

Revisión de los factores de crecimiento en la cicatrización periodontal

Dr. Rodríguez Escudero FM.*

Dr. Bujaldón Daza AL**

Dr. Lázaro Calvo P***

Dr. Bascones Martínez A****

Revisión de los factores de crecimiento en la cicatrización periodontal.

Avances en periodoncia e implantología oral, 1998;10: 23-29

* Médico Odontólogo. Master en Periodoncia UCM.

** Odontólogo. Master en Periodoncia UCM.

*** Profesor del Master de Periodoncia UCM. Periodoncia exclusiva

**** Catedrático de Medicina Bucal y Periodoncia UCM, Director del Master en Periodoncia UCM

RESUMEN

Para que se produzca regeneración periodontal, tanto las células progenitoras del ligamento periodontal como las óseas deben migrar a la superficie radicular, unirse a ella, madurar y proliferar. La selección de un factor de crecimiento es fundamental para dicha regeneración. Estos factores de crecimiento (FGFs, PDGF, IGFs, TGFs, EGF, Fibronectina) junto a ciertas proteínas de inserción tienen un papel relevante en la cicatrización periodontal.

PALABRAS CLAVE

Regeneración periodontal, factores de crecimiento.

SUMMARY

Progenitor cells for periodontal ligament and bone tissues have to migrate, proliferate, mature and attach onto the radicular surface to occur periodontal regeneration. Selection of a growth factor may be critical to achieve regeneration. These growth factors (FGFs, PDGF, IGFs, TGFs, EGF fibronectin) and attachment proteins may support an important role in periodontal wound healing.

KEY WORDS

Periodontal regeneration, growth factor.

CORRESPONDENCIA

Francisco M Rodríguez Escudero / Departamento de Cirugía y Medicina Bucofacial.

Facultad de Odontología / Universidad Complutense de Madrid

Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid

Revisión de los factores de crecimiento en la cicatrización periodontal.

**SOCIEDAD ODONTOLÓGICA
DE LA PLATA
BIBLIOTECA**

INTRODUCCION

Los estudios de cicatrización periodontal indican que la terapéutica periodontal convencional fundamentalmente produce reparación más que regeneración. Esta reparación se caracteriza normalmente por la formación de un epitelio largo de unión.

Con la finalidad de que se produzca regeneración periodontal, las células progenitoras del ligamento periodontal deben migrar a la superficie radicular, unirse

a ella, proliferar y madurar. Lo mismo deberá suceder con las células progenitoras óseas. De tal manera, la selección de un factor de crecimiento u otros agentes que produzcan quimiotaxis, proliferación y síntesis de matriz extracelular por los fibroblastos del ligamento periodontal va a ser determinante para dicha regeneración. Los principales efectos de los factores de crecimiento están resumidos en la tabla 1 ⁽¹⁾.

Una serie de factores de crecimiento junto a ciertas proteínas de inserción parecen tener un papel importante en la cicatrización periodontal. Son los siguientes (1):

TABLA I.- Efecto de los factores de crecimiento sobre los fibroblastos

Factores de crecimiento	Quimiotaxis	Proliferación	Síntesis colágeno	Diferenciación	Mitogénesis
PDGF	Potente	Potente	Moderado	No determinado	Potente
EGF	Ligero	Ligero	Inhibitorio	Inhibitorio	No determinado
TGF- β	Nulo	Inhibitorio	Moderado	No determinado	Potente
IGF-1	Potente	Potente	Nulo	Potente	Potente
PDGF+IGF	Muy potente	Muy potente	No determinado	No determinado	No determinado

FACTORES DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FG FS)

Las FGFs son una familia de polipéptidos que son potentes mitógenos y quimioatrayentes para células endoteliales así como para una variedad de células mesenquimales, que incluyen fibroblastos, osteoblastos, condrocitos, células musculares lisas y mioblastos esqueléticos ^(2,3). También se ha visto que estos factores estimulan la angiogénesis y neovascularización in vitro ^(4,5,6).

Las dos proteínas más estudiadas de esta familia son la FGF ácida (aFGF) y básica FGF (bFGF). Ambas están codificadas por genes de distintos cromosomas. La forma básica es 30-100 veces más potente que la forma ácida in vitro ^(7,8). Sin embargo, en presencia de heparina, aFGF y bFGF exhiben una actividad mitogénica similar ⁽⁹⁾.

