

Aplicación de la Proteína Morfogenética Osea : Revisión de Literatura.

Investigadores

**DIANA CAROLINA GUÁQUETA GÓMEZ
MARTHA LUCIA MEJIA MEJÍA
HELENA PAOLA OSPINA GOMEZ
ELVIA ESPERANZA RODRIGUEZ REINA
SONIA PATRICIA SANTAMARIA ROMERO**

**Colegio Universitario Colombiano
Facultad de Odontología
Bogotá, D.C.
2.002**

Aplicación de la Proteína Morfogenética Osea : Revisión de Literatura.

Investigadores

**DIANA CAROLINA GUÁQUETA GÓMEZ
MARTHA LUCIA MEJIA MEJÍA
HELENA PAOLA OSPINA GÓMEZ
ELVIA ESPERANZA RODRIGUEZ REINA
SONIA PATRICIA SANTAMARIA ROMERO**

**Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar el Título de
ODONTOLOGO**

Asesor Científico

**Dra. MONICA RESTREPO DE ARANGO, M.S.D.
Odontóloga, Especialista en Periodoncia y Master en Biología Oral**

**Asesor Metodológico
Dra. MARTHA RINCON
Psicóloga, Magistra en Educación**

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
BOGOTA, D.C.
2.002**

El trabajo de Grado **APLICACIÓN DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA** elaborado por **DIANA CAROLINA GUÁQUETA GÓMEZ, ELVIA ESPERANZA RODRÍGUEZ REINA, HELENA PAOLA OSPINA GÓMEZ, MARTHA LUCIA MEJÍA MEJÍA Y SONIA PATRICIA SANTAMARÍA ROMERO**, ha sido aprobado como requisito parcial para optar el Título de **ODONTOLOGO**.

Director de la Investigación

Asesor Metodológico

Director del Departamento de
Investigación y Salud Pública

Bogotá D.C., Octubre 25 de 2.002

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de este trabajo de Investigación se hizo posible gracias a la valiosa colaboración de:

A la Doctora Mónica Restrepo de Arango, M.S.D, Odontóloga, Especialista en Periodoncia y Master en Biología Oral, por su interés en la investigación y su parte intelectual que enriqueció nuestros conocimientos y amplió nuestras expectativas logrando la culminación de este trabajo.

A la Doctora Martha Rincón, Psicóloga, Magistra en Educación, por brindar sus conocimientos y orientarnos en la parte metodológica. Sin su colaboración no hubiese sido posible la realización de esta.

También queremos expresarle nuestros agradecimientos a la señora Dora Gómez, Juan Daniel Rojas y Juan Pablo Alvarado por su colaboración, empeño y dedicación en la investigación de este trabajo. Y a todas las personas que de una u otra manera colaboraron para la realización y presentación de nuestro trabajo de grado.

DEDICATORIA

Quiero dedicar este logro tan importante en mi vida, primero que todo a ti Dios porque tu me diste el milagro Divino de la Vida y me has dado la fortaleza para superar los obstáculos que se me han presentado en el transcurso de mi carrera, dándome las capacidades y la sabiduría necesaria para crecer tanto espiritual como profesionalmente; infinitas gracias te doy por estas Bendiciones, y porque gracias a ti Señor, tengo unos padres maravillosos, un hermano ejemplar y una familia incomparable. A mis padres también dedico este trabajo de gran esfuerzo, pues ellos con tu ayuda Señor, me han guiado y educado con amor, proporcionándome los medios necesarios y apoyándome en todos los instantes de mi vida para poder alcanzar mis metas; a mis compañeras que me brindaron su valiosa amistad, la cual nunca olvidare, y a los docentes de mi querido Colegio Odontológico que tuve a lo largo de estos cinco años de carrera, quienes siempre se destacaron como personas de calidades humanas y profesionales muy excepcionales y que sin su valioso concurso tampoco hubiera sido posible culminar esta tesis, ruego al Todopoderoso que los siga iluminando y dando sabiduría para continuar con esta labor tan bella pero al mismo tiempo delicada, como es la de formar profesionales altamente calificados y preparados para bien de nuestra sociedad. **Diana Guáqueta Gómez.**

Al culminar una etapa más de la vida donde he tenido la oportunidad de tener contacto con tanta gente, de conocer total o parcialmente sus pensamientos, actitudes, sobre todo el amor hacia el prójimo, es en estos momentos donde se reflexiona que lo realmente verdadero e importante para nuestras vidas es la relación con Dios, quien sin importar nuestra condición humana nos ama verdaderamente, doy gracias a El quien con su inmenso amor y misericordia me sostuvo espiritual, moral y materialmente por este transcurrir de la vida.

Doy gracias a personas como don Chaid Neme quien con su aporte contribuyo a mi causa, a mi esposo Juan Navarrete el cual ha estado a mi lado acompañándome y proporcionándome el apoyo necesario en todos los momentos alegres o difíciles escuchándome y sosteniéndome con sus oraciones, quien en los momentos de derrota me levanto el ánimo con una palabra de amor y aliento. Especialmente a mi hijo Juan David le doy gracias porque supo tener la paciencia en los momentos que no hemos estado juntos, por toda su ternura y amor, el cual ha sido el motivo más grande para poder lograr esta meta.

A mi docente Doctor Juan Carlos Santander persona de grandes calidades y cualidades humanas, profesional excepcional de mucha importancia, de gran aporte a tan ardua labor contribuyendo a la realización de esta monografía. Además a todas las personas y situaciones que de manera voluntaria e involuntaria me hacen reflexionar sobre mi futura vida profesional en la cual debo superarlos para construir el verdadero triunfo. **Martha Lucia Mejía Mejía.**

Cuando pasa el tiempo y no te das cuenta, llega el momento de pensar si lo que has hecho ha sido todo lo que tu puedes dar o has hecho todo lo contrario. A medida que cumplimos las etapas de la vida vamos viendo cambios físicos, biológicos y sentimentales, pues cada vez la vida nos pide más y más de nosotros mismos. Ya culmina otra etapa, es aquella que nos muestra el mundo como es y lo que tenemos que hacer para competir con los demás. Pero para poder cumplir este reto necesite de la ayuda de personas muy importantes en mi vida, pues sin ellos no habría sido posible cumplir mi sueño de ser Odontóloga. Estas personas han sido guiadas por Dios para poderme dar todo lo que El cree es necesario para vivir bien. Por esta razón le dedico mi triunfo a Dios, porque no me desamparo ni un solo momento, a mi padre por esforzarse trabajando y por

ese cariño que sabe dar, a mi mamá por su apoyo incondicional y su entrega total, a mi tía Esperancita quien ha sido otra madre y a mi madrina Anita que junto con las oraciones de todos los demás me ayudaron, espiritual y materialmente. **Helena Paola Ospina Gómez.**

Este trabajo de grado está dedicado principalmente a mis padres, por su gran apoyo e interés durante toda la carrera, por estar siempre pendientes de todas aquellas actividades o necesidades que pudiera tener y por ayudarme a salir adelante en las dificultades. También quiero dedicar este trabajo a mis hermanas, abuelos y tíos, por estar siempre pendientes y dispuestos a colaborar. **Elvia Esperanza Rodríguez Reina.**

Doy gracias a Dios por brindarme la oportunidad de tener a mi padre, quien ha sido la persona que me ha apoyado incondicionalmente en esta etapa de mi vida. A Cecilia Bolívar que se ha comportado como una madre y ha estado conmigo en las buenas y en las malas. A mis amigas Elvia, Cata, Paola, Diana Bobadilla, Diana Guáqueta y Marisol, a quienes les debo mucho por su amistad, por escucharme en mis momentos difíciles y ser mis fieles compañeras. A Carlos Arturo por ser la fuerza de cada día junto a María Paula que son mi luz de esperanza en cada amanecer. **Sonia Patricia Santamaria Romero .**

CONTENIDO

	PÁG.
INTRODUCCION	1
1. Contexto de la Investigación	2
1.1. Planteamiento del Problema	2
1.1.1. Definición	2
1.1.2. Formulación	3
1.2. Justificación	4
1.3. Propósito	4
1.4. Marco Teórico	4-62
1.5. Objetivos	62
1.5.1. General	62
1.5.2. Específicos	62-63
2. Aspectos Técnico - Metodológicos	63
2.1 Tipo de Estudio	63
2.2 Procedimiento	63-64
3. Discusión	64-69
4. Conclusiones	69-70
5. Recomendaciones	70
ANEXOS	71-79
BIBLIOGRAFÍA	80-100

ANEXOS

- Figura 1.1 Estructura de la Proteína.
- Figura 1.2 Microestructura del Tejido Oseo.
- Figura 1.3 Macroestructura del Tejido Oseo.
- Figura 1.4 Corte Histológico de un Implante Ectópico de BMPs/ ACS demostrando osificación endocondral.
- Figura 1.5 Representación Gráfica y Clínica de la Osteogénesis.
- Figura 1.6 Representación Gráfica y Clínica de la Osteoconducción.
- Figura 1.7 Representación Gráfica y Clínica de la Osteoinducción.
- Figura 1.8 Radiografía del Radio de un Mono con un defecto de Implante.
- Figura 1.9 Implante completamente cubierto por proteína morfogenética ósea 2/colageno absorbible
- Figura 1.10^a, 1.10b Scan de una Tomografía Computarizada Mostrando la Sección Contralateral de los Senos del Maxilar Superior.
- Figura 1.11a, 1.11b Ganancia del Hueso Vertical.
- Figura 1.12 Tratamiento realizado BMP/ACS.
- Tabla 1.1 Clasificación de la BMPs.
- Tabla 1.2 Resumen de Estudios Publicados sobre la Proteína Morfogenética Osea (BMPs).

INTRODUCCIÓN

A medida que avanzan los estudios científicos y tecnológicos, se siente la necesidad de aprender o estar actualizados en los cambios que se realizan en el área de la salud. Por ésta razón se buscó un tema que se relacionara con los conocimientos ya adquiridos y que aporte progreso en el área de Odontología y sus diferentes especialidades.

El estudio de la Proteína Morfogenética Osea llama la atención pues es un tema poco conocido, pero de gran importancia para el futuro profesional, ya que demuestra que se está desarrollando una alternativa en la regeneración o reparación del tejido perdido en un órgano o sistema.

Con el paso de los años a posteriores estudios y al avance tecnológico que realizan diferentes investigadores, se podrá obtener un conocimiento más profundo de este tema, siendo este apenas un proyecto para la aplicación humana.

1. Contexto De La Investigación

1.1. Planteamiento Del Problema

1.1.1. Definición

El proceso mediante el cual las células de la Proteína Morfogenética Ósea determinan la composición y organización de los tejidos u órganos en el embrión, influyen en la caracterización del cuerpo, el desarrollo del miembro, la talla y el número de huesos, manteniendo la modulación post-fetal condro-osteogénica.

La Proteína Morfogenética Osea recombinante humana es viable en cantidades suficientes para comprometer gran variedad de exploraciones "In Vivo" e "In Vitro", siendo útil como instrumento para mostrar algunos casos reportados preclínicamente. Igualmente se ha mostrado el potencial que tiene para inducir la formación de hueso y reparar defectos óseos. Todo lo anteriormente mencionado se ha determinado en base a estudios "In vitro" e "In vivo" en animales y humanos dando como resultado una variedad de indicaciones clínicas en ortopedia, cirugía maxilofacial, periodoncia e implantología oral.

Sin embargo, existen aspectos en donde la información es insuficiente, como por ejemplo la identificación en el tipo de células en el embrión que produce la

Proteína Morfogenética Ósea (BMP), estructura, indicaciones y contraindicaciones clínicas, como también de sus beneficios y aplicaciones terapéuticas.

1.1.2 Formulación

Para obtener una exitosa reconstrucción del tejido perdido por trauma, patología o enfermedad periodontal se requiere de la regeneración de células y matriz extracelular en una relación espacial y funcional. Existen entonces factores de crecimiento que regulan el desarrollo y la función de las células determinando que ofrece el potencial de cada una de ellas para regenerar el tipo de tejido "In-situ", con respecto al crecimiento y el fenotipo de las células durante el crecimiento "In vivo".

Basados en la evidencia, podría la proteína morfogenética ósea (BMPs) ser el factor que induce a la formación y regulación del nuevo hueso?.

1.2. Justificación

La Proteína Morfogenética Osea ha sido empleada para la regeneración de los efectos en la calvaria de las ratas, huesos largos, cubito, radio de conejo, huesos largos de ovejas, mandíbula, premaxila de perro y cubito de mono verde africano.

La revisión bibliográfica de los estudios realizados muestra claramente los avances terapéuticos que se han obtenido a través de los últimos 10 años en el uso de la Proteína Morfogenética Osea (BMP).

1.3. Propósito

Basados en la evidencia publicada se desea proporcionar un conocimiento más amplio de la Proteína Morfogenética Osea (BMP), demostrando modalidades terapéuticas en las áreas de periodoncia, endodoncia, cirugía ortognática, cirugía oral, cirugía maxilofacial, ortopedia e implantología.

1.4. Marco Teórico

Neuhof en 1.917 y Huggins en 1.930 demostraron la osteogénesis heterotópica o la presencia del desarrollo del hueso en un sitio anormal. En 1.938 Leivande, determinó que la regeneración de hueso toma lugar como resultado de alguna

sustancia formadora de hueso específico, activando el tejido mesenquimal no específico.

Urist , estipuló que un factor vértice puede provocar la formación de hueso. En 1.965 reveló el concepto de autoinducción y en 1.971 derivó el término osteoinducción siendo este un principio fundamental de la regeneración del hueso provista por la acción de la Proteína Morfogenética Ósea. Bosney y Col., 1.988, clonaron los genes de la proteína morfogenética ósea. Las investigaciones científicas y tecnológicas han trabajado muchos años para explicar los roles de la proteína morfogenética ósea. Estas proteínas son una transformación del desarrollo embrionario de las células, tejidos, órganos y un rol crucial en la fisiología post- fetal.

Para poder profundizar en este tema se necesita saber de la existencia de las moléculas orgánicas que componen el cuerpo humano, como: los carbohidratos, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Siendo estos los mismos en cada organismo. Una molécula orgánica atípica está compuesta por subunidades idénticas o parecidas mediante enlaces covalentes (Audesirk y Audesirk., 1.996). Específicamente las proteínas son macromoléculas tipo polímero constituidas por cadenas de aminoácidos con unidades básicas como el carbono, hidrógeno, oxígeno y azufre, que guardan el mismo patrón estructural. Estas cumplen diferentes funciones como: la formación de un canal o poro que atraviesa la

membrana, siendo esta permeable a una o varias moléculas solubles en agua; identifica a la célula como perteneciente a una especie particular y a menudo a un órgano específico del individuo; facilita la difusión de sustancias específicas a través de la membrana; localiza la membrana (o el citoplasma), reconociendo y uniéndose a moléculas específicas; se une al sitio operador para evitar el acceso de la polimerasa del RNA al promotor y regula el movimiento de moléculas hidrosolubles a través de la membrana citoplasmática.(Montoya., 1.975)

Estructuralmente la proteína esta formada por cadenas de aminoácidos, teniendo estos la misma estructura fundamental. Una proteína puede tener hasta cuatro niveles en su estructura: la estructura primaria es la secuencia de aminoácidos que conforman la proteína. Esta secuencia es modificada mediante los genes (insulina humana). La estructura secundaria esta formada por cadenas protéicas en los enlaces de hidrógeno. Casi todas las proteínas forman estructuras terciarias tridimensionales completas. La estructura cuaternaria es la unión de los péptidos de dos o más para formar la organización protéica (Fig.1-1)

Los aminoácidos son subunidades individuales de las cuales se forman proteínas, compuestas de un átomo central de carbono al cual se enlaza un grupo amino (NH_3), un grupo carboxilo ($-\text{COOH}$), un átomo de hidrógeno y un grupo variable de átomos denotado por la letra "R".

Los aminoácidos esenciales son los nutrimentos básicos requeridos. El cuerpo es incapaz de sintetizarlos, así que debe aportarlos la dieta. La proteína puede ser simple y conjugada. Las simples son las que al hidrolizarse producen únicamente aminoácidos, (nucleoproteínas, lipoproteínas, fosfoproteínas, metaproteínas y glucoproteínas), y las conjugadas son las que al hidrolizarse producen aminoácidos, componentes orgánicos e inorgánicos, (ácido nucleico, lípidos, grupo fosfato, metales y monosacáridos). (Montoya., 1.975)

El metabolismo de las proteínas en las células, los aminoácidos y las enzimas son usadas como materia prima para la síntesis de nuevas proteínas; por eso se dice que es de importancia primordial para los fenómenos vitales. Cerca del 50% de la masa seca de un tejido orgánico está constituida por proteínas. Se encuentran en casi todas las partes de la célula y cumplen diversas funciones tanto en el metabolismo como en el soporte estructural.

BIOLOGIA OSEA MICROESTRUCTURAL Y MACROESTRUCTURAL

La Proteína Morfogenética Ósea, también llamada BMP o OP-1, es una macromolécula tipo polímero, constituida por unidades básicas que guardan el mismo patrón estructural. Son potentes inductoras Morfogénicas de huesos que participan en el desarrollo organizativo del esqueleto, y el aumento de la

producción de una o más proteínas, siendo éstas multi-funcionales. Se encuentran en los genes, es utilizada como un medicamento mas no como un implante, son los únicos factores de crecimiento de polipéptido que muestran una específica diferencia frente a otros tipos de células.(Hollinger.,1.997)

Los proteoglicanos estas compuestos por glicosaminoglucanos (GAGs) con uniones covalentes a las proteínas de la parte central. Las GAGs reparan las unidades de carbohidratos que están sulfatados. Estas proteínas no colágenas pueden modular las uniones celulares y mediar en la calcificación de la matriz orgánica.

Como un almacén operacional la fase orgánica del hueso puede ser vista como un estado sólido de la matriz extracelular (ECM) (Young y Col., 1.991).

De acuerdo al punto de vista molecular los roles funcionales de la matriz extracelular o ECM son integrados con sus componentes individuales: Moléculas colágenas, no colágenas y sustancia base. Los proteoglicanos constituyen la parte principal de la sustancia base, incluyendo condroitin sulfato, dermatan sulfato, queratan sulfato y ácido hialurónico .(Bohinski.,1.991)

La Proteína Morfogenética Osea es una molécula con dos polipéptidos sostenidos entre sí mediante un agente de unión sencillo. Cada unidad es biosintetizada como un polipéptido conectado de una cadena de más de 400 aminoácidos incluyendo el predecesor BMP.

Las Proteínas son envueltas en el proceso de proBMP a maduro BMP de aproximadamente 120-140 aminoácidos con 7 residuos de cisteína uno de los cuales es envuelto entre la cadena interconectada de adhesión. La estructura de cristal de la Proteína Morfogenética Osea ha sido denominada bajo cristalografía y luces altas dando las características de cisteína, conocida de los miembros de la familia Proteína Morfogenética Osea.(Hollinger.,1.997)

El tejido óseo puede ser categorizado en cuatro componentes microestructurales: Células, matriz orgánica, matriz inorgánica y factores señaladores solubles (Figura 1-2). A su vez los componentes microestructurales están integrados en una jerarquía macroestructural distintiva: El hueso cortical y el hueso esponjoso (Buckwalter.,1.995). Hay muchos fenotipos celulares asociados con el hueso. Esta discusión será clasificada en tres: Osteoblastos, osteocitos, osteoclastos (Owen .1.980,1.985) Figura 1.3.

La progresión de la célula del tallo Mesenquimal indiferenciada hasta el estado final del osteoblasto puede tomar dos caminos: El primero encargado de determinar la célula osteoprogenitora y el segundo el linaje determinado, esto asociado con la condensación celular y puede ser responsable de la formación de hueso durante la embriogénesis (Buckwalter., 1.995).

El osteoblasto, participa en la formación de la matriz ósea. Entre los osteocitos y las paredes de las lagunas óseas se halla un espacio pericelular. Los cambios tisulares del hueso están íntimamente asociados con el espacio perilagunar, la formación del colágeno y los cambios se producen en el espacio perilagunar, donde puede ocurrir la reabsorción de sales minerales y de la matriz (osteólisis).

Las células locales están determinadas por los osteoprogenitores, que se encuentran en el periostio, endostio y la dura; y las células osteoprogenitoras inducibles, como los pericitos, llegan al sitio del daño de tres a cinco días después de estar transitando por los capilares en crecimiento. Los pericitos también se pueden encontrar en osteoblastos seguido de interacciones con la proteína morfogenética ósea (Owen, 1.980- 1.985; Takagi et al .1.982).

Las células osteoprogenitoras, poseen un potencial multilínea, se pueden convertir ya sea en formadoras de cartílago, condrocitos o hueso osteoblastico,

dependiendo del medio ambiente como un suplemento de nutrientes, factores de crecimiento específico, vasos sanguíneos y estabilidad mecánica (Toriumi y Col., 1.991; Coplan y Col., 1.991). Igualmente, los osteoblastos son células secretoras metabólicamente activas que expresan factores señalizadores solubles (EGF, BMPs, TGF β Factores de crecimiento derivados de plaquetas y osteoides), un producto que la modificación proporciona un estrato orgánico insoluble constituido en su mayoría por colágeno tipo I.

