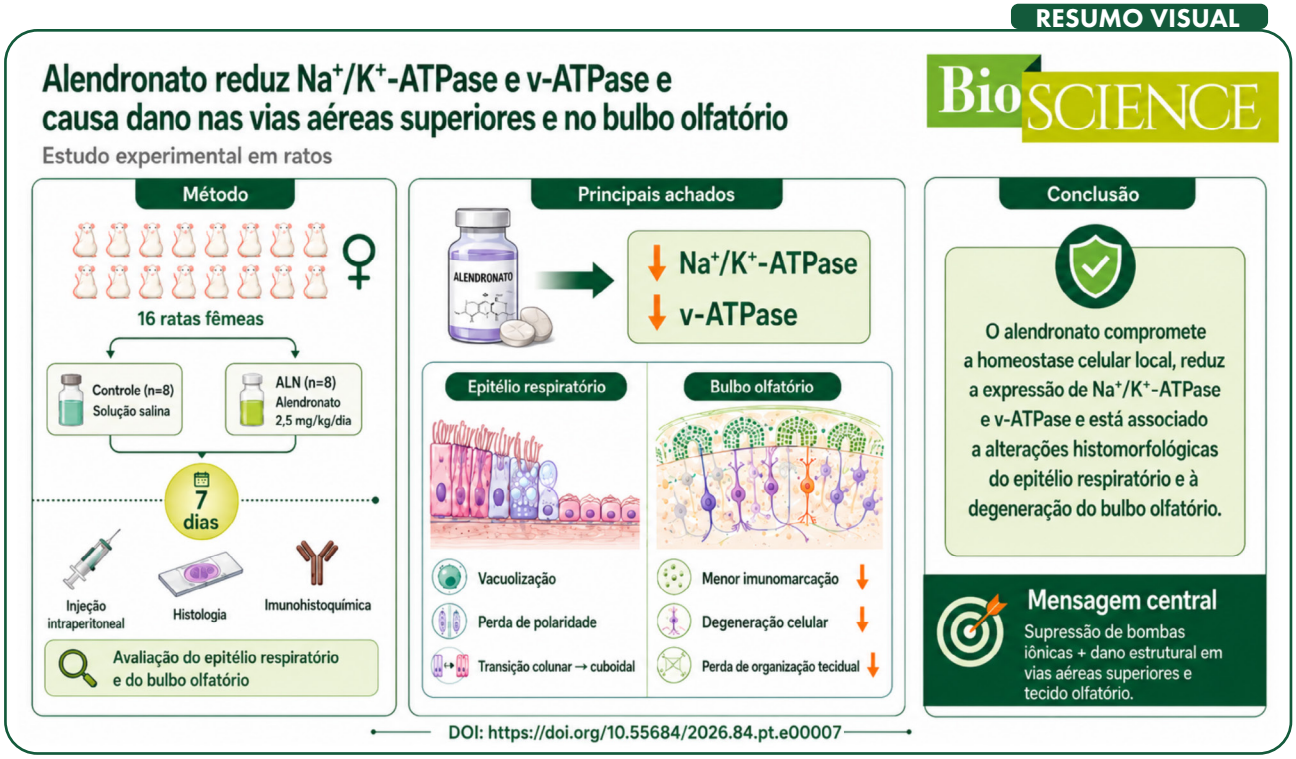
BioSCIENCE Artigo Original
2026;84:e00007
https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00007

O alendronato prejudica as bombas de íons chave e desencadeia danos estruturais na mucosa das vias aéreas superiores e no bulbo olfativo

Shaiene Patricia Gomes[1], Carla Castiglia Gonzaga[1], José Fernando Polanski[2], Gustavo Rassier Isolan[2], Marcelo Budke Neukamp[3], Abhineet Lall[4], Allan Fernando Giovanini[2]

RESUMO VISUAL



Afiliação de autores:
[1]Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil;
[2]Faculdade Evangélica Mackenzie de Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[3]Hospital Ruber Internacional, Madri, Espanha; Hospital
[4]Paras HMRI, Patna, Bihar, Índia

Contribuição do autor
Shaiene Patricia Gomes - Conceitualização, Metodologia
Carla Castiglia Gonzaga - Análise formal, Validação
José Fernando Polanski - Conceitualização, Validação
Gustavo Rassier Isolan - Conceitualação, Metodologia
Marcelo Budke Neukamp - Escrita – resenha e edição
Abhineet Lall - Escrita – preparação do rascunho original
Allan Fernando Giovanini - Administração de projetos, Supervisão

Correspondência
Allan Fernando Giovanini
E-mail: afgiovanini@gmail.com

Mensagem Central
O alendronato compromete a homeostase celular local devido à supressão proteínas iônicas (perda de ATPases), afetando negativamente a histomorfologia dos cornetos nasais, o septo nasal e a integridade do bulbo olfativo.

