

Efectos de los factores de crecimiento sobre el hueso: sus implicancias para la implantología.

* Dr. Gustavo M. Mugnolo

* Odontólogo. Doctor en Odontología. Fellow in Oral Implantology (EE.UU.). Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Cirugía II "B". Facultad de Odontología. U.N.C. Argentina.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El control localizado de la masa ósea puede requerir la creación de nuevo hueso. La biotecnología nos permite acceder a moléculas que son determinantes en su generación. Aprender a emplear las formas recombinadas de estas moléculas puede permitirnos controlar clínicamente la cantidad de hueso disponible para mejorar la colocación de implantes en lugares con deficiencias óseas.

SUMMARY

Local control of bone mass may require inducing bone formation. Biotechnology provides access to molecules that are determinants of bone mass. Learning to use recombinant forms of naturally occurring determinants of bone mass may allow for the clinical control of bone mass to enhance the application of dental implants in deficient osseous locations.

PALABRAS CLAVES

Regeneración tisular - Matriz ósea y factores de crecimiento

KEY WORDS

Tisular regeneration - Osseous matrix and growth factors.

SOCIEDAD ODONTOLÓGICA
DE LA PLATA
BIBLIOTECA

A lo largo de los años, una gran variedad de materiales de injerto han sido utilizados para la reparación de defectos óseos producidos por traumatismos o enfermedades en los maxilares. Más de 250.000 injertos óseos son realizados anualmente sólo en los EE.UU.⁽¹⁾, lo que lo hace el segundo material más empleado, después de la sangre⁽²⁾.

En un intento por ayudar al organismo en la formación o la reparación del hueso, muchos materiales han sido usados. Aquellos materiales que simplemente proporcionan una trama estructural para dar apoyo al crecimiento vascular y la posterior calcificación, son conocidos como osteoconductivos. Los materiales que son de naturaleza osteogénica contienen factores de crecimiento (por ejemplo, el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) que regulan la proliferación celular de los tejidos diferenciados. Los materiales osteoinductivos, por otra parte, son aquellos que contienen morfógenos (por ejemplo, la Proteína Morfogenética Osea-2), los cuales son sustancias que inician el desarrollo de los tejidos y sistemas orgánicos estimulando a las células indiferenciadas a convertirse fenotípicamente (por ejemplo, de células stem mesenquimáticas a células condroprogenitoras y osteoprogenitoras)⁽³⁻⁴⁾.

Aunque los injertos óseos pueden contener propiedades osteoconductivas, osteoinductivas y osteogénicas, su uso y predecibilidad es limitado debido a la dificultad para obtener una cantidad adecuada o una forma y tamaño de hueso determinada, así como también a su frecuente falta de capacidad para integrarse funcionalmente dentro del defecto óseo. Esto, junto con la preocupación actual sobre la seguridad de los

productos humanos transplantados, ha conducido a la necesidad de tener disponible sustitutos óseos que incorporen las propiedades deseadas para el crecimiento óseo y la reparación, sin las limitaciones y los riesgos de los materiales disponibles en la actualidad⁽⁵⁾.

Los factores polipeptídicos de crecimiento son una clase de mediadores biológicos naturales que regulan eventos celulares claves en la reparación tisular, es decir, la proliferación celular, la quimiotaxis (o migración dirigida), la diferenciación y la síntesis de la matriz, a través de la adhesión a receptores específicos de la superficie celular. Los ejemplos de factores de crecimiento y diferenciación encontrados en el hueso, el cemento y los tejidos de la herida en cicatrización incluyen al Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (FCDP), al Factor de Transformación del Crecimiento (FTC- α y β) y al Factor de Crecimiento de los Fibroblastos ácido y básico (FCFa y FCFb), al Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (FCSH y FCSHII) y las Proteínas Morfogenéticas Oseas (PMO-1 a la 12), entre otros.

Muchos factores de crecimiento presentes en el hueso han sido aislados y evaluados en su capacidad para lograr el crecimiento óseo⁽⁶⁻⁷⁾. Sin embargo, debido a que los factores de crecimiento actúan sobre las células osteoprogenitoras (diferenciadas) presentes en el hueso preexistente o en desarrollo, sus efectos son limitados en defectos óseos extensos, e inútiles en la generación de hueso en ausencia de células osteoprogenitoras. La ventaja de utilizar morfógenos versus factores de crecimiento en la (re)generación de hueso es que la existencia previa de células osteoprogenitoras en el área es innecesaria. Consecuentemente, la cantidad de la formación de nuevo hueso es esencialmente ilimitada⁽⁸⁾.