Los osteocitos son relativamente células inactivas, la actividad metabólica es crucial para la viabilidad del hueso y para sostener la homeostasis. Este proceso está regulado por interacciones entre células, tejidos, órganos, factores señaladores (hormonas y factores de crecimiento). La vitalidad del hueso es proporcionada a través de un proceso osteocítico- citoplasmático. Este sistema actúa con los osteocitos, para que actúe en los sitios de unión y permite la transmisión de la señal a los osteoblastos hasta los osteocitos. Su lapso de vida es de muchos años (Davis., 1.986).

Los osteoclastos son precursores de los macrófagos granulocitos encontrados en la médula ósea, entran en la circulación como monocitos y producen una célula multinucleada con promedio de 10 a 12 núcleos conocidos como osteoclastos.

El osteoclasto es el encargado de la destrucción del hueso, suceden procesos de reabsorción ósea junto con el remodelado óseo. El hueso alveolar contiene numerosas fibras de Sharpey siendo estas la continuación de las fibras periodontales hacia el interior del hueso alveolar. Estas fibras hacen parte de la matriz ósea, casi siempre presentan una parte no mineralizada debido al remodelado fisiológico, su grado de mineralización es variable, viéndose el tejido antiguo más mineralizado que el tejido joven (Alvarez y Col., 1.992).

La matriz orgánica ocupa el 35% del peso seco del hueso, el 90% de colágeno tipo I y el 10% restante son componentes no colágenos (BMPs).

El tejido óseo representa la parte más importante del esqueleto. A pesar de su dureza y resistencia posee cierta elasticidad. Al igual que el cartílago, el hueso es una forma especializada de tejido conectivo denso.

El esqueleto tiene funciones importantes de protección, rodeando al cerebro y a la médula espinal y parte de los órganos del tórax y el abdomen. Está constituido de células y matriz extracelular, dicha matriz, está compuesta de 2/3 de materia inorgánica y 1/3 de materia orgánica. El hueso almacena un 99% de Calcio; está constituido por una médula ósea, ubicada en la cavidad medular, recubierta por una túnica llamada periostio. Las cavidades centrales están revestidas por el

endostio y consta de tejido conectivo delgado especializado compuesto de osteoblastos (Davis., 1.986).

Histológicamente el tejido óseo se caracteriza por tener un componente inorgánico en forma de hidroxapatita de calcio (Ca) y un componente orgánico formado de fibras de colágeno inmersas en la sustancia fundamental (componente rico en glúcidos, compuesto por sialoproteínas y proteoglucanos, principalmente condroitinsulfato y pocas cantidades de ácido hialurónico) llamada la matriz ósea.

La hidroxapatita es un compuesto muy duro parecido al mármol, existen también en la matriz ósea pequeñas cantidades de carbonato de calcio. Su estructura es parecida al de cualquier hueso, en donde se encuentra tejido conectivo, células y sustancia fundamental. El colágeno viene a ser el 90% de la materia orgánica ósea; entre los elementos celulares están los osteocitos, las fibras colágenas (componente fibroso) y la sustancia fundamental está generalizada en el momento de la osteogénesis (hueso revestido por una capa osteoide) (Robey. 1.996).

La estructura, expresión y regulación de las proteínas no colágenas mayores han sido discutidas en muchas publicaciones actuales (Watrous y Andreus. 1.989;

Young y Col., 1.991; Sandberg y Col., 1.993), colágenos como proteoglicanos o glicoproteínas, ha sido desarrollado hábilmente.

Holling en 1.997 determinó que la matriz inorgánica, compone el 60- 70% del peso seco del hueso, distribuido en un 95% de calcio, 85% de fósforo, 40-60% de sodio y magnesio. Los cristales minerales del hueso pueden ser clasificados como apatita e hidroxiapatita (Buckwalter y Col., 1.995) .

Durante la embriogénesis y homeostasis, y reparación esquelética, tiene una expresión vectorial de osteoblastos siendo este el componente primario del colágeno tipo I . Al presentarse hipersaturación de calcio y fosfato en el ambiente extracelular se produce la mineralización de los dientes y huesos (Slavkin y Price., 1.992) .

Esta ejecución es un testimonio para el excelente diseño de las células especializadas capaces de promover la mineralización. Los osteoblastos y osteocitos en hueso; ameloblastos, cementoblastos y dentinoblastos en los dientes, se constituye cerca del 80% del esqueleto formando la capa externa de la apariencia tubular del hueso apendicular, las tablas externas e internas de los huesos planos, las superficies externas e internas del cuerpo vertebral.

El hueso cortical es diseñado para proteger órganos vitales, para permitir el movimiento por palanca muscular en actividades del brazo y para proveer un sitio seguro para la hematopoyesis.

La función de los osteones en el proceso cortical es de sostén; designado para responder a los retos biofuncionales, además circulando desde el canal central en dirección centrifuga; cada componente lamelar concéntrico del sistema de espirales en dirección opuesta: en el sentido de las agujas del reloj y viceversa, asegurando la máxima respuesta en la carga comprensiva y torcional.

Un sistema de osteones contiene de 4 - 20 anillos circunferencias o concéntricos dispuestos lamelarmente que rodean un canal central de 22 a 110 Mm, de diámetro que contiene vasos sanguíneos linfáticos, y a veces nervios (Hollinger y Mac Allister, 1.997).

Cada anillo lamelar esta poblado por un número variable de osteocitos; cada osteocito esta ligado a otro en la misma lamelar y a otros en una lamina adyacente a través de una red de procesos delgados que atraviesan el canalículo .

Además de los canales de Volkmann penetran el hueso cortical en dirección oblicua anastomozando con los sistemas de osteonas, por esto provee canales

vasculares y linfáticos para el intercambio metabólico y tráfico de señales como las hormonas.

La dependencia vascular del hueso es enfatizada por la rica canalización de los pasajes penetrando en esta estructura.

La Proteína Morfogenética Ósea o BMPs, esta siendo conocida en la formación ósea durante el desarrollo y el proceso de cicatrización en las fracturas, son factores de proteína que fueron descubiertos por su habilidad de inducir la formación de nuevo hueso. La biología de la célula básica en estos factores, los resultados de los experimentos realizados en modelos de animales para reparar hueso, y la comprobación clínica hasta la fecha son promisorias para estas proteínas con una gama amplia de indicaciones (Wosney., 1.999).

La proteína morfogenética ósea se ha encontrado en genes de especies que van de los nematodos para fructificar las moscas, las ranas hasta los mamíferos. Los papeles de la proteína morfogenética ósea BMPs son diversos, incluso la inducción del mesodermo mostrando un desarrollo temprano; el desarrollo del esqueleto y el desarrollo de un rango de sistemas, como riñón, diente, pulmón, y piel. Las Proteínas Morfogenéticas Oseas o BMPs se han encontrado en la matriz ósea no solo de seres humanos sino en la matriz ósea bovina y de ratón. También se encuentra presente en la matriz de la dentina desmineralizada de

seres humanos, conejos y ratas; estas pueden ser extraídas por medio de la desmineralización ósea con 4M HCL(clorhidrato) Guanidina e inhibidores de proteasa; son quimioatrayentes de pericitos de células mesenquimales perivasculares indiferenciadas somáticas.

Owen en 1.985 dijo que las actividades primarias de la proteína morfogenética ósea BMP-2 son hasta cierto punto predecibles de la actividad observada "In vivo". El tratamiento de muchas células del mesenquima y líneas de la célula o derivado del embrión, o de los resultados del adulto es la diferenciación de estas células en células que expresan el condroblasto o el fenotipo osteoblastico. Las proteínas morfogenéticas óseas son los únicos factores de crecimiento de polipéptido que tienen esta función específica.

Similarmente, la aplicación de la proteína morfogenética ósea BMP-2 a otras células del mesenquima multipotenciales puede inducir a una expresión de marcadores condroblásticos, como la agregación de colágeno tipo II y el componente de la proteína del proteoglucano, agregando gran cantidad de cartílago hialino. Además, se ha informado que la proteína morfogenética ósea BMP-2 induce la expresión del fenotipo condroblástico secuencialmente, seguido por un interruptor al fenotipo osteoblastico, en líneas de las células derivadas del brote del miembro embrionario (Wosney.,1.999).

Urist en 1.994 dice que en general un requerimiento de la purificación de una proteína morfogenética ósea BMP osteoinductiva es biológico. La matriz ósea desmineralizada es insoluble. Se disocia con clorhidrato de guanidina y se extrae el 2% o 3% de proteína. Una vez separadas las proteínas solubilizadas del extracto, la combinación del extracto con los restos de la matriz ósea da como resultado una matriz osteoinductiva, siendo ésta el producto de una matriz ósea insoluble y el sustrato. Con éste hallazgo se hizo posible la detección de cuáles eran las proteínas extraídas para recombinarse con el colágeno insoluble para formar un material reconstruido, y luego implantado en un sitio ectópico (Fig 1.4). La proteína morfogenética ósea (BMP) fue purificada. El péptido aminoácido en la secuencia de osteogénesis se denominó proteína morfogenética ósea BMP-3. Un último conteo reveló mas de 15 proteínas morfogenéticas óseas BMPs sin incluir la BMP-1 ya que esta es una enzima procólogena y se involucra en el proceso proteolítico de la maduración del colágeno.

Se producen recombinaciones de proteínas de uno o varios sistemas de la expresión celular: bacterias, células del insecto o células del mamífero. La recombinación humana de la proteína morfogenética ósea BMP-2 es producida usando un sistema de expresión de célula del mamífero que permite la ejecución hábil de las modificaciones post-transcripcionales que están presentes en la proteína morfogenética ósea BMPs humana. Para producir una proteína morfogenética ósea BMP-2, expresando la línea de la célula, se va codificando sucesivamente,

o en cadena, uniéndose a un fuerte promotor y un marcador seleccionado. Esta estructura es transferida en la célula del organizador y células escogidas que contienen la sucesión, codificando o usando el marcador de selección. Una serie de líneas de la célula se crea y una es escogida para que exprese los niveles altos de la proteína. La línea de la célula pasa entonces por una serie de pasos de aprobación, incluso un cheque de la fidelidad de la proteína morfogenética ósea BMP-2 codificando la sucesión (Urist., 1.994).

Histológicamente se ha indicado un juego complejo de eventos celulares seguido de la implantación de derivados de la proteína morfogenética ósea BMP. Comparando la recombinación que forma ciertas moléculas de proteína morfogenética ósea BMP, por ejemplo la recombinación humana de BMP-2 (rh BMP-2), con un transportador para ser desmineralizado y extraído (para quitar actividad de proteína morfogenética ósea BMP endógena) el colágeno de la matriz ósea rinde formación del hueso con el mismo juego de procesos. Estos procesos incluyen infiltración del injerto con células del mesenquima seguidas por diferenciación de estas células en los condroblastos. La hipertrofia y mineralización de estas células y el tejido cartilaginoso son removidos. La formación del hueso se observa durante el tiempo de maduración del cartílago y su remoción, o antes si las cantidades de Proteína Morfogenética Ósea 2 o BMP-2 son más altas. El hueso se puebla con médula hematopoyética y el hueso

continúa remodelando (formación del hueso acoplada, continuada y resorción) (Wosney., 1.999).

La caracterización de este sistema con el hueso derivado de la proteína morfogenética ósea BMP, sugirió que éste sea un proceso de osificación endocondral. Sin embargo, la observación que se realiza del hueso a los 5 días después de la administración de dosis altas de proteína morfogenética ósea BMP-2 sugiere que puede inducir osificación intramembranosa, eso es, la formación directa de hueso del mesenquima, sin intermedio de la fase cartilaginosa.

Como las proteínas morfogenéticas óseas BMPs, son proteínas diméricas y heterodiméricas, se ha reportado que ciertas moléculas heterodiméricas han tenido actividades específicas más altas "In vivo" e "In vitro" que las formas homodiméricas. Aunque son muchas las moléculas de proteína morfogenética ósea BMP que forman el cartílago y/o el hueso en animales adultos, algunos no son miembros de esta familia y la función de muchos de ellos en el animal adulto también parece ser aclarado. Otros pueden ser involucrados en la formación de otros tipos de tejido conjuntivo (Reddi., 2.001).

La preitropia es la propiedad de un gen simple o un producto de una proteína, de

multiplicarse a través de diferentes acciones biológicas. Desde que la proteína morfogenética ósea BMPs origina los tres pasos claves en la osteoinducción a través de la cascada (quimiotaxis y mitosis, diferenciación en cartílago y luego su reemplazo por hueso) la proteína morfogenética ósea BMPs lleva realmente a cabo una morfogénesis pleiotrópica, además estas proteínas regulan la hematopoyesis, simula una síntesis de matriz extracelular e influye en la supervivencia y la muerte celular. La proteína morfogenética ósea BMP-4 recombinada estimula la quimiotaxis de células sanguíneas periféricas como monocitos.

La composición de la proteína morfogenética ósea BMPs se descubrió en los extractos inductivos de hueso purificado, derivados del hueso desvitalizado en la actividad osteoinductiva y extractos de hueso. Se necesitaba una proteína de pureza suficiente para identificar las moléculas activas. Las cantidades de microgramo de proteína inductiva en el hueso se aislaron, empezando con cantidades del kilogramo de hueso (Reddi.,2.001).

Después de la secuencia de la proteína parcial, se identificaron los genes para estas proteínas, usando clones moleculares. Las cadenas de ADN de los primeros genes identificaron que un juego de moléculas relacionadas, la proteína morfogenética ósea o BMP-2 a través de la Proteína Morfogenética ósea 7 o

BMP-7, se encuentran dentro del extracto del hueso. Basado en el aminoácido, estas proteínas forman un subgrupo de crecimiento transformando el factor-beta ($\text{TGF-}\beta$), a superfamilia de crecimiento y la diferenciación factorizada.

Las proteínas morfogenéticas óseas BMPs se sintetizan como proteínas precursoras más grandes, incluso una sucesión de la líder secretora (permitiendo a las proteínas terminar la célula), un dominio del propéptido grande, y la región del carboxy-terminal de 100 a 130 residuos del aminoácido que constituyen la parte activa o madura de la molécula. Estas proteínas se han llamado crecimiento de BMPs y el factor de diferenciación, o una variedad de otros nombres, dependiendo del sistema en el que ellos fueron identificados. Esta familia de la BMP se ha extendido para abarcar una porción grande de la superfamilia de $\text{TGF-}\beta$. El papel fisiológico de los miembros de la familia de la BMP incluye papeles en el animal adulto (por ejemplo la reparación de la fractura) y papeles sustanciales en el desarrollo del embrión (Urist., 1.994).

A pesar del hecho que la BMPs está en la superfamilia de la $\text{TGF-}\beta$, ellos unen claramente los diferentes receptores y tienen funciones distintas. Por ejemplo, mientras la BMP-2 estimula la producción del osteocalcina (un marcador del osteoblasto diferenciado) en muchos tipos de células, la $\text{TGF-}\beta$ inhibe la

expresión de esta proteína. La TGF- β ha rendido en algún estudio preclínico, mostrando la provocación para la fijación acelerada del injerto.

Wosney en 1.999 dice que la insulina sirve como factor de crecimiento polipéptido oblicuo producido por células del hueso, también se encuentran presentes en la matriz ósea. Estos factores de crecimiento estimulan la repetición de células de la unión osteoblástica y aumentan su función diferenciada (secreción de matriz de colágeno). El factor de crecimiento de la insulina y la PDGF tienen actividades sinérgicas en algunos tipos de las células. Las terapias de combinación de PDGF más la IGF o la PDGF más la dexametasona han dado algunos resultados prometedores en estudios preclínicos de reparación periodontal, aunque los datos clínicos no están todavía claros.

La actividad quimiotáctica en las células del linaje osteoblástico han dado como resultado que las proteínas morfogenéticas óseas BMPs pueden ayudar trayendo células al área en la que la BMP se implanta. También las proteínas morfogenéticas óseas pueden ser mitogénicas, por ejemplo, en la derivación de las células calvarium primarias. Las proteínas morfogenéticas óseas BMPs no son mitogénicas para muchas células y tipos de célula. Esto es distinto de los verdaderos factores de crecimiento como factor de crecimiento derivado de platelet(PDGF), como los factores de crecimiento de insulina (IGF-1 y IGF-II), y el

factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF). Todos estos factores están presentes en la matriz del hueso que estimula la proliferación de la célula del hueso pero también es mitogénica para una variedad de otros tipos de célula (Strayhorn y Col., 1.999).

Como otros factores de la proteína soluble, las BMPs sacan respuestas celulares primero ligando a los receptores que localizó en la superficie de la célula. Los receptores para las BMPs pertenecen a una familia de receptores de quinaza y también de serotonina, similar a los receptores para otros miembros del TGF- β (superfamilia). Esta familia de receptores consiste en dos tipos, basada en sucesiones homólogas de aminoácido y la presencia de una estructura particular que ofrece glicina-serina repetidora (Strayhorn y Col., 1.999).

Las acciones biológicas de la Proteína Morfogenética Osea (BMPs) son mediadas por los receptores de la Proteína Morfogenética (BMP-3), estos receptores son de dos tipos: uno y dos y son serina- treaninaquinasa, estas quinasas son enzimas de proteínas fosforiladas SMADS y las activa, y estas activadas son luego translocadas al núcleo, cuando ellos participan en la regulación transcripcional de la expresión genética involucrada en la formación de hueso y cartílago. Hay 8 diferentes SMADS. La 1.5 y 8, son substratos para los receptores de BMP, SMADS 2 y 3 son substratos para TGF- β y receptores

activos. La fosforilación de SMADS 1, 5 y 8 activa dentro de su interacción su compañero SMAD4 y ésta heterodímera acciona el núcleo activado en los genes de respuesta BMP. Hay dos SMADS inhibidores, 6 y 7 que normalmente residen en el núcleo y actúa inhibiendo la inactivación de los receptores tipo 1 de BMP mediante la fosforilación de SMADS 1 a 8. La regulación homeostática intrínseca de BMP regula la activación de los receptores BMP e inhibe las SMADS 6 y 7 de los receptores tipo 1 de BMP, el término SMAD se origina desde 1.997.

En la activación de la proteína morfogenética ósea BMPs cuando los genes con diversos nombres son rápidamente identificados en las vértebras, este es unificado al sistema de nomenclatura necesario para homologar éstas vértebras, por eso fue propuesto SMAD término que combina SMA y MAD usado para definir las proteínas citoplásmicas activadas por BMPs (Daopin y Col., 1.992).

Estudios subsecuentes dividen SMADS en tres grupos: receptor activado SMAD (r-smad), SMAD inhibitorio (i-smad), y el coactivado SMAD4 que activa r-smad.

Las moléculas de la Proteína Morfogenética Ósea – 1 hasta la proteína morfogenética ósea – 9 han sido obtenidas, y sus secuencias de aminoácidos han revelado que son miembros de la familia del factor de crecimiento tumoral beta. Además la proteína morfogenética BMP-2 hasta la proteína morfogenética

ósea – 9 (BMP 9) se pueden subdividir en muchas subfamilias basadas en el grado de conservación de la secuencia del aminoácido. Ellos son: BMP-2 y BMP-4; BMP-3; BMP-5 hasta BMP-8; BMP-8B y BMP-9. (Sung y Col., 1.995).

Además la proteína morfogenética ósea -10 hasta la proteína morfogenética ósea -13 han sido identificadas por una hibridación y una reacción en cadena polimerasa (Celeste y col., 1995; Dube y Celeste., 1995). Las moléculas BMP-12 y BMP-13 vienen a ser homólogos del factor de diferenciación y crecimiento del ratón, GDF7 y GDF6 respectivamente.

Los estudios estructurales indican que la familia de la TGF beta, está sintetizada como un precursor de moléculas conteniendo una secuencia de señal aminoterminal y un predominante de tamaño variable (Kingsley., 1994). El aminoácido terminal es visto como el blanco precursor hacia la vía secretora por cuanto el predominio puede ayudar en la aplicación, dimerización y regulación de la actividad. (Kingsley.,1994). El fragmento carboxiterminal contiene de 110 – 140 aminoácidos de cisteína, formando la unión de tres difulsuros con cada unidad monomérica que está cerca de la super familia de TGF-beta.

La proteína morfogenética ósea-4 es un factor potente en la ventralización. Esta conclusión es basada en la distribución de BMP-4, transcripciones del mRNA, así

como experimentos que aumentan la cantidad de BMP-4 presente, o inhibiendo su expresión agregando ARN o introduciendo un receptor dominante-negativo.

Shungger y Gutter en 1.992 indican que en los mamíferos se están examinando los papeles de la proteína morfogenética ósea BMPs en desarrollo a través de un acercamiento funcional (la mutación y salida del gen) así como recogiendo información a favor de los modelos de expresión del gen en el embrión. La eliminación o mutación de genes de la BMP han rendido una gran variedad de fenotipos, haciendo pensar de nuevo en papeles múltiples para la BMPs. La supresión de la BMP-2 o de la BMP-4 es resultado de la letalidad embrionaria en los genes. La mayoría de las BMP-4 nulas en ratones se mueren en el momento de gastrulación, indicando un papel temprano para la molécula.

