cardiaque en soutenant le phénotype des myofibroblastes cardiaques](#). Le muscle cardiaque (le myocarde) est un arrangement unique d'oreillettes et de ventricules séparés spatialement et électriquement par une bordure fibreuse. Les myocytes disposés en spirale dans les ventricules gauche et droit sont attachés par les molécules constitutives de la matrice extracellulaire cardiaque (MEC), notamment les collagènes fibrillaires de types I et III. La perte de l'agencement normal de la MEC, qu'elle soit insuffisante (comme on l'observe dans l'infarctus aigu du myocarde) ou excessive (fibrose cardiaque dans l'infarctus chronique du myocarde), est le principal facteur de dysfonctionnement cardiaque et d'insuffisance cardiaque. Les protéines matricellulaires sont des éléments de signalisation non structurels dans la MEC et, dans le contexte de l'hypertrophie cardiaque et de l'insuffisance cardiaque, la protéine périostine sécrétée de 90 kDa a fait l'objet d'un examen approfondi au cours de la dernière décennie. **La périostine sécrétée est désormais reconnue pour son rôle important dans le développement et la maturation de la MEC, ainsi que dans l'adhésion cellulaire.** Les nouveaux mécanismes de la fonction de la périostine comprennent son rôle en tant que médiateur de la signalisation cellule-matrice, de la survie cellulaire et de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). Un certain nombre d'études récentes ont examiné l'hypothèse selon laquelle la périostine est un contributeur majeur au remodelage de la MEC dans le cœur, et un certain nombre d'études très récentes soulignent son rôle important. Cette étude examine les développements récents des mécanismes de la fonction de la périostine dans le cœur et le système vasculaire normaux, et discute des avancées récentes qui étayaient son rôle supposé dans le développement des maladies cardiovasculaires. L'expression de la périostine est très faible au départ dans les tissus sains, mais elle est réexprimée

dans le cœur endommagé et dans les parois des vaisseaux après une lésion, dans les myofibroblastes cardiaques activés et les cellules musculaires lisses vasculaires, respectivement. Pour cette raison, la périostine peut être exploitée pour étudier les mécanismes de la fibrose cardiaque, et nous pensons que les données générées par les études utilisant cette approche peuvent éclairer le moment de l'application de thérapies spécifiques à la périostine pour réduire la fibrose cardiaque et le dysfonctionnement cardiaque associé.

Puis selon ce travail il apparaît que [la périostine comme nouveau biomarqueur des maladies cardiovasculaires](#) : Un panorama systématique des études précliniques et cliniques. . Au total, 24 études pertinentes, comprenant des données animales et humaines, ont été incluses. La périostine est significativement observée dans le tissu myocardique des cœurs défailants par rapport au contrôle, et est également exprimée dans les plaques d'athérosclérose. Les niveaux systémiques de périostine ont été significativement corrélés avec la fonction cardiaque et la sévérité des maladies cardiovasculaires dans plusieurs études. Une étude clinique a également observé une corrélation positive entre la périostine et le peptide natriurétique de type N-terminal pro b (NT-proBNP), la troponine ultrasensible (hsTnT) et le biomarqueur cardiaque ST2. Les études ont fait état d'ajustements limités pour les facteurs de confusion potentiels. Conclusions : Les données de la présente étude confirment le rôle potentiel de la périostine dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires. Cependant, la rareté des données concernant l'utilisation clinique des niveaux de périostine dans la gestion actuelle des MCV ouvre la voie à de futures recherches. D'autres études seront donc nécessaires pour clarifier son rôle potentiel, le cas échéant, en tant que nouveau biomarqueur cardiaque.

Il est alors apporté avec cette étude des informations sur [la synthèse de la fibronectine, mais pas l'expression du muscle lisse alpha, qui est régulée par la périostine dans la cicatrisation gingivale par le biais de la signalisation FAK/JNK.](#) Pendant la cicatrisation de la peau, la périostine facilite la différenciation des myofibroblastes par un mécanisme dépendant de l'intégrine $\beta 1$ /FAK et une expression continue est associée à la cicatrisation. Contrairement à la peau, le tissu gingival ne cicatrise généralement pas après une blessure, mais le rôle de la périostine dans la cicatrisation gingivale n'a jamais été étudié. En utilisant un modèle de gingivectomie chez le rat, nous montrons que l'architecture gingivale est rétablie dans les 14 jours suivant la blessure. **Les niveaux d'ARNm de la périostine atteignent leur maximum au 7ème jour après la blessure, avec une persistance de la protéine de périostine dans le tissu conjonctif jusqu'au 14ème jour.** Les niveaux d'ARNm du collagène de type I et de la lysyl oxydase atteignent leur maximum au 7e jour après la blessure, ce qui correspond au pic de prolifération des fibroblastes. Bien que les niveaux d'ARNm de l' α -actine musculaire lisse aient été multipliés par 200 dans le tissu, aucun myofibroblaste n'a été détecté dans le tissu en régénération. In vitro, l'adhésion des fibroblastes gingivaux humains à la périostine, mais pas au collagène, a été inhibée par le blocage des intégrines $\beta 1$. Les fibroblastes cultivés sur la périostine ont présenté des taux de prolifération et de différenciation myofibroblastique similaires à ceux des cellules cultivées sur le collagène uniquement. Cependant, les fibroblastes gingivaux humains cultivés en présence de périostine présentaient des niveaux d'ARNm de fibronectine et de collagène significativement plus élevés. L'augmentation de la production de fibronectine a été atténuée par l'inhibition pharmacologique des signaux FAK et JNK dans les fibroblastes gingivaux humains. In vivo, les niveaux d'ARNm de la fibronectine ont atteint leur maximum aux jours 3 et 7

après la blessure, l'immunoréactivité de la protéine étant la plus élevée au jour 7, ce qui suggère que la périostine est un modulateur de la production de fibronectine au cours de la cicatrisation gingivale.