Tabla I. Mecanismos biológicos empleados en el control clínico de la formación ósea⁽⁹⁾.

Mecanismo de promoción de la formación ósea	Definición	Ejemplo clínico
Osteogénesis	Proceso por el cual osteoblastos viables y células precursoras establecen regiones de formación ósea.	hueso esponjoso autógeno.
Osteoconducción	Superficies de materiales actúan como estructura para el crecimiento vascular, la adhesión celular y la osteogénesis.	HA, aloinjertos, hueso cortical autógeno.
Osteoinducción	Proceso de transformación de células precursoras reclutadas en células osteoblásticas.	PMO presentes en el hueso desmineralizado.
Osteopromoción	Formación ósea dirigida en sitios óseos locales usando las técnicas de barreras con membranas.	regeneración ósea guiada.

EFFECTOS DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN SOBRE EL HUESO

Los factores de crecimiento están presentes en la matriz ósea y parece que su función sería la de acoplar la formación con la reabsorción ósea ⁽¹⁰⁾. Los efectos de los factores de crecimiento polipeptídicos sobre la formación ósea han sido evaluados en numerosos sistemas de modelos *in vitro* e *in vivo* ⁽¹¹⁻¹³⁾. Desafortunadamente, la información existente que compara los factores de crecimiento con el metabolismo del hueso alveolar es muy limitada. Así, la información que aquí se presenta representa los efectos de los factores de crecimiento en varios sitios ortopédicos, además del hueso alveolar.

PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (PMOS)

De las 12 PMOs descritas hasta ahora en la literatura, 11 de ellas (de la PMO-2 a la PMO-12) están relacionadas entre sí. También, debido a su secuencia de aminoácidos, las PMO-2 a la PMO-12 son clasificadas como pertenecientes a la superfamilia del FTC- β 1, y son capaces de iniciar de nuevo por sí solas la formación de hueso endocondral ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Las PMOs nativas están presentes en el hueso cortical en cantidades mínimas, aproximadamente 1 a 2 μ g por kilogramo de hueso cortical ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Debido a que varios grupos han aislado e identificado PMOs en otros sistemas, se han empleado otros nombres en referencia a estas moléculas. Osteogenina, una molécula purificada del hueso bovino, es el equivalente bovino de la PMO-3 ⁽¹⁷⁾. Las PMO-7 y PMO-8 también son conocidas como Proteína Osteogénica-1 (PO-1) y -2 (PO-2), respectivamente.

En general, las PMOs estimulan la proliferación y la migración de precursores de células óseas indiferenciados con escaso o nulo efecto sobre las células osteoprogenitoras maduras ⁽²⁰⁾. Así, la principal acción de las PMOs es comprometer a las células pluripotenciales indiferenciadas a transformarse en células formadoras de hueso y cartílago ⁽²¹⁻²³⁾.

Luego de la implantación de matriz ósea desmineralizada activa inductivamente o PMO, se observan tres fases en la osteoinducción, a saber: quimiotaxis, mitogénesis y diferenciación ⁽²⁴⁻²⁵⁾. La

quimiotaxis atrae inicialmente leucocitos polimorfonucleares al área de implantación, que son seguidos por fibroblastos, con adhesión celular a la matriz. En la mitosis vemos proliferación de células mesenquimáticas para el día 3. La diferenciación de células mesenquimáticas en condroblastos tiene lugar para el día 5. Se cree que esto ocurre a través de la cercana interacción matriz-célula, y se traduce en la síntesis de "componentes de matriz típicos de cartílago" ⁽²³⁾⁽²⁶⁾. Siguiendo a la invasión vascular que se produce para el día 9, tiene lugar la maduración de los condrocitos y la mineralización del cartílago. Los osteoblastos aparecen para los días 10 al 12 y forman nueva matriz ósea mientras los condrocitos están activos removiendo el cartílago calcificado. De los días 12 al 18 los osteoclastos remodelan el hueso recién formado y selectivamente disuelven la matriz implantada, resultando en la formación de una sección de nuevo hueso completo con médula para el día 21 ⁽²³⁾⁽²⁶⁾. Aparentemente, la única diferencia entre el hueso heterotópicamente inducido y el hueso ortopédico es la falta de un verdadero periostio en el hueso heterotópico, lo que "podría explicar por qué tales huesos no proliferan o se regeneran luego de la cesación del estímulo inductivo" ⁽²⁷⁾.