Una concentración ligeramente mayor, inicia en BMP-4 la condrogénesis in vitro. Es importante enfatizar que estas concentraciones en solución in vitro e in vivo BMPs saltan a los componentes de la matriz extracelular como el colágeno tipo 1 y tipo 4, sulfato de heparina, heparina, e hidroxapatita mineral ósea. Cuando la BMPs llega a la matriz ósea la concentración donde es difícil determinar la óptima confirmación molecular y acciones biológicas.

Este aspecto de la biología celular molecular de la morfogénesis ha sido considerado de significación psicológica para el contacto local mediato y el pequeño rango de acción en la formación ósea por osteoblastos y remodelado de osteoclastos.

La pérdida de la proteína morfogenética ósea BMP-5 mostró resultados de la función del gen en el fenotipo del corte de la oreja, con estructuras cartilaginosas disminuidas como las orejas y el esternón, así como los defectos en las costillas. Los sitios de defectos de esqueletos se ponen en correlación con áreas donde la BMP-5 es una expresión del mRNA que se observa en embriones normales. Sin embargo, muchos otros sitios de expresión embrionaria parecen sencillos en la pequeña oreja del ratón, sugiriendo que otras moléculas de BMP tienen el poder de sustituir funcionalmente la falta de BMP-5 a los sitios particulares (Wosney., 1.999).

Como es conocido, la cascada morfogenética ósea es secuencial con tres fases claves: quimiotaxis y mitosis de las células mesenquimales inicialmente dentro del cartílago y posteriormente se transforma en hueso. La secuencia de la morfogénesis ósea es responsable que la matriz ósea, desmineralizada se mimetice en las etapas tempranas de la morfogénesis esquelética en miembros y cicatrización de fracturas en adultos, recapitulando la embriogénesis ósea, el

desarrollo y la morfogénesis. Es posible aislar las señales claves de la matriz desmineralizada; la diferenciación del cartílago hipertrófico y muerte celular son seguidas de formación ósea. En este recuento, todas las BMPs son cartílago, la Proteína Morfogénica Ósea es inicialmente cartílago. Es notable que los cartílagos articulares bovinos contienen un cartílago derivado de la Proteína Morfogénica, también conocido como crecimiento diferenciado (GDFS)5-7CDMPS/GDF, son miembros de la familia BMP.

La recombinación BMP4 (BMP-2B) y purificación BMP-3 estimula la condrogénesis y las células mesodérmicas (Wosney., 1.999).

La proteína morfogénica ósea BMP juega un papel en la condrogénesis temprana, además la BMPs juega un papel en el mantenimiento del fenotipo del cartílago.

Es bien conocido que la capa de condrocitos va teniendo una progresiva diferenciación y pierde la matriz colágena tipo 2 específica del cartílago, que es reemplazado por el colágeno tipo 1 de todos modos en el cartílago articular la matriz envuelve los condrocitos y la diferenciación es evitada o retrasada.

Se recombinaron BMP-4 y BMP-7 simulando la síntesis de proteoglicanos en cartílago articular, bovino y porcino. Esta observación ha proporcionado información acerca del potencial de utilidad en la regeneración y reparación.

Los estudios no aclaran una pronta solución sobre si la presencia mayoritaria de las Proteínas Morfogenéticas Oseas 4 ó la 7 (la 2, 3, 5, 6 no se encuentran) son un error primario en estos genes o puede ser un efecto secundario de la FOP , pero los estudios indican que estas proteínas junto con el de los mensajeros de RNA, tienen habilidad para inducir la espontánea formación de cartílagos y huesos en vivo, teniendo en cuenta que estas Proteínas Morfogénicas son multifuncionales. Por otro lado el avance en el estudio de los cromosomas permite afirmar que el gen para la Proteína Morfogenética 4 ha sido asociado con el cromosoma 14q22q23 (Wosney.,1.999).

Se estudió la cadena celular de linfoblastos establecida en las células mononucleares de la sangre de pacientes con FOP (Fibrodisplasia Osificante Periférica) y cadenas celulares de forma fibroblástica derivadas de tejidos lesionados y no lesionados. Medir la expresión de mensajeros de RNA (mRNA) de la Proteína Morfogenética 1 a 7 y el análisis inmuno histoquímico para examinar la expresión de la proteína. El hueso alogénico y xenogénico parecen ser más accesible como fuentes de hueso para apoyar la regeneración del

esqueleto, craneofacial, defectos alveolares y periodontales. La investigación similar hecha por Urist y otros han mostrado ese hueso, desmineralizado en ácido clorhídrico, liofilizado, e implantado en sitios ectópicos, en donde tiene el potencial para inducir la formación del hueso (Landolfi y Col., 1.995).

Este fenómeno ha sido expresado como la principal inducción del hueso. La matriz del hueso desmineralizada se reemplaza por nuevas formas mineralizadas de matriz ósea, seguida de una fase cartilaginosa y una fase del tejido óseo; en el futuro se remodelará el hueso lamelar. Los estudios realizados han identificado un grupo de proteínas de matriz no colágena, expresada en la proteína morfogenética ósea (BMPs), ha sido considerada responsable para la inducción principal del hueso. La inducción de competencia osteogénica por la BMPs, y la promoción de mitosis osteoblástica y la diferenciación por factores de crecimiento separados en el hueso alogénico o xenogénico, puede demostrar los suplentes convenientes para el injerto óseo autólogo (Hollinger y Col., 1.999). Tabla 1.1

La Proteína Osteogénica recombinante OP-1 es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante y es un potente modulador de osteogénesis y de diferenciación de células óseas. Se realizó un estudio preclínico en perros en la Facultad de Medicina Dental de Boston y Siguiendo los protocolos internacionales se establecieron los defectos y con un lado control se

colocó OP-1 utilizando colágeno como vehículo. Después de ocho semanas los bloques mandibulares obtenidos fueron sometidos a histomorfometría, la cual reveló que los sitios control tenían evidencia limitada de osteogénesis, cementogénesis y formación de nueva inserción, mientras que los sitios experimentales mostraron osteogénesis, regeneración de cemento y nueva inserción sin presencia de anquilosis. (Serrano, 1.998.)

Para la producción farmacéutica de proteínas recombinantes, la línea de la célula de la BMP-2 se extiende y se hiel en un banco de células principales, para que las células de arranque idénticas puedan usarse durante décadas. La producción ocurre en grande (más de 1,000-Lt) tanques de fermentación que constantemente se supervisan en temperatura, oxigenación, crecimiento de las células, y así sucesivamente. El medio de agrupación, de las células está seleccionada por la filtración, y se purifica la BMP-2 del medio por una serie de pasos de la cromatografía de columna que es mayor al 98% de pureza. El líquido de la BMP-2 final es esterilizado por ultra filtración (Wosney, 1.999).

Existen 3 procesos fundamentales que forman la base de los injertos: la osteogénesis, osteoconducción y osteoinducción. La osteogénesis se presenta cuando los osteoblastos viables y los osteoblastos precursores son transportados

con el material injertado dentro del defecto, produciendo la formación de hueso (Figura 1.5).

La osteoconducción es cuando el material del implante no vital sirve como puente para la penetración de osteoblastos precursores en el defecto y va acompañado de reabsorción del material del implante (Figura 1.6). Y la osteoinducción es la formación de nuevo hueso por la diferenciación de las células del tejido conectivo local no comprometido en células formadoras de hueso bajo la influencia de agentes inductores (Lindhe., 2.000). Figura 1.7.

Usos de la Proteína Morfogenética Ósea: Reparación de defectos periodontales, reconstrucción mandibular, defectos del paladar aumento del seno maxilar, tramo ortopédico, cirugía dental y craneofacial y aumento del reborde óseo residual.

Sobre esa base es apropiado definir tres condiciones básicas para que se produzca la regeneración ósea:

1. Aporte de células osteoformadoras o células con la capacidad para diferenciarse en células osteoformadoras.
2. Presencia de estímulos osteoinductores para iniciar la diferenciación de las células mesenquimáticas en osteoblastos.
3. La presencia de un medio osteoconductor que forma un puente sobre el cual el tejido invasor pueda proliferar y en el cual las células

osteoprogenitoras estimuladas puedan diferenciarse en osteoblastos y formar hueso.

La verdadera osteoinducción no es evaluada por la formación de hueso a un sitio ectópico, ni tampoco cerca del hueso existente.

La proteína morfogenética ósea extraída de los huesos ha venido siendo ensayada usando implantación intramuscular subcutánea en ratas. Típicamente, la sustancia activa es combinada con un material de matriz del portador que probablemente ayuda a inmovilizar la BMP al sitio del injerto y ayuda a definir el área en que se forma el hueso (Lindhe., 2.000).

El papel de la Proteína Morfogenética Ósea (BMPs) en la formación ósea durante el desarrollo y el proceso de cicatrización de las fracturas hoy es bien conocido.

El Estudio Preclínico de la Reconstrucción Oral, Maxilofacial y/o Dental tienen la disponibilidad de una proteína osteoinductiva como la BMP-2, hace pensar en una variedad de aplicaciones clínicas potenciales para la cirugía oral y maxilofacial así como la restauración periodontal. Por ejemplo, podría usarse para reemplazar el hueso perdido por trauma o la resección quirúrgica. En otras áreas donde el hueso es insuficiente, el aumento del maxilar o del hueso de la mandíbula podría lograrse para los reemplazos protéticos como injertos dentales.

En una aplicación relacionada, una proteína osteoinductiva podría aplicarse en el momento de la colocación del injerto dental, aumentar la estabilidad o disminuir el tiempo requerido para la oseointegración (Wosney., 1999).

La regeneración del hueso secundario reabsorbido por presentar enfermedad periodontal es otra necesidad clínica que es dirigida incompletamente por terapias actuales. Para los resultados óptimos en esta aplicación, la regeneración de otro tejido prueba además la formación del hueso que se habría deseado.

Para este hecho, la reconstrucción del aparato del ligamento periodontal, incluye la reformación del ligamento periodontal y el cemento en la superficie de la raíz del diente, fortalecería la probabilidad para obtener un resultado clínico exitoso (Sirgurdson y Col., 1.996).

Han sido usados los modelos del defecto clasificados según su tamaño para demostrar la habilidad de la BMP-2 para inducir hueso, hueso inducido para remodelar y funcionar como hueso organizador. La creación de un largo y delgado defecto mandibular en el perro, grande en espesor (3-cm) ha sido usado para examinar la inducción del hueso a través de la BMP-2. En este modelo, la reconstrucción exitosa ha sido cumplida usando la BMP-2 combinada con la matriz de varios materiales, incluyendo desmineralización, y la extracción

de la matriz del hueso canino, poli D, L-lactido-coglicolido o (PIGA) microsporas formuladas con sangre autologa, y Colágeno Absorbible (ACS). La formación del hueso a lo largo del defecto es de 4 semanas claramente visibles post-implantación, y la radiodensidad aumenta durante los próximos meses(Boyan y Col., 1.999).

Este modelo también ha sido usado a examinar en detalle el proceso de inducción del hueso por la BMP - 2/ACS. La siguiente implantación de la BMP-2/ACS, en animales eutanatizados en 3, 5, 10, 14, 21 o 28 días. La evaluación histológica indicó que la formación del hueso en la periferia del injerto ya era visible a los 5 días. Por consiguiente, la formación del hueso que procede del interior del injerto como el material portador de ACS estaba removida. Ninguna formación del cartílago se observó a cualquier punto del tiempo en este estudio; sólo la formación directa (intramembranosa) del hueso, era evidente.

Este estudio confirmó la habilidad de la BMPs para inducir formación del hueso a través de la vía endocondral, en la aplicación de la dosis de BMP (las dosis altas inducen al incremento de la formación directa del hueso); el sitio de implantación y la sensibilidad presente de las células en este sitio; la vascularidad presente en el sitio; y la naturaleza del material del portador (Hughers., 1.995).

En animales experimentales el hueso formado en sitio ectópico se usó en defectos óseos segmentales. De todas maneras hasta hace poco se sabe de los mecanismos celulares y moleculares con los que la BMP estimula la formación ósea.

En una serie de estudios a lo largo de muchos años los biólogos celulares y moleculares trabajaron de forma intensiva para dilucidar estos mecanismos.

El desarrollo del conocimiento en el área de BMP significa la transducción que durante los últimos años ha sido un fenómeno y provee información sustancial clara, corta, específica y funcional (Hollinger y col., 1999).

La propiedad de interacción entre las células y matriz es necesaria para el desarrollo y para la regeneración de tejidos incluyendo tejidos desmineralizados como hueso, cemento y dentina.

El papel que juegan las proteínas de la matriz extracelular en la regeneración periodontal aún no se ha definido con claridad. Sin embargo, se ha comprobado mediante diferentes estudios que miembros de la familia de las BMPs, son importantes moléculas de señalización implicadas en la morfogénesis dental y en la reparación de tejidos maduros del diente. Además se han relacionado

específicamente a la BMP-2, 3, 4 y 7 en la regulación de características de maduración fenotípica del osteoblasto incluyendo la actividad de fosfatasa alcalina, síntesis de colágeno y expresión de osteocalcina (Wosney., 1.999).

La proteína morfogenética ósea BMPs, es capaz de la fabricación y secreción de la BMP activa. Esto involucra muchos pasos, incluso encadena la síntesis del polipéptido precursor, el repliegado correcto y dimerización de estas cadenas, y glicosilación de la proteína. La proteína se secreta fuera de la célula en el medio condicionado, en el proceso del que el propeptido está alejado de la región madura de la proteína en las sucesiones específicas del aminoácido (Sigurdson y Col., 1.997).

La capacidad osteoinductiva de BMPs ha sido demostrado en modelos preclínicos y la eficiencia de la BMPs para el tratamiento de pacientes ortopédicos esta siendo evaluada actualmente.

Se llevaron acabo estudios clínicos sobre la eficacia de BMPs en el tratamiento de problemas de fracturas tibiales. Al final de la sesión de aplicaciones clínicas de BMPs en cirugía ortopédica. Se suscitó una discusión acerca del tratamiento de BMPs y el problema de fracturas, se sugirió la pregunta ¿qué se debería hacer para demostrar la eficiencia clínica de la BMPs en el tratamiento de fracturas y

desuniones?, se puede decir que la estimulación del factor de crecimiento puede ser usada en pacientes ortopédicos, y esto depende del desarrollo de transcritores ideales para BMPs. La sección que incluye la preparación de los nuevos transportadores fue definida como BMP quinética, estas pueden ser usadas para la experimentación de moléculas de osteoinductividad y clínica (Wosney., 1.999).

La Aplicación de la BMP-2 en la reconstrucción del esqueleto craneofacial, los defectos alveolares, y periodontales han hecho el uso del adelanto de varias tecnologías, incluso nuevos acercamientos que aplican conceptos de ingeniería del tejido. Se repasan conceptos del diseño del tejido y se da énfasis a la importancia preclínica que distingue y finalmente planea la evaluación de nuevas tecnologías para la reconstrucción de hueso alveolar y el periodonto.

Desde esta perspectiva, se presentan estudios experimentales que aplican recombinaciones de la proteína morfogenética ósea-2 (BMP-2) alveolar (periimplante) y a los defectos periodontales (Danesh-Meyer., 2.000).

Según Wosney en 1.999 dijo que la reconstrucción exitosa del tejido requiere la regeneración de células y de la matriz extracelular en el espacio correcto y funcional. Puede lograrse tejido, diseñándolo en dos formas: por la

reconstrucción del tejido ex vivo, seguida por la implantación en el sitio deseado y por la incorporación del tejido productor, o por la regeneración del tejido in situ en este. El factor de crecimiento local que regula el desarrollo y función de las células, ofrece el potencial para la regeneración de los tipos de tejido in situ, así como regulación del crecimiento y fenotipo de las células durante su crecimiento ex vivo. Varios factores de crecimiento, o combinaciones de factores de crecimiento, están siendo probados clínicamente para su habilidad de regenerar tipos de tejido, como hueso o cartílago. Se requiere tejido en aposición; un ejemplo de esto es el ambiente periodontal, donde el hueso, el ligamento periodontal y la superficie de la raíz del diente deben ser totalmente unidos y operar juntos para obtener óptimos resultados.

El incremento de la seguridad de BMP-2 se ha caracterizado en gran extensión, centrándose en las aplicaciones clínicas actuales de BMP-2 alrededor del uso de un injerto de BMP-2 combinado con una esponja de colágeno absorbible (ACS).

La estrategia adoptada para la seguridad y el estudio farmacocinética ha sido enfocado en estudios sistémicos para la proteína (BMP-2) y estudios locales para el injerto (BMP-2/ACS). Se han dirigido estudios de administración de múltiples dosis intravenosa de BMP-2 en ratas y perros sabuesos, las dosis esperadas exceden a las usadas clínicamente. Ningún efecto sistémico adverso fue

observado. La ligera condrogénesis y/u osteogénesis se observaron en los sitios de inyección, consistente con la actividad farmacológica de la proteína. En estudios reproductores de toxicología, no se encontró algún efecto en fertilidad o crecimiento embrionario y desarrollo (Wosney., 1999).

Mattout y Mattout en el año 2.000 dijeron que la farmacocinética estudia la absorción, distribución, metabolismo, excreción y la falta de apoyo del efecto toxicológico de la BMP-2. Sistémicamente se administró la BMP-2, siendo aclarado rápidamente por el hígado y por el sistema reticuloendotelial. Indicando una distribución $t_{1/2}$ de aproximadamente en 1 minuto, y una eliminación $t_{1/2}$ de aproximadamente en 7 minutos. La implantación de la BMP-2 con ACS, el tiempo de residencia de la BMP-2 al sitio es parcialmente dependiente en una variedad de factores, incluso la geometría del injerto y la cantidad del flujo de sangre al sitio. En los estudios de implante ortópicos y ectópicos en roedores, el tiempo de la residencia está entre 3 a 7 días, haciendo pensar en un descargo relativamente lento de la BMP-2 en el sitio del injerto. La combinación de este lento descargue y el rápido aclaramiento sistémico de la BMP-2 proporciona resultados en una exposición sistémica muy baja a BMP-2: Los estudios indican que la máxima cantidad sistémicamente disponible de la BMP-2 es el 0.1% de la dosis implantada.

La aplicación de cualquier sustancia biológicamente activa levanta la posibilidad de crecimiento del tumor induciendo a su aumento. El efecto de BMP-2 se ha probado en un tablero de línea in vitro de una célula humana. Para todas las líneas de la célula probadas, incluyendo varios osteosarcomas, no había efecto cualquiera en el crecimiento de la célula o en la inhibición de este que en algunos casos era sustancial. La producción de la fosfatasa alcalina fue aumentada a menudo. Cuando se probó primero con las células de un tumor humano para su habilidad de formar tumores en agar suave, la BPM-2 de nuevo no tenía efecto o era inhibitoria. Esta combinación de resultados es consistente con el hecho que la BMP-2 actúa más como un factor de diferenciación, que como un factor de crecimiento y así podría esperarse que lleve más allá la diferenciación de las células del tumor en lugar de suplementar su crecimiento (Hollinger y col., 1.999).

Además de las funciones tempranas del desarrollo en la determinación del segmento corporal, y la formación más tarde del sistema esquelético, se requiere la BMPs para la formación de una variedad de tejido y sistema de órganos. La proteína morfogenética-4 parece jugar un papel importante como la molécula de la señalización durante las interacciones del mesenquima-epitelial que lleva al desarrollo del diente, y se han implicado varias BMPs en varios papeles basados en sus modelos de la expresión en el diente en vías del brote de desarrollo.

Además, la proteína morfogenética ósea BMPs, se ha implicado en la formación del pulmón, piel, cabello y el sistema reproductor. Por ejemplo, la ruptura del gen BMP-8b produce defectos en la espermatogénesis.

El acercamiento al uso de la genética incluyendo la recombinación homologada de los miembros de la familia de BMP ha revelado acciones de la BMP-2 en el hueso y anula los efectos en el desarrollo de corazón, la inducción mesodérmica de BMP-4 es minimizada, la sobreexpresión de BMP-6 controla la producción de queratina y ayuda a la producción de la piel. La BMP-7 se encuentra en el ojo y en el desarrollo del riñón, las acciones de la BMP va mas allá de sus propiedades en la regeneración ósea (Wosney., 1.999).

La disponibilidad de recombinación de la BMPs ha permitido investigar las actividades de cada BMP individual. Varias moléculas de BMP diferentes, incluyendo la BMP-1 que sirve para la producción de hueso cemento e inserción, BMP-2 que sirve para la formación de hueso y cemento y se encuentra en el proceso de la gastrulación, la BMP-3 para la formación de hueso alveolar, BMP-4 para la formación de hueso, BMP-5, BMP-6, y BMP-7 que sirve para la inducción epitelial, en la osteoinducción del diente en desarrollo, en la condrogénesis y osteogénesis (formación ósea y regeneración periodontal, se encuentra en las superficies radiculares después de ser tratadas con clorhidrato de tetraciclina y

todas éstas son osteoinductivas. Todos parecen estimular al hueso por procesos similares y dar un rendimiento cualitativo del hueso en el sistema de implante ectópico de la rata, aunque la BMP-5 requiere un factor más para producir la misma cantidad de hueso. La habilidad de la BMP-3 (osteogénesis) para formar hueso permanece polémico (Wosney., 1.999).