En 2020, une nouvelle étude porte alors sur [la périostine](#) : une cible thérapeutique potentielle pour l'hypertension pulmonaire ? Il fut ainsi utilisé des approches d'épistasie génétique dans les cellules endothéliales de l'artère pulmonaire humaine (hPAEC), les cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire humaine et des modèles expérimentaux de PH chez la souris (Sugen 5416/hypoxie ou hypoxie chronique) pour discerner le rôle de la POSTN et sa relation avec la signalisation HIF (facteur inductible par l'hypoxie)-1 α . Il est alors constaté que l'expression de la POSTN était corrélée à l'étendue de la PH dans les modèles murins et chez l'homme. La diminution de POSTN a amélioré les réponses hémodynamiques et cardiaques chez les souris atteintes de PH, atténué la libération de facteurs de croissance et de HIF-1 α et inversé l'expression de BMPR (récepteur de la protéine morphogénétique osseuse) -2 dans les hPAECs de patients atteints de PH, tandis que l'augmentation de POSTIN a eu les effets opposés et a induit un phénotype hyperprolifératif et promigratoire à la fois dans les hPAECs et les cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire humaine. **La surexpression de POSTIN a induit l'activation des HIF et augmenté la production d'ET (endothéline)-1 et de VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) dans les hPAEC.** Le knockdown de HIF-1 α par SiRNA a aboli l'effet proangiogénique de POSTN. Le blocage de TrkB (récepteur B de la tyrosine kinase) a atténué l'effet du POSTN sur l'expression de HIF-1 α , tandis que l'inhibition de HIF-1 α a réduit l'expression du POSTN et de TrkB. Ces résultats suggèrent que les hPAECs produisent du POSTN via un mécanisme dépendant de HIF-1 α . Conclusions : Cette étude révèle que l'expression de la POSTIN est accrue dans les modèles humains et animaux de PH et favorise le développement de la PH par le biais d'une boucle de rétroaction positive entre HIF-1 α et la POSTIN pendant l'hypoxie. Il est ainsi proposé que la manipulation de l'expression de POSTIN puisse être une cible thérapeutique efficace dans le traitement de la PH. Ces résultats suggèrent également que POSTN pourrait servir de biomarqueur pour évaluer la gravité de la maladie.

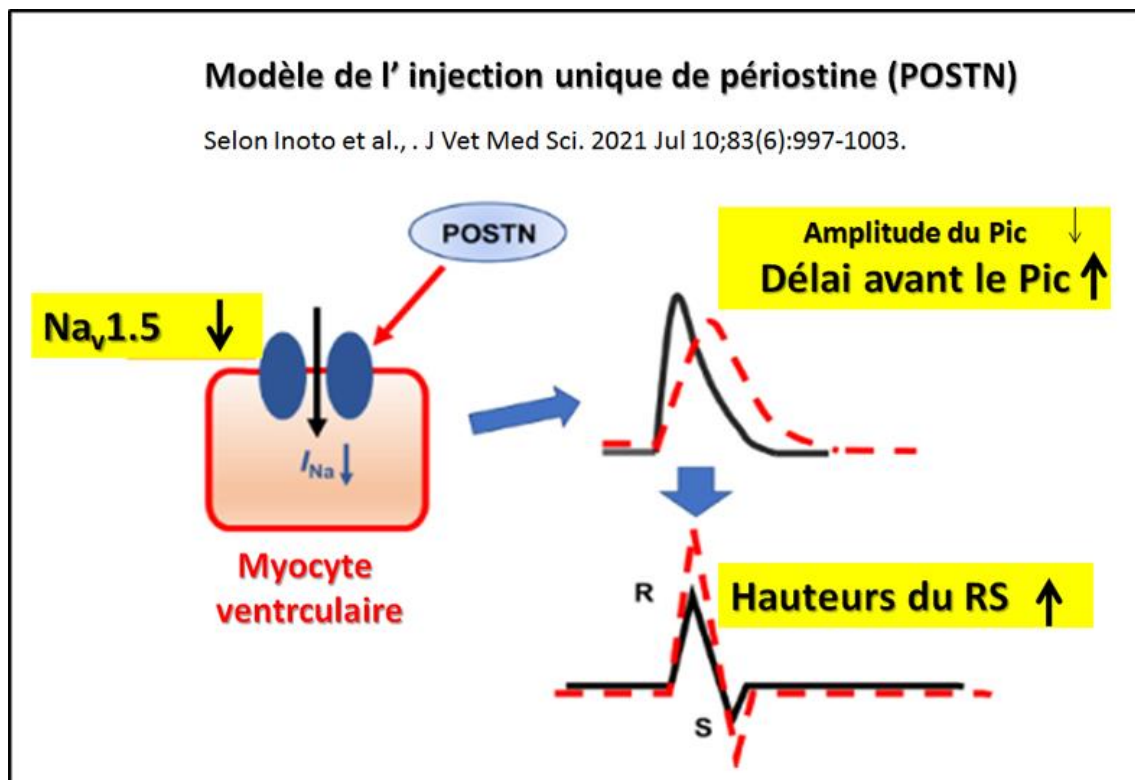
Dans cette analyse il est question [d'une population spécialisée de fibroblastes cardiaques exprimant la périostine contribue à la maturation et à l'innervation des cardiomyocytes postnatals](#). Au cours de la période postnatale chez les mammifères, le muscle cardiaque passe d'une croissance hyperplasique à une croissance hypertrophique, la matrice extracellulaire (MEC) subit un remodelage et le cœur perd sa capacité de régénération. Bien que la maturation de la matrice extracellulaire et la diaphonie entre les fibroblastes cardiaques (FC) et les cardiomyocytes (CM) aient été impliquées dans le développement du cœur néonatal, on ne sait pas grand-chose de l'hétérogénéité et de la fonction des fibroblastes spécialisés au cours de la période postnatale précoce. Afin de mieux comprendre les fonctions des FC dans la maturation cardiaque et l'arrêt du cycle cellulaire des cardiomyocytes postnatals, Il fut procédé au profilage de l'expression génique et à l'ablation des populations de FC postnatals. . **Les lignées de fibroblastes exprimant Tcf21 ou Periostin ont été tracées dans des souris transgéniques GFP reporter, et leurs fonctions biologiques et transitions pendant la période postnatale ont été examinées dans les cellules triées en utilisant le séquençage de l'ARN.** Des CF de lignée Periostin (Postn)+ hautement proliférative ont été trouvées du jour

