

0917

T.O.  
846  
T.2

## APLICACIÓN DE LA PROTEINA MORFOGENETICA OSEA EN ENDODONCIA

COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO

COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO



CACERES \*A. ESCOBAR,\*M. FANTE \*H.  
RODRIGUEZ \*C. VARGAS\*G.  
CHAVEZ\*\*A.  
REVELO\*\*\*I.

Palabras Claves: Proteína Morfogénica Osea (BMP), Osteoinducción

### RESUMEN:

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son factores de crecimiento que estimulan la diferenciación de células mesenquimales en dirección ósea o condroblástica. Existen doce subtipos pero las más estudiadas van de la BMP - 1 a la BMP-7 aisladas de hueso bovino. La medicina las ha usado en ortopedia, en reparaciones de fracturas de segmentos largos, en neurología, en tratamientos de tumores y otros. La aplicación en odontología se ha centrado en cirugía maxilofacial, promoviendo la osteoinducción en al reconstrucción de defectos mandibulares, aumento de hueso alveolar, reparación de paladar hendido, cirugía periodontal, regeneración de defectos en endodoncia, terapias pulpares, recubrimientos pulpares directos e indirectos iniciando la formación de barreras dentinarias en pulpotomías fijando el tejido pulpar sin producir citotoxicidad en cirugía periradicular iniciando la osteogénesis en lesiones periapicales, además suscita el cierre apical en procesos de apexificación.

El propósito de esta revisión es dar a conocer las BMP, sus aplicaciones y destacar la importancia en el área de endodoncia.

### INTRODUCCION

Existen dos procesos dinámicos importantes que determinan el volumen y resistencia óseos y se denominan reabsorción y formación ésta última está regulada por factores de crecimiento presentes en el hueso (Mohan 1994).

El hueso es un tejido conectivo especializado, consiste en células y matriz extracelular (Martin 1988) cuyas dos terceras partes son compuestos inorgánicos, y una tercera parte es orgánica, representadas en proteínas colágenas y no colágenas. El colágeno tipo I constituye más del

90% del material orgánico en la matriz ósea es la principal proteína estructural del hueso. Las no colágenas el 10% restantes tienen diferentes funciones reguladoras para la mineralización, mediación de las células a matriz y varias interacciones con las proteínas estructurales como es el colágeno. (Rodan 1992).

Los factores de crecimiento constituyen menos del 1% de las proteínas no colágenas, pero son los principales reguladores del metabolismo celular óseo. Son producidos principalmente por osteoblastos y se incorporan en la

\* Autoras.

\*\* Asesor Científico: Odontólogo Colegio Odontológico Colombiano Especialista en Endodoncia, Universidad COC

\*\*\* Asesor Metodológico, Odontólogo Universidad Nacional Magister en Adm de Salud Pública, Univ Javeriana.

matriz extracelular durante la formación ósea estos factores son: Proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), existen doce subtipos que estimulan las células mesenquimales a diferenciarse en líneas osteoblásticas (URIST 1983). El factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), del cual existen tres subtipos y son estimuladores de proliferación y síntesis de matriz proteínica. Los factores de crecimiento insulínicos (IGF I y II) son producidos por osteoblastos y el II es el factor que se encuentra en mayor concentración en la matriz ósea. La síntesis del I es medida a través de crecimiento hormonal, principalmente estimula la proliferación de las células osteoprogenitoras. Los factores de crecimiento fibroblástico (FGF) presentes en la matriz ósea y secretados por osteoblastos. (Lind 1996)

### **MATERIALES**

El tipo de estudio, corresponde a una Revisión Bibliográfica donde el objeto del estudio es la proteína morfogenética ósea aplicada en endodoncia. Las unidades temáticas analizan la definición, origen, clasificación, usos y aplicaciones ventajas y desventajas.

### **LAS FUENTES DE INFORMACIÓN**

Se constituyeron por 26 artículos de revista y 5 direcciones de Internet.