Perspectiva
É oportuno avaliar possíveis alterações na expressão proteica e nas características histomorfológicas das vias aéreas superiores e do sistema nervoso central em longo prazo após a interrupção ou prolongamento do tratamento com alendronatos, com ênfase na distribuição da gravidade da lesão, padrões de degeneração celular e capacidade de recuperação dos tecidos. Assim, será possível avaliar até que ponto a administração crônica de alendronato pode ter influenciado a prevalência e as características de alterações celulares e estruturais no epitélio respiratório e no bulbo olfativo, com ênfase na distribuição de dose, padrões histológicos e mecanismos de transporte de íons dependentes de ATP.

Conflito de interesse: Nenhum
Financiamento: Nenhum
Recebido em: 11/12/2025
Aceito em: 25/02/2026
Data de publicação: 20/03/2026
Editor Associado: Ramiro Colleoni Neto
Disponibilidade de dados: Dados disponíveis junto ao autor correspondente, mediante solicitação fundamentada.

Como citar este artigo
Gomes SP, Gonzaga CC, Polanski JF, Isolan GR, Neukamp MB, Lall A, Giovanini AF. O alendronato prejudica as bombas de íons chave e desencadeia danos estruturais na mucosa das vias aéreas superiores e no bulbo olfativo. BioSCIENCE. 2026;84:e00007. https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00007

CC BY

RESUMO

Introdução: O alendronato (ALN) é um bisfosfonato usado na prática clínica para reduzir as consequências adversas de condições ósseas patológicas.

Objetivo: Investigar os efeitos da administração de alendronato (ALN) na imunoexpressão de Na+K+ATPase e v-ATPase na mucosa das vias aéreas superiores e no bulbo olfativo de ratos.

Método: Dezesseis animais foram distribuídos igualmente em grupos controle e experimental, com estes últimos recebendo doses diárias intraperitoneais de ALN (2,5 mg/kg). Após sete dias, os ratos foram eutanasiados e suas cabeças processadas para avaliação histológica e quantificação imunohistoquímica de ambas as bombas de prótons alvo para avaliar a integridade estrutural do tecido.

Resultados -. Amostras tratadas com ALN apresentaram diminuição da presença de Na+K+ATPase e v-ATPase tanto no epitélio respiratório quanto no bulbo olfatório. Esses achados coincidiram com vacuolização e perda de polaridade dentro do epitélio respiratório, juntamente com profunda degeneração celular no bulbo olfatório.

Conclusão: A administração de alendronato pode alterar a histomorfologia do epitelial respiratório, comprometendo adicionalmente a integridade do bulbo olfatório devido à regulação negativa da expressão de Na+K+ATPase e de v-ATPase.

PALAVRAS-CHAVE: Alendronato. Epitélio respiratório. Bulbo olfativo. v-ATPase. Na+K+ATPase.

INTRODUÇÃO

Alendronato (ALN) é um bisfosfonato comum usado na prática clínica para reduzir as consequências adversas de condições patológicas que culminam em osteólise, como osteoporose, otospongiose, doenças de Paget, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo ou metástase óssea devido à invasividade das neoplasias.[1-2]

O efeito dele na modulação óssea é vasto e sua ação fundamental está associada à redução do número de osteoclastos e da viabilidade.[3] Além disso, o alendronato parece promover a osteogênese em defeitos craniofaciais.[4-6] Apesar de sua importância, o seu uso pode causar inúmeros efeitos colaterais, entre eles mucosite erosiva e efeitos tóxicos sobre células de Schwann e neuronais.[7-9]

Várias áreas anatômicas são compostas por osso e cartilagem e podem ser afetadas pelo alendronato. Entre elas, estão os septos nasais e cornetos que sustentam estruturas adjacentes, como o epitélio respiratório.[10]

O trato respiratório superior é coberto por um epitélio de revestimento pseudoestratificado cilíndrico ciliado delgado contendo células caliciformes que possuem ação importante na fisiologia dos órgãos respiratórios, pois regulam a temperatura e a umidade do ar inalado e filtram partículas estranhas.[11] Contudo, uma porção do epitélio especializado com características olfativas conhecido como bulbo olfatório consiste em múltiplos tipos celulares. Uma dessas células é célula bipolar conhecida como neurônio receptor olfatório. Em sua superfície basal, origina-se um axônio de pequeno diâmetro, não mielinizado, que transmite sinais olfativos entre o epitélio olfatório e o cérebro olfatório primário.[12]

Diversas proteínas atuam para a ação histofisiológica adequada do epitélio respiratório e do bulbo olfatório. Nesse contexto, Brezillon et al.[13] destacam que proteínas que exibem atividade ATPase parecem desempenhar um papel crucial na disposição do epitélio respiratório. Isso ocorre porque essas proteínas dependentes de ATP são responsáveis pela formação de complexos juncionais na interface entre células basais e ciliadas. Além disso, essas proteínas sustentam a integridade do epitélio basolateral da interface nas células colunares, e o ATP parece ajudar na ancoragem de filamentos intermediários como actina e citoqueratinas.