La proteína aFGF está relacionada con el factor de crecimiento de las células endoteliales, factor II de crecimiento derivado del ojo, factor alfa de crecimiento unido a heparina, factor de crecimiento derivado del cerebro, factor de crecimiento derivado de la retina y factor de crecimiento astroglial ⁽⁹⁾.

La proteína bFGF tiene similares propiedades y está relacionada con el factor 1 de crecimiento derivado del ojo, factor beta de crecimiento unido a heparina, factor de crecimiento derivado del condrosarcoma, factor de crecimiento derivado del hepatoma y factor 2 de astrogliá. Se cree que las proteínas FGFs actúan como factores de crecimiento de competencia. Esto implica que las proteínas FGF estimulan a las células en reposo en G0 para entrar al ciclo celular en G1. Una vez que las células en reposo entran en el ciclo celular, se necesitan factores de crecimiento de progresión para estimular su tránsito desde G1 a la fase S o fase de síntesis. Además, las proteínas FGF inician una cascada de sucesos celulares pero requieren la acción sinérgica con factores de crecimiento de progresión para aumentar la síntesis de ADN y el crecimiento celular ⁽⁹⁾.

Los efectos estimuladores de las proteínas FGFs sobre la neovascularización, junto con los efectos quimiostáticos y mitógenos sobre las células mesodérmicas, en especial fibroblastos y osteoblastos, sugieren un importante papel de estas proteínas sobre la cicatrización y regeneración periodontal. Estudios recientes demuestran que la proteína bFGF estimula la migración y proliferación de células del ligamento

periodontal y endoteliales humanas y que la combinación con una proteína de inserción, fibronectina, potencia aún más la quimiotaxis de células del ligamento periodontal. Además, demostraron que la proteína bFGF se une a dentina nativa y que esta unión aumenta cuando la dentina está acondicionada con tetraciclina o con ácido cítrico ⁽¹⁰⁾. También la proteína bFGF induce la formación de estructuras tubulares tipo capilar sobre un estroma de colágeno tipo 1 y sobre superficies dentinarias ⁽¹¹⁾.

FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF)

El factor de crecimiento PDGF está compuesto de 2 cadenas polipeptídicas (A y B) unidas por puentes disulfuro que son homólogas en un 56% y codificadas por genes diferentes ^(12,13). Se ha encontrado que existen formas homodímeras (PDGF-AA y PDGF-BB) así como forma heterodímera (PDGF-AB) ^(12,14). La fuente original de PDGF procede de los gránulos alfa de las plaquetas, pero también se ha aislado de una variedad de células y tejidos que incluyen monocitos y macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y matriz ósea. La PDGF estimula las células de origen mesenquimal, tales como fibroblastos, células de la glia, células musculares lisas y células óseas. El heterodímero PDGF-AB y el homodímero PDGF-BB tienen actividad y potencia mitogénica similar, pero el homodímero PDGF-AA parece tener un espectro diferente de actividad y menos potencia. Se ha sugerido que la base molecular para la variación en las actividades biológicas es la presencia de dos tipos diferentes de receptores de PDGF. Esta variación en la actividad podría también ser el resultado de diferencias en el número de receptores PDGF expresados en los tipos celulares. PDGF se ha identificado como un factor de crecimiento de competencia y actúa sinérgicamente con factores de crecimiento de progresión, tales como las IGFs. Sin embargo, PDGF también actúa como un factor paracrina mediante la estimulación de ciertas células para producir sus propios factores de crecimiento de progresión ⁽¹⁾.

Así el PDGF-BB ha demostrado tener un potente efecto quimiotáctico y mitogénico sobre las células fibroblásticas del ligamento periodontal y un incremento de la síntesis de colágeno de estas células *in vitro*. Además, recientes estudios ⁽¹⁵⁾ revelan que los nuevos fibroblastos migran activamente sobre la superficie

radicular en estados iniciales de cicatrización periodontal jugando un papel crucial en la regeneración periodontal sin anquilosis ni reabsorción radicular ⁽¹⁶⁾.

Sprugel y cols. ⁽¹⁷⁾ encontraron que la aplicación de bDGF así como BDGF y factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) producían un aumento de dos a tres veces en la celularidad en campanas implantadas subcutáneamente en ratas. La aplicación de PDGF a heridas de ratas diabéticas produjo un aumento en la migración de los fibroblastos, formación de capilares y mejora de cierre de la herida en comparación con controles tratados sólo con vehículo.