### **UNIDADES TEMÁTICAS**

#### **Definición**

Las BMP son componentes químicos osteogénicos de la matriz de hueso,

dentina y otros tejidos duros que son aislados por desmineralización y asociados íntimamente con fibras colágenas (Urist 1971) son factores de crecimiento que estimulan la diferenciación de células mesenquimales en dirección osteogénica o condoblástica (Urist 1983, Chen 1991, Yamauchi 1991)

#### **Origen**

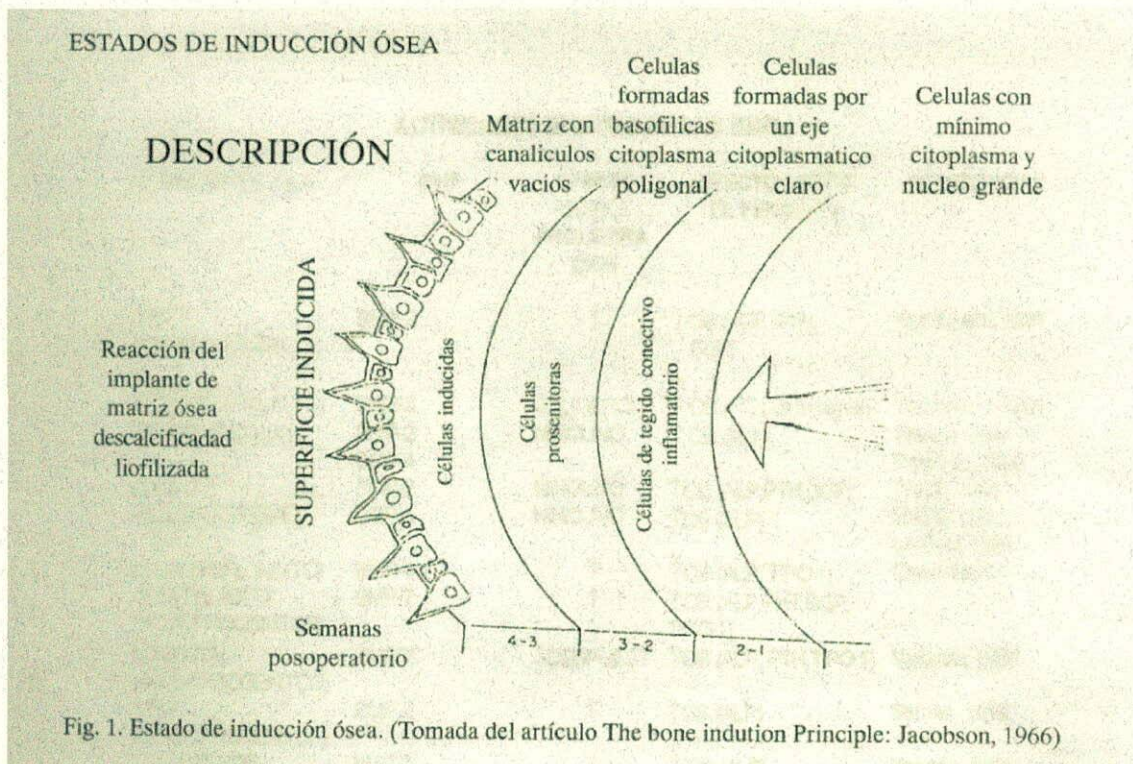
En 1965 Marshall, Urist describió que la matriz ósea desmineralizada (DBM) puede inducir a la formación ósea al ser colocada subcutáneamente. (Urist 1965) esta inducción ósea no es otra cosa que la compleja de carácter desconocido y se produce por un efecto fisicoquímico de un tejido en contacto con el otro (Figura 1) (Jacobson 1966) se atribuye a una proteína que Urist denominó proteína morfogenética ósea (Urist 1983 y 1984). (Ver figura página siguiente).

#### **Clasificación de BMPs**

En 1988 Wang y Wosney purificaron tres tipos de (BMPs), años más tarde fueron purificadas las BMPs de la 1 a la 12.

(Celeste, 1990, D'Alessandro 1991, Wosney 1992) provenientes de hueso bovino. (Oskainack 1990, 1992) y se le han atribuido ciertas actividades al ser estudiadas invitro.

Las BMPs en particular muestran una capacidad potente para inducir la reparación ósea en sitios donde los defectos no han sido reparados, y las más estudiadas han sido de la BMP-2 hasta BMP-7 las clasificaron por la en



secuencia primaria de aminoácidos las regiones maduras de las células en donde encontramos que la BMP-2 a BMP-4 son casi idénticas en las propiedades cisténicas, en donde la BMP-4 induce la formación ósea ligeramente menor que la de la BMP-2 (Hamoondo 1991).