postnatal 1 (P1) à P11 mais n'ont pas été détectées à P30, en raison d'une répression de l'expression du gène Postn. Cette population était moins abondante et transcriptionnellement différente des CF résidentes Tcf21+. La population Postn+ spécialisée exprime préférentiellement des gènes liés à la prolifération cellulaire et au développement neuronal, tandis que les CF Tcf21+ expriment différemment des gènes liés à la maturation de l'ECM à P7 et à la diaphonie immunitaire à P30. L'ablation des CF Postn+ de P0 à P6 a entraîné une altération de la configuration du nerf sympathique cardiaque et une réduction de la binucléation et de la croissance hypertrophique avec une augmentation de l'expression de la troponine fœtale (Troponin1) dans la CM. Ainsi, les CF postnatales sont hétérogènes et comprennent une population proliférative transitoire Postn+ nécessaire au développement du nerf cardiaque et à la maturation des cardiomyocytes peu après la naissance.

En 2021, avec cette étude on observe [que la périostine est nécessaire au maintien des fibres musculaires pendant la régénération musculaire](#). La régénération des muscles squelettiques est un processus bien organisé qui nécessite un remodelage de la matrice extracellulaire (MEC). Dans cette étude, il fut révélé le rôle protecteur de la périostine, une protéine matricellulaire qui se lie à plusieurs protéines de la matrice extracellulaire pendant la régénération musculaire. Dans un muscle intact, la périostine a été localisée à la jonction neuromusculaire, au fuseau musculaire et à la jonction myotendineuse, qui sont des sites de connexion entre les fibres musculaires et les nerfs ou les tendons. **Au cours de la régénération musculaire, la périostine présente une expression et une localisation fortement accrues dans l'espace interstitiel.** Les souris sans périostine présentent un poids musculaire réduit en raison de la perte de fibres musculaires au cours de la régénération musculaire répétée. Les cellules progénitrices musculaires cultivées provenant de souris sans périostine n'ont montré aucune déficience dans leur prolifération, leur différenciation et l'expression de Pax7, MyoD et myogénine, ce qui suggère que la perte de fibres musculaires chez les souris sans périostine n'est pas due à une altération de la fonction des cellules souches/progénitrices musculaires. Les souris sans périostine présentaient un nombre réduit de vaisseaux sanguins CD31-positifs pendant la régénération musculaire, ce qui suggère que la diminution de l'apport nutritionnel par les vaisseaux sanguins était la cause de la perte de fibres musculaires chez les souris sans périostine. Ces résultats mettent en évidence le nouveau rôle de la périostine dans le maintien de la masse musculaire au cours de la régénération musculaire.

Cette récente analyse présente une [injection unique de périostine ce qui va diminuer le canal Na\(+\)-cardiaque voltage-gated dans les ventricules de rat](#). Les modifications des propriétés électrophysiologiques, telles que l'expression et l'activité des canaux ioniques, sont étroitement liées à l'arythmogénèse au cours de l'insuffisance cardiaque (IC). Cependant, le facteur causal du remodelage électrique dans l'insuffisance cardiaque n'a pas été déterminé. La périostine (POSTN), une protéine matricellulaire, augmente dans les tissus cardiaques des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. **Dans la présente étude, il fut cherché à savoir si une injection unique de POSTN affectait les propriétés électrophysiologiques des ventricules de rats.** Après l'injection

intraveineuse de POSTN recombinant de rat (64 $\mu\text{g/kg}$, 24 heures) à des rats Wistar mâles, l'électrocardiogramme (ECG) a été enregistré. Un patch clamp à cellules entières a été réalisé pour mesurer le potentiel d'action (PA) et le courant Na^+ (I_{Na}) dans des myocytes ventriculaires isolés. L'expression protéique du canal Na^+ cardiaque voltage-gated (NaV1.5) dans les ventricules isolés a été examinée par Western blotting. Dans l'ECG, l'injection de POSTN a augmenté de manière significative la hauteur du RS. L'injection de POSTN a significativement retardé le temps de culmination de la PA et a diminué l' I_{Na} dans les myocytes ventriculaires isolés. L'injection de POSTN a diminué l'expression de NaV1.5 dans les ventricules isolés. Il a été confirmé que la POSTN (1 $\mu\text{g/ml}$, 24 heures) diminuait l' I_{Na} et l'expression de la protéine NaV1.5 dans les myocytes ventriculaires de rats nouveau-nés. Cette étude a démontré pour la première fois qu'une injection unique de POSTN chez le rat diminuait l' I_{Na} en supprimant l'expression de NaV1.5 dans les myocytes ventriculaires, ce qui s'accompagnait d'une prolongation du temps de culmination de l'AP et d'une augmentation de la hauteur du RS dans l'ECG.



Ci-dessus figure un modèle proposé résultant d'une injection unique de périostine (POSTN) ce qui va diminuer le courant Na^+ (I_{Na}) dans des myocytes ventriculaires isolés en supprimant l'expression de la protéine du canal Na^+ cardiaque voltage-gated (NaV1.5) chez le rat, ce qui s'est accompagné d'une diminution de l'amplitude du pic et d'un allongement du temps de culmination du potentiel d'action (PA) et d'une augmentation de la hauteur du RS dans l'électrocardiogramme.