Reconhecidamente, a bomba de Na+K+ATPase é proteína importante cuja atividade ATPase manteve composição iônica de seu citoplasma, mantendo baixo sódio e potássio alto, além de manter potencial hidrogeniônico (Ph) neutro. Além disso, vários estudos demonstraram a importância da Na+K+ATPase na modulação do desenvolvimento de junções apertadas, permeabilidade e polaridade celular14, e atua como um transportador de íons, seja no axônio neural e na membrana plasmática do epitélio e nas células neuroepiteliais, como ocorre em células bulbo olfatórias.[15]

Por outro lado, a v-ATPase é proteína transmembrana que possui ação fundamental tanto em células epiteliais quanto em células neuroepiteliais. As v-ATPases intracelulares desempenham papel crucial na regulação ácido-base intracelular, atuando no processamento e degradação de proteínas, no tráfego de vesículas e no transporte acoplado de pequenas moléculas.[16]

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do ALN no epitélio respiratório da mucosa nasal e do bulbo olfatório, ao mesmo tempo em que verificava simultaneamente a imunoexpressão de Na+K+ATPase e v-ATPase, a fim de entender os mecanismos celulares subjacentes à toxicidade mucosa e neuronal relacionada ao ALN

MÉTODO

Animais

O Comitê Ético para Pesquisa Animal aprovou esse trabalho, que cumpriu as regulamentações de uso animal e os Princípios de Cuidado com Animais de Laboratório (Publicação NIH 85-23, revisada em 1985). Nesta investigação, foram usadas dezesseis ratas (Rattus norvegicus albinus, Holtzman) pesando entre 240 e 260 g aos dois meses de idade. Os animais eram alojados em uma sala com ciclo de 12 horas de claro/escuro, umidade regulada (52%±5%) e acesso ad libitum à comida e água.

Randomicamente, oito ratos recém-nascidos receberam 1 ml de solução salina estéril a 0,9% (grupo controle); enquanto outros oito receberam 2,5 mg/kg/dia de alendronato triidrato (Biolife, Curitiba, Brasil; número do lote: 14042132C) por sete dias (grupo ALN).

CC BY

Injeções intraperitoneais de solução salina e alendronato eram aplicadas diariamente até o sétimo dia, período em que uma overdose com isoflurano levou à eutanásia. Constatado o óbito dos animais, este foram submetidos a decapitação imediata para análise histológica.

Procedimento histológico

As amostras cirúrgicas foram coletadas instantaneamente após o processo de eutanásia e colocadas em solução fixativa de formaldeído a 4%, feita misturando paraformaldeído com fosfato de sódio 0,1 M a pH de 7,2, por 48 horas em temperatura entre 18 e 20°C. Cada amostra foi desidratada em quantidades graduadas de etanol, clarificada em xileno e incorporada em parafina após ser descalcificada por 21 dias em 7% de ácido tetrassódico de etilendediamina, tetraacético (EDTA), contendo 0,5% de formaldeído em 0,1 M fosfato de sódio (pH 7,2).

De cada espécime, seções histológicas sequenciais de 3 µm de espessura foram cortadas na direção anteroposterior, de acordo com o plano anatômico coronal. As fatias foram colocadas em lâminas silanizadas (Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Alemanha) para detectar Na+K+ATPase e v-ATPase usando imunohistoquímica.

Imuno-histoquímica

Cada lâmina composta por amostras com espessura de três micrômetros foi desparafinizada em xileno e, após dez minutos em álcool absoluto, e foram hidratados em álcool 70%. Uma solução de pepsina a 1% (pH 1,8) (Sigma-Aldrich, Alemanha) foi usada para o processo de coleta de antígeno, que durou uma hora a 37°C. Após 20 minutos de resfriamento em temperatura ambiente, receberam mergulho de 10 minutos em água destilada e, posteriormente, foram imersos em peróxido de hidrogênio (H2O2) a 0,1% (Thermo Fisher Scientific, EUA) por 15 minutos, até que a atividade endógena da peroxidase fosse inibida. Após cinco minutos de lavagem com água da torneira corrente, as amostras foram imersas em soro sorológico tamponado com fosfato (Sigma-Aldrich, Alemanha) por mais cinco minutos. Os anticorpos primários anti-α1-Na+K+ATPase (Santa Cruz Biotechnology Inc.ʳ sc-166848, CA, EUA, fator de diluição: 1:180) e v-ATPase (Santa Cruz Biotechnology Inc.ʳ sc-166848, CA, EUA, fator de diluição: 1:150) foram incubados durante a noite para as amostras. Para identificar os anticorpos primários, foi utilizado por 30 minutos um sistema de detecção de ligação de anticorpos de biotina com estreptavidina (Kit Universal de Imunocoloração HRP – Diagnostic Byosystem Kit Universal de Imunocoloração HRP, Diagnostic Byosystem, Foster City, CA, EUA) por 30 minutos. Após isso, a amostra foi imersa em cromógeno de dimetano (Kit Universal de Imunocoloração HRP – Kit Diagnóstico Byosystem Universal HRP Imunocoloração, Diagnostic Byosystem, Foster City, CA, EUA) por duração de 15 minutos, resultando em um precipitado marrom no local do antígeno. Hematoxilina de Harris foi usada por dois minutos como contra-coloração nos espécimes. Para cada amostra omitida, foi realizado um controle negativo.