La BMP-5 tiene efectos osteoinductivos pero bastante lentos en comparación a la BMP-2 (OX1991). (Tabla 1) (Wosney 1993)

En las que se hace mas énfasis, es en las BMP-2 para estimular la reparación ósea, restaurar la tensión mecánica cuando se aplica en la porción colágena de la matriz (Yasko

1992). Es la que mas rápido activa las células de la reparación, es capaz de inducir la formación de nuevo hueso y puede tratar con éxito grandes defectos (Rosen 1991). (Tabla 1) (Wosney 1993) Ver página siguiente.

### Usos de la BMP en odontología

**Reparador de fracturas en segmentos largos:** Varios estudios han demostrado que las BMPs promueven la reparación en las fracturas de segmentos de huesos largos, especialmente en conejos, ovejas y perros. Estudios hechos en vivo, observaron que el resultado fue positivo ya que en todos los casos

hubo reparación de la fractura. (Lindholm 1993).

**Reparación ósea:** Estudios hechos en vivo demostraron la estimulación y reparación de defectos óseos, en ratas, conejos, ovejas y monos.

Las BMP2, BMP3 y BMP7 han sido grandes estimuladores en la reparación ósea (Cook y otros 1992-1993) (Kirker y otros 1994).

En monos la BMP2 estimula la formación ósea (Aspenberg 1993) (Miyamoto 1993).

En monos la BMP3 estimula la reparación ósea de grandes defectos en el cráneo.

Cook y otros 1994 Usaron la BMP7 y el colágeno como sustitutos de hueso autógeno en funciones espinales en perros.

**Llenar grandes cavidades óseas luego de cirugías hechas a tumores:** El mayor problema para el uso clínico de la BMP es la entrada de este sistema. Las BMPs pueden ser usadas para llenar grandes cavidades óseas después de cirugías hechas a tumores y facilita la reparación ósea en pseudoatrosis y en fracturas complejas de huesos largos. Cuando la pérdida de hueso puede comprometer la regeneración normal para todos estos propósitos la BMP puede ser usada sola o con un transportador adecuado que se adjunte a un injerto biológico o no

biológico si se desea una estabilidad mecánica desde el inicio (Lindholm 1993).

**Ortopedia:** Se hizo un estudio donde se utilizaron defectos femorales de ratas, este estudio se realizó con la colaboración de los doctores Alan Yosko y Joseph Lane en el hospital quirúrgico en New York (Yasko 1991). Se crearon 5mm de defectos femorales y se fijaron usando una lamina polipéptida unida con clavos de Kishher la BMP2 se implantó en el defecto en un lecho de matriz ósea inactiva. Este estudio fue tratado con dosis bajas de BMP2 la matriz solo fue usada como el control de crecimiento óseo evaluado por tres criterios.

- Autoradiografías semanales
- Histología al final del estudio
- Estudios biomecánicos seguidos

#### **En Cirugía Maxilo facial (Piso de Seno Maxilar)**

Piso de Seno maxilar: Se ha usado la BMP-2 para producir osteoinducción en la zona del piso del seno maxilar con excelentes resultados para realizar implantes posteriormente. (Boyne, PJ. 1997).

En la pérdida de hueso alveolar en pacientes edentulos postquirurgicos tienen un volumen inadecuado de hueso para soportar implantes dentales. Se impregnaron esponjas corírh BMP-2 que inducen la osteogénesis sin respuestas inmunes tóxicas o adversas. En los implantes

control hubo poco o ningún crecimiento óseo. (Nervins, 1996).

**Reconstrucción Mandibular:** Se estimulo en perros la formación ósea durante 14 días en defectos mandibulares de 3 cm y hubo formación ósea al ser observados en seis meses (Toriumi, 1991).

**Reconstrucción de Discontinuidad Mandibular:** La BMP-2 se estudio en monos donde se observo continua formación de la cortical ósea hasta el momento del sacrificio de estos animales; cuatro meses después de su aplicación. (Boyne, PJ. 1995).