En 2022, selon cette étude il apparait que [la périostine rend les cardiomyocytes vulnérables à l'infarctus aigu du myocarde via la pro-apoptose](#). L'expression de Postn chez les souris ayant subi un

infarctus aigu du myocarde et dans les cardiomyocytes de souris néonatales traitées à l'hypoxie a été quantifiée par qRT-PCR. Les fonctions biologiques de Postn dans l'IAM ont été explorées par le bleu trypan, le TUNEL, l'analyse par cytométrie de flux et les tests JC-1. L'activité de la luciférase ou l'essai MS2-RIP ou RNA pull-down ont été réalisés pour étudier l'interaction entre les gènes. L'expression de Postn a été régulée à la hausse chez les souris ayant subi un IAM et dans les NMCM traitées à l'hypoxie. **Des tests fonctionnels ont indiqué que l'apoptose cellulaire dans les NMCM était favorisée par le traitement de l'hypoxie.** La pénurie de Postn pourrait atténuer l'apoptose cellulaire dans les NMCM induites par l'hypoxie. Il a été vérifié que Postn se liait à mmu-miR-203-3p et qu'il était régulé à la baisse par la surexpression de miR-203-3p. Postn et miR-203-3p ont été repérés comme coexistant avec le petit gène hôte de l'ARN nucléolaire 8 (Snhg8) dans le complexe de silençage induit par l'ARN. L'affinité entre Snhg8 et miR-203-3p a été confirmée. Ensuite, Snhg8 a été validé pour promouvoir l'apoptose cellulaire dans les NMCM induites par l'hypoxie, partiellement dépendante de Postn. En outre, il a été révélé que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (Vegfa) se liait à miR-203-3p et jouait un rôle dans l'apoptose et l'angiogenèse des cellules de la LMA médiées par Snhg8. Conclusions : la disponibilité de miR-203-3p est antagonisée par Snhg8 pour la progression de l'IAM induite par Postn et Vegfa.

Par ailleurs cette récente investigation montre [la périostine susceptible d'augmenter la calcification des cellules musculaires lisses vasculaires via la signalisation de la bêta-caténine](#). La calcification vasculaire médiane est fréquente dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) et est étroitement liée à l'hyperphosphatémie. Les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) peuvent acquérir des propriétés pro-calcifiantes et augmenter activement la calcification vasculaire. Divers médiateurs pro-inflammatoires sont capables de favoriser la calcification des VSMC. Dans cette étude, il fut ainsi étudié les effets et les mécanismes de la périostine, une protéine de signalisation matricellaire, dans des VSMC humaines calcifiantes et des échantillons de sérum humain. **La périostine a induit l'expression de l'ARNm des marqueurs pro-calcifiants dans les VSMC.** En outre, la périostine a augmenté les effets du β -glycérophosphate sur l'expression des marqueurs pro-calcifiants et a aggravé la calcification des VSMC. Le traitement à la périostine a été associé à une augmentation de l'abondance de la β -caténine et de l'expression des gènes cibles. Les effets pro-calcifiants de la périostine ont été améliorés par les inhibiteurs de la voie WNT/ β -caténine. . De plus, un co-traitement avec un anticorps bloquant l'intégrine $\alpha\beta3$ a annulé les effets pro-calcifiants de la périostine. L'inhibition de la périostine a réduit les effets du β -glycérophosphate sur l'expression des marqueurs pro-calcifiants et la calcification des VSMC. Des taux sériques élevés de périostine ont été observés chez les patients hémodialysés par rapport aux témoins sains. Ces observations ont permis d'identifier la périostine comme un facteur d'augmentation de la calcification des VSMC. Les effets pro-calcifiants de la périostine impliquent l'intégrine $\alpha\beta3$ et l'activation de la voie WNT/ β -caténine. Ainsi, l'inhibition de la périostine peut être bénéfique pour réduire le fardeau de la calcification vasculaire chez les patients atteints d'IRC.

[Upregulation of Periostin Through CREB Participates in Myocardial Infarction-induced Myocardial Fibrosis.](#)