Las PMOs más estudiadas hasta este momento son:

PMO-1. La misma no puede ser clasificada como perteneciente a la superfamilia del FTC- β 1 debido a su secuencia de aminoácidos. Además, no es capaz de inducir a la formación ósea. Sin embargo, posee una secuencia similar al Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE), y podría tener algún efecto sinérgico con las otras moléculas de PMOs ⁽²⁸⁾.

PMO-2 *recombinante humana* (PMO-2rh). Ha demostrado ser capaz de inducir a la formación ósea ectópica, precedida por cartílago, en roedores ⁽²⁹⁾. El incremento en la concentración de PMO-2rh puede estimular la tasa de formación ósea. Cuando se aplican altas dosis, se produce la formación simultánea de hueso y cartílago. Parece ser que la PMO-2rh influye tanto sobre la vía de formación ósea endocondral como sobre la vía intramembranosa ⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾. También se ha demostrado que la PMO-2rh estimula la cicatrización de defectos de tamaño crítico en aplicaciones de especies cruzadas. Brevemente, la PMO-2rh puede inducir la formación ósea en ratas, en el fémur de la oveja y en los defectos segmentarios de la mandíbula de perros, en adición a los defectos craneales de roedores y perros. ⁽³¹⁻³²⁾. El hueso regenerado se integra con el hueso preexistente

que lo rodea. Las evaluaciones radiográficas, histológicas y biomecánicas sugieren similitudes con el hueso normal ⁽²⁸⁾⁽³⁰⁻³¹⁾. Un estudio en perros evaluando sus efectos en la regeneración periodontal, encontró que la PMO-2rh aplicada en partículas sintéticas reabsorbibles produjo incrementos altamente significativos en la formación de nuevo hueso y cemento, regenerando casi el 95 % del hueso en lesiones de furcación clase III creadas quirúrgicamente ⁽³³⁾. Estos resultados se alcanzaron a las 8 semanas de la aplicación de la PMO-2rh. Otro estudio en perros más reciente evaluó la regeneración de los tejidos periodontales luego de la aplicación de PMO-2rh en defectos horizontales circunferenciales creados por periodontitis experimental. Los resultados indicaron que aplicaciones apropiadas de la PMO-2rh pueden producir una regeneración periodontal considerable, aun en casos de este tipo de defectos ⁽³⁴⁾.

PMO-3 (*Osteogenina*). El primer estudio humano usando una PMO para promover la regeneración periodontal empleó una sola aplicación de PMO-3 combinada con un aloinjerto de hueso desmineralizado en un modelo de diente sumergido ⁽³⁵⁾. Los investigadores encontraron un depósito incrementado de nuevo hueso y cemento alrededor de dientes sumergidos periodontalmente afectados en el grupo de la PMO-3 más hueso desmineralizado, mientras que el grupo de la PMO-3 más un vehículo colágeno no demostró incremento en el hueso o el cemento cuando se lo comparó con el control. Sin embargo, los resultados del grupo de la PMO-3 más hueso desmineralizado no fueron significativamente mejores que los del injerto óseo solo.

PMO-7 o *Proteína Osteogénica-1 (OP-1)*. La implantación de PMO-7 recombinante madura purificada en sitios subcutáneos de ratas induce una secuencia de eventos celulares que conduce a la formación de hueso nuevo completamente funcional, según se determinó por la actividad específica de la fosfatasa alcalina, el contenido de calcio y la histología ⁽³⁶⁾. La implantación de PMO-7 recombinante humana en defectos segmentales diafisarios de tamaño crítico produjo la regeneración de hueso nuevo que fue biológica y biomecánicamente completamente funcional. Estos resultados han sido demostrados en conejos ⁽³⁷⁾, perros ⁽³⁸⁾, y monos ⁽³⁹⁾. En modelos de defectos segmentales de la tibia y el radio, la tasa y calidad de la unión ósea fue mejor que la alcanzada en sitios control injertados con hueso autógeno ⁽³⁹⁾. El uso de la PMO-7 podría lograr estabilizaciones mecánicas más rápidas de prótesis en el corto y en el largo plazo debido a las cantidades