**Paladar Hendido:** Se comparó el uso de la BMP con partículas de hueso autógeno en la regeneración de defectos palatales en seis monas macacas mulatas y en ambos se observo reparación ósea, lo que sugiere que la BMP-2 puede sustituir los injertos de hueso autógeno. (Boyne, PJ. 1996).

#### **En Cirugía Periodontal:**

Observaciones en perros a los cuales se crearon defectos quirúrgicos dentales supraalveolares mostraron una rápida y significativa regeneración de cemento. Los dientes usados en este estudio mostraron funcionalidad del ligamento periodontal pues había adherencia a las fibras a hueso y a cemento. (Sigurdsson. TJ. 1995.)

#### **Aplicaciones de la BMP en Endodoncia**

**Recubrimiento pulpar:** Para los recubrimientos directos tradicionalmente se utilizan protectores pulpares principalmente a base de hidróxido de Calcio, pastas de hidróxido de Calcio o Liners.

En estudios recientes se ha utilizado la BMP1 (POH1) con este fin, para así inducir a la formación de dentina.

En algunos estudios se comparo el uso de la BMP-1 con la pasta de hidróxido de calcio, además se probó la BMP utilizando adicionalmente una matriz colágena y se observó la cicatrización en 5 semanas dando como resultado una mayor formación de dentina.

Con la BMP1 humana hubo mayor formación de dentina que con el colágeno, con el hidróxido hubo una formación de dentina de apariencia tubular e irregular. Al usar la BMP1 se observó histologicamente una barrera de apariencia similar a la osteodentina descrita por Nakashima 1990, el cual usó la BMP-2 y 4 sobre pulpas amputados de caninos y se observaron similares resultados.

Rutherford y colaboradores (1994). Coincidieron en los resultados y agregó que para iniciar la formación de dentina tubular en una pulpa cicatrizada es necesario la activación de células ectomesenquimatosas que la pulpa sintetizada en odontoblastos, osteodentina y fibrodentina.

Con la BMP-1 se observó formación de dentina en los bordes de la cavidad. (Jepsen 1997), además el tejido pulpar aparecía libre de inflamación. En los casos donde la regeneración ósea no ha ocurrido los defectos quirúrgicos fueron cubiertos con tejido fibroso conectivo, se encontró mas respuesta inflamatoria en la membrana que en los sitios tratados con BMP1 ( Pecora y otros 1990).

**Apexificación:** El hidróxido de calcio ha sido un material de elección en el proceso de apexificación.

Recientemente se comparó la eficacia de la proteína osteogénica BMP1 y del mineral trisfosfato de calcio (MTA) con el hidróxido de calcio en la formación de tejido duro en raíces inmaduras.

Para el experimento se tomaron 13 raíces que fueron tratadas con BMP1, 13 con hidróxido de calcio 14 con MTA y 11 raíces tratadas con una matriz colágena.

Se observó histológicamente que ninguna de las raíces tratadas con matriz colágena tuvo algún cierre apical. Las raíces tratadas con MTA mostraron un cierre apical con poco grado de calcificación, las raíces tratadas con BMP1, hidróxido de calcio, mostraron sellamiento apical completo.

Los resultados de este estudio mostraron que la BMP1 induce la

formación apical de tejido con la misma frecuencia que con el hidróxido de calcio.

Los dientes fueron removidos en una sección bloqueada después de un período de cicatrización de 5 semanas. Las secciones descalcificadas fueron procesadas en un microscopio luminoso por un análisis histomorfométrico.

En los dientes tratados con BMP1, se vio menor formación de dentina después de la aplicación de hidróxido de calcio con este estudio se pudo demostrar que los dientes que fueron tratados solo con BMP-1 se vio mayor formación con BMP-1 y hidróxido de calcio a la vez. ( Jepsen, Hans, Karl Alberts, proteína recombinante osteogénica humana 1)

**Cirugía Perirradicular:** Se han realizado varios estudios para observar la formación de nuevo hueso en lesiones perirradiculares utilizando membranas reabsorbibles y BMP1.

El autor utilizó 24 caninos a los cuales se les realizó exposición pulpar y se dejaron los conductos expuestos por 14 días para que se formara una lesión periradicular se realizó cirugía apical para colocar membrana reabsorbible y BMP1 en las lesiones. Cuando se evaluó el resultado de la cirugía se observó que el grado de recuperación de

tejido duro es variable tanto en calidad como en cantidad.