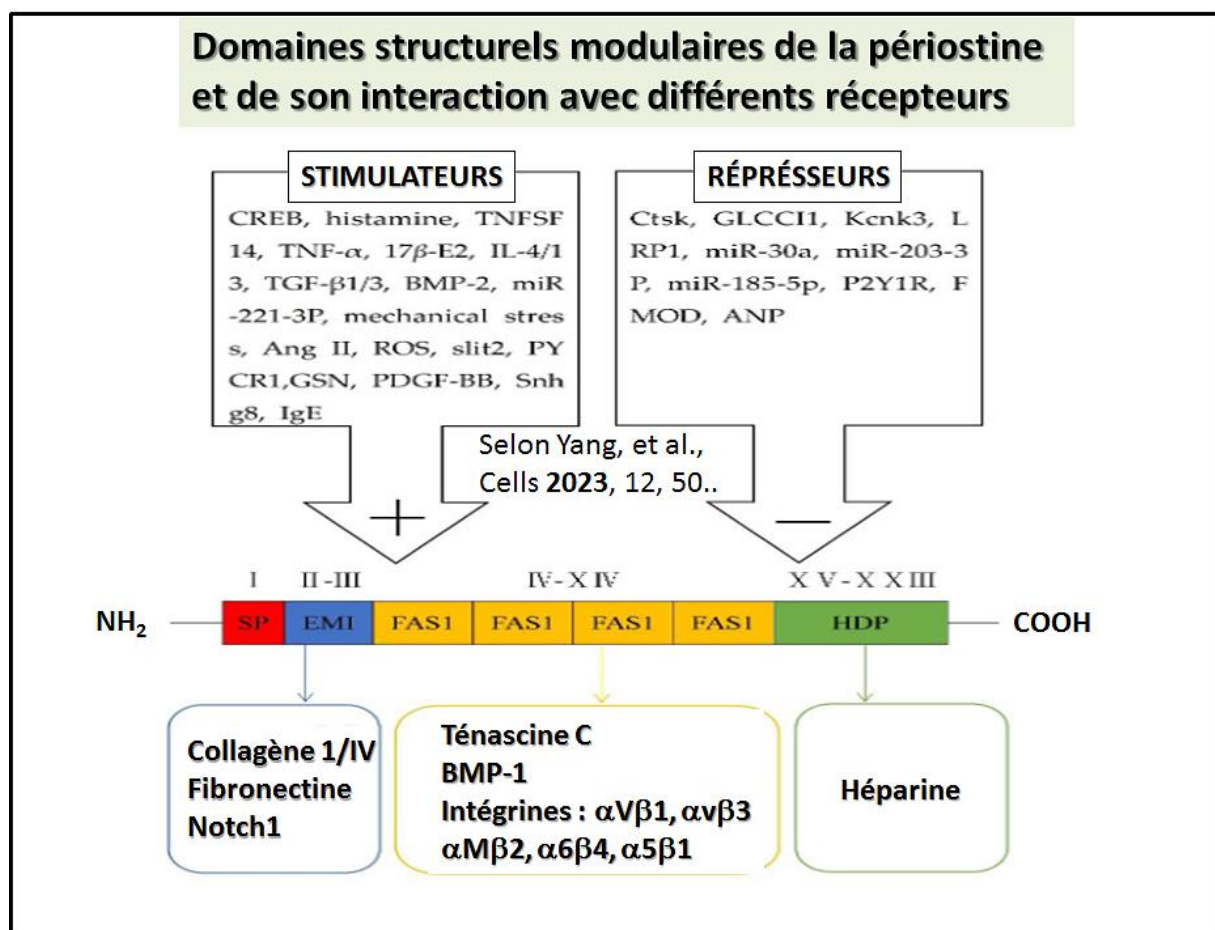
Xue K, Chen S, Chai J, Yan W, Zhu X, Dai H, Wang W. J Cardiovasc Pharmacol. 2022 May 1;79(5):687-697. doi: 10.1097/FJC.0000000000001244. PMID: 35522701

Myocardial fibrosis after myocardial infarction (MI) leads to heart failure, which has become an important global public health issue. One of the most important features of myocardial fibrosis is the abnormal deposition of extracellular matrix (ECM) proteins. Periostin is one of the ECM proteins.

Cyclic AMP response element-binding protein 1 (CREB) is well known for its involvement in multiple signaling in myocardial fibrosis. It has been confirmed that CREB could regulate ECM proteins deposition. However, little is known about the relationship between CREB and periostin post-MI. This study aims to verify the hypothesis that CREB promotes the expression of periostin in MI-induced myocardial fibrosis. To test this hypothesis, primary rat cardiac fibroblasts were cultured and rat model of MI was established. The level of myocardial fibrosis post-MI was identified by histological staining. The expressions of CREB and periostin were detected through western blot and reverse transcription quantity polymerase chain reaction. The upregulation and downregulation of CREB and periostin were established by plasmid, small interfere RNA (siRNA), and lentivirus, respectively. High levels of CREB and periostin were found post-MI in our study. Meanwhile, the expression of periostin was decreased after CREB downregulation both in vivo and in vitro. Finally, with the treatment of pAV-CREB and si-periostin, the expressions of collagen I and III were attenuated. The expression of periostin was elevated post-MI and participated in MI-induced myocardial fibrosis, which was regulated through CREB. This study provides a novel idea and potential intervention target for MI-induced myocardial fibrosis.

De plus cette étude indique une nouvelle définition de [la chronologie de la régulation de la périostine dans la fibrose cardiaque à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez la souris](#). Après un infarctus du myocarde (IM), la réponse réparatrice du cœur à l'insulte ischémique et à la perte connexe de cardiomyocytes implique une fibrose cardiaque, dans laquelle le tissu endommagé est remplacé par une cicatrice fibreuse. Bien que la cicatrice soit essentielle pour prévenir la rupture de la paroi ventriculaire dans la zone de l'infarctus, elle s'étend avec le temps à des zones éloignées, non touchées par l'infarctus, ce qui augmente considérablement l'étendue de la fibrose et modifie sensiblement la structure cardiaque. Dans ce scénario, la fonction cardiaque se détériore, augmentant ainsi la probabilité d'une insuffisance cardiaque et le risque de décès. **Des travaux récents ont suggéré que la protéine matricellaire périostine, connue pour son rôle dans la fibrose, est une cible thérapeutique potentielle pour la régulation de la fibrose et du remodelage induits par l'infarctus du myocarde.** Différentes stratégies de manipulation génétique de la périostine ont été proposées précédemment, mais ces travaux n'ont pas abordé correctement la dépendance temporelle entre l'activité de la périostine et la fibrose cardiaque. Cette étude visait à combler cette lacune dans les connaissances et à élucider complètement le moment explicite de la régulation cellulaire de la périostine dans le cœur infarci afin de permettre un ciblage plus sûr et plus efficace des cellules productrices de périostine après l'infarctus. Un infarctus chirurgical a été réalisé chez des souris C57BL/6J et BALB/c par ligature de l'artère coronaire descendante antérieure gauche. Les analyses par cytométrie en flux des cellules dérivées des cœurs infarciés et la PCR quantitative en temps réel de l'ARN cellulaire total ont révélé que l'expression de la périostine augmentait au cours des jours 2 à 7 et atteignait son maximum au jour 7 après l'infarctus, quelle que soit la souche de la souris. La chronologie établie pour l'expression cellulaire de la périostine dans le cœur post-infarctus est une étape importante vers le développement d'une thérapie génique optimale ciblant la périostine.