aumentadas de aposición ósea y/o crecimiento sobre el implante que se observan con su empleo. En una experiencia piloto en monos se evaluó la aplicación única de PMO-7 en cavidades alveolares alrededor de implantes inmediatos, y se encontró un crecimiento óseo incrementado, según se midió histológicamente a las 3 semanas ⁽⁴⁰⁾. En otro estudio, la PMO-7 fue investigada como cobertura sobre implantes metálicos de superficie lisa y rugosa. Los resultados indicaron que la PMO-7 puede ser usada para promover una oseointegración mejorada de los implantes metálicos, induciendo una formación ósea nueva significativa en los espacios de la interface implante-hueso ⁽⁴¹⁾.

PMO bovina (PMOb). Cuando la PMOb fue evaluada en un modelo de perros demostró incrementar la tasa de oseointegración alrededor de implantes intraóseos cilíndricos no recubiertos, según se hizo evidente histomorfométricamente 4 semanas después de la implantación ⁽⁴²⁾. Las reacciones tisulares a los implantes de titanio recubiertos con PMOb fueron posteriormente estudiadas con microscopía óptica de barrido a las 12 semanas en el mismo modelo ⁽⁴³⁾. Los resultados revelaron una formación de hueso laminar abundante alrededor de los implantes a las 8 semanas. Este hueso fue encontrado adyacente a las espiras de los implantes y frecuentemente penetró en las cavidades huecas de los mismos.

En resumen, las PMOs producen múltiples efectos sobre el hueso 1)actuando como mitógenos sobre células mesenquimáticas indiferenciadas y precursores osteoblásticos; 2)induciendo la expresión del fenotipo osteoblástico (por ejemplo, incrementando la actividad de fosfatasa alcalina en las células óseas); y 3)actuando como quimioattractores de las células mesenquimáticas y monocitos, así como también adhiriéndose al colágeno tipo IV de la matriz celular ⁽⁴⁴⁾.

FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (FCDP)

Parece ser que es el primer factor de crecimiento presente en una herida e inicia la cicatrización del tejido conectivo, incluyendo la reparación y la regeneración ósea. Se sabe que emerge de la degranulación de las plaquetas en el momento de la injuria. Su mecanismo de acción consiste en la activación de los receptores de la membrana celular en las células blanco (target cells), las cuales se piensa que a su turno desarrollan adhesiones

Tabla II. Factores de crecimiento en la matriz ósea ⁽⁹⁾.

Proteína	Fuente	Función
Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (FCDP).	Plaquetas/suero	Mitogénica
Factor de Crecimiento Similar a Insulina (FCSI, FCSI-II)	Suero, osteoblastos y matriz ósea	Mitogénica
Factor de Crecimiento de los Fibroblastos (FCFa, FCFb)	Células endoteliales, matriz ósea	Mitogénica, angiogénica
Factor de Transformación del Crecimiento (FTC- β)	Osteoblastos, matriz ósea	Regula la osteogénesis
Proteínas Morfogenéticas Oseas (PMOs)	Osteoblastos, matriz ósea	Regula la osteogénesis, osteoinductiva.