**Inducción De Dentina En Pulpotomías:** El presente artículo, muestra la actividad de las proteínas morfogenéticas óseas BMP-2 BMP-4 y el factor de crecimiento transformante (TGF-B), en los efectos de regeneración de la pulpa y la formación de dentina.

Se realizaron implantes con BMP-2, en las cavidades y se encontraron tejidos fibrosos desmineralizados, hubo pérdida de tejido conectivo, pero se observaron tanto dentina como tejido pulpar.

Igualmente con la BMP-4, hubo formación de dentina combinada, pero con matriz de colágeno, que es esencial para la diferenciación de los odontoblastos.

Por otra parte en los reportes implantados con TGF-B, se vio poca proliferación de tejido pulpar, lo que indica un posible efecto inhibitor de la TGF-B en la regeneración de la pulpa ( Rutherford 1993).

En este estudio fueron usados 3 perros y se tomaron, los siguientes dientes, caninos superior e inferior y tercer incisivo superior.

Se les realizaron técnicas de amputación por medio de un corte de

un milímetro sobre el cuello del diente (Nakashima 1989).

Las BMPs y la TGF-B fueron colocadas en un portador de colágeno tipo I, y puesto en capas sobre los dientes, este colágeno implantado fue reabsorbido y no hubo ninguna evidencia de inflamación, la dentina tubular se halló a su vez en la cavidad de las pulpas amputadas.

Estos experimentos mostraron que la BMP-2 y la BMP-4 con colágeno inducen a la osteodentina en la pulpa amputada, pero la TGF-B por el contrario inhibe la regeneración del tejido de la pulpa.

La proteína osteogénica (OP-1), induce a la formación de hueso cuando la implantamos intra y extraesqueleticamente in vivo, esto esta relacionado con la cantidad de proteína implantada, otro estudio pretende determinar si la cantidad de dentina reparadora estimulada por la BMP1, esta relacionada con la cantidad de proteína utilizada en experimentos con la pulpa expuesta se utilizaron los dientes: premolares y molares con cantidades de un complejo comprimido de BMP1, con transportador de matriz de colágeno bovino purificado, mezclado con solución salina estéril.

Los resultados mostraron que la dentina reparadora estuvo presente en todos los dientes tratados con hOP-1, por otra parte, tres de las

cinco pulpas tratadas con hidróxido de Ca, contenían partículas de dentina, mientras que la dentina falló en las pulpas tratadas con transportador de colágeno. (Rutherford 1993).

También demostraron que la BMP1 cuando sellaron las pulpas amputadas preservaron la vitalidad y soportaron la producción de dentina reparadora (Nakashima 1990); otros autores afirmaron que el uso del término osteodentina se refiere a formas que ocurren en vertebrados inferiores (Orving 1967), donde las funciones de unión del paciente, dependen de los tejidos óseos mineralizados (Bradford 1967). En los dientes tratados con hidróxido de Ca, se observó claramente la formación de dentina reparadora, el hidróxido de calcio, permanece en la porción superficial de los puentes de la dentina, mientras que la hOP-1 es reabsorbida y remplazada con tejido fibroso conectivo (sampath 1992)

Todos estos datos sugirieron que la BMP1, juega un papel importante en la dentinogenesis y cuando se combina con la matriz colagenosa puede ser clínicamente eficaz como agente de formación pulpar.

**Terapia en Pulpotomías:** la terapia de pulpotomía se puede clasificar de acuerdo a los objetivos del tratamiento como desvitalización (cauterización) preservación (mínima actualización) y regeneración

(inducción). En donde se comparan con los materiales odontológicos utilizados en cada procedimiento. (Doyle 1962) en los cuales la desvitalización se compara los dientes primarios en la cual se llevaron a cabo las pulpotomías con la práctica comparativa de formocresol e hidróxido de calcio (Sweet 1930). Luego se dieron cuenta que estos materiales eran nocivos, y permanecía la pulpa parcialmente necrótica y crónicamente inflamada de este modo el estado de la pulpa esta susceptible a deformar y reabsorber en el ámbito interno de la raíz donde produce toxicidad al organismo (Reding 1968). La pulpotomía con óxido de zinc y eugenol daba menores efectos secundarios que con el formocresol (Judd, Kenny 1991). Otra manera de tener desvitalización la electrocauterización en donde se observa inicialmente una zona superficial de coagulación dando luego necrosis produciendo una respuesta poco positiva a la reabsorción de la raíz (Mack RB Dean 1993).

