

## **KEMİK MORFOJENETİK PROTEİNLER VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI**

### *Bone Morphogenetic Proteins and the Application Fields in Dentistry*

Sevgi ZORLU<sup>1</sup>, Gamze AREN<sup>1</sup>

*Makale Gönderilme Tarihi: 25/04/2011*

*Makale Kabul Tarihi: 26/07/2011*

### **ÖZ**

Kemik morfojenetik proteinler (KMP'ler), büyüme faktörlerinden transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-B) süper ailesi üyeleridirler. KMP'lerin, alveolar kret augmentasyonunda doku mühendisliği ve rejenerasyonunda, TME'de kırıldak onarımında, oral implantlarda, endodontik tedavide, periodontal doku rejenerasyonunda ve kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılma potansiyelleri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Bu derlemede KMP'lerde olası gelecek gelişmeler, ilişkin çalışmalar ve klinik uygulamalar rapor edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Kemik morfojenetik proteinler, rejenerasyon*

### **ABSTRACT**

Bone morphogenetic proteins (BMPs) are members of the transforming growth factor-b (TGF-b) superfamily of growth factors. BMPs have been demonstrated in studies to have potential usage for tissue engineering and regeneration of alveolar ridge augmentation, cartilage repair in the TMJ, oral implants, endodontic treatment, regeneration of periodontal tissues and reconstruction of osseous defects. In this review the possible future developments in BMPs, concerning research and clinical applications are reported.

**Keywords:** *Bone morphogenetic proteins, regeneration*

---

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D.

## Giriş

Marshall R. Urist tarafından 1965 yılında tanımlanmış ve 1979 yılında izole edilmiş olan Kemik Morfojenetik Protein (KMP) veya 'Osteojenik Protein (OP)'ler (1,2,3) 1988 yılında Wozney'in, DNA zincirlerini kopyalaması ile rekombinant olarak istenilen miktarlarda üretilmektedirler (4).

Bu güne kadar 30 tip KMP tanımlanmıştır. Bir metalloproteaz olan KMP-1 dışındaki tüm KMP'ler, transforme edici faktör beta (TGF- $\beta$ ) süper ailesinin üyesidirler (5,6,7). Yetişkin memelilerde KMP'ler, osteoblastlar ve osteositler tarafından sentez edilmekte ve primer olarak kemik ve dentinde yer almaktadırlar (6,4).

KMP'lerin, alveoler kret ogmentasyonunda doku mühendisliği ve rejenerasyonunda, TME'de kırıldak onarımında, oral implantlarda, endodontik tedavide, periodontal doku rejenerasyonunda ve kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılma potansiyelleri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (7).

## Kemik Morfojenetik Proteinler

KMP'ler ve rekombinant insan kemik morfojenetik protein (rhKMP)'lerin enflamasyonun olmadığı durumlarda pulpa kuafajında ve amputasyon tedavisinde osteodentin ve ardından tubüler reparatif dentin formasyonunu uyardıkları ancak enflamasyon varlığında bu başarının elde edilemediği gösterilmiştir (7,8,9,10,11,12). Pulpa kuafajında, rekombinant insan proteinlerinin, derin pulpa dokusunu harcamaksızın pulpayı sağlıklı bir şekilde koruyarak tamir dentini oluşturdukları bildirilmiştir (12).

Bununla birlikte, morfojenlerin yarılanma ömrünün sınırlı olması nedeniyle bir taşıyıcı ile birlikte oldukça yüksek konsantrasyonlarda kullanılmaları gerekmektedir (8). İdeal

bir taşıyıcının henüz bulunamamış olması ve yüksek maliyetler, bu faktörlerin direkt olarak uygulanması yerine, bir gen terapisi ile dokunun bu morfojenleri üretmesini sağlamanın daha istenilen bir tedavi yaklaşımı olduğunu düşündürmektedir (7). Bu amaçla yapılan KMP-11'i kodlayan Gdf-11 gen transferinin ampute edilmiş sağlıklı pulpalarda büyük oranda tamir dentini oluşturduğu gösterilmiş ve KMP'lerin gen terapisiyle endodontik tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (13,14). İnflame edilmiş pulpalarda, KMP gen transferi; in-vivo uygulamada başarısız bulunmuşken; ex-vivo uygulamada dentin rejenerasyonunu uyararak başarılı bulunmuştur (15). Şiddetli inflamasyon durumlarında in-vivo gen terapilerinin etkisiz olması nedeniyle, KMP ile transfekte edilmiş hücrelerin otojen transplantasyonu yoluna gidilmiş ve reparatif dentinogenezis induksiyonu elde edilmiştir (13).

