

CHAPTER 4

TRITERPENOS E SAÚDE ÓSSEA: POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *COMBRETUM LEPROSUM* MART. NA PERIODONTITE

Acceptance date: 02/09/2024

Erika Vanessa Farias dos Santos

Universidade Federal do Ceará- UFC
Campus de Sobral
Sobral – Ceará
Discente do programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde UFC Sobral
<http://lattes.cnpq.br/1139745899753221>

Jordânia Marques de Oliveira Freire

Universidade Federal do Ceará- UFC
Sobral – Ceará
Laboratório de Farmacologia de Sobral-
LAFS
Núcleo de Pesquisa em Experimentação
Animal - NUPEX
<http://lattes.cnpq.br/9070055317899542>

Anderson Weiny Barbalho Silva

Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus de Sobral
Sobral – Ceará
Laboratório de Biotecnologia e Fisiologia
da Reprodução- LABIREP
Núcleo de Pesquisa em Experimentação
Animal – NUPEX
Docente-orientador do Programa de Pós-
graduação em Biotecnologia- PPGB UFC
Sobral
<http://lattes.cnpq.br/0128127271859252>

Alana Nogueira Godinho

Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus de Sobral Sobral – Ceará Médica
Veterinária UFC campus de Sobral Núcleo
de Pesquisa em Experimentação Animal
– NUPEX
<http://lattes.cnpq.br/3622760059922902>

Jair Mafezoli

Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus do Pici
Professor Associado Departamento de
Química Orgânica e Inorgânica
<http://lattes.cnpq.br/0004094227653305>

Francisco Geraldo Barbosa

Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus do Pici
Professor Associado do Departamento de
Química Orgânica e Inorgânica- UFC
<http://lattes.cnpq.br/7532249857048282>

Heliáda Vasconcelos Chaves

Universidade Federal do Ceará – UFC
Campus de Sobral
Sobral- Ceará
Professora Associada do Curso de
Odontologia
<http://lattes.cnpq.br/4727435604122670>

José Roberto Viana Silva

Universidade Federal do Ceará
Programa de Pós-graduação em Biotecnologia-PPGB UFC Campus de Sobral
Laboratório de Biotecnologia e Fisiologia da Reprodução- LABIREP
Núcleo de Pesquisa em Experimentação Animal-NUPEX
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/7013269523847698>

Mirna Marques Bezerra Brayner

Universidade Federal do Ceará – UFC Campus de Sobral
Sobral – Ceará
Laboratório de Farmacologia de Sobral – LAFS
Docente-orientadora do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará e do
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
<http://lattes.cnpq.br/0614961188016863>

RESUMO: Entre as doenças que afetam o metabolismo ósseo, a periodontite é uma doença imuno-inflamatória cuja patogênese envolve a resposta do hospedeiro a um biofilme disbiótico que pode levar à destruição progressiva do osso alveolar e perda dentária, comprometendo a mastigação, estética e qualidade de vida. Neste capítulo são discutidos os principais modelos experimentais usados para o estudo da periodontite, fundamentais para entender a doença e testar novos tratamentos. Ainda, é abordado o papel medicinal das plantas, com ênfase para o potencial terapêutico de *Combretum leprosum* Mart., destacando o valor de um de seus metabólitos secundários, os triterpenos, na saúde óssea.

PALAVRAS-CHAVE: *Combretum leprosum*; Periodontite; Perda Óssea.

TRITERPENES AND BONE HEALTH: THERAPEUTIC POTENTIAL OF COMBRETUM LEPROSUM MART. IN PERIODONTITIS

ABSTRACT: Among the diseases that affect bone metabolism, periodontitis is an immuno-inflammatory disease whose pathogenesis involves the host's response to a dysbiotic biofilm, which can lead to the progressive destruction of alveolar bone and tooth loss, compromising mastication, aesthetics, and quality of life. This chapter discusses the main experimental models used for the study of periodontitis, which are essential for understanding the disease and testing new treatments. Additionally, it addresses the medicinal role of plants, emphasizing the therapeutic potential of *Combretum leprosum* Mart., highlighting the value of one of its secondary metabolites, triterpenes, in bone health.

KEYWORDS: *Combretum leprosum*; Periodontitis; Bone Loss.

PERIODONTITE

Dentre as doenças que afetam o metabolismo ósseo, a periodontite é uma doença imuno-inflamatória, cuja patogênese envolve a resposta do hospedeiro a um biofilme disbiótico, e se não tratada, leva à destruição progressiva do osso alveolar e perda dentária, comprometendo a mastigação, estética e afetando a qualidade de vida (Peres *et al.*, 2019).