**Preservación:** Estos procedimientos sirven para la vitalidad de la raíz pulpar pero se han utilizado agentes como los glutaraldehidos y el sulfato férrico en donde se minimiza los cambios de inflamación y reabsorción interna los cuales no presentan efectos nocivos antes de la reabsorción del diente (Ranny 1985).

**Regeneración:** es una parte importante ya que el método que se utiliza es con la posibilidad de regenerar la dentina perdida por el procedimiento que se lleva a cabo con el hidróxido de calcio. Se toma con un inconveniente que esta en discusión que es la solubilidad que presenta este material (Zander 1939), la BMP es relativamente segura, ante los medicamentos que son

perjudiciales y tóxicos en el procedimiento de pulpotomias (Heiling 1984).

Por esta razón se ha tomado como material reparador de dentina la BMP que combinada con otras BMPs han mostrando una dentinogénesis buena sin ser perjudicial al diente (Coverly 1989).

### **VENTAJAS DE LA BMP**

- La alta pureza de la proteína morfogenética tiene la característica de ser un agente protector bioactivo de la pulpa
- Biocompatibilidad con los tejidos
- Excelente reparador óseo
- Excelente inductor de crecimiento óseo alrededor de implantes y prótesis
- Regenera dentina en toda la superficie de una cavidad
- Las BMPs presentan ventajas sobre los medicamentos para pulpotomias que son citotóxicos.

### **DESVENTAJAS DE LA BMP**

- Hasta ahora no se ha demostrado que las BMP, han sido utilizadas en humanos para ver sus resultados en el ámbito odontológico.
- El éxito de utilizar las BMP son las matrices ya que sin estas no se podría lograr una mayor estimulación ósea.
- El costo de las BMPs es muy elevado.

### **CONCLUSIONES**

Las BMPs son un factor de crecimiento óseo el cual actúa como un estimulador y reparador óseo

Las BMPs es un factor de crecimiento óseo el cual actúa como un estimulador y reparador de hueso.

Las BMPs se conocen como un factor de crecimiento que va a estimular las

células mesenquimales a diferenciar condroblastos u osteoblastos.

Las BMPs tienen la capacidad autoinductora para reparar los grandes defectos en huesos largos.

En recubrimiento pulpar directo las BMPs producen una barrera de osteodentina de mejores

características que la inducida por el hidróxido de calcio.

Es ideal en el uso de cirugía perirradicular por su capacidad osteoinductiva.

Las BMPs presentan ventajas sobre los medicamentos para pulpotomías que son citotóxicos.

## RECOMENDACIONES

Los investigadores recomiendan crear una línea de Investigación por ser un tema bastante innovador y Aportan conocimiento.

Realizar trabajos donde se puedan describir las técnicas usadas en procedimientos endodónticos .

Aplicar la parte de biología y elaborar un estudio experimental invitro .

## BIBLIOGRAFÍA

AMITANI, Studies on a factor responsible for new bone formation from osteosarcoma in mice calc tiss res 1974 pág 17 139, 150

BRADFORD E.W. Structural and chemical organization of teeth 1967 Chapiz pág 3

BOYNE, P.J. A Feasibiliti study evalvating rh bmp 2 absorbible collagen sporige for maxilary sinus floor a namentacion . int j. Period rest dent 1997; 17:11-25.

BOYNE, P.J. Reconstruction of discontinuity mandibular defects in rhesus monkeys using R.H BMP2-5 oral maxilar fac surg 1995; 53 (Suple 4) :92.

BOYNE, NATH Human recombinat rit BMP-2 in osseus reconstruction of simulat facial association anual neeting. Apical 24-27 1996 San Diego.

COOK SD Baffes, GC Wdfe MW heals segmental long bone effects in non-human primates, Trans ORS 1993 pág 484 ( Abstract)

COVEY Sr, The seven habits of tilghly effective people New York Simon Schuster 1989.