Alors cette revue fait le bilan sur [les rôles multiples de la périostine dans les maladies non néoplasiques](#). La périostine, identifiée comme une protéine matricielle et une protéine ECM, joue un rôle central dans les maladies non néoplasiques. **La périostine et ses variantes sont considérées comme normalement impliquées dans la progression de la plupart des maladies non néoplasiques, y compris les lésions cérébrales, les maladies oculaires, la rhinosinusite chronique, la rhinite allergique, les maladies dentaires, la dermatite atopique, la sclérodermie, l'oesophagite éosinophile, l'asthme, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires, les maladies du foie, les maladies rénales chroniques, les maladies inflammatoires de l'intestin et l'ostéoarthrose.** La périostine interagit avec des récepteurs protéiques et transmet des signaux principalement par les canaux PI3K/Akt et FAK ainsi que par d'autres voies pour déclencher le remodelage des tissus, la fibrose, l'inflammation, la cicatrisation des plaies, la réparation, l'angiogenèse, la régénération des tissus, la formation osseuse, la barrière et la calcification vasculaire. Cette revue intègre de manière exhaustive les multiples rôles de la périostine et de ses variantes dans les maladies non néoplasiques, propose l'utilité de la périostine en tant que biomarqueur biologique et fournit des stratégies potentielles de développement de médicaments ciblant la périostine. On trouve alors dans cette revue une représentation schématique des domaines structuraux modulaires de la périostine et de son interaction avec différents récepteurs, ainsi que de ses stimulateurs et répresseurs.



Puis il apparaît selon cette étude que [la périostine en tant que biomarqueur dans le cadre des maladies glomérulaires](#) - une revue de la littérature actuelle. L'insuffisance rénale chronique (IRC)

est une maladie très répandue et potentiellement évolutive, dont les conséquences mettent en jeu le pronostic vital. Les maladies glomérulaires (glomérulopathies) sont des causes de l'IRC qui peuvent être traitées par des thérapies spécifiques. Des ressources considérables ont été investies dans l'identification de nouveaux biomarqueurs de la progression de la maladie rénale chronique et de nouvelles cibles thérapeutiques. **En utilisant des modèles expérimentaux de maladies rénales, la périostine a été identifiée parmi les protéines matricellulaires les plus représentées qui sont communément impliquées dans l'inflammation et la fibrose qui caractérisent les maladies rénales progressives.** La périostine est fortement exprimée au cours de l'organogenèse, avec une faible expression dans les tissus sains matures, mais elle est régulée à la hausse dans de nombreux contextes pathologiques caractérisés par des lésions et un remodelage des tissus. La périostine est la protéine matricielle la plus fortement exprimée dans les modèles animaux et chez les patients atteints de glomérulopathies. . Étant donné que la périostine est facilement sécrétée à partir des sites de lésions et que les variations de ses niveaux humoraux par rapport à l'état normal étaient facilement détectables, son rôle potentiel en tant que biomarqueur est suggéré. En outre, l'expression de la périostine a été corrélée au degré de lésion histologique et au déclin de la fonction rénale chez des patients atteints de maladie rénale chronique secondaire à des glomérulopathies inflammatoires (néphropathie à IgA) et non inflammatoires (néphropathie membraneuse), tout en présentant une variabilité liée à la réponse au traitement. L'objectif de cette revue est de résumer les preuves existantes qui soutiennent le rôle de la périostine en tant que nouveau biomarqueur dans les glomérulopathies.

En 2023, progressivement il est donc à considérer [la périostine comme biomarqueur sanguin de la fibrose des cellules musculaires, de la cardiomyopathie et de la gravité de la maladie dans la dystrophie myotonique de type 1](#). Ces diverses études ont identifié la périostine, un modulateur de la fibrose, comme un nouveau biomarqueur candidat pour la DM1 : le profilage protéomique des fibroblastes humains et des muscles squelettiques murins a montré une dysrégulation significative de la périostine. L'immunomarquage des muscles squelettiques et cardiaques de patients atteints de DM1 et de souris DMSXL a montré une augmentation extracellulaire de la périostine, indiquant une fibrose. Les études qPCR ont indiqué une augmentation de l'expression de POSTN dans les fibroblastes et les muscles. La quantification de la périostine dans des échantillons de sang provenant de souris DMSXL et de deux grandes cohortes de validation de patients atteints de DM1 a montré une diminution des niveaux chez les animaux et les individus malades, en corrélation avec l'expansion de la répétition, la gravité de la maladie et la présence de symptômes cardiaques identifiés par IRM. Les analyses d'échantillons sanguins longitudinaux n'ont révélé aucune corrélation avec la progression de la maladie. Conclusions : La périostine pourrait servir de nouveau biomarqueur de stratification pour la DM1, en corrélation avec la gravité de la maladie, la présence de dysfonctionnements cardiaques et la fibrose.

Puis cette étude montre la [périostine comme surexprimée, et corrélée à la fibrose et diffère selon les degrés d'hypertrophie des cardiomyocytes dans le tissu de myectomie de patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique](#). La périostine, une protéine matriculaire sécrétée, a été impliquée