De acordo com a Academia Americana de Periodontia e da Federação Europeia de Periodontia, a periodontite é definida como uma “*doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental*”, sendo classificada de acordo com seu estágio e grau (Canton *et al.*, 2018).

Em sua forma mais grave, a periodontite é a sexta condição mais prevalente no mundo e atinge cerca de 10% da população adulta (Frencken *et al.*, 2017). Nas últimas cinco décadas, foram feitos progressos consideráveis na compreensão da etiologia e patogênese da periodontite e das suas interações com o hospedeiro. O impacto de uma condição periodontal individual na homeostase sistêmica tornou-se mais evidente devido a esse conhecimento e impulsionou avanços em estudos que associam a periodontite a doenças e condições sistêmicas.

O termo Medicina Periodontal descreve como a infecção/inflamação periodontal pode afetar a saúde extraoral (Fischer *et al.*, 2021). De fato, a periodontite além de afetar os tecidos de sustentação dos dentes, é também fator de risco para diversas doenças (Srivastava *et al.*, 2022). Estudos destacam a importância da saúde bucal em condições sistêmicas, incluindo anormalidades relacionadas aos sistemas cardiovascular, respiratório, musculoesquelético e reprodutivo (Liccardo *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2020).

Para uma melhor compreensão sobre o tecido ósseo e os processos de reabsorção e formação óssea em condições de normalidade ou de doença, os modelos experimentais são extremamente úteis. Nesse contexto, modelos de periodontite induzida por ligadura têm sido utilizados para investigar os mecanismos da patogênese da doença e testar o potencial de novos compostos terapêuticos (Abe; Hajishengallis, 2013; Freire, *et al.* 2019; Pinto *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2017; França *et al.*, 2021).

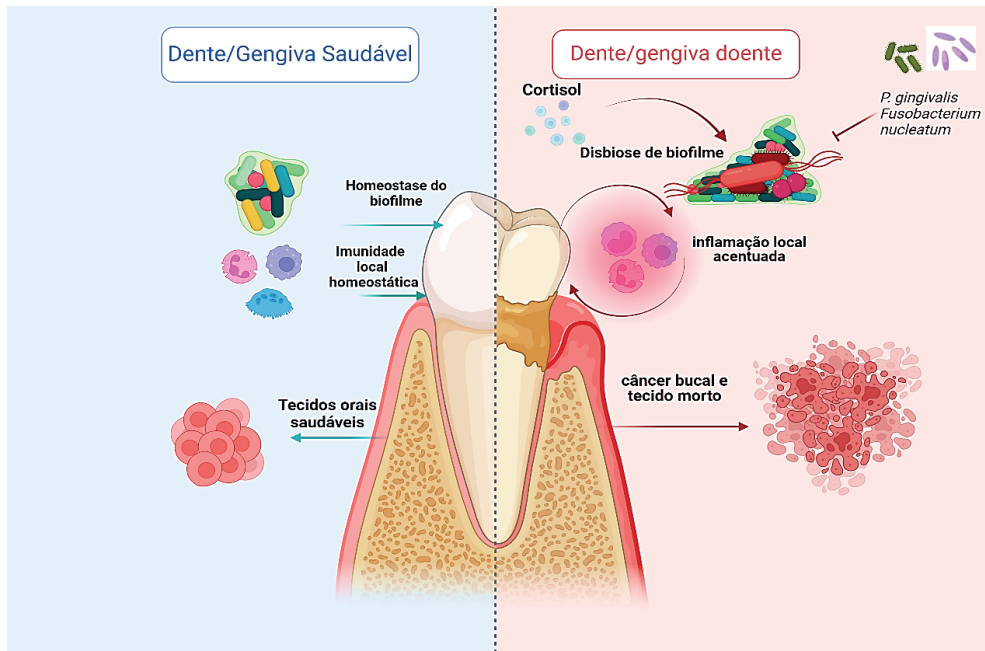


Figura 1: À esquerda são ilustrados tecidos orais em condição saudável, evidenciando a homeostase do biofilme e a manutenção da imunidade local. À direita, destaca-se a inflamação local pronunciada e a presença de patógenos bacterianos.