Periodontal rejenerasyon ve iyileşmenin aşamaları ile gelişim sırasındaki olayların aynı olduğu bilinmekte, periodonsiyumun gelişimi için gerekli olan faktör ve proteinlerin, periodontal tamir ve rejenerasyon süresince de etkili olabileceği düşünülmektedir (16,17,18). rhKMP-2 kullanılarak yapılan periodontal cerrahi işlemler sonucunda kemik ve sement rejenerasyonu gerçekleştiği, ayrıca periodontal ataşman olduğu gösterilmiştir (2,19). Blumenthal ve ark., rhKMP-7 ile furkasyon defektlerinin tedavisinde oluşan Sharpey lifleri ile sementin birleşim gösterebildiğini gözlemlemişlerdir (20). KMP-12 ve -13 (GDF-6)'ün, ektopik bölgelere in-vivo olarak implante edildiklerinde bağ dokusu oluşumunu uyardıkları bildirilmiştir. KMP-12'nin ankiloz ve takip eden rezorpsiyon aktivitesinin önlemesini sağlama özellikleri ile replantasyonda denenmesi önerilmiştir (21,22).

KMP'lerin alveoler kemik rejenerasyo-

nu yapabildikleri, rhKMP-2'nin diş çekimi sonrası alveoler kretin korunmasında uygulanabilir olduğu belirtilmiştir (1,23,24).

KMP'ler, her türlü implant materyaline uygulanabilmekte ve fizyolojik ısı ve pH'da implant yüzeyine bağlanabilmektedirler (5). rhKMP-2'nin ve KMP-7'nin maksiller sinüs tabanı elevasyonunda, kemikiçi dental implantların yerleştirilmesinde ve çevresinde bulunan defektlerde kemik oluşumunu uyardıkları, geleneksel kemik greftlerine alternatif olarak kullanılabilecekleri bildirilmiştir (5,25,26,27,28,29,30).

KMP-2'nin mandibular kapalı kırıklarda iyileşme üzerinde düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (31). KMP-2 ve -7'nin kritik çaplı kemik defektlerinin iyileşmesinde, osteogenezi artırdığı bildirilmiştir (30). Campisi ve ark., KMP-2, -4 ve -7'nin mandibular distraksiyon süresince mekanik uyarılara karşı biyolojik yanıtlarla olaya katıldıklarını göstermişler; distraksiyon sürecini hızlandırmak için dışarıdan KMP verilmesi konusunda çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (32). Yapılan çalışmalarla, rhKMP-2 ve -7'nin, kemik defektlerinde kemik rejenerasyonunu ve restorasyonunu gerçekleştirdikleri ve kemik kırık risklerini azalttıkları ortaya konulmuştur (33,34,35). Kritik boyutlarda mandibular defektlerde adenoviral taşıyıcılarla KMP-2 ve -9 kullanılarak yapılan tedavi ile normal yapıda kemik oluşumu ve iyileşme sağlanmış (36), konjenital olarak eksik kemiklerin yeniden yapılanmasının da mümkün olduğu bildirilmiştir (33).

İskeletsel olarak yetişkin bireylerde dahi (37) alveoler yarıkların KMP-2 ve rhKMP-2 kullanılarak tedavi edilebileceği bildirilmiştir (37,38,39,40). Carstens ve ark., fasiyal yarığı olan bir hastada cerrahi girişim sonrası distraksiyon alanına kollajen taşıyıcı ve rhKMP-2 implante etmiş ve sonuçta iyileş-

menin sağlandığını bildirilmişlerdir (33).

KMP'lerin in-vitro mezenkimal kök hücrelerin kondrojenik değişimlerini ve kollajen sentezini uyardıkları bildirilmiş, ancak geçerliliği kanıtlanmamıştır (41). KMP-2'nin tavşan TME'sinde kondilektomi sonrasında kemik ve kırık dokü rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir (42,43).

### Sonuç

Sonuç olarak; deneysel olarak başarıları kanıtlanmış olan kemik morfojenetik proteinlerin diş hekimliğinin hemen her alanında klinik uygulama potansiyeline sahip oldukları görülmektedir. İdeal taşıyıcı ve yüksek maliyet problemlerinin giderilmesinin yanı sıra, uzun dönem klinik çalışmalardan elde edilecek güvenilir sonuçların gelecekte klinik uygulamaları yaygınlaştırması beklenmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Granjeiro JM, Oliveira RC, Bustos-Valenzuela JC, Sogayar MC, Taga R. Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use. *Braz J Med Biol Res*, 2005 Oct; 38(10): 1463-73.
2. Marukawa E, Asahina I, Oda M, Seto I, Alam MI, Enomoto S. Bone regeneration using recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in alveolar defects of primate mandibles. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2001 Dec; 39(6): 452-59.
3. Özeç İ, Kılıç E, Gümüş C, Göze F. Lokal olarak üç farklı dozda simvastatin uygulamasının kemik defekti iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2007; 10(2): 82-86.
4. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitscock LM, Whitters MJ, Kriz RW, He-