dans le remodelage de la matrice extracellulaire cardiaque et la fibrose. Des données suggèrent que la périostine stimule l'hypertrophie des cardiomyocytes. **La présente étude vise à étudier l'étendue de l'expression de la périostine chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) à un stade avancé et sa corrélation avec la fibrose et les caractéristiques histopathologiques caractéristiques de la maladie.** Le tissu septal interventriculaire de trente-neuf patients atteints de CMH ayant subi une myectomie et de cinq témoins décédés de causes non cardiaques a été obtenu. La coloration au trichrome de Masson et l'immunohistochimie ont été utilisées pour localiser respectivement la fibrose et la périostine. L'étendue de la fibrose et l'expression de la périostine ont été définies comme le pourcentage coloré de la surface totale du tissu à l'aide d'un logiciel de pathologie numérique. L'expression de la périostine était plus élevée chez les patients atteints de CMH que chez les témoins ($p < 0,0001$), en corrélation positive avec l'étendue de la fibrose ($r = 0,82$, $p < 0,001$), en corrélation positive avec l'épaisseur maximale du septum interventriculaire ($Rho = 0,33$, $p = 0,04$) et en corrélation négative avec la FEVG ($r = -0,416$, $p = 0,009$). La périostine était approximativement co-localisée avec la fibrose. L'expression moyenne de la périostine était plus faible chez les patients présentant une hypertrophie cardiomyocytaire de grade léger que chez ceux présentant un grade modéré ($p = 0,049$) et plus faible chez les patients présentant une fibrose de remplacement de grade léger que chez ceux présentant un grade modéré ($p = 0,036$). En conclusion, la périostine est surexprimée dans la CMH avancée, en corrélation avec la fibrose et peut-être liée à l'hypertrophie des cardiomyocytes.

Par ailleurs une récente étude indique [la périostine \(postn\) comme impliquée dans l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires](#). Le postn apparaît comme un facteur clé dans l'OP et les MCV. Son rôle en tant que biomarqueur potentiel dans ces deux pathologies est décrit dans des études récentes, mais un certain nombre de limitations ont été identifiées. **Conclusions : Les données actuelles fournissent des points de vue fragmentés sur la Postn dans la PO et les MCV et ne la considèrent pas comme un fil conducteur commun reliant ces comorbidités.** Un certain nombre de lacunes empêchent de mettre en évidence la Postn en tant que biomarqueur commun. Il y a de la place pour de futures recherches fondamentales et cliniques avec Postn comme marqueur et comme cible pour fournir de nouvelles options thérapeutiques pour les patients vieillissants souffrant d'OP et de MCV concomitantes. Considérer plus particulièrement le résumé didactique qui est présenté dans la Vo fig 1 de cette analyse.

En 2024, une nouvelle étude indique [la périostine capable de réguler la lysyl oxydase par l'intermédiaire du facteur de réponse au sérum ERK1/2 MAPK-dépendant dans les fibroblastes cardiaques activés](#). La réticulation du collagène, médiée par la lysyl oxydase, est un mécanisme adaptatif du processus de réparation cardiaque initié par les fibroblastes cardiaques après une lésion du myocarde. Cependant, une réticulation excessive entraîne une rigidification de la paroi cardiaque, ce qui nuit aux propriétés contractiles du ventricule gauche et conduit à l'insuffisance cardiaque. **Dans cette étude, il fut étudié le rôle de la périostine, une protéine matricellulaire, dans la régulation de la lysyl oxydase dans les fibroblastes cardiaques en réponse à l'angiotensine II et au TGFβ1.** Ces résultats indiquent que l'inhibition de la périostine a aboli l'augmentation de la lysyl oxydase médiée par l'angiotensine II et le TGFβ1. En outre, l'atténuation de l'expression de la

périostine a entraîné une réduction notable de l'activité de la lysyl oxydase. En aval de la périostine, la signalisation ERK1/2 MAPK est activée, ce qui entraîne une augmentation transcriptionnelle du facteur de réponse au sérum pour faciliter l'expression accrue de la lysyl-oxydase. L'expression de la périostine et de la lysyl-oxydase était régulée à la hausse dans le tissu cicatriciel riche en collagène du ventricule gauche. De manière remarquable, les données échocardiographiques ont montré une réduction du mouvement de la paroi du ventricule gauche, de la fraction d'éjection et du raccourcissement fractionnel, ce qui indique un renforcement de la rigidité de la paroi cardiaque. Ces résultats mettent en lumière le rôle mécanique de la périostine dans la réticulation du collagène initiée par les fibroblastes cardiaques activés. Nos résultats indiquent que la périostine est une cible thérapeutique possible pour réduire la réticulation excessive du collagène qui contribue au remodelage structurel associé à l'insuffisance cardiaque.

Ainsi selon cette récente analyse on détermine mieux [le rôle de la périostine dans la fibrose cardiaque](#). La fibrose cardiaque, qui est l'accumulation de protéines dans les tissus conjonctifs du cœur, peut conduire à un remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) au stade terminal et, finalement, à l'insuffisance cardiaque. Le remodelage cardiaque implique des changements dans l'expression des gènes des cellules cardiaques et de la matrice extracellulaire, ce qui conduit de manière significative à la morbidité et à la mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Cependant, malgré des recherches approfondies, les subtilités insaisissables qui sous-tendent la fibrose cardiaque ne sont toujours pas identifiées. **La périostine, une protéine de la matrice extracellulaire (MEC) de la superfamille des fasciclines, sert d'échafaudage pour la construction d'architectures complexes dans la MEC, ce qui améliore les interactions intermoléculaires et renforce les propriétés mécaniques des tissus conjonctifs.** Des recherches récentes ont montré que la périostine contribue non seulement à l'homéostasie normale de la MEC dans un cœur sain, mais qu'elle sert également de puissant régulateur inductible de la réorganisation cellulaire dans la fibrose cardiaque. Il est ainsi passé en revue le domaine constitutif de la périostine et son interaction avec d'autres protéines de la MEC. Il y est également discuté des fonctions physiopathologiques critiques de la périostine dans les mécanismes de remodelage cardiaque, y compris deux mécanismes distincts mais potentiellement entrelacés. En outre, une concentration spécifique est réalisée sur les complexités intrinsèques de la recherche sur la périostine, notamment en ce qui concerne les questions litigieuses observées dans les résultats expérimentaux.