Lynch y col. ⁽¹⁸⁾ examinaron el efecto de una administración típica de PDGF e IGF-1 sobre cicatrización periodontal en perros beagle con periodontitis de aparición natural. Los dientes tratados con la combinación de estos factores de crecimiento mostraban regeneración periodontal con formación significativa de nuevo cemento y formación ósea, sobrepasando los niveles que se obtiene por separado probablemente por un efecto aditivo. Otro estudio ⁽¹⁹⁾ realizado en perros sugirió que la combinación de PDGF e IGF-1 estimuló la regeneración ósea alrededor de implantes dentales. Estas investigaciones apoyan el papel de PDGF e IGF-1 en la cicatrización y regeneración periodontal. Los estudios de Rutherford y col. ^(20, 21) encuentran efectos similares en la regeneración periodontal en monos utilizando la combinación de estos dos factores.

FACTORES DE CRECIMIENTO INSULINA-LIKE (IGF)

Los factores de crecimiento IGFs son una familia de proteínas del suero de una sola cadena que comparten un 49% de homología en secuencia con la proinsulina ^(22, 23). Hay dos tipos, IGF-1 es una proteína de 70 aminoácidos e IGF-2 es un péptido neutro de 67 aminoácidos ⁽²⁴⁾. Ambos factores tienen un 62% de homología uno con otro ⁽²⁵⁾. Son sintetizados por múltiples tejidos como hígado, músculo liso y placenta y son transportados en el plasma como un complejo junto a una proteína de unión específica. IGF-1 y 2 son similares a las somatomedinas C y B, respectivamente. En general, IGFs tiene similares actividades que insulina. Esto se debe a la homología en la secuencia de aminoácidos y a la similitud estructural en los receptores entre IGFs e insulina. IGF-1 actúa como un factor de progresión en el ciclo celular ⁽¹⁾.

Los factores de crecimiento IGFs parecen tener un papel importante en la formación ósea. IGF-1 aumenta la síntesis de ADN en osteoblastos y estimula la formación de matriz ósea en cultivo orgánico. IGFs potencian la síntesis de ADN y la proliferación de condrocitos ^(26,27).

Lynch y cols. ⁽¹⁸⁾ sugirieron que la combinación de IGF1 y PDGF produjo un aumento del 95% en el espesor epidérmico y se duplicó la anchura del tejido conectivo cuando se aplicaba a heridas en piel de cerdos. También sugirieron que la misma combinación potencia la regeneración periodontal y la formación ósea alrededor de implantes ⁽¹⁹⁾.

FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR (TGFs)

Los factores de crecimiento TGFs son una familia de proteínas aisladas de los tejidos normales y neoplásicos. Los dos polipéptidos mejor caracterizados de este grupo de factores de crecimiento son TGF- β (y TGF- γ) ⁽²⁸⁾.

TGF- β es una proteína de una sola cadena de aminoácidos que muestra un 42% de homología con EGF, compite por el receptor EGF y estimula a las células epiteliales y endoteliales ⁽²⁹⁾.

La TGF- β consta de dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuro. Se han identificado tres formas de TGF- β que son TGF- β 1, 2 y 3. TGF- β 1 y 2 son aproximadamente homólogas en un 71% una con otra, y un 80% homólogas con TGF- β 3. TGF- β se sintetiza por múltiples tejidos, pero el hueso y las plaquetas son sus principales fuentes ⁽³⁰⁾.

La TGF- β parece ser el principal regulador de la replicación y diferenciación celular. Es bifuncional y puede estimular o inhibir el crecimiento celular. Además TGF- β puede modular otros factores de crecimiento, tales como PDGF, TGF- α , EGF y FGF, posiblemente alterando su respuesta celular o induciendo su expresión. Inhibe la proliferación celular epitelial y estimula las células mesenquimales, la quimiotaxis y proliferación fibroblástica, y también induce la producción de matriz extracelular en la mayoría de los sistemas de cultivo. TGF- β tiene una acción tanto estimuladora como inhibidora sobre la proliferación osteoblástica ^(31,32).

Lynch y cols. ⁽³³⁾ mostraron que la aplicación típica de TGF- β en heridas epidérmicas de cerdos inhibían la reepitelización y aumentaban el volumen de tejido conectivo, síntesis de colágeno y angiogénesis.

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGF)

El factor de crecimiento EGF es una proteína de una sola cadena de 53 aminoácidos con un amplio espectro de actividad. EGF y TGF- α están relacionados estructuralmente y poseen propiedades similares. La mayor fuente de EGF es la orina y las glándulas salivales, aunque se ha aislado de las glándulas de Brunner y plaquetas así como de los fluidos cerebrospinales y amnióticos ^(29,34).