La regeneración guiada del tejido involucra la colocación de las membranas de células oclusivas para prevenir dentro del crecimiento del tejido fibroso y así permite la regeneración del hueso. Aunque los procesos celulares y biológicos se involucraron en la regeneración guiada del tejido todavía se entiende pobremente, la regeneración debe confiar en el presente de las células dentro del defecto contenido. Así, el volumen de hueso que puede regenerarse puede restringirse. El éxito clínico de la curación de una herida periodontal ha llevado al desarrollo de una serie no resorbible y, más recientemente, membranas de barrera resorbible. La exitosa regeneración del hueso y los tejidos del ligamento periodontal, parece ser limitada a los sitios de defecto particular y morfologías (Cochran y Col., 1.997).

Además, la técnica quirúrgica afecta substancialmente el resultado, y en muchos casos la regeneración parece estar incompleta. La regeneración guiada del tejido

ha recibido aceptación limitada en otras áreas de reparación del hueso, como en ortopedia (Sirgurdson y Col., 1.997).

Un rango de materiales del injerto del hueso se usa ampliamente para la regeneración del hueso. El injerto del hueso autógeno generalmente rinde los resultados más exitosos y es el tratamiento normal para muchas indicaciones. Los injertos autógenos ofrecen la ventaja de proporcionar la formación de las células del hueso, las propiedades osteoconductoras (superficies que permiten nueva deposición del hueso y expansión), y componentes osteoinductivos (BMPs). Sin embargo, las cantidades de injerto del hueso disponible casi siempre es limitado, y adicionalmente los procedimientos quirúrgicos requiere recoger el injerto.

El hueso del injerto, está presente en una variedad de formas (partículas, tiras corticales, etc), se usa en ortopedia y en cirugía oral y maxilofacial. El injerto ofrece calidad osteoinductiva (dependiendo de la naturaleza física del material) y el potencial para la actividad osteoinductiva. Hay un riesgo de transmisión de la enfermedad y en lugares antihigiénicos, aunque procesando técnicas intentan minimizar estos riesgos (Wosney., 1.999).

Se presume que la desmineralización del hueso para aumentar las calidades osteoinductivas del injerto del hueso permiten el acceso a los componentes de BMP, aunque esto nunca se ha demostrado sistemáticamente. En estudios de animales se desmineralizó y desmineralizó los materiales del injerto, el material mineralizado es absorbido, considerando que el hueso desmineralizado induce nueva formación del hueso. Sin embargo, la superioridad clínica de uno encima del otro todavía es polémico (Cochran, 1.999).

La habilidad de las cantidades del microgramo de rhBMP-2 o rhBMP-7 para inducir cantidades sustanciales de hueso nuevo a los sitios hipodérmicos en roedores, durante 7 días se han dado cantidades significativas de BMP definiendo que es necesario formar hueso en primados que en roedores.

Otro factor del crecimiento del hueso y las hormonas también se han probado preclínicamente y, en algunos casos, clínicamente. Mientras la BMPs son las únicas proteínas osteoinductivas, otros factores de crecimiento pueden ser suficientes cuando se requieren cantidades pequeñas de nueva formación del hueso adyacente al hueso existente. Se han estudiado extensivamente los efectos de TGF- β en las células del hueso, debido a los niveles altos presente de TGF- β en la matriz del hueso. Mientras los efectos en la proliferación son dos etapas (estimuladora o inhibitoria, dependiendo de la concentración y tipo de la

célula), TGF- β generalmente aumenta la formación de la matriz del hueso por células de la familia osteoblástica. En vivo, en modelos del roedor, TGF- β se ha mostrado para estimular la formación, se inyectó en la proximidad del hueso para el injerto, aunque la mineralización osteoide la inhiba. Los papeles fisiológicos para la TGF- β incluye la inmunosupresión y la fibrosis (Strayhorn y Col., 1.999).

Según los estudios preclínicos ortopédicos existe una variedad de aplicaciones potenciales para una proteína osteoinductiva como la BMP-2. El reemplazo de hueso perdido durante lesión traumática o resección de tumores o quistes es una aplicación atractiva.

Además, la proteína morfogenética ósea BMPs podría usarse como un tratamiento adjunto siguiente a la fractura de un hueso largo, para acelerar la unión ósea o para asegurar que la fractura sanará cuando esta sea lo suficientemente severa como para pensar que puede haber unión o no. La posibilidad de que la BMPs pudiera reemplazar el hueso desvitalizado y fibrótico, presente en la necrosis avascular de la cabeza femoral, previniendo el colapso y la eventual necesidad por el reemplazo protético. Para las prótesis no cementadas, las BMPs podría ser usada para adicionar la cantidad y proporción de oseointegración. La habilidad de la BMP-2 para inducir cantidades grandes de nuevo hueso lo hace un candidato especialmente atractivo (Cochran, 1.997).

Los defectos críticos del hueso largo fueron clasificados según su tamaño probando la habilidad de la BMP-2 de llenar los defectos óseos. La recombinación humana de la BMP-2, se mezcló con extracto de matriz ósea desmineralizada o la microspora de PLGA y el compuesto de sangre. Los criterios radiográficos, histológicos y biomecánicos han probado e indicado que la BMP-2 tiene la habilidad de un acceso favorable óseo. Aunque un rango de concentraciones de la BMP-2 se ha usado en estos estudios, las cantidades del microgramo de la BMP-2 parece ser suficiente para sanar estos defectos. Las dosis más altas parecen generar más hueso de lo que se necesita para llenar el defecto, aunque el hueso normal remodelado parece quitar con tiempo el exceso del hueso (Cochran, 2.000)..

Los estudios en animales más grandes, con defectos segmentarios que requieren volúmenes mayores de materiales de injerto, también han probado la naturaleza osteoinductiva de la BMP-2. El defecto femoral en ovejas han mostrado que la BMP-2 puede regenerar hueso produciendo estabilidad biomecánica, y siendo éste remodelado con el tiempo, cuando el miembro vuelve a funcionar. La combinación de BMP-2, en un rango de concentraciones, y se ha comparado que la ACS con hueso autógeno arregla el defecto en el radio de los perros

(Lee., 1.997).

Mientras se produjo la formación mínima del hueso se observó que la esponja implantada en el colágeno amortiguador, en especial todos los sitios que recibieron la BMP-2/ACS inducida en el hueso tiene calidad biomecánica similar a aquellos del hueso regenerado por autograft y también se integran con éxito en el hueso circundante, proporcionando resultados satisfactorios en términos de uniformidad en la formación del hueso y los parámetros bio-mecánicos (Mattout y Mattout., 2.000).

La Proteína Morfogenética Ósea BMP-2/ colágeno absorbible o ACS también se ha usado como dispositivo en un modelo primate no humano con presencia de algún defecto en un hueso largo. En este modelo, se han usado variedad de concentraciones de la Proteína Morfogenética ósea BMP-2 con colágeno absorbible o ACS para llenar 3.5cm de defectos radiales (cuatro veces el diámetro del hueso, mucho más grande de la generación requerida de un defecto clasificado según su tamaño). La formación del Hueso estaba radiográficamente visible en 8 semanas, y aumentó su densidad a través de 16 semanas después de la implantación (Figura1.8). Los extensos aumentos en la radiodensidad y el remodelado fueron observados con el siguiente levantamiento del plato de la fijación interior estabilizada en el defecto. La pequeña diferencia en la respuesta

de la dosis se observó en el rango de 0.43 a 1.50 mg/ml de la Bmp-2. Por ejemplo, el uso de 0,43 mg/mL de BMP-2/ACS era suficiente para restaurar la función del radio con esta sustancia defectuosa (Cochran y Col., 2.000).

Los modelos caninos han sido acostumbrados a mostrar que la BMP-2, combinado con ACS o a un polilactico la esponja ácida y rígida, puede generar hueso que mide por palmos los procesos transversos vecinos y proporciona estabilidad funcional con éxito. En estos modelos, se ha demostrado que la BMP-2 para generar fusión de masas tan grande como el largo de esta, y con frecuencia igual o mayor.

Wosney en 1.999 dice que los estudios preclínicos orales, maxilofaciales y escenas ortopédicas, requieren dosis diferentes de la rhBMP-2 para la formación adecuada del hueso, dependiendo de las especies que se están probando. La concentración más alta de BMP es requerida en especies que son más altos en el árbol filogenético y tiene proporciones de formación de hueso más lentas correspondientemente. Aunque las comparaciones directas entre los estudios son complicadas por diferencias en los modelos, se usaron procedimientos quirúrgicos y sistemas del portador, una conclusión general es por lo menos eso en un orden de magnitud de cantidades mayores de proteína morfogenética ósea BMP que se requiere mas en primates que en roedores.

Esto es confirmado por estudios, usando moléculas osteoinductivas similares, de la BMP-7 (proteína osteogenética -1). La proteína osteogenética -1, combinada con desmineralizante, de partículas extraídas de la matriz ósea, se usó en una serie de estudios de defectos cubitales.

Mientras 0.05 mg de proteína osteogénica-1/g de matriz parecida suficiente para sanar los defectos cubitales del conejo, 1.20 mg/g se necesitó en el perro, y 2.50 mg/g en primates.

Los estudios clínicos hechos con el hueso derivado del humano y la proteína morfogenética ósea - BMP, han demostrado la limitación por la falta de disponibilidad del material. La habilidad de fabricar el recombinante de la BMPs humana ha permitido a la iniciación de un rango más ancho de estudios clínicos. Las Instituciones Genéticas y sus compañeros han comenzado una gama amplia de estudios clínicos que aplican la BMP-2, combinada con varios portadores, para la parte oral, dental y maxilofacial, así como las indicaciones ortopédicas. Los primeros resultados finales de estos estudios son establecer la seguridad de la BMP-2 conteniendo material de injerto, examinar la habilidad del cirujano para preparar y poner el injerto, y para determinar las técnicas de valoración más buenas que pueden usarse en estudios próximos más grandes (Selvig., 2.002).

Un estudio probó la habilidad de la BMP-2/ACS, al inducir hueso y aumentar el piso del seno maxilar. Este procedimiento se usa cuando la cantidad de hueso en el maxilar posterior es insuficiente para poner injertos dentales. Este estudio no había sido pensado, siendo dirigido a cuatro sitios investigadores. Una sola concentración de BMP-2 (0.43 mg/mL) se probó con un ACS en 12 pacientes. Los primeros objetivos del estudio eran probar la seguridad local y sistémica de la BMP-2, probar el manejo del dispositivo del injerto, y para determinar el mejor método radiográfico para medir la inducción del hueso (la radiografía periapical o se examina la tomografía computarizada) Cochran y Col., 1.997.

El material de la prueba de BMP-2/ACS fue implantado fácilmente. No había ningún cambio en química de suero o en parámetros hematológicos. Ningún paciente desarrolló anticuerpos que fueran contra la BMP-2; un paciente exhibió los anticuerpos de colágeno anti-bovinos, pero ningún anticuerpo de colágeno anti-humano. Todos los 12 pacientes exhibieron evidencia de formación del hueso evaluado por radiodensidad dentro del seno (Ioannidou y Dean., 2.000).

La colocación seguida de injertos dentales proporcionó una única oportunidad de obtener especímenes de la biopsia del nuevo hueso. Después de las 16 semanas de haberse colocado el injerto óseo y dental, se vio la fase del estudio de inducción del hueso. El análisis Histológico confirmó la nueva formación

trabecular ósea superior al hueso maxilar cortical (Figura.1.9). Este nuevo hueso, sobre todo a los puntos de tiempo más tempranos, tenía muchas superficies activas, con osteoblastos al parecer depositando osteoides y apareciendo normalmente los elementos de la médula (Figura.1.13). Las áreas de hueso que remodela en el hueso lamelar fueron reveladas por microscopía ligera polarizada (Strayhorn y Col., 1.999).

Un análisis de la biopsia tomada a diferentes horas, indicó un aumento progresivo en espesor trabecular y, sobre todo, la cantidad relativa de hueso lamelar. Estos resultados indicaron que la BMP-2/ACS en la inducción de hueso, que fisiológicamente remodela de una manera que es consistente con el sitio de implantación.

Se han realizado estudios de viabilidad clínicos adicionales para investigar la habilidad de la BMP-2/ACS para aumentar o conservar el espinazo alveolar. Por ejemplo, las BMP-2/ACS parecen regenerar hueso rápidamente cuando puso en unión el extracto del diente siguiente. Los estudios clínicos continuados adicionales están examinando concentraciones diferentes de BMP-2, combinada con ACS, en varios procedimientos de aumento alveolar del espinazo incluyendo aumento del piso de seno maxilar (Genco.,1.999).

Otra aplicación ortopédica para la que se usó, la viabilidad de BMP-2 se ha probado en el tratamiento de osteonecrosis, de la necrosis avascular de térmica (AVN) y de la cabeza femoral.

Aunque éstos dos beneficios son especulativos, ellos son basado en observaciones preclínicas consistentes. Primero, en un animal se estudia, la nueva formación del hueso acompañada por un estímulo grande de vascularidad. Este estímulo podría ayudar a restaurar el flujo de sangre a la cabeza femoral enferma. Segundo, la BMPs estimula remodelando al hueso, directamente o como consecuencia dentro del proceso normal de remodelado del hueso inducido. Este estímulo puede ayudar al quite del hueso de la esclerótica y reemplazarlo con hueso más vital (Hollinger y Col., 1.999).

Estos resultados y la dosis relativamente baja (0.1 mg/ml) se usó en este estudio piloto y sugiere que la BMP-2, se una con el sistema de entrega apropiado para localizarlo dentro del sitio, estos pueden acelerar la cicatrización del hueso cuando esta sanando y su usó como una terapia adjunta para quitar descompresión del centro.

La habilidad de la proteína morfogenética ósea BMPs para inducir hueso hace pensar en un organizador de aplicaciones del potencial para el crecimiento del hueso y reparación. En muchos animales se han realizado estudios preclínicos

usando cualquier hueso derivado de la BMP que es una mezcla compleja de BMPs junto con las otras proteínas, o más recientemente, la combinación de las BMPs (Selvig., 2.002).

Se ha mostrado que los huesos alogénicos, liofilizados y desmineralizados, pueden apoyar la regeneración de hueso alveolar y la del ligamento periodontal y el proceso de técnicas de liofilización, el hueso desmineralizado proporciona un producto confiable. En un informe, la evaluación del estudio histológico se liofilizó y se desmineralizó el hueso alogeneico, y se implantó en una variedad de sitios ortotopicos, incluyendo huesos largos, la calvaria, los sitios alveolares y periodontales en animales experimentales o en clínica, donde proporciona cualquier evidencia pequeña, de un injerto óseo o un regenerador periodontal en perspectivas de corto o largo plazo. El implante aloplástico, es considerado osteoinductivo, se ha recomendado como buenas extensiones de injerto en la reconstrucción de hueso. La Osteoinducción es un proceso que se apoya dentro del hueso en un defecto de las fuentes de tejido de osteogenico, es tan osteoconductiva que es dependiente en la geometría, porosidad, y bioreactividad del injerto. Una gran variedad de biomateriales aloplasticos, incluyendo cerámicas basadas en calcio, lentes bioactivos, polímeros sintéticos y poliésteres del resorbibles, está disponible para la reconstrucción del tejido dentoalveolar y se está probando recientemente (Fiorellini., 2.001).

Para la reconstrucción alveolar o periodontal, el médico debe considerar ambos mecanismos y las calidades biológicas del injerto. Es evidente que los injertos autologos o los derivados del hueso y substitutos para la oferta de la reconstrucción alveolar y periodontal ofrece limitaciones significantes en términos de disponibilidad, morbosidad, eficacia, reacción inmunológica, y transmisión de la enfermedad. Los restos del material del injerto tiene un sellado eficaz ya que mantiene elementos importantes en la regeneración del hueso: osteoconducción, osteoinducción, y células osteogénicas. No se han mostrado derivados del hueso actualmente disponibles y suplentes para lograr la regeneración pertinente de hueso ya que sólo deben usarse para extender injertos óseos autologos en la reconstrucción alveolar. Con cualquier hueso derivado o substituto, debe darse una cuidadosa consideración de calidades mecánicas y biológicas (Schuwartz y Col., 2.000).

El objetivo de los estudios era evaluar el potencial para la regeneración de hueso alveolar y el ligamento periodontal seguida de una implantación quirúrgica de rhBMP-2 (Institutos Genéticos) a gran escala, la parte periodontal supra-alveolar y el defecto de los modelos peri-implantados. Todavía en otros estudios, se ha usado un primate inhumano como “modelos clínicos” para mostrar el aumento del seno maxilar, la oseointegración del injerto dental subsecuente, la regeneración

alveolar y la reoseointegración de injertos dentales en defectos crónicos de la peri-implante (Cochran y Col., 2.000).

Un modelo clínico superior no humano fue usado para evaluar la formación de hueso y la oseointegración del implante dental en el espacio subantral. En cada uno de cuatro monos de cynomolgus, un sitio del subantral se implantó con la construcción de BMP-2/ACS (0.43 mg/ml de BMP-2 por volumen del injerto; el volumen del injerto real por el defecto era 0.4 mL). Los sitios de control recibieron ACS con amortiguador (Figs 1-10a, 1-10b). Tres meses después, dos injertos dentales de titanio enhebrado que se pusieron en cada seno aumentado. Un implante adicional fue puesto en el hueso existente inmediatamente anterior al seno. Así, tres sitios experimentales, BMP-2, control del seno, y no seno, fueron presentados por animal. Los animales fueron eliminados por eutanasia después de tres meses y fueron preparados en secciones de bloques para análisis (Wosney., 1.999).

La ganancia del hueso vertical era dos veces mayor en los sitios de BMP-2 como en los senos controlados (Figs 1-11a y 1-11b). La oseointegración en los sitios de rhBMP-2 no tenían una diferencia significativa de los senos controlados y los sitios sin seno. El hueso recientemente formado parece ser de igual calidad y mantiene un potencial similar para la oseointegración del implante dental como

para el hueso alveolar residente del maxilar. La densidad del hueso valorada en este modelo no humano es similar a lo que puede esperarse en el maxilar superior posterior humano. Así, la implantación quirúrgica de BMP-2 parece tener utilidad clínica y puede proporcionar una alternativa realista para el hueso autólogo para los procedimientos de aumento subantral (Wosney.,1.999).

De nuevo, el modelo clínico no humano fue usado para evaluar la formación de oseointegración de hueso seguida de una implantación de un BMP-2/ACS en la construcción de defectos del periimplante crónico.

Según Wosney en 1.999 colocaron injertos dentales cubiertos de Hidroxiapatita bilateralmente en la mandíbula y las áreas maxilares del premolar en cuatro monos del rhesus y se permitió la oseointegración por 1 año. Entonces, se pusieron ligaduras de algodón alrededor de los estribos curativos y de la acumulación de la placa, se permitió por 11 meses. Los defectos del periimplante crónica resultante se vio grande dentro del hueso y sus componentes horizontales. A la cirugía reconstructiva, el periimplante deserta en cuadrantes de la mandíbula contralateral se asignó al azar recibiendo la construcción de BMP-2 (0.43 mg/ml por volumen del injerto) o ACS con amortiguador (controlado) (Figuras 1-12a y 1-12b). Los animales eran eutanizados 4 meses después de la cirugía y usados por secciones en bloque para el análisis.

Cochran en 1.997 demostró que la ganancia del hueso vertical era tres veces mayor en los defectos de la BMP-2 que en los sitios de control. El resultado de este primer modelo no humano sugiere que la implantación quirúrgica de BMP-2 pueda tener utilidad clínica significativa en la reconstrucción de defectos del periimplante y defectos alveolares de menos complejidad.

Una gran riqueza de nuevos conocimientos sobre la naturaleza de FOP (genética molecular, patología y fisiopatología de FOP) ha provisto de potenciales blancos para una intervención terapéutica. Glóbulos blancos especiales (línea linfoblastoide) derivados de pacientes con FOP sobreexpresan una proteína específica productora de hueso llamada proteína morfogenética 4 (BMP-4) y sub-expresan potentes proteínas (tales como Noggin y Gremlin) que bloquean y suprimen BMP-4. La BMP-4 atraen células mononucleares (células con un núcleo, particularmente células sanguíneas) comienza el proceso de angiogénesis (proceso de formación de vasos sanguíneos que alimentan el crecimiento de hueso extra), estimulan la fibroproliferación (formación de tejido fibroso de supuestas células madre mesenquimáticas) y apoptosis (proceso en el cual las células juegan un rol en su propia muerte), y provocan un proceso que resulta en la formación de trozos maduros de hueso heterotópico que reemplaza al tejido musculo-esquelético y demás tejido conectivo. Las Proteínas

Morfogenéticas Oseas son potentes inductoras morfogénicas de huesos que participan en el desarrollo organizativo del esqueleto, y el aumento de la producción de una o más de estas proteínas ha sido propuesto como causa de la FOP (Landolfi y Col., 1.995).