MODELOS EXPERIMENTAIS PARA ESTUDO DA PERIODONTITE

Modelos animais para estudo da periodontite podem ser estabelecidos em diferentes espécies, como ratos, camundongos, cães, porcos e primatas não-humanos. Em comparação aos animais de grande porte, como os cães, porcos e primatas não-humanos, os de pequeno porte, como ratos e camundongos, apresentam vantagens, dentre elas: fácil manuseio, melhor adaptabilidade ambiental e alta capacidade reprodutiva. Essas características facilitam a realização de experimento e possibilitando que o estudo seja executado com um número relativamente grande de animais experimentais (Zhang *et al.*, 2023).

Modelos murinos têm sido utilizados no estudo experimental da periodontite (Abe; Hajishengallis, 2013; Melo *et al.*, 2023) e permitem examinar diversas hipóteses biológicas relacionadas à patogênese da doença, interações hospedeiro-bactéria e abordagens terapêuticas, sendo capazes de, pelo menos em parte, reproduzir finamente os aspectos clínicos, moleculares, e características histológicas da periodontite humana. A periodontite experimental em camundongos pode ser induzida de diferentes modos, como gavagem oral, inoculação periodontal de bactérias associadas à doença periodontal, quimicamente ou por ligadura (Rojas *et al.*, 2021).

O método por ligadura é um dos modelos mais utilizados em pesquisas periodontais (De Souza Malta *et al.*, 2019). Um fio de algodão, seda ou nylon é colocado na área cervical dos molares maxilares ou mandibulares de ratos e/ou camundongos para induzir um grande acúmulo de placa e ulceração do epitélio do sulco. A placa aderida sobre o fio facilita a invasão para o tecido conjuntivo e leva a alterações no tecido periodontal similares às observadas em periodontites humanas, como ruptura e migração apical do epitélio juncional, influxo de células inflamatórias e perda das fibras do ligamento periodontal e destruição óssea (Klausen, 1991).

Em ratos livres de microrganismos, a colocação de ligaduras não induz a uma significativa inflamação gengival ou perda óssea (Rovin; Costich; Gordon, 1966), igualmente como a utilização de antimicrobianos reduz a perda de inserção e a reabsorção óssea, confirmando o papel das bactérias no início e na progressão da destruição tecidual nestes modelos (Kenworthy; Baverel, 1981). Seguindo este raciocínio, porém visando uma indução mais rápida e evidente da doença periodontal, alguns pesquisadores optam pela colocação de ligaduras embebidas em bactérias periodontopatogênicas. Em ratos, a perda dos tecidos de inserção e perda óssea ocorre previsivelmente em um período de sete dias (Bezerra *et al.*, 2002).

Embora a raspagem e alisamento coronorradicular seja considerado o método mais eficaz no tratamento da periodontite, nem todos os pacientes se beneficiam dessa técnica, estimulando a pesquisa básica e clínica por tratamentos complementares.

PLANTAS COM USO MEDICINAL

As plantas medicinais têm desempenhado um papel fundamental na farmácia e medicina modernas, oferecendo uma vasta gama de compostos bioativos com potencial terapêutico significativo. O uso de plantas para tratar doenças é uma prática que se origina em tempos remotos e permanece comum em muitas culturas ao redor do mundo. Na medicina moderna, a importância dessas plantas é ainda mais evidente, dado o aumento da demanda por tratamentos mais seguros e eficazes (Heinrich *et al.*, 2015). O estudo conduzido por Chibuzor *et al.* (2024) demonstra o potencial das plantas medicinais como fontes de compostos bioativos com propriedades terapêuticas significativas, incluindo: alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos e terpenoides. No entanto, a identificação, isolamento e caracterização desses compostos são passos cruciais para o desenvolvimento de novos fármacos, que sejam seguros e eficazes para tratamentos a longo prazo (Singh *et al.*, 2023; Ravichandran *et al.*, 2023).

Assim, o estudo e a aplicação de plantas medicinais oferecem uma promessa significativa para o desenvolvimento de terapias inovadoras. A integração de conhecimentos tradicionais com a pesquisa científica moderna pode levar à descoberta de novas abordagens terapêuticas, beneficiando tanto a indústria farmacêutica quanto a saúde pública. A utilização de plantas medicinais como fontes de compostos bioativos não apenas promove a saúde humana, mas também contribui para a preservação do conhecimento etnobotânico e a sustentabilidade ambiental (Singh *et al.*, 2023; Ravichandran *et al.*, 2023).