In vitro, EGF estimula la síntesis de ADN y el crecimiento de células epiteliales, endoteliales y mesodérmicas ⁽²⁹⁾. La aplicación tópica a heridas y quemaduras potencia significativamente la reepitelización y cicatrización. La liberación retardada de EGF de dispositivos implantados subcutáneamente estimula la proliferación de los fibroblastos y angiogénesis así como la formación de tejido de granulación ⁽³⁵⁾.

FIBRONECTINA

La fibronectina es una glicoproteína de alto peso molecular aislada por primera vez en el plasma pero también está producida por fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales ⁽³⁶⁾. La fibronectina juega un papel importante en la cicatrización y está asociada con la inserción intercelular y a la matriz extracelular ⁽³⁷⁾.

Kurkinen y cols. ⁽³⁸⁾ sugirieron que la fibronectina es una matriz primaria en la organización del tejido colágeno durante el proceso de reparación.

Baum y Wright ⁽³⁹⁾ identificaron fibronectina en fibroblastos gingivales humanos. Se ha descrito la fibronectina como una red compleja de fibras entrecruzadas entre ellas y entre los fibroblastos.

Terranova y Martin ⁽⁹⁾ evaluaron la inserción de fibroblastos y células epiteliales a piezas de dentina tratadas por raspado y descalcificación por ácido

cítrico. La adición de fibronectina al medio de cultivo aumentaba la inserción y proliferación de los fibroblastos alrededor de raíces tratadas y disminuía la inserción de células epiteliales. También la fibronectina potenciaba la inserción de fibroblastos gingivales a piezas de dentina raspadas y alisadas no desmineralizadas.

Estos hallazgos condujeron a una serie de estudios experimentales diseñados para determinar el efecto de la aplicación tópica de fibronectina sobre la cicatrización periodontal.

Caffesse y cols. ⁽⁴⁰⁾ evaluaron el efecto de la desmineralización con ácido cítrico y aplicación de fibronectina en la cicatrización de cirugía a colgajo periodontal en perros beagle con periodontitis de aparición natural. Las observaciones histológicas y el análisis histométrico demostró una ganancia significativa de inserción de tejido conectivo cuando se utilizaron fibronectina y ácido cítrico en combinación con el procedimiento de colgajo. Este tratamiento combinado produjo una mayor ganancia de inserción que cuando se realizó cirugía a colgajo sola o cuando se utilizó ácido cítrico o fibronectina independientemente con el colgajo.

El mismo grupo de investigadores ⁽⁴¹⁾ evaluaron los efectos combinados de ácido cítrico y fibronectina sobre la proliferación celular después de cirugía a colgajo en monos utilizando timidina tratada como marcador. El análisis autorradiográfico mostró que la proliferación celular aumentaba significativamente durante las dos primeras semanas después de la cirugía en localizaciones que recibían tratamiento combinado en comparación con aquéllas que recibían cirugía sola. Este aumento en la celularidad se localizó fundamentalmente en el área supracrestal y en el tercio coronal del ligamento periodontal y espacios de la médula ósea.

Smith y cols. ⁽⁴²⁾ evaluaron el efecto de ácido cítrico y varias concentraciones de fibronectina exógena sobre la cicatrización después de cirugía periodontal a colgajo en perros. Los resultados demostraron una ganancia significativa en inserción de tejido conectivo en todas las localizaciones tratadas con fibronectina. Sin embargo, no existió mejoría aumentando la concentración de fibronectina exógena por encima del nivel plasmático.

Los resultados obtenidos en estudios animales

condujeron a un estudio clínico longitudinal diseñado para evaluar los efectos de la desmineralización de ácido cítrico y aplicación de fibronectina autóloga en combinación con cirugía a colgajo en el tratamiento de la periodontitis en humanos ⁽⁴³⁾. Después de un completo raspado y alisado radicular, se trataron quirúrgicamente pacientes con periodontitis moderada a avanzada utilizando un diseño de boca partida, en el cual dos cuadrantes recibieron sólo colgajo y dos cuadrantes recibieron colgajo más desmineralización con ácido cítrico y aplicación de fibronectina. Los resultados se analizaron un año después de la cirugía, ambos tratamientos, colgajo solo y colgajo en combinación con ácido cítrico y fibronectina, redujeron significativamente la profundidad de sondaje y aumentaron los niveles de inserción clínicos. Sin embargo, la comparación entre ambos enfoques quirúrgicos demostró que los cambios clínicos obtenidos con ácido cítrico y fibronectina fueron significativamente mayores que los obtenidos con colgajo solo. Además, aumentó el número de localizaciones que ganaron 2 mm o más de inserción clínica, mientras que se redujeron las que perdieron 2 mm o más; estas diferencias fueron también estadísticamente significativas. En el estudio de seguimiento a 2 años, las diferencias significativas en favor de ácido cítrico y fibronectina para profundidad de sondaje desaparecieron, mientras que aquellos para ganancia de inserción clínica y para localizaciones que ganan 2 mm o más de inserción se mantuvieron todavía.