En 2025 dans ce travail, il est montré que [le saut de l'exon 17 de la périostine améliore l'efficacité de l'administration locale de microdystrophine par un virus adéno-associé dans un modèle fibrotique de dystrophie musculaire de Duchenne](#). La maladie DMD entraîne une faiblesse musculaire importante et, à terme, la perte de la mobilité. La thérapie génique par le virus adéno-associé (AAV)-microdystrophine (MD) est prometteuse dans les contextes précliniques et cliniques. Cependant, la fibrose musculaire, conséquence d'une inflammation chronique et du remodelage de la matrice extracellulaire, exacerbe la progression de la maladie et peut entraver l'efficacité thérapeutique. **La périostine, une protéine matricellulaire impliquée dans la fibrose, est régulée à la hausse dans les modèles de rongeurs DMD et est corrélée au dépôt de collagène.** Il a été précédemment développé une stratégie d'oligonucléotides antisens pour induire le saut de l'exon 17 et réduire ainsi l'expression de la périostine et l'accumulation de collagène dans le modèle de souris D2.mdx de la DMD. Ici, Il fut étudié les effets combinés de la modulation de la périostine et du traitement par AAV-MD1. On a alors constaté que la modulation systémique de l'épissage de la périostine améliorait significativement la fonction musculaire, évaluée par la force de

préhension des membres antérieurs et la performance sur tapis roulant. Il est important de noter que le saut d'exon de la périostine a augmenté l'expression de la protéine MD. Ces résultats suggèrent que le ciblage de la périostine en conjonction avec la thérapie MD pourrait représenter une stratégie thérapeutique valable pour la DMD.

Avec ce travail on dispose d'une revue [de la périostine \(POSTN\) en orthopédie](#). POSTN est régulé à la hausse dans le cartilage arthrosique et le liquide synovial à la suite de lésions articulaires, telles que les ruptures du ligament croisé antérieur et les instabilités antérieures de l'épaule. Il favorise la dégradation de la matrice cartilagineuse en régulant à la hausse les enzymes cataboliques et les voies inflammatoires. L'inhibition thérapeutique de POSTN à l'aide de siRNA réduit l'expression des médiateurs inflammatoires et atténue la dégénérescence du cartilage dans des modèles de rongeurs. **L'expression différentielle de POSTN à tous les stades de la lésion suggère son utilité potentielle en tant que biomarqueur pour le suivi de la progression de la maladie.** Conclusions : POSTN joue un rôle essentiel dans le développement musculo-squelettique, la guérison des fractures et la biologie osseuse, ce qui en fait un biomarqueur pronostique potentiel pour les affections orthopédiques et un outil de suivi de la progression de la maladie. Son rôle significatif dans le développement de la PTOA suggère que le ciblage du POSTN et de ses médiateurs inflammatoires en aval offre des stratégies innovantes pour la gestion de la PTOA, ce qui justifie des recherches plus approfondies et une exploration clinique. **Une illustration montre les** Vues de haut en bas (A) et de profil (B) de la protéine Périostine à l'aide du pli Alpha (Google, Deep Mind). Les flèches jaunes et les spirales magenta représentent respectivement les feuilles plissées bêta et les hélices alpha de la structure protéique secondaire de la périostine.

Profils tridimensionnels de la protéine Périostine



Selon Wishman et al. Osteoarthr Cartil Open. 2025 Mar 17;7(2):100600.

Puis ce travail indique de nouvelles informations sur la [Périostine et maladies rhumatismales](#) : premiers résultats d'une revue systématique et d'une méta-analyse). La périostine régule l'angiogenèse, l'inflammation et la fibrose, des processus clés dans la physiopathologie des maladies rhumatismales (MR). Cependant, son association avec les maladies rhumatismales n'a pas été évaluée. Nous avons réalisé une revue systématique et une méta-analyse des études faisant état de la circulation de la périostine chez les patients atteints de maladies rhumatismales et chez les témoins sains. Il fut ainsi recherché des articles pertinents dans les bases de données électroniques depuis le début jusqu'au 30 novembre 2024 et avons évalué le risque de biais et la certitude des preuves à l'aide de la liste de contrôle de l'évaluation critique du JBI et du GRADE, respectivement. Dans 12 études éligibles, il y avait une tendance non significative vers des concentrations plus élevées de périostine chez les patients RD (différence moyenne standard, SMD = 0,46, IC à 95 % -0,07 à 0,98, p = 0,089 ; I² = 94,2 %, p < 0,001). Les résultats sont restés stables dans l'analyse de sensibilité. Il n'y avait pas d'association significative entre le SMD et l'âge, le ratio homme/femme, le nombre de participants ou l'année de publication. Cependant, il fut observé des élévations significatives de la périostine dans les études portant sur la sclérose systémique et la polyarthrite rhumatoïde, mais pas sur l'arthrose. **Des réductions significatives de la périostine ont été observées dans les études portant sur la spondylarthrite ankylosante et la dermatomyosite** En outre, le SMD était significatif dans les études menées en Amérique, mais pas en Asie ou en Europe. Cette étude suggère des élévations significatives de la périostine dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose systémique. Ces élévations peuvent refléter une dysrégulation plus prononcée de l'angiogenèse et de la fibrose par rapport à d'autres maladies rhumatismales. D'autres recherches sont nécessaires pour étudier les concentrations de périostine dans un large éventail de maladies rhumatismales présentant diverses caractéristiques inflammatoires, angiogéniques et fibrotiques et pour déterminer si la périostine est utile pour le diagnostic, le pronostic et le suivi dans ce groupe de patients (numéro d'enregistrement PROSPERO : CRD42024623501).

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **protéine baptisée Périostine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

La Protéine [POSTN](#) avec son lot de références historiques.

La principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

-

La Protéine : OSTEOBLAST-SPECIFIC FACTOR 2; OSF2 , [POSTN](#)

-

La Pathologie : En 2025 aucune association précise