Análises de imagens

Usando uma câmera digital (Samsung, Coreia do Sul) e um microscópio óptico, imagens das seções histológicas e imunohistoquímicas foram tiradas com ampliações de ×100 e ×200. Com resolução de 300 dpi, 110×fotografias digitais de 65 cm foram tiradas e armazenadas.

Para a avaliação histológica e imuno-histoquímica, as imagens de microscopia foram processadas usando Adobe Photoshop versão 11.0 para Mac. Para cada imagem obtida, toda a área da cavidade nasal foi considerada para avaliação e ela foi composta por septos nasais inteiros recuperados pelo epitélio respiratório. Em fatias posteriores seriadas, foram consideradas áreas que apresentavam região interna integral do bulbo olfatório para análise. No entanto, como a histológica é uma técnica limitada usada para obter o bulbo olfativo em peças cirúrgicas, foi possível analisar apenas áreas do bulbo olfatório posteriormente ao osso etmoide, e todos os achados foram apresentados de acordo com as camadas que a representação original do Cajal da região frontal do bulbo olfatório descrevia.[17]

Cada micrografia foi submetida ao software Image J (https://imagej.nih.gov/ij), e a positividade para células Na+K+ATPase e v-ATPase (detectadas pela cor marrom na membrana e citoplasma de células de interesse) foi contada e marcada manualmente. Foram consideradas 5.[000] células para espetáculos e a área considerada foi escolhida aleatoriamente. Os resultados foram transformados na porcentagem de positividade.

Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para estabelecer normalidade, e o de Kruskal-Wallis não paramétrico para identificar diferenças de grupo estatisticamente significativas. Foi estabelecido critério de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os dados imuno-histoquímicos da expressão de Na+K+ATPase e v-ATPase estão representados, respectivamente, presentes na Figura 1, enquanto a ilustração de imunohistoquímica é apresentada na Figura 2.

Epitélio respiratório

No sétimo dia de avaliação, o grupo controle apresentou epitélio respiratório com características histológicas normais. Em contraste, numerosas regiões de vacuolização intraepitelial e alterações na polaridade epitelial foram observadas em espécimes que receberam ALN. Além disso, as amostras tratadas com ALN demonstraram transição de um epitélio colunar para cuboidal, bem como áreas que apresentaram perda de adesão basolateral dentro do epitélio. Ainda, as regiões onde essas modificações microscópicas foram detectadas coincidiram com a perda de expressão das proteínas Na+K+ATPase e v-ATPase (Figura 1). No grupo controle, essas proteínas foram expressas por toda a membrana e citoplasma do epitélio pseudoestratificado ciliado, bem