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *COMBRETUM LEPROSUM* MART. NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

Os medicamentos à base de plantas têm desempenhado um papel crescente e relevante à nível global no tratamento de diversas doenças, impulsionando a busca por novas substâncias bioativas. Destacam-se entre as famílias de plantas estudadas aquelas do gênero *Combretum*. A família *Combretaceae*, consiste de 18 gêneros, dos quais o maior é o *Combretum* possuindo aproximadamente 370 espécies. O gênero *Combretum* (*Combretaceae*) apresenta cerca de 10% de suas espécies citadas na literatura com uso etnofarmacológico principalmente no tratamento de doenças como câncer, lepra, febres tropicais e cólicas (Breytenbac; Malan, 1989).

Combretum leprosum é uma espécie encontrada nos estados do norte e nordeste brasileiros (Marinho *et al.*, 2002; Chaves *et al.*, 2007). As espécies desse gênero apresentam inúmeros metabólitos secundários como taninos, saponinas, flavonóides, cumarinas, alcaloides, di e triterpenos, dentre outros (Lima *et al.*, 2012; Farias *et al.*, 2015). Conhecida popularmente pelo nome de mofumbo, a espécie é utilizada como planta medicinal com função cicatrizante, na prevenção de irritações cutâneas e na limpeza de feridas, na contenção de hemorragias, como sedativo (Pietrovski *et al.*, 2006), antitussígeno e expectorante (Agra *et al.*, 2007).

Estudos fitoquímicos realizados em espécies do gênero *Combretum* identificaram diversas classes de compostos químicos bioativos, incluindo o triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -trihidroxilup-20(29)-eno (CL-1). A literatura ressalta o amplo potencial farmacológico do CLF-1, evidenciando sua ação antioxidante, anti-inflamatória, antiviral, antiparasitária, analgésica, cicatrizante e antibacteriana, além de seu efeito antitumoral (DOS SANTOS, 2022). Viau *et al.* (2014) relataram que *C. leprosum* é rico em metabólitos secundários incluindo cicloartanos, flavonóides (3-O metilquercetina, 5,3 β -dihidroxi-3,7,4 β trimetoxiflavona, 5,3 β ,4 β -trihidroxi-3,7-dimetoxiflavona e quercetina) e triterpenos (ácido arjunólico, ácido mólico e 3 β ,6 β ,16 β trihidroxi-lup-20(29)-eno).

Os triterpenos desempenham um papel importante como compostos de sinalização e reguladores de crescimento em plantas (Singh *et al.*, 2023). A identificação, isolamento e caracterização dos reservatórios fitoquímicos presentes em plantas medicinais pode contribuir no desenvolvimento de novos fármacos, complementando drogas sintéticas com alternativas naturais (Chihomvu *et al.*, 2024). Nesse sentido, a partir do triterpeno CL-1 das flores de *C. leprosum* nosso grupo de pesquisa produziu um triterpeno semissintético: 3 β ,6 β ,16 β -tripropioniloxilup-20(29)-eno (CL-P2) que demonstrou a ausência de toxicidade em fibroblastos murinos (L929) e em queratinócitos humanos (HaCaT), além de atividade antinociceptiva em camundongos (Patente nº: BR10202000346). Além das atividades já demonstradas com relação ao *C. leprosum*, os triterpenos também parecem exercer atividade sobre o metabolismo ósseo.



Figura 2 - *Combretum leprosum* (Mofumbo) em local de coleta

Fonte: Foto obtida pelo Prof. Geraldo Barbosa. *C. leprosum* é uma espécie arbustiva ou arvoreta, com 2 - 3 m de altura. Suas inflorescências são grandes, compostas por muitas flores amareladas, pequenas e muito perfumadas. Na base da flor forma um pequeno tubo onde é produzido e armazenado o néctar, é o principal recurso coletado pelas abelhas nativas. Além disso, suas flores são muito atrativas para outros insetos como borboletas, mariposas e vespas.

TRITERPENOS E SAÚDE ÓSSEA

O osso é um órgão metabolicamente ativo que sofre constante remodelação ao longo da vida, sendo esse fenômeno regulado pela destruição óssea osteoclástica e formação óssea osteoblástica (Neumann *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2021). A homeostasia óssea depende de uma atividade equilibrada entre essas células. Assim, quando há uma atividade excessiva dos osteoclastos, uma reabsorção óssea patológica é desencadeada (Lin *et al.*, 2021). Produtos naturais têm sido usados tradicionalmente há muito tempo no tratamento da perda óssea. Atenção tem sido focada nos metabólitos secundários presentes nas plantas medicinais. Nesse sentido, dados da literatura sugerem que os triterpenos podem modular o metabolismo ósseo (Porwal *et al.*, 2017).