DOYLE WA, MC DONAL, Of formocresol versul calcium hydroxide in pulpotomy, ASDCS Dent Child 1962 pág 19-86-97

GUYTON D. ARTHUR, fisiología humana, Nueva edición interamericana México 1984 pág 104-113

HUGH Manguire, MAHMOUND, Journal of endodontics Vol 24 N° 11 November 1998

I.A. MAJOR, JJ PINDBorg, Histología del diente humano, Labors, Barcelona 1976 JEPSEN S, ALBERS HK, y otros. Recombinat Human Osteogenic Protein -1 induces entin formation: An experimental study in miniature swine , J Endo, 1997 pág 23,378,82.

JUDD, P, KENNY, Non aldehyde pulpectomy technique for primary teeth: as formocresol pulpotomy alternative ont dent 1991 pág 25-28

LIND, M Growth factors: Possible new clinical tools Acta orthop Scand 1996; 67,407-417

LINHOLM, TS Funtional carries for bone morphonetic protein. Ann Chsr Gynaecol, 1993 207 : 3-12

MARTINT J Baillierco Clinical endocrinology and metaboliom Mackayo of chautham PLC 1988 2<sup>nd</sup> Ed 1-29

MACK RB, Dean , Electrosurgical pulpotomy human study ASDCS Dent Child 60: 1993 107-114

NAKASHIMA, M Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinatt human bone morphogenetic proteins BMP-2 and 4 1993 1515-22

NAKASHIMA, M, Induccion of dentine in amputated pulp of dogs by recombinant human bone morphogenetic proteins -2 and -4 whit collagen matrix. Arch oral 1994, 39: 1085-1089.

NAKASHIMA, M, the induccion of reparative dentine in amputated dental pulp of the dog by bone mophogenetic protein, Arch oral Biol. 1990; 35 :493-497.

NAKASHIMA, M, Induction by implants of autolyzed antigen -extracted allogenic dentin on amputated pulps of dogs, Endod Dent, traumat 1989 5: 279-286

NAKASHIMA, M, The effects of growth factors on DNA synthesis proteoglycan synthesis and alkaline phosphatase activity in bovine dental pulp cells, Arch oral Biol. 1992 37: 231-236

NAKASHIMA, M, The induction of reparative dentine in the amputated dental pulp of the dog by bone morphogenetic protein, Arch oral biol, 1990 35, 493-497.

NERVINS KIRVER. Bone formation in the goat maxillar y sirius with rh BMP-2 int j period rest dent 1996: 16; 8-19.

ORVING T, Structural and chemical organitation of teeth 1967, Chap 2 p, 45

RANLY DM, Pulpotomy therapy in primary teeth: new modalities for ols rationales. Pediatric dentistry 1994; 16: 403-409

REDIG, RH a comparison and evaluation of two formocresol pulpotomy tecnics utilizary. Formocresol Asdcj dent child 35: 22-30, 1968.

RODAN G.A introduction to biology 1992 bone supp 1 13 53 - 56

RUTHERFORD RB, Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinat human osteogenic protein -1, Arch oral biol 1993; 38: 571-576

RUTHERFORD RB, The time- course of induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant

human osteogenic protein -1, Arch oral biol, 1974; 37:833-838.

RUERGER, CARRETTE, Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein-1 arch oral biol 1993 , 38: 537-576.

SAMPATH, TK, Bovine osteogenic protein is composed of climmes of OP-1 and BMP-2<sup>a</sup> two members of the transforming growth factor-B superfamily, J Bio Chem 1990 265: 13195-13205

SHABAHANG, S, a comparative study of root-end induction using osteogenic protein calcium hydroxide and mineral trioxide agregate in dogs J Endo 1999 25:1-5

SHAHROKH y otros, Journal of endodontics Vol 25 N°1 January 1999

SIGURDSSOR. T.J, periodontal repair in dogs recombinant human bone marph genetic protin 2 significanthy enhances peiodontal regeneration. J. Periodontal 1995, 66: 131-138.

SOREN JEPSEN, y otros, Journal of endodontics Vol 23 N°6 June 1997

URITS Mr, Bone formation by autoinduction science 1965 150: 893-899

URITS Mr, Bone morphogenetic protein, J dent 1971, 508suppl6) 1392-1406

ZANDER HA, Reaction of the pulp to calcium hydroxide J Dent 18: 373-379