- wick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*, 1988 Dec 16; 242(4885): 1528-34.
5. Avila G, Misch K, Galindo-Moreno P, Wang HL. Implant surface treatment using biomimetic agents. *Implant Dent*, 2009; 18(1): 17-26.
  6. Özeç İ, Yeler H. Bone morphogenetik proteinler ve osteoindüksiyon. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2003; 6(1): 31-36.
  7. Nakashima M, Reddi AH. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotech*, 2003; 21: 1025-32.
  8. Nakashima M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005 Jun; 16(3): 369-76.
  9. Nakashima M. Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinant human bone morphogenetic proteins (BMP)-2 and -4. *J Dent Res*, 1994 Sep; 73(9): 1515-22.
  10. Rutherford RB, Gu K. Treatment of inflamed ferret dental pulps with recombinant bone morphogenetic protein-7. *Eur J Oral Sci*, 2000 Jun; 108(3): 202-206.
  11. Sloan AJ, Rutherford RB, Smith AJ. Stimulation of the rat dentine-pulp complex by bone morphogenetic protein-7 in vitro. *Arch Oral Biol*, 2000 Feb; 45 (2): 173-77.
  12. Yıldırım S, Alaçam A. Vital pulpa tedavilerinde protein ve gen terapileri. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 2007; 31(2): 54-63.
  13. Nakashima M, Iohara K, Ishikawa M, Ito M, Tomokiyo A, Tanaka T, Akamine A. Stimulation of reparative dentin formation by ex vivo gene therapy using dental stem cells electrotransfected with delivery of growth/differentiation factor 11 (Gdf11). *Human Gene Therapy*, 2004, 15(11): 1045-1053.
  14. Nakashima M, Tachibana K, Iohara K, Ito M, Ishikawa M, Akamine A. Induction of reparative dentin formation by ultrasound-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11. *Hum Gene Ther*, 2003 Apr 10; 14(6): 591-97.
  15. Rutherford RB. BMP-7 gene transfer to inflamed ferret dental pulps. *Eur J Oral Sci*, 2001 Dec; 109(6): 422-24.
  16. Bashutski JD, Wang HL. Periodontal and endodontic regeneration. *J Endodon*, 2009; 35: 321-328.
  17. Lütflüoğlu M. Periodontal rejenerasyon ve büyüme faktörleri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg*, 2007; 17(3): 35-43.
  18. Taba M Jr, Jin Q, Sugai JV, Gianobile WV. Current concepts in periodontal bioengineering. *Orthod Craniofac Res*, 2005 Nov; 8(4): 292-302.
  19. Ripamonti U, Heliotis M, van den Heever B, Reddi AH. Bone morphogenetic proteins induce periodontal regeneration in the baboon (*Papio ursinus*). *J Periodontol*, 1994 Nov; 29(6): 439-45.
  20. Blumenthal NM, Koh-Kunst G, Alves ME, Miranda D, Sorensen RG, Wozney JM, Wikesjö UM. Effect of surgical implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a bioabsorbable collagen sponge or calcium phosphate putty carrier in intrabony periodontal defects in the baboon. *J Periodontol*, 2002 Dec; 73(12): 1494-506.
  21. Büyüközdemir S, Demiralp B. Periodontal problemler dişlerde replantasyon ve replantasyonda kullanılan ajanlar. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 2007; 31(3): 88-101.
  22. Wolfman NM, Hattersley G, Cox K, Celeste AJ, Nelson R, Yamaji N, Dube JL, DiBlasio-Smith E, Nove J, Song JJ, Wozney JM, Rosen V. Ectopic induction of tendon