La desmineralización de la matriz ósea es la inicial como biomaterial para el aislamiento, purificación y multiplicación de la proteína morfogenética ósea BMP. Después de muchos estudios Nicholas Senn de la escuela medica de Chicago demostró que el hueso calcificado puede ser usado en el tratamiento de osteomielitis. Lacroix lanzó una hipótesis acerca de un inductor osteogénico llamado osteogenin en hueso. Urist descubrió la llave de la desmineralización, el hueso iofilizado de conejo fue inducido a sitios de neoformación ósea intramuscular. Reedi y Huggins indujeron a la morfogénesis ósea endocondral mediante la implantación subcutánea de partículas de matriz ósea desmineralizada.

Los beneficios del potencial osteogénico del hueso autólogo, históricamente consideró la norma de la reconstrucción del esqueleto, esta es restringida por recursos limitados del sitio donador y su morbilidad, así como la posibilidad de comprometer el resultado deseado siendo este modelado. Planeando en defectos

alveolares pueden producirse alteraciones indeseables en el volumen del tejido y su geometría. Es más, las reacciones del tejido invasivo, como la resorción de la raíz y la anquilosis, pueden comprometer la integridad del diente (Rutherford., 1.996).

Un potencial significativo para la regeneración periodontal seguido de la implantación de BMP-2 y que la cantidad y calidad de BMP-2 inducida en el hueso alveolar y el ligamento periodontal pueden ser afectadas por el portador. Un portador ideal debe ser fácil de manipular, no inmunogénico, y reabsorbible. Debe proporcionar espacio y apoyar la cobertura gingival, y no impedir la diferenciación de las células mesenquimales y la invasión vascular. Ninguno de los portadores evaluados pueden ser considerados óptimos en todos estos aspectos.

Las nuevas tecnologías están basadas, fundamentalmente, en tres conceptos: uno biológico que se centra en la utilización de factores de crecimiento, como la proteína ósea morfogenética-1 y las BMPs -, y otros que serían el empleo de biomateriales y de cultivos celulares.

Precisamente, y según el especialista, una de las cuestiones que se han planteado en la sesión científica en la que ha participado es la posibilidad de

utilización en clínica humana, hecho que todavía se encuentra pendiente del procedimiento administrativo habitual, ya que la proteína morfogenética ósea está conceptuada como medicamento y no como implante. (Serrano,1.998)

1.5. Objetivos

1.5.1. General

- Obtener un conocimiento más profundo de la Proteína Morfogenética Osea teniendo en cuenta su origen, composición, estructura, su biología ósea macroestructural y microestructural, su función y aplicación.

1.5.2. Específicos

- Elaborar una revisión bibliográfica para corroborar a partir de los datos recopilados, la funcionalidad de la Proteína Morfogenética Osea en los tratamientos terapéuticos periodontales.
- Dar a conocer los resultados obtenidos durante los últimos 10 años sobre las investigaciones que se llevan a cabo, relacionadas con la Proteína Morfogenética Osea.

- Identificar la aplicación terapéutica en animales y en humanos de la Proteína Morfogenética Osea.

2. Aspecto Técnico Metodológico

2.1. Tipo de Estudio

Revisión Bibliográfica

2.2. Procedimiento

Una vez seleccionado el tema de la investigación, se procedió a realizar una amplia búsqueda sobre historia, estructura, composición, función y aplicaciones terapéuticas de la BMP.

Journals (Idioma Inglés): 12 Journals of Periodontology, 24 Journals of Clinical Periodontology, 10 Journal Clinical Oral Implant Research.

Libros (Idioma Inglés): Tissue Aplication in Maxillofacial Surgery and Periodontics, (Idioma Español): Periodontología Clínica e Implantología

Odontológica, Química Orgánica Moderna, Bioquímica Bohinski, Diccionario de Medicina Mosby.

Se procedió a la elaboración de una tabla de clasificación de la literatura publicada de acuerdo a autor, fecha, publicación, tratamiento, resultados y comentarios. Se seleccionó y analizó la literatura pertinente de acuerdo a tópicos para la elaboración del cuerpo de la investigación: origen, estructura, composición y función de la Proteína Morfogenética Osea (BMPs) en los tratamientos terapéuticos, especialmente en el área de Periodoncia.

Finalmente, se obtuvo una recopilación bibliográfica de los últimos 10 años sobre los avances científicos que se han llevado a cabo sobre este tema.

3. Discusión

La proteína morfogenética ósea también llamada BMP, esta constituida por una cadena de aminoácidos, formando una molécula con dos polipeptidos sostenidos entre sí mediante un agente de unión sencillo. Son quimioatrayentes de pericitos de células mesenquimales perivasculares indiferenciadas somáticas. Son potentes inductoras de hueso; se encuentran en casi todas las partes de la célula, ocupando un casi 50% de tejido orgánico, especialmente en la matriz ósea

y dentina de animales y humanos, cumpliendo diversas funciones tanto en el metabolismo, como en el soporte estructural del esqueleto, tejidos y órganos.

La proteína morfogenética ósea o BMP se está dando a conocer en la formación ósea durante el desarrollo y el proceso de cicatrización de las fracturas, son factores de proteína que fueron descubiertos por su habilidad de inducir la formación de nuevo hueso, ya sea dentro de un proceso de osificación endocondral u osificación intramembranosa.

La Proteína Morfogenética Osea en estos últimos años ha llegado a ser una posibilidad muy eficaz para los terapistas, cirujanos, periodoncistas e implantólogos, en la recuperación o regeneración de órganos o sistemas que comprenden el cuerpo humano, en especial el hueso y periodonto, logrando obtener casi o completamente la funcionalidad de la parte afectada.

Según la recopilación bibliográfica hasta hoy realizada, se pudo encontrar que la Proteína Morfogenética Osea o BMPS, sola o junto con otros materiales como la hidroxiapatita, el colágeno e injerto óseo, y estimulada con la desmineralización de la parte lesionada, tiene buenos resultados como cicatrizadora y regeneradora de tejido. En varios experimentos que los científicos han realizado ha sido favorable para la unión de fracturas, fisuras y pérdida ósea, pero lamentablemente solo se han realizado en roedores y mamíferos. Hasta ahora se

están llevando a cabo estudios en humanos, encontrando que se necesita gran cantidad de Proteína Morfogenética Ósea en el área afectada, para que ésta logre el objetivo esperado (Tabla 1.2).

Después de varios estudios a lo largo de muchos años, los biólogos celulares trabajaron de forma intensiva para dilucidar el papel de la proteína morfogenética ósea para estimular la cicatrización en la formación ósea durante su desarrollo y proceso en los lugares en donde se presenta el defecto óseo. De todas maneras hasta hace poco se sabe de los mecanismos celulares y moleculares con los que la proteína morfogenética ósea estimula la formación ósea, dando una información sustancial, clara, corta, específica y funcional

El acercamiento al uso de la genética incluyendo la recombinación homologada de los miembros de la familia de la proteína morfogenética ósea BMP ha revelado acciones de la BMP-2 en el hueso y anula los efectos en el desarrollo de corazón, la inducción mesodérmica de BMP-4 es minimizada, la sobreexpresión de BMP-6 controla la producción de queratina y ayuda a la producción de la piel. La BMP-7 se encuentra en el ojo y en el desarrollo del riñón, las acciones de la BMP van mas allá de sus propiedades en la regeneración ósea.

La disponibilidad de recombinación de la proteína morfogenética ósea BMPs ha permitido investigar las actividades de cada BMP individual. Varias moléculas de BMP diferentes, incluyendo la BMP-1 que sirve para la producción de hueso cemento e inserción, BMP-2 que sirve para la formación de hueso y cemento y se encuentra en el proceso de la gastrulación, la BMP-3 para la formación de hueso alveolar, BMP-4 para la formación de hueso, BMP-5, BMP-6, y BMP – 7 que sirve para la inducción epitelial, en la osteoinducción del diente en desarrollo, en la condrogénesis y osteogénesis (formación ósea y regeneración periodontal, se encuentra en las superficies radiculares después de ser tratadas con clorhidrato de tetraciclina y todas éstas son osteoinductivas. Todos parecen estimular al hueso por procesos similares y dar un rendimiento cualitativo del hueso en el sistema de implante ectópico de la rata, aunque la BMP-5 requiere un factor más para producir la misma cantidad de hueso. La habilidad de la BMP-3 (osteogénesis) para formar hueso permanece polémico.

La regeneración guiada del tejido involucra la colocación de las membranas de células oclusivas para prevenir dentro del crecimiento del tejido fibroso y así permite la regeneración del hueso. Aunque los procesos celulares y biológicos se involucraron en la regeneración guiada del tejido todavía se entiende pobremente, la regeneración debe confiar en el presente de las células dentro del defecto contenido. Así, el volumen de hueso que puede regenerarse puede

restringirse. El éxito clínico de la curación de una herida periodontal ha llevado al desarrollo de una serie no resorbible y, más recientemente, membranas de barrera resorbible. La exitosa regeneración del hueso y los tejidos del ligamento periodontal, parece ser limitada a los sitios de defecto particular y morfologías. Además, la técnica quirúrgica afecta substancialmente el resultado, y en muchos casos la regeneración parece estar incompleta. La regeneración guiada del tejido ha recibido aceptación limitada en otras áreas de reparación del hueso, como en ortopedia.

Un rango de materiales del injerto del hueso se usa ampliamente para la regeneración del hueso. El injerto del hueso autógeno generalmente rinde los resultados más exitosos y es el tratamiento normal para muchas indicaciones. Los injertos autógenos ofrecen la ventaja de proporcionar la formación de las células del hueso, las propiedades osteoconductoras (superficies que permiten nueva deposición del hueso y expansión), y componentes osteoinductivos (BMPs). Sin embargo, las cantidades de injerto del hueso disponible casi siempre es limitado, y adicionalmente los procedimientos quirúrgicos requiere recoger el injerto.

Los huesos alogeneicos liofilizados y desmineralizados pueden apoyar la regeneración del hueso alveolar y ligamento periodontal mediante el proceso de

osteoinducción ya que este se apoya dentro del hueso en un defecto dependiendo de la geometría, porosidad y bioreactividad del injerto

3. Conclusiones

- Se ha demostrado que la Proteína Morfogenética Osea al unirse a los receptores de las células mesenquimales, se expresa en genes, permitiendo la síntesis de macromoléculas envueltas en cartílago, formando hueso y transformando las células mesenquimales en condrocitos y osteoblastos.
- Se identificaron antagonistas específicos de la Proteína Morfogenética Osea, como el: Noggin, Chordin y miembros de la familia DNA gremlin, siendo estos usados terapéuticamente en condiciones clínicas con presencia patológica en el hueso de gran dimensión.
- La Proteína Morfogenética Osea en general la podemos encontrar en diferentes partes del cuerpo, siendo parte del ADN y dejándose estimular para realizar diversidad de funciones en la formación y regeneración de tejidos como: hueso, cabello, diente, piel, pulmón, el sistema reproductor, etc...

- Gracias a la capacidad de la Proteína Morfogenética Osea para estimular la cicatrización de acuerdo con los estudios realizados, los ortopedistas la han acogido favorablemente para realizar las cirugías ortopédicas.
- Para obtener el éxito clínico en la cicatrización de una cirugía periodontal las investigaciones han llevado al desarrollo de una membrana de barrera resorvable, siendo limitada la regeneración del hueso y el ligamento periodontal.

4. Recomendaciones

No se ha definido con claridad una acción específica a nivel periodontal, pero sí algunos miembros de la familia de la Proteína Morfogenética Osea cumplen una función muy importante en la morfogénesis dental y la reparación o regeneración de tejidos maduros del diente. Dado esto se buscan nuevas tecnologías para la reconstrucción del hueso alveolar y el periodonto, recombinando la Proteína Morfogenética Osea 2 alveolar por medio de un periimplante y a la vez solucionando los defectos periodontales presentes.

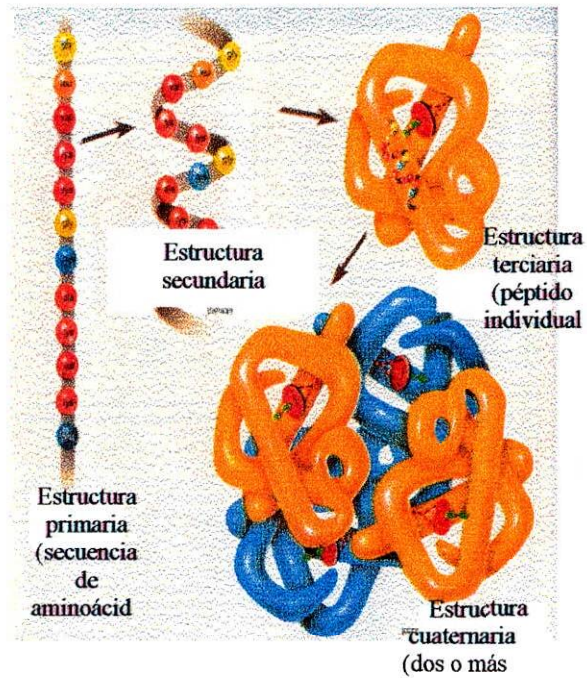


FIG. 1.1. Estructura de la proteína

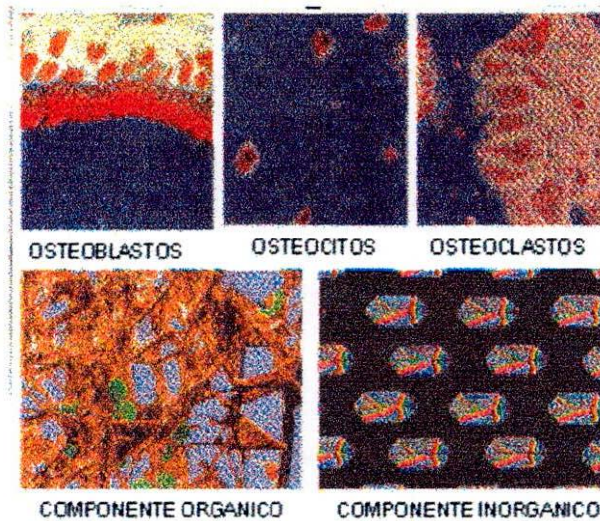


FIG. 1.2. Componentes microestructurales del hueso.

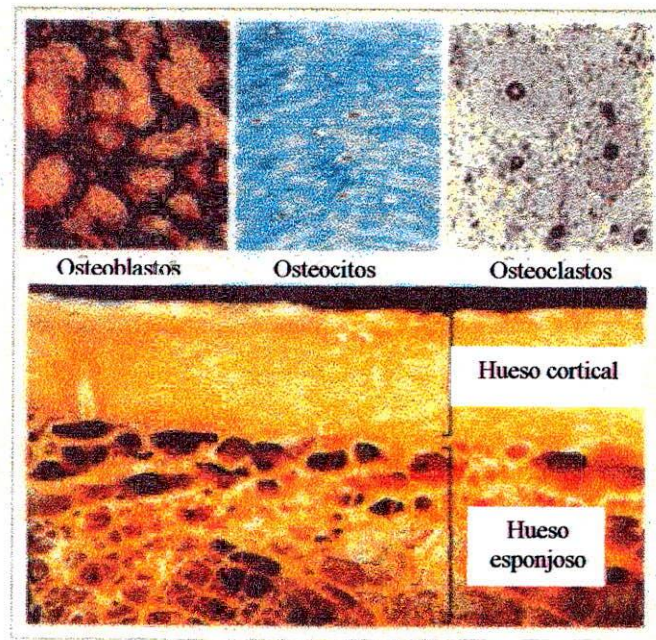


FIG. 1.3 Componentes macroestructurales del hueso

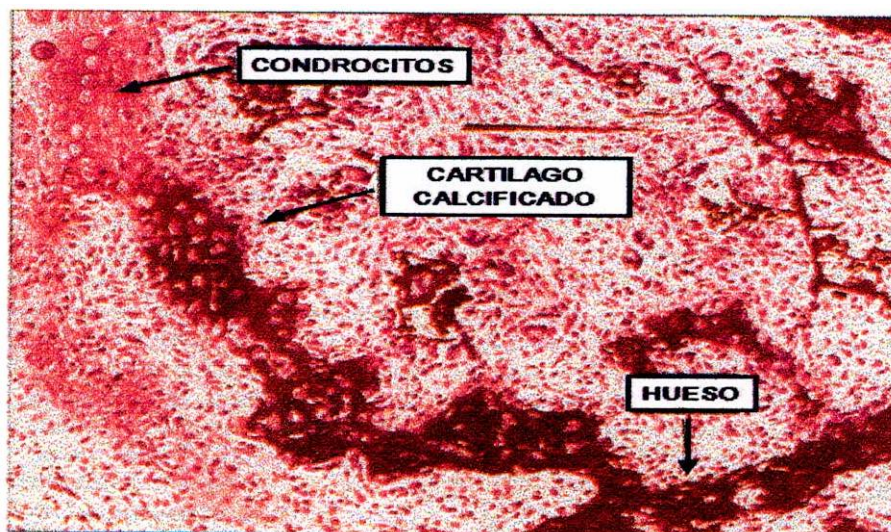


FIG.1.4. Corte Histológico de un implante ectópico de BMP-2/ACS demostrando osificación endocondral.

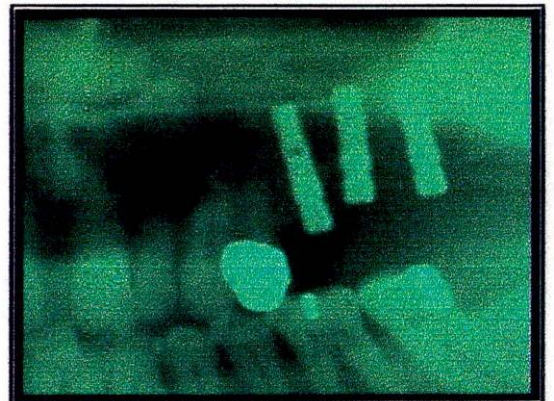
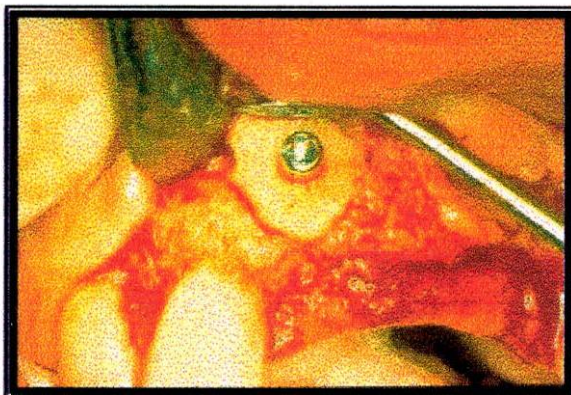
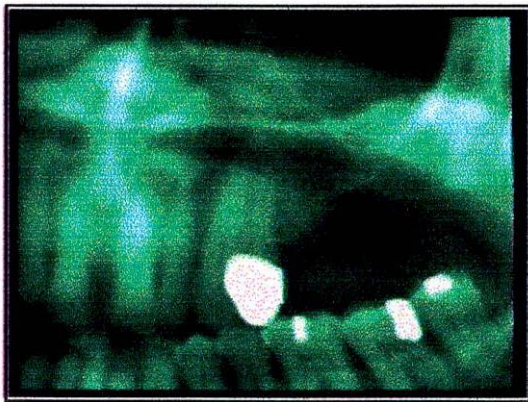
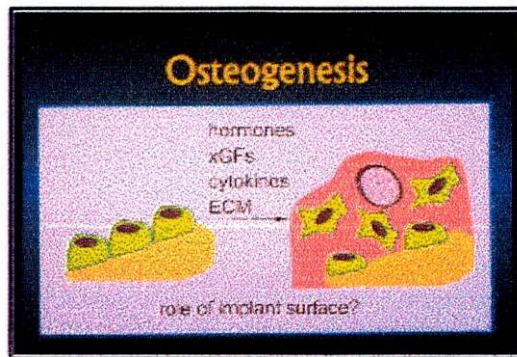


FIG. 1.5. Representación gráfica y clínica de la osteogénesis.

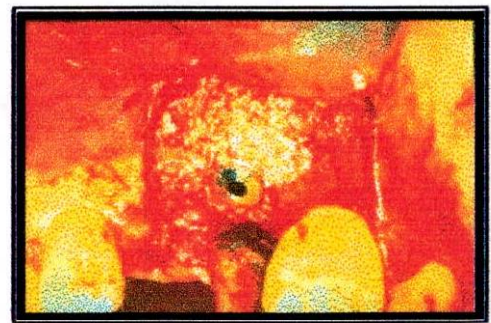
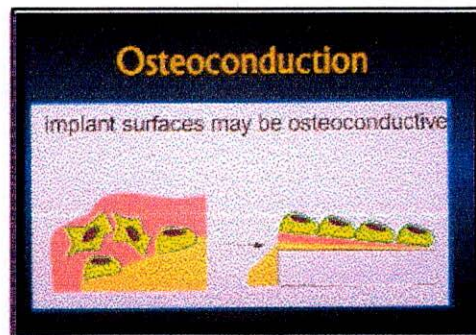


FIG. 1.6. Representación gráfica y clínica de la osteoconducción.