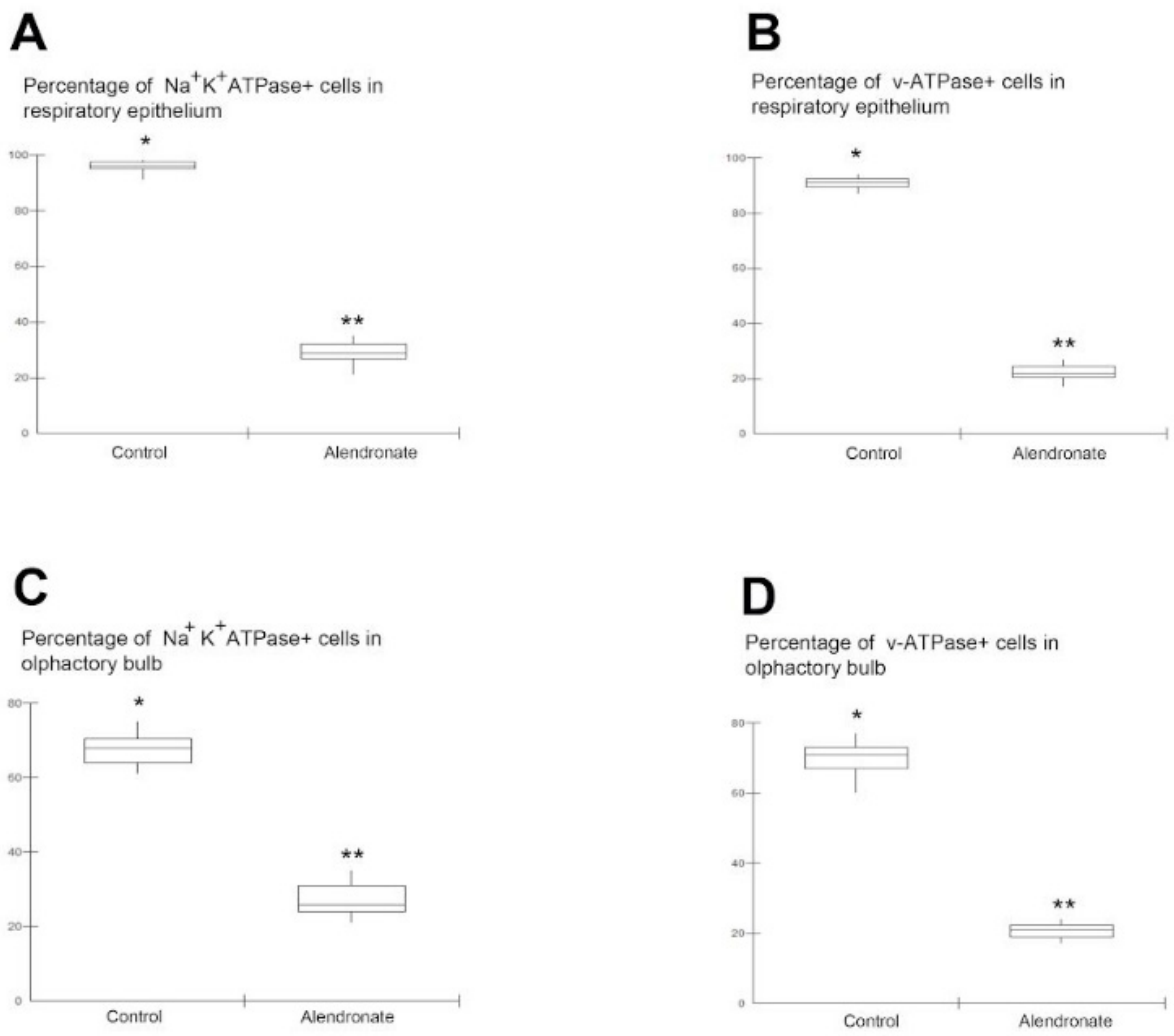


FIGURA 1 — Diagrama de caixa revelando os valores mediano, máximo e mínimo de Na+K+ATPase, bem como v-ATPase no epitélio respiratório e no bulbo olfativo durante o estudo. O mesmo caractere sobrescrito (asterisco) não é estatisticamente diferente, $p > 0,05$.

como na membrana das células caliciformes que revestem o trato respiratório. Tanto Na+K+ATPase (Figuras 2A e E) quanto v-ATPase (Figuras 2B e F) compartilhavam o mesmo padrão de expressão nos espécimes tratados com alendronato (Figuras 2B e F para Na+K+ATPase; Figuras 2C e G para v-ATPase); no entanto, o número de células positivas foi significativamente menor (Figura 1). Curiosamente, o revestimento epitelial no ápice dos cornetos nasais foi negativo para ambas as proteínas avaliadas, enquanto outras regiões topográficas do trato respiratório apresentaram áreas substanciais com perda de positividade proteica. Um padrão de expressão semelhante foi observado no seio maxilar; no entanto, as células epiteliais do seio maxilar apresentavam morfologia distinta, caracterizada por células epiteliais escamosas a cuboidais.

Bulbo olfatório

Diferenças significativas também foram observadas no bulbo olfatório para proteínas Na+K+ATPase e v-ATPase e histomorfologia. No controle, todas as células que compuseram a camada glomerular do bulbo olfatório foram positivas para Na+K+ATPase (Figura 2I) e v-ATPase (Figura 2K). Os glomérulos apresentaram imunopositividade para Na+K+ATPase e v-ATPase tanto no citoplasma quanto na membrana, enquanto as células periféricas tufadas, que cercavam cada corpo glomérulo, demonstraram positividade para v-ATPase no axônio de membrana e no dendrito, enquanto Na+K+ATPase foi restrita às áreas de prolongamento neuronal. No grupo que recebeu alendronato, a presença de Na+K+ATPase (Figura 2J) e v-ATPase (Figura 2L) foi encontrada em poucas células glomerulares anucleadas, enquanto outros corpos celulares de glomérulos foram negativos. Além disso, apenas áreas axonais e dendríticas esparsas apresentaram positividade focal em regiões ocupadas por células periféricas tufadas.