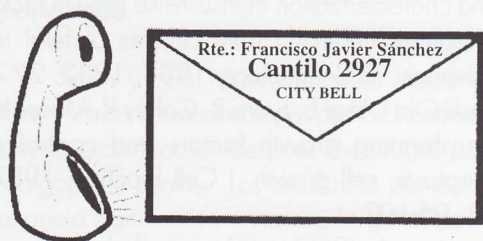
BIBLIOGRAFIA

1. Caffesse R, Quioñes C. Plypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology* 2000 1993; 1: 69-79.
2. Baird A, Walicke P. Fibroblast growth factors. In: Waterfield MD, de Growth factors. *Br Med Bull* 1989; 45: 438-52.
3. Thomas K, Gimenez-Gallego G. Fibroblast growth factors: broad spectrum mitogens with potent angiogenic activity *Trends Biochem Sci* 1986; 11: 81-6.
4. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-7.
5. Gospodarowicz D, Bialecki H, Thakral T. The angiogenic activity of the fibroblast and epidemial growth factor. *Exp Eye Res* 1979; 28: 501-14.
6. Gospodarowicz D, Neufeld G, Schweigerer L.

- Fibroblast growth factor: structural and biological properties. *J Cell Physiol* 1987; 5 (suppl): 15-26.
7. Baird A, Esch F, Gospodarowicz D, Guillemin R. Retina and eye derived endothelial cell growth factors: partial molecular characterization and identity with acidic and basic fibroblast growth factors. *Biochem* 1985; 24: 7855-60.
8. Bohlen P, Esch F Baird A, Gospodarowicz D. Acid fibroblast growth factor (PFGF) from bovine brain: amino-terminal sequence and comparison with basic FGF *EMBO j* 1985; 4: 1951-6.
9. Terranova V Martin G. Molecular factors determining gingival tissue interactions with root structure. *J Periodont Res* 1982; 17: 530-3.
10. Terranova V, Odziemiec C, Tweden K, Spadone D. Repopulation of dentin surfaces by periodontal ligament cells and endothelial cells, Effect of basic fibroblast growth factor. *J Periodontol* 1989; 60: 293-301.
11. Tweden K, Spadone D, Terranova V. Neovascularization of surface demineralized dentin. *J Periodontol* 1989; 60: 460-6.
12. Antoniades H, Hunkapiller M. Human platelet derived growth factor (PDGF): amino terminal amino acid sequence. *Science* 1983; 220: 963-5.
13. Betsholtz C, Johnson A, Heldin C y cols. CDNA sequence and chromosomal localization of human platelet derived growth factor A-chain and its expression in tumor cell lines. *Nature* 1986; 320: 695-9.
14. Hammacher A, Hellman U, Johnsson A y cols. A major part of PDGF purified from human platelets is a heterodimer of one A and one B chain. *J Biol Chem* 1988; 263: 16493-8.
15. Herr Y, Matsuura M, Lin W, Genco R, Cho M. The origin of fibroblasts and their role in the early stages of horizontal furcation defect healing in the beagle dog. *J Periodontol* 1995; accepted for publication.
16. Cho M, Lin W, Genco R. Platelet derived growth factor modulated guided tissue regenerative therapy. *J Periodontol* 1995; 66: 522-30.
17. Sprugel K, McPherson J, Clowes A, Ross R. The effects of different growth factors in subcutaneous wound chambers. In: Barbul A, de Growth factors and other aspects of wound healing. New York: Alan Liss, 1988; 77-91.
18. Lynch S, Nixon J, Covlin R, Antoniales H. Role of platelet derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7696-700.
19. Lynch S, Buser D, Hernandez R y col. Effects of the platelet derived growth factor/ insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol* 1991; 62: 710-6.
20. Rutherford R, Niekrash C, Kennedy J, Charette M. Platelet derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodont Res* 1992; 27: 285-90.
21. Rutherford R, Ryan M, Kennedy J, Tcker M, Charette M. Platelet derived growth factor and dexamethasone combined with a collagen matrix induce regeneration of the periodontium in monkeys. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 537-44.
22. Hollenberg M. Receptors for insulin and other growth factors: rationale for common and distinct mechanisms of cell action. *Clin Invest Med* 1987; 10: 475-9.
23. King G, Kahn C. The growth promoting effects of insulin. In: Guroff G, de Growth and maturation factors, vol 2 New York: J Wiley & Sons, 1984; 224-65.
24. Rinderknecht E, Humbel R. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 1978; 89: 283-6.
25. Rall L, Scott J, Bell G. Human insulin-like growth factor I and II messenger RNA: isolation of complementary DNA and analysis of expression. *Methods Enzymol* 1987; 146: 239-48.
26. Canalis E. Effect of insulin-like growth factor 1 on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *Clin Invest* 1980; 66: 709-19.
27. Canalis E, McCathy T, Centrella M. Isolation and characterization of insulin-like growth factor 1 (somatomedin C) from cultures of fetal rat calvariae. *Endocrinology* 1988; 123: 22-7.
28. Keski-Oja J, Leof E, Lyons R, Coffey R, Moses H. Transforming growth factors and control of neoplastic cell growth. *J Cell Biochem* 1987; 33: 95-107.
29. Burgess A. Epidemial growth factor and transforming growth factor alpha. In: Waterfield MD, ed. Growth factors. *Br Med Bull* 1981; 45 (2):401-24.
30. Assoian R, Komoriya A, Meyers C, Miller D,