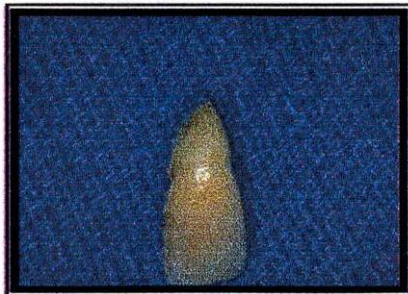
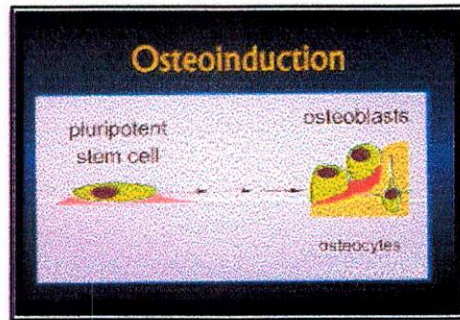


FIG. 1.7. Representación gráfica y clínica de la osteoinducción

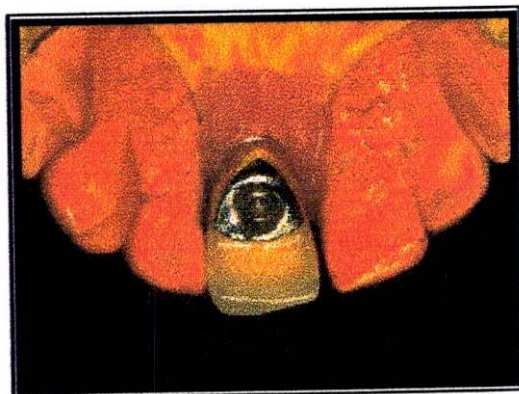
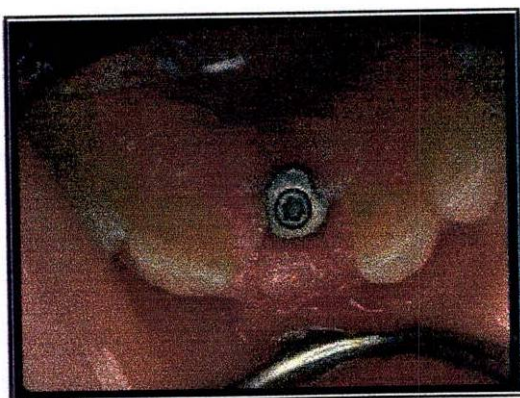
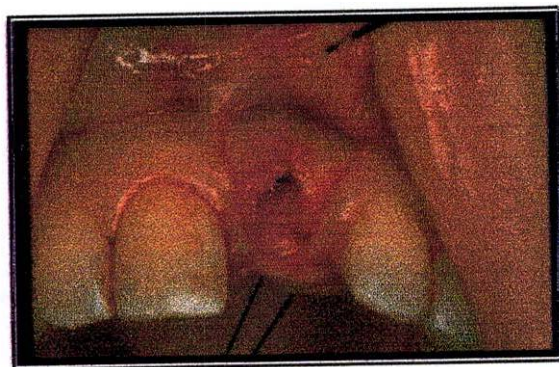
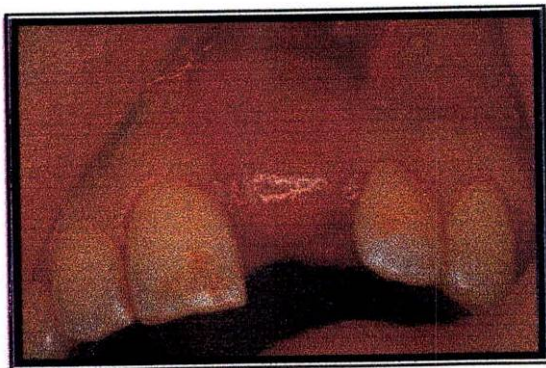


FIG. 1.7. Representación clínica de la osteoinducción

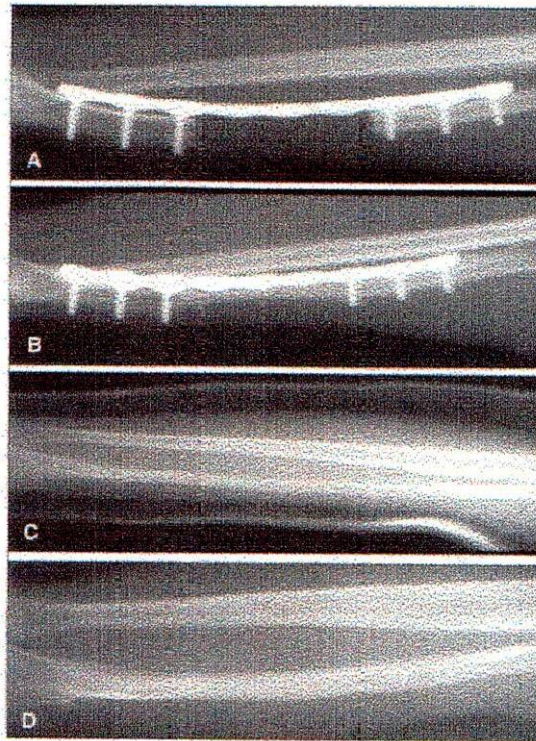


FIG.1.8. Radiografía del radio de un mono con un defecto crítico de el implante con proteína morfogenética ósea / colágeno absorbible (BMP-2/ACS). A) Apariencia postoperatoria, B) a las 10 semanas, C) a las 16 semanas y D) 32 semanas después de la implantación.

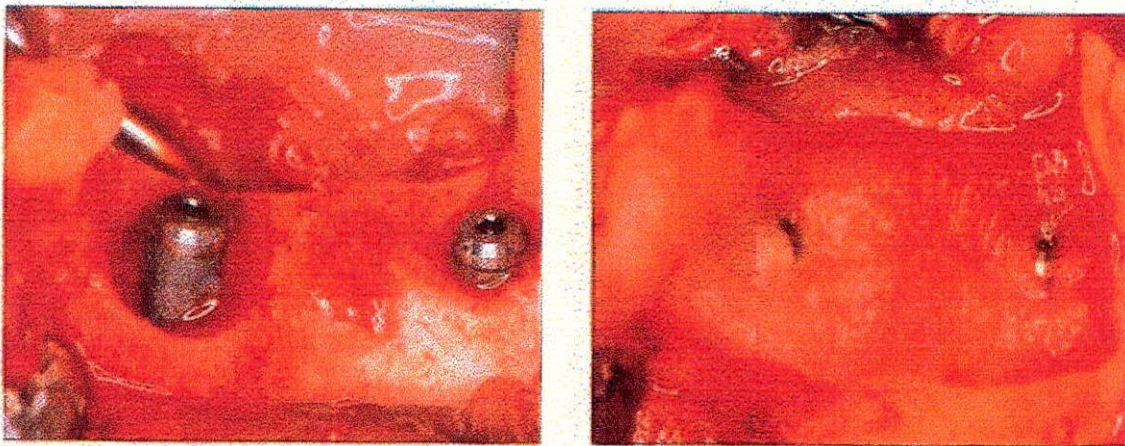


FIG. 1.9. Morfología ósea de la cirugía reconstructiva por ligadura inducida, del defecto crónico del periimplante. Implante completamente cubierto por Proteína morfogenética ósea BMP-2/ Colágeno absorbible ACS construido.

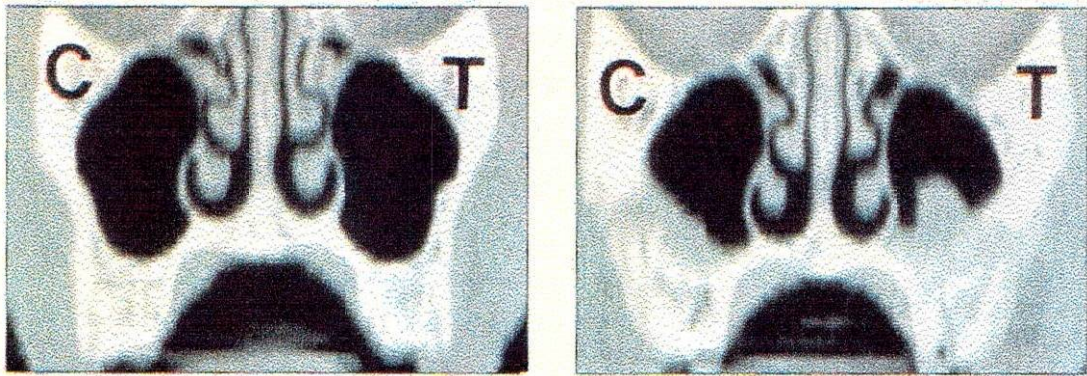


FIG.1.10.a y 1.10.b. Scan de una tomografía computarizada mostrando la sección contralateral de los senos maxilares después de la implantación de la BMP-2/ACS constructor (T) o ACS control (C). Scan de una tomografía computarizada mostrando la sección a las cuatro semanas con radiopacidad inicial en las dos: la BMP-2 (T) y los senos maxilares control (C). La dimensión vertical del aumento del área muestra la aparición de gran cantidad en el sitio en el que se colocó BMP.

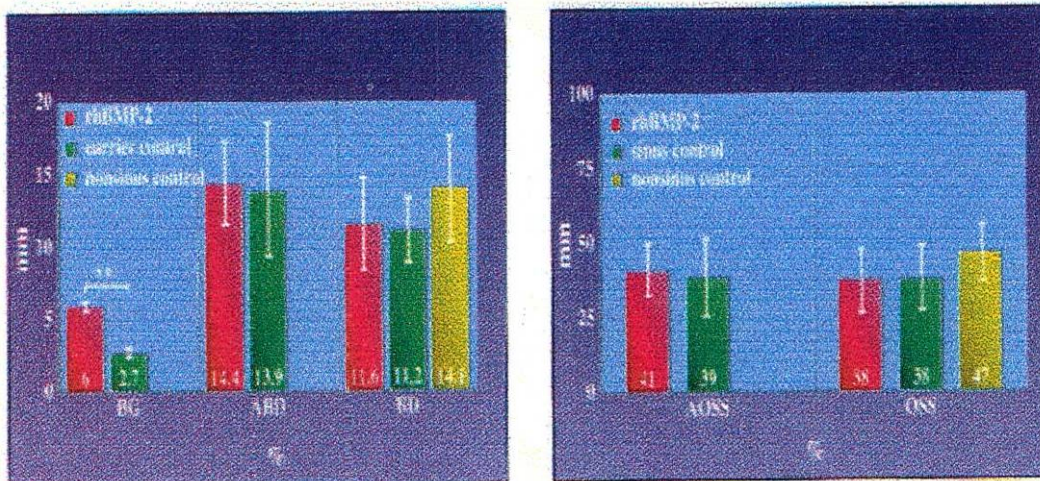
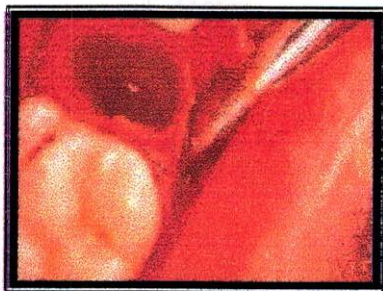


FIG.1.11.a y 1.11.b. La ganancia del hueso vertical (BG) y pérdida de la densidad del hueso (ABD), siguiendo el aumento subantral y la pérdida definitiva de la densidad del hueso adyacente por la BMP-2, control y sitio fuera del seno. La oseointegración seguida por el aumento subantral (AOSS) y la oseointegración con el hueso adyacente (OSS) por la BMP, control y sitios fuera del seno.



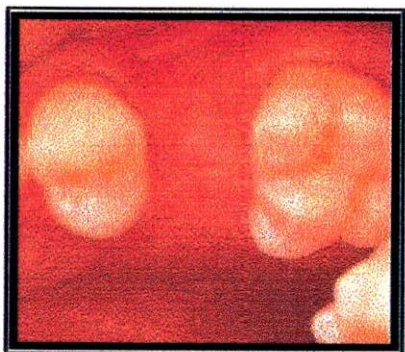
**Lesión cariogénica
involucrando la encía**



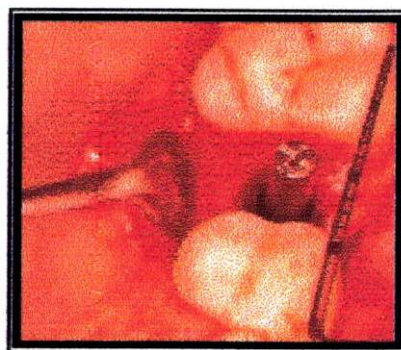
**Alveolo
post-quirúrgico**



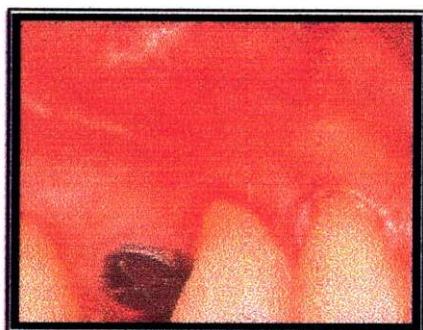
Injerto de la BMP2/ACS



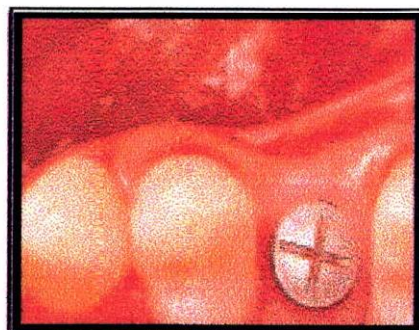
Control a las diez semanas



**Colocación del implante siete
meses después**



Vista cara vestibular



Vista cara oclusal

FIG. 1.12. Tratamiento realizado con la proteína morfogenética ósea BMPs / Colágeno absorbible ACS.

TABLA 1.1. CLASIFICACION DE LA BMP

PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA – BMP	PROPIEDADES, FUNCIÓN Y LOCALIZACIÓN DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA
BMP-1	Proteasa (miembro de la familia cistacina); puede funcionar como una proteasa C procolágeno de remover las propiedades de carboxilación del procolágeno 1, 2, y 3; activa BMPs; no osteoinductivo, puede ser comprometedor en el Síndrome de Langer – Giedion (desorden que compromete el cráneo y los huesos largos; homólogo del gen drosophila tolloid, patrón C dorso ventral.
BMP – 2	Osteoinductivo, embriogénesis, riesgo apical ectodérmico; patrón de formación, diferenciación: osteoblastos, adipocitos, condrocitos; puede influenciar la función de actividad de los osteoclastos; diferenciación neuronal; puede inhibir la cicatrización; reparación de hueso largo; ajustes alveolares, fusión de las espinas, aumento de los senos maxilares; localización en hueso, bazo, hígado, cerebro, riñón, corazón y placenta.
BMP – 3	Osteoinductivo; promueve el fenotipo condrogénico; localizado en pulmón, riñón, cerebro e intestino.
BMP – 4	Osteoinductiva; embriogénesis; gastrulación y formación del mesodermo (ratón); producida por la aorta dorsal (diferenciación directa de una neurona simpática); reparación de fracturas; sobre expresión asociada con osificación ectópica de una fibrodisplasia osificante periférica; localizado en el surco ectodermal apical, meninges, pulmón, riñón e hígado.
BMP – 5	Osteoinductiva; embriogénesis; localizada en pulmón, riñón e hígado.
BMP – 6	No osteoinductiva; embriogénesis; maduración neural regula la diferenciación del condrocito; localizada en pulmón, cerebro, riñón, útero, músculo.
BMP-7	Osteoinductiva; embriogénesis; reparación de hueso largo, hueso alveolar, fusión de espinas; diferenciación de osteoblastos, condroblastos y adipocitos; localizada en glándulas adrenales, vejiga, cerebro, ojo, corazón, riñón, placenta, bazo, músculo esquelético.
BMP-8	Osteoinductiva, embriogénesis, espermatogenesis (ratón).
BMP-8b	Iniciación y mantenimiento de la espermatogenesis (ratón)
BMP-9	Osteoinductiva, estimula la proliferación del hepatocito, su función y crecimiento
BMP – 12 BMP – 13	Inhibición de la diferenciación terminal del mieloblasto

TABLA 1.2. RESUMEN DE ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE PROTEÍNA MORFOGENÉTICA OSEA.

AUTOR AÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
REGENERACION OSEA			
Sigurdsson y Col.1.996	Reparación Periodontal en perros: Evaluación del portador de la BMPs.	Este estudio indica que las cualidades de sistema de transporte, incluyendo la capacidad de mantenimiento del espacio puede afectar la habilidad de la Proteína Morfogenética Ósea 2 para lograr la regeneración del hueso y ligamento periodontal.	Debe existir un adecuado transporte y mantenimiento del espacio donde la proteína va a mostrar su habilidad.
Sirgurdsson y Col.1.997	Aplicación de la BMP-2, para la regeneración de hueso en una periimplantitis y su oseointegración, aplicada en cinco perros Beagle.	El resultado sugirió que la Proteína Morfogenética Ósea presenta un gran potencial para inducir la regeneración de hueso y la oseointegración quirúrgica en los defectos de periimplantitis.	Se obtuvieron resultados favorables en la regeneración de hueso usando la BMP.
Cochran y Col.1.997	Análisis radiográfico del hueso regenerado alrededor de un implante endo-óseo en los caninos de la mandíbula usando la BMPs ósea.	Los resultados de este estudio demuestran por evidencia radiográfica que la formación de nuevo hueso en defectos de gran tamaño depende del tiempo en el que se haga el tratamiento del defecto, el tipo de transportador utilizado, el uso de una barrera de membrana y la presencia de la Proteína Morfogenética Ósea 2. Además, estos hallazgos sugieren que la Proteína Morfogenética Ósea 2, un Factor Diferenciador de Hueso, puede estimular significativamente la formación de hueso.	La BMPs es un buen factor diferenciador de hueso que estimula significativamente su formación.
Schwartz y Col. 1.998	Tratamiento de la zona de los condrocitos con la BMP-2 inducida dentro de las características de la maduración del crecimiento de las zonas de los condrocitos.	Estos resultados indicaron que la Proteína Morfogenética Ósea 2 regula directamente la diferenciación y maduración de condrocitos dentro de la zona de crecimiento de estos.	La Proteína Morfogenética Osea 2 juega un papel muy importante en la maduración y regulación de los condrocitos durante la osificación endocondral.
Takiguchi y Col.1.998	La Proteína Morfogenética Osea 2 estimula la diferenciación de osteoblastos y la supresión de la producción de la matriz de la metaloproteinasas en las células del hueso humano aisladas desde la mandíbula.	Esos resultados sugieren que la Proteína Morfogenética Ósea desencadena un efecto anabólico sobre la células osteoblasticas humanas derivadas de la mandíbula por la estimulación de la diferenciación de osteoblastos y la regulación de la síntesis de la metaloproteinasas de matriz 1.	La BMP es un buen factor para estimular la diferenciación de osteoblastos.