No entanto, no grupo controle, tanto a v-ATPase quanto a Na+K+ATPase também foram bem expressas na camada plexiforme interna, uma área compatível com grãos e camada de substância branca no corpo celular, axônio e dendrito; no entanto, a camada de células mitrais exibiu apenas expressão para v-ATPase. Em contraste, os espécimes que receberam ALN apresentaram perda de positividade tanto para v-ATPase quanto para Na+K+ATPase em comparação com o grupo controle.

DISCUSSÃO

No presente estudo, demonstramos que a expressão

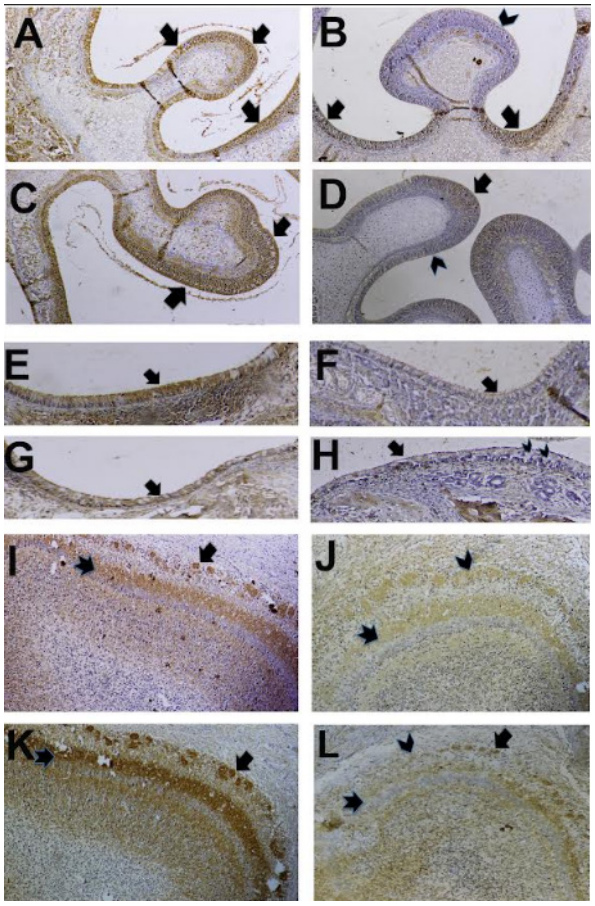


FIGURA 2 — As micrografias A e B demonstram o padrão de imunoexpressão de Na+K+ATPase (em cor marrom) em cornetos nasais para controle e em amostras que receberam alendronato, respectivamente. Note a presença das imunoexpressões (setas) para Na+K+ATPase em qualquer grupo controle ou alendronato; no entanto, o grupo de teste demonstrou áreas de perda de imunopositividade para proteína (chevron). Micrografias C e D revelam padrão semelhante para v-APTase no grupo controle e ALN. E e G demonstram imunoexpressão de positividade de Na+K+ATPase e v-ATPase (cor marrom-setas) para controle, enquanto F e H revelam perda de positividade para Na+K+ATPase e v-ATPase no epitélio respiratório (flechas) do grupo ALN. Note perda de aderência e vacuolização intraepitelial no grupo alendronato (chevron). Micrografias I e J mostram a expressão para Na+K+ATPase (em cor marrom) para os grupos controle e alendronato, respectivamente. Note a intensa positividade nas células glomerulares (seta) no grupo controle, enquanto no grupo de teste há degeneração celular (chevron). No entanto, há expressão para proteína (flecha entalhada) na área axonal. Note que a expressão organizada ocorreu no grupo controle enquanto em amostras de alendronato ocorreu expressão desorganizada e pouco frequente. Micrografias K e L demonstram que a v-ATPase revela padrão semelhante de Na+K+ATPase. (De A a D e I a L - Ampliação original 100; E a H- ampliação original 200; a área de positividade ocorre em cor marrom).

de v-ATPase e Na+K+ATPase diminuiu significativamente em amostras que receberam ALN. Esses resultados foram consistentes com áreas que revelaram degeneração celular no bulbo olfatório, particularmente em seus corpos glomerulares do bulbo olfatório, e alterações histológicas no tecido epitelial do revestimento respiratório.