REFERENCIAS

- Kenley RA, Yim K, Abrams J: Biotechnology and bone graft substitutes. *Pharm Res* 1993; 10:1393-1401.
- Fox R: New bone?. *Lancet* 1992; 339:463-4.
- Urist MR, Strates BS: Bone morphogenetic protein. *J Dent Res* 1971; 50(Suppl. 6):1392-1406.
- Urist MR: The search for and the discovery of bone morphogenetic protein (BMP). In: Urist MR, O'Conner BT, Burwell RG, eds. *Bone grafts, Derivatives and Substitutes*. London: Butterworth Heinemann 1994; 315-62.
- Lee MB: Bone morphogenetic proteins: Background and implications for oral reconstruction. A review. *J Clin Periodontol* 1997; 24:355-65.
- Urist MR, Silverman BF, Buring K: The bone induction principle. *Clin Orthop Rel Res* 1967; 53:243-283.
- Goodkin DA, Pierce GF: Role of platelet-derived growth factor in osteoblast function and bone synthesis. *Wound Rep Reg* 1993; 1:203-212.
- Wozney JM: BMPs: Roles in bone development and repair. *Proceedings of the Portland Bone Symposium 1995*, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon.
- Cooper, LF: Biologic determinants of bone formation for osseointegration: Clues for future clinical improvements. *J Prosthet Dent* 1998; 80:439-49.
- Bonewald LF, Mundy GR: Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clin Orthop* 1990; 250:261-76.
- Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S: Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Mineral Res* 1993; 8:S565-72 (Suppl. 2).
- Mohan S, Baylink DJ: Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991; 263:30-48.
- Cochran DL, Rouse CA, Lynch SE, Graves DT: Effects of platelet-derived growth factors isoforms on calcium release from neonatal mouse calvariae. *Bone* 1993; 14:53-58.
- Urist MR: Bone formation by autoinduction. *Science* 1965; 150:893-99.
- Celeste AJ, Lannazzi JA, Taylor RC: Identification of new transforming growth factor family member present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:9843-47.
- Ozkaynak E, Rueger DC, Drier EA: OP-1 cDNA encodes osteogenic protein in the FTC- β 1 family. *EMBO J* 1990; 9:2085-93.
- Luyten FP, Cunningham NS, Ma S: Purification and partial amino acid sequence of osteogenin, a protein initiating bone differentiation. *J Biol Chem* 1989 Aug 15; 264(23):13377-80.
- Sampath TK, Coughlin JE, Whetstone RM: Bovine osteogenic protein is composed of dimer of OP and BMP-A, two members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Biol Chem* 1990 Aug 5; 265(22):13198-205.
- Wang EA, Rosen V, Cordes P: Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 Dec; 85(24):9484-8.
- Centrella M, Casinghino S, Kim J: Independent changes in type I and type II receptor for transforming growth factor beta induced by bone morphogenetic protein 2 parallel expression of the osteoblast phenotype. *Mol Cell Biol* 1995; 15:3273-81.
- Ripamonti U, Reddi AH: Periodontal regeneration: Potential role of bone morphogenetic proteins. *J Period Res* 1994; 29:225-35.
- Wozney JM: The bone morphogenetic protein family and osteogenesis. *Mol Reprod Dev* 1992; 32:160-67.
- Reddi AH, Cunningham NS: Initiation and promotion of bone differentiation by bone morphogenetic proteins. *J Bone Mineral Res* 1993; 8 (Suppl. 2):S499-S502.
- Urist MR, Dowell TA, Hay PH, Strates BS: Inductive substrates for bone formation. *Clin Orthop Rel Res* 1968; 59:59-96.

25. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N: Biologic principles of bone induction. *Orthop Clin North. Am* 1987; 18:207-212.
26. Wozney JM: Molecular biology of the bone morphogenetic proteins. In: Urist MR, O'Conner BT, Burwell RG, eds. *Bone grafts, Derivatives and Substitutes*. London: Butterworth Heinemann 1994; 397-413.
27. Wlodarski KH: Bone formation in soft tissues. In: Hall BK, ed. *Fracture Repair and Regeneration*. Boca Raton: CRC Press, Inc. 1992; 313-33.
28. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ: Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. *Science* 1988 Dec 16; 242(4885):1528-34.
29. Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS: Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:2220-4.
30. Wozney JM, Rosen V, Byrne M: Growth factors influencing bone development. *J Cell Sci Suppl* 1990; 13:149-56.
31. Yasko AW, Lane JM, Fellingner EJ, Wozney JM: The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2). A radiographic, histological and biomechanical study in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1992 Jun; 74(5):659-70.
30. Gerhart TN, Kirker-Head CA, Kriz MJ: Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop* 1993 Aug; 293:317-26.
31. Sirgudson TJ, Lee MB, Kubota K: Periodontal repair in dogs: Recombinant human bone morphogenetic protein -2 significantly enhances periodontal regeneration. *J Periodontol* 1995; 66:131-138.
32. Kinoshita A, Oda S, Takahashi K, Yokota S, Ishikawa I: Periodontal regeneration by application of recombinant human morphogenetic protein-2 to horizontal circumferential defects created by experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1997; Feb; 68(2):103-9.
33. Bowers G, Felton F, Middleton C: Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J Periodontol* 1991; 62:690-702.
34. Sampath TK, Maliakal JC, Hauschka PV: Recombinant human osteogenic protein-1 (hOP-1) induces new bone formation in vivo with a specific activity comparable with natural bovine osteogenic protein and stimulates osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *J Biol Chem* 1992 Oct 5; 267(28):20352-62.
35. Cook DS, Baffes GC, Wolfe MW: The effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of large segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am* 1994 Jun; 76(6):827-38.
36. Ozkaynak E, Schnegelsberg PN, Oppermann H: Murine osteogenic protein (OP-1): high levels of mRNA in kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 Aug 30; 179(1):116-23.
37. Cook SD, Wolfe MW, Salkeld SL, Rueger DC: Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates. *J Bone Joint Surg Am* 1995 May; 77(5):734-50.
38. Rutherford RB, Sampath TK, Rueger DC, Taylor TD: The use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7:297-301.
39. Cook DS, Salkeld SL, Rueger DC: Evaluation of recombinant human osteogenic protein-1 (rhOP-1) placed with dental implants in fresh extraction sites. *J Oral Implantol* 1995; 21(4):281-9.
42. Wang X, Liu B, Jin Y, Xi Y: The effect of bone morphogenetic protein on osseointegration of titanium implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51:647-651.
43. Wang X, Jin Y, Liu B: Tissue reactions to titanium implants containing bovine bone morphogenetic protein: A scanning electron microscopic study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23:115-119.
44. Paralkar VM, Nandedkar KN, Pointer RH: Interaction of osteogenin, a heparin binding bone morphogenetic protein with type IV collagen. *J Biol Chem* 1990; 265:17281-4.
45. Antoniades HN, Williams LT: Human platelet-derived growth factor: Structure and functions. *Federation Proceedings* 1983; 42:2630-4.
46. Graves DT, Valentin-Opran A, Delgado R: Platelet-derived growth factor as an autocrine and paracrine factor for bone cells. *Connect Tissue Res* 1989; 23:209-18.
47. Hock JM, Canalis E: Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication but not differentiated function of osteoblast. *Endocrinology* 1994; 134:1423-8.
48. Hughes FJ, Aubin JE, Heersche JN: Differential chemotactic responses of different populations of fetal rat calvaria cells to platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Bone Miner* 1992; 19:63-74.
49. Howes R, Bowness JM, Grotendorst GM: Platelet-derived growth factor enhances demineralized bone matrix-induced cartilage and bone formation. *Calcif Tissue Int* 1988; 42:34-38.
50. Nash TJ, Howlett CR, Martin C: Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone* 1994; 15:203-8.
51. Rutherford RB, Ryan ME, Kennedy ME: 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.
52. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette D: Evaluation of platelet-derived growth factor-BB/purified insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Dent Res* 1995; 74(Spec. Issue):253 (Abstr. 1039).
53. Marx RE, Carlson ER, Eischstaedt RM: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:638-46.
54. Roberts AB, Spron MB: Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Growth Factors* 1993; 8:1-9.
55. Miyazono K, Ten-Dijke P, Ichiyo H, Heldin CH: Receptors for transforming growth factor-beta. *Adv Immunol* 1994; 55:181-220.
56. Beck LS, De Guzman L, Lee WP: One systemic administration of transforming growth factor-beta 1 reverses age or glucocorticoid-impaired wound healing. *J Clin Invest* 1993; 93:2841-9.