- Sporn M, Transforming growth factor beta in human platelets. i Biol Chem 1983; 258: 7155-60.
31. Roberts A, Anzano M, Wakeeld L, Roche N, Stern A, Sporn M. Type beta transforming growth factor: a bifunctional regulator of cellular growth. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 82: 119-23.
 32. Sporn M, Roberts A, Wakefield L, de Crombrughe B. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor beta. j Cell Biol 1987; 105: 1039-45.
 33. Lynch S, Colvin R, Antoniadis H. Growth factors in wound healing: single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds, 1 Clin Invest 1989; 84: 640-6,
 34. Marti U, Burwen S, Jones A, Biological effects of epidermal growth factor, with emphasis on the gastrointestinal tract and liver: an update. Hepatology 1989; 9: 126-38.
 35. Buckley A, Davidson j, Kamerath D, Wolt T, Woodard S. Sustained release epidermal growth factor accelerates wound repair. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 7340-44.
 36. Birdwell C, Gospodarowicz D, Nicholson G. Identification, localization and role of fibronectin in cultured bovine endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 3273-7.
 37. Pearlstein E. Plasma membrane glucoprotein which mediates adhesion of fibroblasts to collagen. Nature 1976; 262: 497-500.
 38. Kurkinen M, Vaheri A, Roberts P, Stenman S. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. Lab Invest 1980; 43: 47-51.
 39. Baum B, Wright W. Demonstration of fibronectin as a major extracellular protein of human gingival fibroblasts. j Dent Res 1980; 59: 631-7.
 40. Caffesse R, Holden M, Kon S, Nasjleti C. The effect of citric acid and fibronectin application on healing following surgical treatment of naturally occurring periodontal disease in beagle dogs. J Clin Periodontol 1985; 12: 578-90.
 41. Caffesse R, Smith B, Nasjleti C, Lopatin D. Cell proliferation after flap surgery root conditioning and fibronectin application. J periodontol 1987; 58: 661-6.
 42. Smith B, Smith j, Caffesse R, Nasjleti C, Lopatin D, Kowalski C. Effect of citric acid and various concentrations of fibronectin on healing following periodontal flap surgery in dogs. J periodontol 1987; 58: 667-73.
 43. Caffesse R, Kerry G, Chaves E y col. Clinical evaluation of the use of citric acid and autologous fibronectin in periodontal surgery J Periodontol 1988; 59: 565-9.

**SOCIEDAD ODONTOLÓGICA
DE LA PLATA
BIBLIOTECA**



TRAMITAR
Servicios a Empresas

Servicios en el día a Capital y Gran Bs. As.

Retiro y entrega a domicilio

Radiollamada: 422-7557 o (011) 4319-9000 Código: 41706 - Teléfono: (0221) 15-420-7460