A descoberta prévia de que o ALN inibe a farnesil pirofosfato sintase na via metabólica da cascata de mevalonato pode ajudar a explicar a perda da proteína ATPase de membrana.[18] Esse evento inibitório pode levar ao acúmulo de proteínas não preniladas que se ligam a GTP distribuídas no citoplasma da célula devido à supressão do colesterol. Assim, a capacidade da proteína de ligação de facilitar a interação proteína-proteína na membrana celular é eliminada em seu estado não prenilado, condição que pode proporcionar desnaturação proteica.[19-20] É preciso destacar que, quando uma proteína que atua como proteína receptora transmembrânica se espalha por todo o citoplasma, ela pode apresentar alterações em sua configuração proteica terciária ou quaternária, além da modificação da organização das proteínas de nível que simula a desnaturação da proteína, inibindo tanto sua ação funcional usual quanto sua detecção imuno-histoquímica.[21-22]

Deve-se considerar que o dano da Na+K+ATPase no epitélio também está associado a processos degenerativos, induzindo degeneração hidrópica ou vacuolar devido ao acúmulo de Na+ no compartimento intracelular, além de levar à perda da polaridade da membrana superficial da célula epitelial.[23] Além disso, há evidências que associam a perda de Na+K+ATPase ao descolamento do citoesqueleto e das estruturas da membrana superficial, cujos resultados levam a inúmeras adaptações fisiopatológicas celulares, incluindo danos ao contato célula-célula, bem como adesão célula-matriz extracelular. Consequentemente, a perda de Na+K+ATPase parece ser também relevante para a ação funcional do epitélio respiratório, já que essa proteína também colabora para a limpeza mucociliar e o líquido do revestimento das vias aéreas. Deve-se destacar que as células epiteliais ciliadas que compõem o epitélio respiratório são importantes para impulsionar o muco pelas vias aéreas, removendo assim material particulado.[11]

Além disso, a supressão de Na+K+ATPase ou v-ATPase não só pode induzir danos na histofisiologia respiratória, mas também parece facilitar infecções secundárias, uma vez que esse epitélio também está associado ao desenvolvimento dos seios nasais e controla o fluxo de água e íons para o muco nas vias aéreas, secreta lactoferrina, lisozima e peptídeos antimicrobianos (catelicidas e β-defensinas) e libera espécies reativas de oxigênio e nitrogênio para aniquilar patógenos que invadem o trato respiratório.[25-26]

Por outro lado, a perda de Na+K+ATPase, bem como de v-ATPase no bulbo olfatório, coincidiu com mudanças estruturais na morfologia desse órgão. É bom notar que Na+K+ATPase é importante para a despolarização e repolarização da membrana, condição que também é importante para a neurotransmissão.[27]

Especificamente, a v-ATPase é um biomarcador de células especializadas que secretam prótons. Essa proteína está presente na membrana lateral de subpopulação de células sensoriais olfativas e nas microvilosidades da membrana plasmática apical das células sustentaculares. Também foi descoberto que, quando produzida em neurônios olfativos, a v-ATPase normalmente assumia maior localização subapical nas células sustentaculares olfativas. Tipicamente, a v-ATPase pode estar associada

à detecção de CO2 quando expressa em neurônios olfativos, auxiliando na transdução de sinais que apoia a homeostase do trato respiratório e a integridade celular.[28] Apoiando essa hipótese, a falta de expressão de v-ATPse parece ter contribuído para a acidez intracelular do epitélio sensorial do bulbo olfatório, e essa situação pode ser sugerida aqui, já que a integridade das células glomerulares mostrava evidente degeneração celular.[29]

CONCLUSÃO

Assim, ficou demonstrado que o alendronato induz perda na expressão de Na+K+ATPase e v-ATPase, situações que podem modificar a histofisiologia do epitélio respiratório da cavidade nasal, bem como a degeneração do bulbo olfatório.