57. Pierce GF, Tarpley J, Yanagihara D: PDGF-BB, FGF-1 and basic FGF in dermal wound healing: Neovessels and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol* 1992; 140:1375-88.
58. Marx RE, Ehler WJ, Peleg M: Mandibular and facial reconstruction: Rehabilitation of the head and neck cancer patient. *Bone* 1996; 19(Suppl.1):595-625.
59. Antonaides HN: Human platelet-derived growth factor (PDGF). Purification of PDGF-I and PDGF-II and separation of their reduced sub-units. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:7314-7.
60. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E: Transforming growth factor-beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem* 1987; 262:2869-74.
61. Sporn MB, Roberts AB: Transforming growth factor beta: Recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 1992; 119:1017-21.
62. Wrana JL, Macho M: Differential effects of transforming growth factor- β on the synthesis of extracellular matrix proteins by normal fetal rat calvarial bone cell populations. *J Cell Biol* 1988; 106:915-24.
63. Pfeilschifter J, Oeschner M, Naumann A: Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors. A comparison between insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β . *Endocrinology* 1990; 127:69-75.
64. Pfeilschifter J, Wolf O, Naumann A: Chemotactic response of osteoblast-like cells to transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res* 1990; 5:825-30.
65. Keski-Oja J, Raghow R, Sawdy M: Regulation of the mRNAs for type I plasminogen activator inhibitor, fibronectin, and type I procollagen by transforming growth factor-beta. Divergent responses in lung fibroblasts and carcinoma cells. *J Biol Chem* 1988; 263:3111-15.
66. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ: Transforming growth factor beta modulates expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J* 1987; 6:1899-1904.
67. Overall CM, Wrana JL, Sodek J: Independent regulation of collagenase, 72-kDa progelatinase, and metalloproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor- β . *J Biol Chem* 1989; 264:1860-69.
68. Tashjian AH jr, Voelkel EF, Lazzaro M: Alpha and beta human transforming growth factors stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:4535-38.
69. Bolander ME: Regulation of fracture repair by growth factors. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200:165-70.
70. Joyce ME, Roberts AB, Sporn MB: Transforming growth factor- β and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur. *J Cell Biol* 1990; 110:2195-2207.
71. Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrafi MD: Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-sepharose. *J Biol Chem* 1986; 261:12665-74.
72. Globus RK, Plouet J, Gospodarowicz D: Cultured bovine osteoblasts synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix. *Endocrinology* 1989; 124:1539-47.
73. Canalis E, McCarthy T, Centrella M: Effects of basic fibroblast growth factor on bone formation in vitro. *J Clin Invest* 1988; 81:1572-77.
74. Rodan SB, Yoon K, Wesolowski G, Rodan GA: Opposing effects of basic fibroblast growth factor and pertussis toxin on the regulation of gene expression in ROS 17/2.8 cells. *J Biol Chem* 1989; 264:19934-41.
75. Folkman J, Klagsbrun M: Angiogenic factors. *Science* 1987; 235:442-47.
76. Canalis E: Effect of insulin-like growth factor-I on DNA synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980; 66:709-19.
77. Canalis E, McCarthy T, Centrella M: Isolation and characterization of insulin-like growth factor-I (somatomedin C) from cultures of fetal rat calvariae. *Endocrinology* 1988; 122:22-27.
78. Hock JM, Centrella M, Canalis E: Insulin-like growth factor I has a independent effect on bone matrix formation and replication. *Endocrinology* 1988; 122:254-60.
79. McCarthy T, Centrella M, Canalis E: Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor-I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1989; 124:1247-53.
80. McCarthy T, Centrella M, Canalis E: Receptors for insulin-like growth factors-I and -II in osteoblast-enriched cultures from fetal rat calvaria. *Endocrinology* 1990; 126:39-44.
81. McCarthy T, Centrella M, Canalis E: Regulatory effects of insulin-like growth factor-I and -II on bone collagen synthesis in rat calvarian cultures. *Endocrinology* 1989; 124:301-09.
82. Giannobile WV, Whitson SW, Lynch SE: Synergistic effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) with other growth factors on bone formation in vitro. *J Dent Res* 1994; 73(Spec. Issue):205 (Abst. 831).
83. Piche JE, Graves DT: Study of the growth factor requirements of human bone-derived cells: A comparison with human fibroblasts. *Bone* 1989; 10:131-38.
84. Kiritky CP, Antonaides HN, Trippel S: Evaluation of TGF- β (I, IGF-II or the combination of TGF- β /IGF-II on the healing of standardized wounds in the long bones of adult Yucatan minipigs. *Wound Rep Reg* 1994; 2:82 (Abstr.).
85. Lynch SE, de Castilla GR, Williams RC: The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J Periodontol* 1991 Jul; 62(7):458-67.
86. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA: 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 Nov; 62(11):710-6.
87. Becker W, Lynch SE, Lekholm U: A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J Periodontol* 1992 Nov; 63(11):929-40.

SOCIEDAD ODONTOLÓGICA
DE LA PLATA
BIBLIOTECA