De fato, o estudo de Im *et al.* (2016) demonstrou que os compostos bioativos presentes no *Combretum leprosum*, especialmente os triterpenos, inibem a reabsorção

óssea e que esse efeito pareceu estar ligado à capacidade desses compostos de modularem negativamente a atividade dos osteoclastos.

Complementando esses achados, o estudo de Park *et al.* (2021) investigou o obacunona, que é um triterpeno do tipo limonóide isolado da casca da raiz de *Dictamnus dasycarpus* Turcz (*Dictamnii Radicis Cortex*). Este estudo revelou que esses compostos também podem promover a diferenciação dos osteoblastos e a mineralização da matriz óssea e que o triterpeno limonoide obacunona aumenta a expressão do fator de transcrição relacionado a runt-2 (*RUNX2*), promovendo a diferenciação e a função dos osteoblastos. Isso sugere que, além de inibir a reabsorção óssea, alguns triterpenos podem também estimular a formação óssea, oferecendo uma abordagem terapêutica dupla para o tratamento de doenças ósseas (Park *et al.*, 2021).

Assim, entender as possíveis conexões entre triterpenos e saúde óssea poderia abrir caminhos para novos tratamentos de doenças inflamatórias ósseas, incluindo osteoporose, artrite reumatoide e periodontite.

CONCLUSÃO

O impacto da periodontite sobre a qualidade de vida das pessoas e sobre os serviços de saúde, somado ao potencial terapêutico de compostos obtidos de plantas, deve ser a mola propulsora da pesquisa básica e clínica para geração de tecnologias estratégicas partir de plantas já usadas pela comunidade de forma medicinal, podendo levar ao desenvolvimento de um produto com elevado potencial biotecnológico para a produção de um novo fármaco antirreabsortivo.

REFERÊNCIAS

ABE, T.; HAJISHENGALLIS, G. **Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice.** *Journal of Immunological Methods*, Philadelphia, v. 394, n. 1-2, p. 49-54, 2013.

AGRA, M. F. et al. **Medicinal and poisonous diversity of the flora of “Cariri Paraibano”**, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 111, p. 383-95, 2007.

BEZERRA, M. M. *et al.* **Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition Prevents Alveolar Bone Loss.** *Journal of periodontology*, Chicago, v. 71, n. 6, p. 1009-1014, 2000.

BREYTENBACH, J. C.; MALAN, S. F. **Pharmacochemical properties of *Combretum zeyheri*.** *S. Afr. J. Sci.*, v. 85, p. 372-74, 1989.

CATON, J. G. et al. **A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification.** *J Clin Periodontol.*, v. 45, Suppl 20, p. S1-S8, jun. 2018.

CHAVES, E.M.F. *et al.* **Flora Apícola do Carrasco no Município de Cocal, Piauí, Brasil.** *Revista Brasileira de Biociências*, v. 5, p. 555-557, 2007.