REFERÊNCIAS

1. Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. Osteoporos Int. 2019;30(4):705-20. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4791-3
2. de Oliveira Vicente A, Chandrasekhar SS, Yamashita HK, Cruz OL, Barros FA, Penido NO. Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical treatment of otospongiosis: a pilot study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(6):1119-26.https://doi.org/10.1177/0194599815574698
3. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 1998;339(14):947-52. https://doi.org/10.1056/nejm199810013391402
4. Oyhanart SR, Escudero ND, Mandalunis PM. Effect of alendronate on the mandible and long bones: an experimental study in vivo. Pediatr Res. 2015;78(6):618-25. https://doi.org/10.1038/pr.2015.163
5. Vieira JS, Cunha EJ, de Souza JF, Sant'Ana RD, Zielak JC, Costa-Casagrande TA, et al. Alendronate induces postnatal maxillary bone growth by stimulating intramembranous ossification and preventing premature cartilage mineralization in the midpalatal suture of newborn rats. Int J Oral Maxillofac Surg. 2019;48(11):1494-503. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.04.002
6. Vieira JS, Giovanini A, Görhinger I, Gonzaga CC, Costa-Casagrande TA, Deliberador TM. Use of Low-Dose Alendronate Improves Cranial Bone Repair and Is Associated With an Increase of Osteocalcin: An Experimental Study. J Oral Maxillofac Surg 2017; 75(9):1873-1881
7. Chandran M, Zeng W. Severe Oral Mucosal Ulceration Associated with Oral Bisphosphonate Use: The Importance of Imparting Proper Instructions on Medication Administration and Intake. Case Rep Med. 2021;2021:6620489. https://doi.org/10.1155/2021/6620489
8. Theodora P, Apostolos P, Vasileios P, Sofia K, Eva-Maria D, Antonia S. Histologic evaluation of femoral nerve demyelinating and axonal neuropathy in Wistar rats due to alendronate intake: a randomised study. J Biol Res (Thessalon). 2020;27:2. https://doi.org/10.1186/s40709-020-0112-z
9. Ballester I, Daddaoua A, López-Posadas R, Nieto A, Suárez MD, Zarzuelo A, et al. The bisphosphonate alendronate improves the damage associated with trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. Br J Pharmacol. 2007;151(2):206-15. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707227
10. Som PM, Streit A, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 3: an overview of the molecular interactions responsible for facial development. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35(2):223-9. https://doi.org/10.3174/ajnr.a3453
11. Hollenhorst MI, Richter K, Fronius M. Ion transport by pulmonary epithelia. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:174306. https://doi.org/10.1155/2011/174306
12. Nagayama S, Homma R, Imamura F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. Front Neural Circuits. 2014;8:98. https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00098
13. Brézillon S, Zahm JM, Pierrot D, Gaillard D, Hinnrasky J, Millart H, et al. ATP depletion induces a loss of respiratory epithelium functional integrity and down-regulates CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) expression. J Biol Chem. 1997;272(44):27830-8. https://doi.org/10.1074/jbc.272.44.27830
14. Clausen MV, Hilbers F, Poulsen H. The Structure and Function of the Na,K-ATPase Isoforms in Health and Disease. Front Physiol. 2017;8:371. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00371
15. Meisami E, Mousavi R. Lasting effects of early olfactory deprivation on the growth, DNA, RNA and protein content, and Na-K-ATPase and AchE activity of the rat olfactory bulb. Brain Res. 1981;254(2):217-29. https://doi.org/10.1016/0165-3806(81)90033-x
16. Breton S, Brown D. New insights into the regulation of V-ATPase-dependent proton secretion. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;292(1):F1-10. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00340.2006
17. Figueres-Oñate M, Gutiérrez Y, López-Mascaraque L. Unraveling Cajal's view of the olfactory system. Front Neuroanat. 2014;8:55. https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00055
18. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2008;83(9):1032-45. https://doi.org/10.4065/83.9.1032
19. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. J Bone Miner Res. 1998;13(4):581-9. https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.4.581
20. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296(2):235-42.
21. Stevens VL. Regulation of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis by GTP. Stimulation of N-acetylglucosamine-phosphatidylinositol deacetylation. J Biol Chem. 1993;268(13):9718-24
22. Paulick MG, Bertozzi CR. The glycosylphosphatidylinositol anchor: a complex membrane-anchoring structure for proteins. Biochemistry. 2008;47(27):6991-7000. https://doi.org/10.1021/bi8006324
23. Rajasekaran SA, Palmer LG, Quan K, Harper JF, Ball WJ Jr, Bander NH, et al. Na,K-ATPase beta-subunit is required for epithelial polarization, suppression of invasion, and cell motility. Mol Biol Cell. 2001;12(2):279-95. https://doi.org/10.1091/mbc.12.2.279
24. Rajasekaran SA, Palmer LG, Moon SY, Peralta Soler A, Apodaca GL, Harper JF, et al. Na,K-ATPase activity is required for formation of tight junctions, desmosomes, and induction of polarity in epithelial cells. Mol Biol Cell. 2001;12(12):3717-32. https://doi.org/10.1091/mbc.12.12.3717
25. Parker D, Prince A. Innate immunity in the respiratory epithelium. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011;45(2):189-201. https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0011RT
26. Gohy ST, Hupin C, Pilette C, Ladjemi MZ. Chronic inflammatory airway diseases: the central role of the epithelium revisited. Clin Exp Allergy. 2016;46(4):529-42. https://doi.org/10.1111/cea.12712
27. Vavassori S, Mayer A. A new life for an old pump: V-ATPase and neurotransmitter release. J Cell Biol. 2014;205(1):7-9. https://doi.org/10.1083/jcb.201403040
28. Paunescu TG, Jones AC, Tyszkowski R, Brown D. V-ATPase expression in the mouse olfactory epithelium. Am J Physiol Cell Physiol. 2008;295(4):C923-30. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00237.2008
29. Breton S, Brown D. Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. Physiology (Bethesda). 2013;28(5):318-29. https://doi.org/10.1152/physiol.00007.2013