Cochran y Col.1.999	Estimulación con la BMP2 para la formación de hueso alrededor de un implante dental endo-óseo. En modelos de animales y actualmente en humanos.	Estos datos demuestran que el factor de diferenciación del hueso estimula significativamente la formación de este en defectos del hueso peri-implantado, en el canino mandibular. Además, el contacto entre el hueso y el implante es engrandecido significativamente a lo largo de la superficie rugosa del implante. El tratamiento de los sitios de membrana tiene menos formación de hueso después de 4 semanas de cicatrización pero son similares a los sitios donde no hay membrana después de 12 semanas. Este resultado demuestra que la Proteína Morfogenética Ósea 2 puede ser usada para estimular el crecimiento de hueso tanto alrededor como adentro de la superficie endo-ósea dental ubicados en sitios con prolongación de defectos óseos en el perimplante.	Mediante la BMPs se obtuvieron buenos resultados al estimular el crecimiento del hueso.
Boyan y Col. 1.999	Potencial de partículas de poly-D-L- Láctido-co-glicolido como portador para la BMP2 durante la Osteoinducción "In Vivo".	Los resultados del presente estudio indicaron que el poliDL-lactido coglicolido copolímero son buenos portadores de Proteína Morfogenética Ósea y la promotora de la formación de nuevo hueso. Además, el poliDL lactido coglicolido copolímero con la Proteína Morfogenética Ósea 2 tiene gran efecto en la formación de inducción de nuevo hueso y en la reabsorción del material implantado solamente activo	El Poli-D-L-co-glicolido con la BMP2 tienen gran efecto en la inducción de nuevo hueso y en la reabsorción del nuevo hueso.
Cochran y Col.2.000	Evaluación de la BMP2 en la cavidad oral incluyendo el uso de implantes endo-óseos: Resultado del estudio piloto durante 3 años en humanos.	El resultado del estudio sugirió que la Proteína Morfogenética Ósea 2 más el colágeno absorbible (0.43 mg/ml) puede llegar a ser fácilmente usado en los sitios donde se han extraído dientes y en el proceso de aumento local de la cresta, de los implantes dentales endo-óseos localizados en las áreas de hueso tratadas con la Proteína Morfogenética ósea 2 más colágeno absorbible siendo estable y funcionalmente restaurada fuera de complicaciones.	No se presentaron complicaciones, obteniendo resultados estables y funcionalmente restaurado el hueso.
Schwartz y Col. 2.000	Habilidad del hueso desproteinizado del bovino para inducir la formación de nuevo hueso.	Sugirió que el pequeño aumento de Proteína está presente en el hueso reticular desproteinizado del bovino en una cerrada asociación con la fase mineral. Alguno del	La Proteína tiene un gran potencial osteoinductivo y contiene muchos factores de crecimiento.

		material extraído tuvo potencial osteoinductivo y contiene muchos factores de crecimiento. Esta gran explicación de la habilidad osteopromotora del hueso reticular desproteinizado clínicamente del bovino.	
Fiorellini y Col.2.001	Efecto en la cicatrización del hueso en el lugar de la BMPs en combinación con implantes endo-óseos. Estudio Piloto en perros Beagle.	Este estudio piloto indica que la Proteína Morfogenética Ósea 2, incrementa la rata y extensión de formación de hueso, en combinación de los implantes dentales.	Se observa que la BMP aumenta la formación de hueso, combinado con implantes.
Sigurdsson y Col.2.001	Aumento de la cresta alveolar con la BMPs y el contacto del hueso con el implante en el hueso inducido.	La no diferencia en los niveles de oseointegración puede ser esperada en el hueso inducido y residual, por tanto se sigue un procedimiento de dos fases de la Proteína Morfogenética Ósea 2 inducida.	No se obtuvieron diferencias significativas entre la densidad del hueso inducido y residual, y los niveles de contacto del hueso con el implante.
Mayzoub y Col., 1.999	Penetración intramedular en la reparación ósea: Un estudio piloto en la calvaria de un conejo.	Dentro de los límites de este estudio, se demostró que la generación intramedular acelera la neogénesis inicial de hueso y termina en un incremento de la densidad del hueso.	Sugiere que este uso puede ser beneficioso en los procedimientos de regeneración de hueso.
Strayhorn y Col., 1.999	Regulación de los factores de crecimiento en la expresión de osteoblastos asociado en los genes (Bovinos).	Indica que la Proteína del hueso, el factor de crecimiento derivado del platelet y el factor de crecimiento de insulina influye en la diferenciación y en el aumento de la posibilidad, de combinar los factores que pueden agrandar la actividad biológica de las células.	La BMPs junto con los factores de crecimiento (PDGF y IGF), influyen en la formación de hueso aumentando la actividad biológica de las células.
Mattout y Mattout., 2.000	Condiciones para el éxito en la regeneración guiada: Estudio retrospectivo en 376 sitios implantados.	Si todos los pasos clínicos son apropiadamente seguidos, usando la regeneración guiada de hueso en un injerto de hueso autólogo y la ubicación del implante es una técnica predecible para incrementar el volumen del hueso.	El implante es usado como mediador osteoconductor para incrementar el volumen del hueso.
Herold., 2.002	Los efectos de los grados variables de la descalcificación del aloinjerto en las células osteoclásticas de los Porcinos.	En este modelo invitro, los osteoclastos del porcino muestran un significativo aumento de la actividad resorptiva, como medida un disco de fosfato de calcio recubiertos.	Los osteoclastos muestran un efecto en el aumento de resorción.
Selvig 2.002	Reparación del hueso seguida de una regeneración estimulada por la BMP2.	La BMP2/ACS produce un rápido proceso osteoinductivo a través del implante como a lo largo y dentro de la superficie de la raíz instrumentada adyacente.	Tiene un buen proceso osteoinductivo incrementando el volumen.
REGENERACION PERIODONTAL			

Danesh-Meyer.2.000	Ingeniería del tejido en Periodoncia usando implantes con BMPs.	Los recientes estudios involucraron que la regeneración del hueso alveolar en conjunto con la terapia del implante y regeneración del ligamento periodontal uniéndose con la Proteína Morfogenética Ósea tiene que ser alentador. En particular, la Proteína Morfogenética Ósea 2 tendrá que mostrar el grado de promover el hueso y la reparación periodontal siendo significativamente mayor que lo que se vio previamente con la convencional regeneración guiada de tejido (GTR) o regeneración guiada de hueso (GBR), las terapias y/o el uso de varios materiales de injerto óseo.	La Proteína Morfogenética Ósea sirve como formador de hueso y reparación periodontal.
King y Hughes. 2.001	La importancia de la droga o medicamento que optimiza el efecto de la BMPs durante la regeneración periodontal.	Este estudio muestra el incremento en la proliferación y migración de células cicatrizantes del ligamento periodontal en el área herida, promoviendo así la regeneración periodontal por la formación del incremento de nuevo cemento.	Gracias a la formación del nuevo cemento se promueve la activación de las células del ligamento periodontal.
King y Col.2.001	La BMPs. Estimula las células que recubre y cicatriza la herida fácilmente durante la cementogénesis.	Se reevaluaron los efectos deliberando los diferentes sistemas sobre la inducción de la Proteína Morfogenética Ósea en la regeneración periodontal.	Se tiene en cuenta que hay poca regeneración periodontal con la Proteína Morfogenética Ósea.

REGENERACION DEL SENO MAXILAR

Nevins y Col.1.996.	Formación de hueso en el seno maxilar de una cabra, inducido por una esponja de ACS, impregnado el implante con BMP2.	Los resultados demostraron la habilidad de un implante con la Proteína Morfogenética ósea 2 / Colágeno Reabsorbible para inducir la formación de nuevo hueso en el seno maxilar de cabras sin secuelas adversas.	El implante del compuesto de la Proteína Morfogenética Ósea puede representar una buena alternativa a implantes y/o reemplazo de hueso para el piso del seno maxilar.
Boyne., 1.996	Facilidad de evaluar el estadio de la BMP2 y la esponja de ACS para el aumento del piso del seno maxilar.	Nevins y Cols.1.996 Los resultados demostraron la habilidad de un implante de la Proteína Morfogenética ósea 2 / Colágeno Reabsorbible para inducir la formación de nuevo hueso en el seno maxilar de cabras sin secuelas adversas.	El implante del compuesto de la Proteína Morfogenética Ósea puede representar una buena alternativa a implantes y/o reemplazo de hueso para el piso del seno maxilar.
McAllister y Col.1.998	Defecto de la pared residual lateral del seno seguida del injerto con BMP1 o Bio-oss en el chimpance.	Estos resultados sugieren que la Bio-Oss y la proteína osteogénica 1 de 2.5mg por gramo de colágeno de la matriz estimula la formación de hueso.	Efectivamente estimula la formación de hueso en el seno.
Bunyaratavej. 2.000	Secreto de la BMP por la baja regulación en las células de cáncer de seno de la	Continuando los estudios que determinan el papel de la Proteína Morfogenética Ósea en la	

	expresión de la cialoproteína del hueso en células de prosteoblastos.	regulación del metabolismo del hueso son importantes para el mantenimiento de la patogénesis de la enfermedad del hueso.	
Ioannidou y Dean., 2.000	La osteotomía de la elevación del piso del seno y simultáneamente, la ubicación de un implante no sumergido: caso reportado y literatura revisada.	Es una buena alternativa para localizar un implante no sumergido y la elevación del seno maxilar.	Se puede usar para ubicar implantes y es menos invasiva que muchos procedimientos.
Wada y Col. 2.001	Aumento del piso del seno maxilar: un estudio comparativo histológico e histométrico entre la BMP-2 y el hueso autógeno.	Este estudio sugiere que el piso del seno aumente con proteína Morfogenética Ósea 2 colágeno absorbible o partículas de hueso medular reticular, inducido comparándose la evidencia histológica e histométrica de la formación de hueso en los conejos.	La BMP-2 aumenta el piso del seno maxilar teniendo en cuenta la diferencia histológica e histométrica.
DEFECTOS			
Danesh. 2.000	Ingeniería del tejido en el uso de la BMP-2 en Periodoncia.	La investigación adicional dentro de los diferentes efectos biológicos de otros miembros de la familia de la Proteína Morfogenética Ósea podrían entonces apoyar promisoriamente en la aplicación de la tecnología periodontal.	Al investigar más a fondo la proteína morfogenética ósea se podrán obtener resultados más claros y con mayor soporte de estudios para aplicarla a nivel periodontal.
Howell y Col. 1.997	Facilidad de evaluar el estudio de la BMP-2/ACS para el aumento del piso del seno maxilar.	Este experimento indica que el uso de la Proteína Morfogenetica Ósea 2 / colágeno Reabsorbible preserva el riesgo, después de la extracción o aumento del diente de defectos locales.	Se determina que el uso de la BMP-2/ ACS puede presentar algún riesgo en su aplicación.
APLICACIÓN TERAPEUTICA			
Lee, -M-B. 1.997	Proteína Morfogenética Osea 2 finalización e implicaciones para la reconstrucción oral: revisión literaria.	La Proteína Morfogenetica Ósea tiene potencial como utilidad terapéutica en la reconstrucción ortopédica y dento-alveolar.	Es útil en reconstrucción ortopédica y dentoalveolar.
Franceschi,-R-T. 1.999	Control del desarrollo de osteoblasto especificando la expresión del gen: rol en los factores de transcripción específica y el medio de la matriz extracelular.	Los estudios, determinarán el futuro del potencial terapéutico para este grupo de moléculas de crecimiento, tanto que puedan ser usadas para estimular optima y directamente puntos específicos a lo largo de las cascadas de formación de tejido.	A medida que avancen los estudios se determinará un potencial terapéutico definido.

BIBLIOGRAFÍA

Ahrens M, et al., Expression of human morphogenetic proteins – 2 or- 4 In murine mesenchymal progenitor C3H10T1/2 cells induces differentiation into distinct mesenchymal cell lineages DNA Cell Biol 1993; 12 : 871.

Alvarez J, et al., Osteoclast precursors circulate in avian blood. Calcif Tissue Int 1992; 51: 48.

Amedee J, et al., Osteogenin (bone morphogenetic protein – 3) inhibits proliferation and simulates differentiation of osteoprogenitors in human bone marrow. Differentiation 1994; 58: 157.

Attisano L, et al., Transforming growth factor-beta receptors and actions. Biochim Biophys Acta 1994;1222:71.

Athanasou NA. Current concepts review: Cellular biology of bone resorbing cell. J Bone Joint Surg Am 1996;78A:1096.

Baringa M. Designing therapies that target tumor blood vessels. Science 1997; 275: 482.

Barnes J, et al., Bone morphogenetic protein-6 expression in normal and malignant prostate. World J Urol 1995, 13:337.

Baron R. The cellular basis of bone resorption: Cell biology of the osteoclast . In: Brighton CT, Friedlaender G, Lane JM (eds). Bone Formation and repair. Rosemont, IL: American academy of Orthopaedic surgeons, 1994: 247.

Basilico C y Moscatelli D. The FGF family of growth factors and oncogenes. Adv Cancer Res 1992; 59: 155.

Baylink D, et al., Growth factors to simulate bone formation. J Bone Miner Res 1993; 8: 565.

Becker W, et al., A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. Periodontol 1994; 65: 1128 – 1133.

Becker W, et al., Ohsenbein C. Human demineralized freeze-dried bone: inadequate induced bone formation in athymic mice. A preliminary report. J Periodontol 1995; 66: 822- 828.

Bennett NT y Schultz GS. Growth factors and wound healing. Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J surg 1993; 166: 74.

Bennett NT y Schultz GS. Growth factors and wound healing. Part I Biochemical properties of growth factors and their receptors. Am J Surg 1993; 165: 728.

Bentley H, et al. Expression of bone morphogenetic proteins (BMPs) in bone, bone derived cell lines and other tissues. Calcif Tissue Int 1992; 50 (Suppl) A:3.

Bilezikian JP, et al., Principles of Bone Biology. New York: Academic Press, 1996.

Boada, Durán Asunción. GROUGES, Pons Dolores. FREIXAS, Pastalle Carmén. Diccionario de Medicina Mosby. Editorial Océano. Páginas 1.437. Barcelona. 1.995

Bohinski, Robert C., Bioquímica Bohinski. Editorial Pearson Educación, quinta edición. Páginas, 739. México. 1.991

Bondens P, et al., Lumbar inter transverse – process spinal arthrodesis with the use of bovine bone – derived osteoinductive protein. J Bone J oint surg Am 1995; 77A:1404.

Bolander ME. regulation of fracture repair by growth factors. Proc Soc exp Biol Med 1992; 200: 165.

Bostrom MG, et al., Immunolocalization and expression of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in fracture healing. J Orthop Res 1995; 13: 357

Bourque WT, et al., Expression of four growth factors during fracture repair. Int J Dev Biol 1993;37:573.

Boyan, -B-D y Col., J-Biomed-Mater-Res. July 1.999; 46(1): 51-9.

Boyne PJ. Animal studies of the application of rhBMP – 2 in maxillofacial reconstruction Bone 1996 – 19 : S83.

Boyne, -P-J y Col., Int-J-Periodontics-Restorative-Dent. February 1.997; 17(1):11-25.

Boyne PJ, et al., A feasibility study evaluation rhBMP – 2/ absorbable collagen sponge for maxillary sinus augmentation. Int J periodont Rest Dent 1997; 17: 11.

Buckwalter JA, et al., Bone biology. Part I structure blood Supply, cells matrix and mineralization. J Bone Joint Surg Am 1995; 77 A: 1256.

Buckwalter JA, et al., Bone biology. Part II. Formation, modeling, remodeling, and regulation of cell fuction J Bone Joint Surg Am 1995; 77 A:1276.

Bruder SP,et al., Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair and skeletal regeneration theraphy J cell Biochem 1994;56:283.

Bruder SP; et al., The effect of autologous mesenchymal stem cell implants on the healing of canine segmental bone defects. J Bone Joint Surg Am 1998;80A:985.

Bruder SP, et al.,Quantitative parameters of human mesenchymal stem cell – mediated Bone regeneration in an orthotopic site. Trans Orthop Res Soc. 1997; 250.

Clark RAF. The Molecular and Cellular Biology of wound repair. New York: Plenum Press, 1996.

Campbell JT y Kaplan F. The role of morphogens in endochondral ossification. Calcif Tissue Int 1992;50:283.

Caplan AL y Pechak D. the cellular and molecular biology of bone formation. In Peck WA (ed). Bone and Mineral Research New York : Elsevier, 1987:117.

Celeste AJ, et al., Bone Morphogenetic Protein-9, a new member of the TGF-beta Superfamily. J Bone miner Res 1994; 9 (suppl): S 137.

Celeste AJ, et al., The molecular cloning of human bone Morphogenetic proteins-10, - 11, and - 12, three new members of the transforming growth factor- beta superfamily. J Bone Miner Res 1995; 10: 334.

Cochran,-D-L y Col., Int-J-Oral-Maxillofac-Implants. November-December; 12(6):739-48.

Cochran, -D-L y Col., J-Periodontol. February 1.999; 70 (2): 139-50.

Cochran,-D-L y Col., J-Periodontol. August 2.000; 71(8):1241-57.

Cook SD, et al., The effect of human recombinant osteogenic protein - 1 on healing of large segmental bone defects. J Bone Joint Surg Am 1994; 76 A: 827.

Cook SD, et al., Effect of recombinant human osteogenic protein - 1 on healing of segmental defects in non - human primates. J Bone Joint Surg Am 1995; 77 A: 734.

Cornell CN. Current assessment of fracture healing in: Brighton CT, Freidlaender GE, Lane JM (eds). Bone formation and Repair. Rosemon, IL: American Academy of Orthopaedic surgeons, 1994: 499.

Coulier F, et al., Of worms and men: an evolutionary perspective on the fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor families. J Mol Evol 1997; 44 : 43.

Danesh - Meyer, -M-J., Ann-R-Australs-Coll-Dent-Surg. October 2.000; 15: 144-9.

Danesh - Meyer, -M-J., J-N-Z-Soc-Periodontol. 2.000; (85): 10-4.

Daoping S, et al., Crystal structure of transforming growth factor - beta 2: An unusual fold for the super family. Science 1992; 257: 369.

Davis, W.L.. Histología y Embriología Bucal. Capítulos 5 y 6. Editorial Interamericana- Mc Graw Hill. Primera Edición. Páginas 238. Mexico. 1988

Delmas DP y Malaval L. The proteins of bone. In: Mundy GR (ed). Physiology and Pharmacology of Bone. New York: Springer, 1993: 673.

Duboule D. the vertebrate limb: A model System to Study the Hox/HOM gene network during development and evolution. Bioessays 1992; 14: 375.

Duboule D. How to make a limb? Science 1994; 266: 575.

Dube JL y Celeste AJ. Human bone morphogenetic protein – 13, a molecule which is highly related to human bone morphogenetic protein – 12. J bone Miner Res 1995; 10 (suppl): 333.

Dudley AT, et al., A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. Genes Dev 1995;9:2795.

Duprez D, et al., Overexpression of BMP-2 and BMP-4 alters the size and shape of developing skeletal elements in the chick limb, Mech Develop 1996;57:145.

Egrise D, et al., The number of fibroblastic colonies formed from bone marrow is decreased and the in vitro proliferation rate of trabecular bone cells increased in aged rats. Bone 1992;13:355.

Einhorn TA. Current concepts review: Enhancement of fracture-healing. J. Joint Surg Am 1995;77A:940-956.

Einhorn TA, Enhancement of fracture healing by molecular or physical means: An overview, In: Brighton CT, Freidaender GE, Lane JM (eds). Bone Formation and Repair, Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1994:223.

Einhorn T. Current concepts review. Enhancement of fracture healing. J Bone Joint Surg Am 1995;77A:940.

Einhorn TA, et al., The expression of cytokine activity by fracture callus. J Bone Miner Res 1995;10:1272.

Estevez M, et al., The *daf-4* gene encodes a bone morphogenetic protein receptor controlling *C elegans* dauer larva development. Nature 1993;365:644

Finelli A, et al., The tolking gene is a tolloid/BMP-1 homologue that is essential for *Drosophila* development. Genetics 1995;141:271.

Fiorellini JP y Nevins M. Repair and regeneration of oral tissues: The molecular approach. Postgrad Dent 1996;3:3.

Fiorellini, -J-P y Col., Int- Periodontics- Restorative- Dent. February 2.001; 21 (1): 41-7.

Fitzpatrick LA y Bilezikian JP. Actions of parathyroid hormone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rosan GA (eds). Principles of Bone Biology. New York: Academic Press, 1996:339.

Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Mendelsohn J, Howlwy PM, Israel MA, Liotta LA (eds). The Molecular Basis of Cancer. New York: Saunders, 1995:206.

Francis PH, et al., Bone morphogenetic proteins and a signaling pathway that controls patterning in the developing chick limb. Development 1994;120:209.

Genco, Robert J., Tissue Engineering Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Capítulos 2, 6 y 17, Ed. Pub Chicago: Quintessence, 1.999

Gerhart TN, et al., Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2). Clin Orthop 1993:293-317.

Gerstenfield LC, et al., Variable hormone responsiveness of osteoblast populations isolated at different stages of embryogenesis and its relationship to the osteogenic lineage. Endocrinology 1996;137:3957.

Girasole G, et al., Interleukin-11: A new cytokine critical for osteoclast development. J clin Invest 1994;93:1516.

Glossary of Periodontal Terms, A.AAP 2001.

Glowacki J. Tissue response to bone-derived implants. In: Habal MB. Reddi AH (eds). Bone Grafts and Bone Substitutes. Philadelphia: Saunders, 1992:84-92.

Hall BK y Miyake T. The membranous skeleton: The role of cell condensations in vertebrate skeletogenesis. Anat Embryol 1992;186:107.

Haralson MA. Extracellular matrix and growth factors: An integrated interplay controlling tissue repair and progression to disease. Lab Invest 1993;69:369.

Hatakeyama S, et al., Immunohistochemical localization of bone morphogenetic proteins (BMPs) in salivary gland pleomorphic adenoma. J Oral Pathol Med 1994;23:232.

Haynesworth SE, et al., Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow. Bone 1992;13:81.

Heindon DN, et al., Growth factors. Local and systemic. Arch Surg 1993;128:1227.

Herold, Robert W. y Col., Journal of Periodontology. February 2.002; 73:213-219.

Hogan LB. Bone morphogenetic proteins in development Curr Opin Gen Dev 1996;6:432.

Hollinger JO. What's new in bone biology? J Histotech 1997;20:235.

Hollinger JO. Factors for osseous repair and delivery. Part I. J Craniofac Surg 1993;4:115.

Hollinger JO, et al., The integrated processes of hard tissue regeneration with special emphasis on fracture healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1996;82:594.

Hollinger JO. Factors for osseous repair and delivery. Part II. J Craniofac Surg 1993;4:135.

Hollinger JO, et al., poly (alphahydroxy acid) carrier for delivering recombinant human bone morphogenetic protein-2 for bone regeneration. J Controlled Release 1996;39:287.

Huggins CB. Experimental osteogenesis—Influence of urinary tract mucosa on the experimental formation of bone. Proc Soc Exp Biol Med 1930;27:349..