- and ligament in rats by growth and differentiation factors 5, 6, and 7, members of the TGF-beta gene family. *J Clin Invest*, 1997 Jul 15; 100(2): 321-30.
23. Hunt DR, Jovanovic SA, Wikesjö UM, Wozney JM, Bernard GW. Hyaluronan supports recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone reconstruction of advanced alveolar ridge defects in dogs. A pilot study. *J Periodontol*, 2001 May; 72(5): 651-58.
24. Matin K, Nakamura H, Irie K, Oza-wa H, Ejiri S. Impact of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on residual ridge resorption after tooth extraction: an experimental study in the rat. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2001 May-Jun; 16(3): 400-11.
25. Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol*, 1999 Feb; 70(2): 139-50.
26. Koempel JA, Patt BS, O'Grady K, Wozney J, Toriumi DM. The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the integration of porous hydroxyapatite implants with bone. *J Biomed Mater Res*, 1998 Sep 5; 41(3): 359-63.
27. Susin C, Qahash M, Polimeni G, Lu PH, Prasad HS, Rohrer MD, Hall J, Wikesjö UM. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-7 (rhBMP-7/rhOP-1): histological observations. *J Clin Periodontol*, 2010 Jun; 37(6): 574-81.
28. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, Boyne PJ. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009 Sep; 67(9): 1947-60.
29. Wada K, Niimi A, Watanabe K, Sawai T, Ueda M. Maxillary sinus floor augmentation in rabbits: a comparative histologic-histomorphometric study between rhBMP-2 and autogenous bone. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2001 Jun; 21(3): 252-63.
30. Wikesjö UM, Qahash M, Huang YH, Xiropaidis A, Polimeni G, Susin C. Bone morphogenetic proteins for periodontal and alveolar indications; biological observations - clinical implications. *Orthod Craniofac Res*, 2009 Aug; 12(3): 263-70.
31. Rasubala L, Yoshikawa H, Nagata K, Iijima T, Ohishi M. Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2003 Jun; 41(3): 173-78.
32. Campisi P, Hamdy RC, Lauzier D, Amako M, Rauch F, Lessard ML. Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*, 2003 Jan; 111(1): 201-208.
33. Carstens MH, Chin M, Ng T, Tom WK. Reconstruction of #7 facial cleft with distraction-assisted in situ osteogenesis (DI-SO): role of recombinant human bone morphogenetic protein-2 with Helistat-activated collagen implant. *J Craniofac Surg*, 2005 Nov; 16(6): 1023-32.
34. Chang SC, Wei FC, Chuang H, Chen YR, Chen JK, Lee KC, Chen PK, Tai CL, Lou J. Ex vivo gene therapy in autologous critical-size craniofacial bone regeneration. *Plast Reconstr Surg*, 2003 Dec; 112(7): 1841-50.
35. Govender S et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg*

Am, 2002 Dec; 84(12): 2123-34.

36. Alden TD, Beres EJ, Laurent JS, Engh JA, Das S, London SD, Jane JA Jr, Hudson SB, Helm GA. The use of bone morphogenetic protein gene therapy in craniofacial bone repair. *J Craniofac Surg*, 2000; 11(1): 24-30.

37. Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, O'Hara C, Gabbay J, Heller JB, Bradley JP. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plast. Reconstr. Surg*, 2008; 121: 209-217.

38. Chin M, Ng T, Tom WK, Carstens M. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rh-BMP-2) in patients with clefts. *J Craniofac Surg*, 2005 Sep; 16(5): 778-89.

39. Fallucco MA, Carstens MH. Primary reconstruction of alveolar clefts using recombinant human bone morphogenic protein-2: clinical and radiographic outcomes. *J Craniofac Surg*, 2009 Sep; 20(2): 1759-64.

40. Resel E, Martínez-Sanz E, González I, Trinidad E, Garcillán B, Amorós M, Alonso-Bañuelos C, González-Meli B, Lagarón E, Murillo J, Del Río A, Barrio C, López M, Martínez-Alvarez C. In vitro manipulation of cleft palate connective tissue: setting the bases of a proposed new treatment. *J Surg Res*, 2007 Mar; 138(1): 111-20.

41. Vinatier C, Bouffi C, Merceron C, Gordeladze J, Brondello JM, Jorgensen C, Weiss P, Guicheux J, Noël D. Cartilage tissue engineering: towards a biomaterial-assisted mesenchymal stem cell therapy. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2009 Dec; 4(4): 318-29.

42. Suzuki T, Bessho K, Fujimura K, Okubo Y, Segami N, Iizuka T. Regeneration of defects in the articular cartilage in rabbit temporomandibular joints by bone morphogenetic protein-2. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2002 Jun; 40(3): 201-6.

43. Ueki K, Takazakura D, Marukawa K, Shimada M, Nakagawa K, Takatsuka S, Yamamoto E. The use of polylactic acid/polyglycolic acid copolymer and gelatin sponge complex containing human recombinant bone morphogenetic protein-2 following condylectomy in rabbits. *J Craniomaxillofac Surg*, 2003 Apr; 31(2): 107-14.

#### **Yazışma Adresi**

**Sevgi Zorlu**

İstanbul Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Pedodonti A.D. 34093 Çapa/İstanbul

Tel: 0212 4142020/30400

e-posta: szorlu79@gmail.com