- CHIBUZOR, J. V. et al. **Preliminary Phytochemical, Antioxidative and Antibacterial Screening of Selected Medicinal Plants for Possible use in the Treatment of Bacterial Diseases.** *Journal of Pharmaceutical Research International*, v. 36, n. 1, p. 38-60, 2024.
- DE SOUZA MALTA, F. et al. **Lithium chloride assuages bone loss in experimental periodontitis in estrogen-deficient rats.** *Clinical Oral Investigations*, 2019.
- FARIAS, R. R. S. et al. **Prospecção científica e tecnológica das espécies Combretum duarceanum Cambesse Combretum mellifluum Eichler.** *Revista GEINTEC*. v. 5, n.1, p.1606-1616, 2015.
- FISCHER, R. G.; GOMES FILHO, I. S.; CRUZ, S. S. D.; OLIVEIRA, V. B.; LIRA-JUNIOR, R.; SCANNAPIECO, F. A.; REGO, R. O. **What is the future of Periodontal Medicine?** *Braz Oral Res.*, v. 35, 2021.
- FREIRE, J. M. O. et al. **Protective effect of Platymiscium floribundum Vog. in tree extract on periodontitis inflammation in rats.** *PLoS One*, v. 14, n. 11, e0223800, 2019.
- FRENCKEN, J. E. et al. **Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review.** *J Clin Periodontol.*, v. 44, p. 94-105, 2017.
- IM, N. K.; LEE, D. S.; LEE, S. R.; JEONG, G. S. **Lupeol isolated from Sorbus commixta suppresses 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ -mediated osteoclast differentiation and bone loss in vitro and in vivo.** *Journal of Natural Products*, 2015.
- KENWORTHY, R.; BAVEREL, M. **Studies of a periodontal tissue lesion in the rat, untreated or treated with chlorhexidine digluconate.** *Journal of Clinical Periodontology*, v. 8, n. 4, p. 341-346, 1981.
- KLAUSEN, B. **Microbiological and Immunological Aspects of Experimental Periodontal Disease in Rats** : *J Periodontol*, 1991.
- LICCARDRO, D. et al. **Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease.** *Int J Mol Sci*, v. 20, n. 6, p. 1414, 2019.
- LIMA, G. R. M. et al. **Bioactivities of the Genus Combretum (Combretaceae): A Review.** *Molecules*, v. 17, 9142-9206, 2012.
- LIN, P. et al. **Application of ligature-induced periodontitis in mice to explore the molecular mechanism of periodontal disease.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 16, p. 8900, 2021.
- MARINHO, I. V. et al. **Espécies vegetais da caatinga utilizadas pelas abelhas indígenas sem ferrão como fonte de recursos e local de nidificação.** In: I Congresso Brasileiro de Extensão Universitária. João Pessoa, 2002.
- MELO, I. M. et al. **Calotropis procera latex protein reduces inflammation and bone loss in ligature-induced periodontitis in male rats.** *Archives of Oral Biology*, v. 147, 2023.
- NEUMANN, E. et al. **Adipokines in bone disease.** *Nature Reviews Rheumatology*, v. 12, p. 296–302, 2016.

PARK, K.-R.; KIM, S.; CHO, M.; YUN, H.-M. **Limonoid triterpene, obacunone increases runt-related transcription factor 2 to promote osteoblast differentiation and function.** International Journal of Molecular Sciences, v. 22, p. 2483, 2021.

PERES, M. A. et al. **Oral diseases: a global public health challenge.** Lancet, v. 394, n. 10194, p. 249-260, 2019.

PINTO, I. R. et al. **A semi-synthetic flavonoid from Bauhinia pulchella stem attenuates inflammatory osteolysis in periodontitis in rats: Impact on cytokine levels, oxidative stress, and RANK/RANKL/OPG pathway.** Archives of Oral Biology, v. 117, 2020.

PORWAL, K. et al. **Guava fruit extract and its triterpene constituents have osteoanabolic effect: Stimulation of osteoblast differentiation by activation of mitochondrial respiration via the Wnt/ β -catenin signaling.** Journal of Nutritional Biochemistry, v. 44, p. 22-34, 2017.

ROJAS, C. et al. **Humanized mouse models for the study of periodontitis: an opportunity to elucidate unresolved aspects of its immunopathogenesis and analyze new immunotherapeutic strategies.** Frontiers in Immunology, v. 12, p. 663328, 2021.

ROVIN, S.; COSTICH, E. R.; GORDON, H. A. **The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats.** J periodont, p. 193–203, 1966.

SINGH, Luwangshangbam James et al. **Medicinal plants as sources of terpenoids and their impact on Central Nervous System disorders: A review.** Journal of Phytopharmacology, v. 12, n. 2, p. 104-110, 2023.

SRIVASTAVA, R. et al. **Osteometabolism: Metabolic Alterations in Bone Pathologies.** Cells, v. 11, 2022.

TEIXEIRA, A. H. et al. **Stemodia maritima L. Extract Decreases Inflammation, Oxidative Stress, and Alveolar Bone Loss in an Experimental Periodontitis Rat Model.** Frontiers in Physiology, v. 8, p. 988, 2017.

XU, W. et al. **Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis.** Adv Protein Chem Struct Biol, v. 120, p. 45-84, 2020.

ZHANG, X.; XU, M.; XUE, Q.; HE, Y. **A modified method for constructing experimental rat periodontitis model.** Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, v. 10, p. 2451, 2023.

ZHANG, Y. et al. **Bone-Adipose Tissue Crosstalk: Role of Adipose Tissue Derived Extracellular Vesicles in Bone Diseases.** J Cell Physiol, p.1–13, 2021.