Hughers, et al. The Effects of bone morphogenetic protein and 6 differentiation of rat osteoblast cell in vitro endocrinology. 1362571-2677, 1.995

Hunt TK, et al., Healing of a segmental defect in the rat femur with use of an extract from a cultured human osteosarcoma cell-line (Saos-2). J Bone Joint Surg Am 1996;78A:41.

Ingber DE, et al., Cell shape, cytoskeletal mechanics, and cell cycle control in angiogenesis. J Biomech 1995;28:1471.

Ishidou Y, et al., Enhanced expresión of type I receptors for bone morphogenetic proteins during bone formation. J Bone Miner Res 1995;10:1651.

Israel DI, et al., Expression and characterization of bone morphogenetic protein-2 in Chinese hamster ovary cells. Growth Factors 1992;7:139.

Iwasaki S, Characterization of the bone morphogenetic protein-2 as a neurotropic factor. J Biol Chem 1996;271:17360.

Jaiswal N, et al., Human osteoblastic cells secrete paracrine factors which regulate differentiation of osteogenic precursors in marrow. Trans Orthop Res Soc 1997;22:524.

Jepsson C y Aspenberg P. BMP-2 can inhibit bone healing. Bone-chamber study in rabbits. Acta Orthop Scand 1996;67:589.

Jin Y., et al., An immunohistochemical study of bone morphogenetic protein in experimental fracture healing of the rabbit mandible. Chin Med Sci J 1994;9:91

Jones CM, et al., Smith JC. Bone morphogenetic protein-4 (BMP-4) acts during gastrula stages to cause ventralization of *Xenopus* embryos. Development 1996;122:1545.

Journal of Periodontology, Proteína Morfogenética Recombinante Osea y Reparación Periodontal, Febrero de 1.998. pag 129.

Kadiyala S, et al., Mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro. Cell Transplant 1997;6:125.

Kadiyala S, et al., Culture-expanded, bone marrow-derived mesenchymal stem cells can regenerate a critical-sized segmental bone defect. Tissue Eng 1997;3:173.

Kahn A, et al., Age-related bone loss: A Hypothesis and initial assessment in mice. Clin Orthop 1992;313:69.

Kanatani M, et al., Stimulatory effect of bone morphogenetic protein-2 on osteoclast-like cell formation and bone resorbing activity. J Bone Miner Res 1995;10:1681.

Kaplan FS y Shore EM. Bone morphogenetic proteins and c-fos: Early signals in endochondral bone formation. Bone 1996;19:13.

Kenley R, et al., Osseous regeneration in the rat calvarium using novel delivery systems for recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). J Biomed Mater Res 1994;28:1139.

Kessler E. Procollagen processing and morphogenesis. International Congress of Procollagen (ICOP) Newsletter 1997;6.

King, -G-N y Hughes}, -F-J., J-Clin-Periodontol. Mayo 2.001; 28 (5): 465-75.

Kingsley DM, et al., The mouse short ear skeletal morphogenesis locus is associated with defects in a bone morphogenetic member of the TGF-beta superfamily Cell 1992;71:399.

Kingsley DM. Genes that define the number and shape of bones in the mouse skeleton. In: Hollister J (ed). Portland Bone Symposium Proceedings. Portland: Oregon Health Sciences University, 1995:505.

Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: New members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994;8:133.

Kingsley D. What do BMPs do in mammals? Clues from the mouse short-ear mutation. *Trends Genet* 1994;10:16.

Kingsley DM. Genes that define the number and shape of bones in the mouse skeleton In: Hollister J (ed) . Portland Bone Symposium Proceedings. Portland: Oregon Health Sciences University, 1995: 505.

Kingsley DM. The TGF – beta superfamily: New members, new receptors, and new genetic test of function in different organisms. *Genes dev* 1994; 8: 133.

Kingsley D. What do BMPs do in mammals? Clues from the mouse short – ear mutation. *Trends Genet* 1994; 10: 16.

Koenig BB, et al., Characterization and cloning of a receptor for BMP-2 and BMP-4 from NIH 3T3 cells. *Mol Cell Biol* 1994;14:5861.

Komaki M, Bone Morphogenetic protein-2 does not alter the differentiation pathway of committed progenitors of osteoblasts and chondroblasts. *Cell Tissue Res* 1996;284:9.

Koenig BB, Cook JS, and Wosling DH. Characterization and cloning of a receptors for BMP-2 and BMP-4 from NIH 3T3 cell. *Mol Cells Boil* 1994;14:5861.

Komaki M, et al., Bone Morphogenetic protein – 2 does not alter the differentiation pathway of committed progenitors of osteoblasts and chondroblasts. *Cell tissue Res* 1996:284, 9.

Lane JM, et al., Orthopedic application of BMP – 2 in fracture healing. Presented at the first International Conference on Bone Morphogenetic proteins, Baltimore, 8 – 11 June 1994.

Langer R y Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993; 260: 920-926.

Laufer E, et al., Sonic hedgehog and Fgf- 4 act through a signaling cascade and feedback loop integrate growth and patterning of the developing limb bud .cell 1994; 79: 993.

Lennon DP, et al., Development of a serum screen for mesenchymal progenitor cells from bone marrow. In Vitro Cell Dev Biol Anim 1996;32: 602.

Levander G.A study bone regeneration . surg Gynecol Obstet 1938; 67: 705.

Liang CT, et al., Impaired bone activity in aged rats: Alterations at the cellular and molecular levels. Bone 1992;13.

Lin CQ Bissel MJ. Multi - faced regulations of cell differentiation by extracellular matrix. FASEB J ; 1993;7: 737.

Lindhe, Jam. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. Pags.923,924. 3ra. Edición, Editorial Médica Panamericana. 2.000

Lindholm Ts. Bone Morphogenetic Proteins: Biology, Biochemistry and reconstructive surgery. San Diego CA: Academic Press, 1996.

Linkhart TA,Growth factors bone growth and repair: IGF, TGF beta, and BMP. Bone 1996;19:1.

Lui JY, et al.,Use of revascularized periosteal allografts for repairing bony defects: An experimental study. Microsurg 1994; 15: 93.

Li XJ Toriumi D y Turek. Healing of a canine Critical – size mandibular defect with an rhBMP – 2/ collagen implant involves de novo bone formation without chondrogenesis. J Bone Miner Res 1996;11:S379.

Long MW Robinson JA y Ashcraft EA, Mann KG regulation of human bone marrow-derived osteoprogenitor cells by osteogenic growth factors. J Clin Invest 1995;95:881

Luo G, et al., BMP – 7 is a inducer of nephrogenesis, and is also required for eye development and skeletal patterning. *Genes Dev* 1995; 9: 2808.

McAllister, -B-S y Col., *Int-J-Periodontics- Restorative- Dent.* June 1.998; 18(3): 227-39.

Malinin TI. Acquisition and banking of bone allografts. In: Habal MB, Reddi AH (eds). *Bone Grafts and bone Substitutes*. Philadelphia: Saunders, 1992:206-225.

Marden LJ, et al., Recombinant bone morphogenetic protein – 2 is superior to demineralized bone matrix in repairing craniotomies defects in rat. *J Biomed Mater Res* 1994;28:1127.

Marden L, et al., Temporal changes during bone formation in the calvarium induced by osteogenin. *Calcif Tissue Int*1993; 53: 262.

Massague J, et al., Transforming growth factor- β . *Cancer Surv* 1992;12:81.

Massague J. TGF β signaling: Receptors, transducer, and mad proteins. *Cell* 1996; 85: 947.

Mattout, Paul y Mattout, Catherine., *Journal of Periodontology*. December 2.000; 71:1904-1909.

Mayer MH, et al., Repair of alveolar clefts in dogs with recombinant bone morphogenetic protein and poly (-hydroxy acid). *Plast Reconstr surg* 1996; 98: 247.

Melloing JT. Bone allografts in periodontal Therapy. *Clin Orthop* 1996;324:116–125.

Montoya, Potes Rafael. *Química orgánica Moderna*. Editorial Bedout. Segunda Edición. Páginas 726. Medellín-Colombia. 1.975

Mosekilde L, Bak B. The effects of growth hormone on fracture healing in rats: A histologic description . *Bone* 1993; 14: 19.

Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *J Bone Miner Res*; 1993;8: 505.

Nakase T, et al., Transient and localized expression of bone morphogenetic protein 4 messenger RNA during fracture healing. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 651.

Neuhof H. Fascia transplantation into visceral defects. *Surg Gynecol Obstet* 1917; 24: 383.

Nishitoh H, et al., Identification of type I and Type II serine/ threonine kinase receptors for growth/ differentiation factors – 5. *J Biol Chem* 1996; 271:21345.

Owen M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal System. In: Peck WA (ed). *Bone and Mineral Research* Amsterdam: Elsevier, 1985: 1.

Owen M. The origin of bone cells in the postnatal organism. *Arthritis Rheum*. 1980; 23:1073.

O'Reilly MS, et al., Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastasis by a lewis lung sarcoma. *Cell* 1994;79:315

Ozkaynak E, et al., Osteogenic protein-2. A new member of the transforming growth factor-beta superfamily expressed in early embryogenesis. *J Biol Chem* 1992;267:25220.

Padgett RW, et al., Human BMP sequences can confer normal dorsal- ventral patterning in the *Drosophila* embryo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:2095.

Pan WT y Einhorn TA. The biochemistry of fracture healing. *Curr Orthop*. 1992; 6:207.

Paralkar VM, et al., Recombinant human bone morphogenetic protein 2B stimulates PC12 cell differentiation: potentiation and binding to type IV collagen *J Cell Biol* 1992; 119: 1721.

Penton A, Chen Y Staehling – Hampton K. Identification of two bone morphogenetic protein type I receptors in drosophila and evidence that Brk 25 D is a decapentaplegic receptor. *Cell* 1994;78:249.

Quarto R. et al., Bone progenitor cell deficits and age – associated decline in bone repair capacity. *Calcif Tissue Int.* 1995;56: 123.

Raghow R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J* 1994;8:823.

Ravel P, et al. Expression of bone morphogenetic proteins by osteoinductive and non- osteoinductive human osteosarcoma cells. *J Dent Res* 1996;75:1518

Reddi AH. Bone and cartilage morphogenesis: Cell biology to clinical applications. *Cur Opin Gen Dev* 1994;4:737.

Reddi AH. Regulation of cartilage and bone differentiation by bone morphogenetic protein – 4. and bone morphogenetic protein. *Curr Opin Cell Biol* 1992;4:850.

Reissman E y Ernsberger U, Francis-West PH, et al. Involvement of bone morphogenetic protein-4 and bone morphogenetic protein-7 in differentiation of a adrenergic phenotype in developing sympathetic neuron. *Development* 1996;122: 2079.

Rickard DJ, et al., Induction of rapid osteoblast differentiation in rat bone marrow stromal cell cultures by dexamethasone and BMP–2 . *Dev Biol* 1994; 161: 218.

Riddle RD, et al., Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell* 1993;75:1401.

Ripamonti U y Reddi AH. Periodontal regeneration: Potential role of bone morphogenetic proteins. *J Periodont Res* 1994;29:225.

Robey PG. Bone matrix proteoglycans and glycoproteins. In: Bilezikian JP, Raisz LC. Rodan GA (eds). *Principles of Bone Biology*. New York: Academic Press. 1996:155.

Robison CJ. Growth factors: Therapeutic advances in wound healing. *Ann Med* 1993; 25: 535.

Robison D y Bad I Nevo Z. Osteogenic growth peptide regulates proliferation and osteogenic maturation of human and rabbit bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 690.

Rosen V, et al., Responsiveness of clonal limb bud cell lines to bone morphogenetic protein – 2 reveals a sequential relationship between cartilage and bone cell phenotypes. *J bone Miner Res* 1994;9:1759.

Rousch W. Hedgehog's patterning call is patched through, smoothly. *Science* 1996;274:1304.

Rutherford, W. Et al. Induction of Reparative Dentine Formation in Monkeys by recombinant human osteogenic protein an oral biology. 38. 571.576. 1.996

Sampath TK, et al., Recombinant human osteogenic protein–1 (hOP-1) induces new bone formation in vivo with specific activity comparable with natural bovine osteogenic protein and simulates osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *J Biol Chem* 1992; 267:20352.

Sampath TK. Et al., Drosophila transforming growth factor superfamily proteins induce endochondral bone formation in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:6004.

Sandberg MM, et al., Gene expression during bone repair. *Clin Orthop* 1993;289: 292.

Schenk RK y Hunziker EB. Histologic and ultra structural features of fracture healing In: Brighton CT, freidlaender GE, Lane JM (eds). *Bone Formation and repair*. Rosemont, IL American Academy of orthopaedic Surgeons, 1994:117.

Schimandle JH, et al., Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein – 2 *Spine* 1995; 20: 1326.

Schulunegger MP y Grutter MG. An unusual feature revealed by the crystal structure at 2.2 Å resolution of human transforming growth factor beta 2. *Nature* 1992; 358: 430.

Scutt A, New perspectives in the differentiation of bone – forming cells. *Biofactors*. 1992; 4:1.

Serrano, Raquel. Peri-notas, Ejemplar 10, Noviembre- Diciembre de 1998.

Shafritz AS, et al., Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progresiva. *New Engl J Med* 1996; 335: 555.

Shore EM, et al., BMP – 1 sublocalization on human chromosome 8. *Clin Orthop* 1995; 311:199.

Slak JMW. Inducing factors in *Xenopus* early embryos . *Curr Biol* 1994; 4:116.

Slavkin H Price P. *Chemistry and Biology of mineralized Tissues*. New York : Excerpta Medica, 1992:1.

Smith J. et al., Bone regeneration using rhBMP – 2 delivered with a biocompatible, biodegradable polymer. *J Controlled Release* 1995; 36:183.

Soda H, et al., Antiproliferative effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on human tumor colony – forming units. *Anticancer Drugs* 1998;9: 327 – 331.

Song JJ, et al., Bone Morphogenetic protein-9 binds to liver cells and stimulates proliferation. *Endocrinology* 1995;136:4293.

Sorensen MS. Temporal bone dynamics, the hard Way .*Acta Otolaryngol*; 1994;5:5

Sporn MB y Roberts AB. A major advance in the use of growth to enhance wound healing. *J Clin Invest* 1993;92:2565

Sporn M y Roberts A. Transforming growth factor beta; Recent progress and new challenges. *J Cell Biol*. 1992; 119:1017

Stevenson S, et al., The effect of osteogenin (a bone morphogenetic protein) on formation of bone in orthopic segmental defects in rats. J Bone Joint Surg Am 1994;76A:1676.

Storm EE, et al., Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF- beta superfamiliy. Nature 1994;368:639.

Storm EE, et al., Lee S-J Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF-B super family. Nature 1994;368:639.

Strayhorn, Chistopher L., Journal of Periodontology, November 1.999; 70:1345-1354.

Suda T, et al., Modulation of osteoclast differentiation by local factors. Bone 1995;17:87

Suda T, et al., Cells of bone: Osteoclast generation. In: Bilezikien JP, Raisz LG, Rodan GA (eds). Principles of bone biology. New York: Academic Press. 1996:87

Suda T, et al., Modulation of osteoclast differentiation. Endocr Rev 1992;13:66.

Suzuki N, et al., Failure of ventral body wall closure in mouse embryos lacking a procollagen C – proteinase encoded by BMP – 1 a mammalian gene related to Drosophila tolloid . Development 1996;122:3587.

Takagi K y Urist MR the reaction of the dura to bone morphogenetic protein (BMP) in repair of skull deffects. Ann Surg 1982;196:100.

Takiguchi, -T y Col., J-Periodontal-Res. November 1.998; 33 (8): 476-85

Ten dijeke P, et al., Identification of type I receptors for osteogenic protein-1 and bone morphogenetic protein – 4. J Biol Chem 1994; 269: 16985.

Tickle C. On making a Skeleton . Nature 1994;368:587.

Thies RS, et al., Recombinant human bone morphogenetic protein - 2 Induces osteoblastic differentiation W-20-17 stromal cells. *Endocrinology* 1992; 130: 1318.

Tomizawa K, et al. . Developmental alteration and neuron – specific expression of bone morphogenetic protein-6 (BMP-6) mRNA in rodent brain. *Mol Brain Res* 1995;28:122.

Toriumi DM, et al., Mandibular reconstruction with a recombinant bone – inducing factor. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 1991;1217:1101.

Trippel S, et al., Growth factors as therapeutic agents. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78A:1272.

Urist MR. Bone formation by autoinduction . *Science* 1965;150:893.

Urist MR. Bone morphogenetic proteins in biology and medicine. In: Lindholm TS (ed) . *Bone Morphogenetic Proteins: Biology, Biochemistry , and reconstructive surgery*. New York : academic press, 1966:7.

Urist MR, Bone morphogenetic protein: The molecularization of the skeletal system *J Bone Miner Res* 1997;12:343.

Urist MR. The search for and the discovery of bone morphogenetic protein (BMP). In: Urist MR, O' Connor BT Burwell RG (eds). *Bone Grafts, derivatives and substitutes*. Oxford , England: Butterworth – Heineman, 1994;15:362.

Urist MR. The search for and discovery of bone morphogenetic protein . In: Urist MR, O' Conner BT, Burwell RG (eds). *Bone Grafts, derivatives and substitutes*. London: Butterworth, 1994:315.

Urist, Marshal R. Briant, O'conivar. BURWELL, R. Geoffrey. *Bone Graft derivatives ADN substitutes*. Capter 17, 18, 19 y 20. Editorial Butterworth Heinermann. 1.994

Vainio S, et al.,I. Identification of BMP – 4 as a signal mediating secondary induction between epithelial and mesenchymal tissues during early tooth development. *Cell* 1993; 75: 45.

Vukicevic S, et al., Developing human lung and kidney are major sites for synthesis of bone morphogenetic protein -3 (osteogenin). J Histochem Cytochem 1994;42:869.

Wakitani S, et al., Mesenchymal cell-based repair of large, full- thickness defects of articular cartilage. J Bone Joint Surg Am 1994;76A:579.

Wall N, et al., Biosynthesis and in vivo localization of the decapentaplegic-Vg-related protein, VDR-6 (bone morphogenetic protein-6). J Cell Biol 1993; 120: 493.

Wang EA, et al., Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 9484.

Wang EA, et al., Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:2220

Wang EA, et al., Bone morphogenetic protein-2 causes commitment and differentiation in C3H10T1/2 and 3T3 cells. Growth factors 1993;9:57.

Wang EA, et al., Bone morphogenetic protein-2 causes commitment and differentiation in C3H10T1/2 and 3T3 cells. Growth factors 1993; 9: 57.

Wernetz JR, et al., Qualitative and quantitative analysis of orthopedic bone regeneration by marrow. J Orthop Res 1996;14:85.

Winnier G, et al., Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. Genes Dev 1995; 9:2105.

Wikesjö UME, et al., Dynamics of wound healing in periodontal regenerative therapy. J Calif Dent Assoc 1995;23:30-35.

Wolfan NM, et al. Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5,6 and 7, members of the TGF- β family. J Clin invest 1997; 100:321.

Woodburne RT, et al., Muculoskeletal System. Summit, NJ: Ciba-Geigy, 1994: 126.

Wosney J. Bone Morphogenetic proteins and their expression. In: Noda M (ed). Cellular and Molecular Biology of bone. San Diego: Academic Press, 1993:131.

Wosney JM, et al., Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. Science 1988; 242:1528.

Wosney JM. The bone morphogenetic protein family and osteogenesis. Mol Repro Dev 1992;32:160.

Wrana JL, et al., Mechanism of activation of the TGF- β receptor. Nature 1994;370:341.

Yamaji N, et al., A mammalian serine/threonine kinase receptors specifically binds to BMP-2 and BMP-4. Biochem Biophys Res Commun 1994;205:1944.

Yang Y, et al., Immunohistochemical localization of bone morphogenetic protein (BMP) in calcifying fibrous epulis. J Oral Pathol Med 1993;22:406.

Yasko AW, et al., The healing of segmental bone defects induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2) J Bone Joint Surg AM 1992;74A: 659.

Yaszemski MJ, et al., Evolution of bone transplantation: Molecular, cellular and tissue strategies to engineer human bone. Biomaterials 1996;17:175.

Young MF, et al., Structure, expression, and regulation of the major noncollagenous matrix proteins of bone. Clin Orthop 1991;21:275.

Zegzula HD, et al., Bone regeneration using recombinant human bone morphogenetic protein -2. J Bone Join Surg Am 1997;79A:1778.

Zenizius L, et al., Recombinant human bone morphogenetic protein-2 maintains the articular chondrocyte phenotype in long-term culture. J Orthop Res 1996;14:937.

Zhang HB y Bradley A. Mice deficient for BMP2 are nonviable and have defects in amnion/chorion and cardiac development. *Development* 1996;122:2977.

Zao GQ, et al., The gene encoding bone morphogenetic protein 8b is required for the initiation and maintenance of spermatogenesis in the mouse. *Genes Dev* 1996;10:1657.

Zhao GQ Hogan BLM. Evidence that mouse BMP8a (Op2) and BMP8b are duplicated genes that play a role in spermatogenesis and placental development. *Mech Dev* 1996;57:159.

Zimmerman LB, et al., The Spemann organizer signal noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein-4. *Cell* 1996;86:599.