

Periodontal Tedavilerde Amelogenin (Emdogain) ve Mineralizan Peptid Uygulamaları

Amelogenin(Emdogain) and Mineralizing Peptide Applications in Periodontal Treatments

H. Anıl Kurun¹ , Mustafa Güngörmüş² , M. Bülent Kurtiş³ , Cenkhan Bal⁴ 

ÖZET

Periodontal hastalıklar sonucunda ortaya çıkan defektleri iyileştirmek amacıyla ortaya konan çözümlerin yeterli olmaması sebebiyle; araştırmalar defekt bölgelerine uygulanabilecek yeni ajanlar geliştirmeye yönelmiştir. En umut verici çalışmaların Emdogain ve mineralizan peptitler kullanılarak yapıldığı görülmüştür. Bu derleme Emdogain ve mineralizan peptitlerin periodontal defektlere uygulanması ile oluşan sonuçları ve hangi bölgelerde kullanım alanları olduğunu inceleyen çalışmalardan oluşmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Emdogain; Mineralizan Peptid; Periodontoloji

ABSTRACT

Due to the insufficiency of the solutions put forward to heal the defects resulting from periodontal diseases; research has focused on development new agents that can be applied to defect areas. It has been observed that the most promising studies have been done using Emdogain and mineralizing peptides. This review consists of studies examining the results of applying emdogain and mineralizing peptides to periodontal defects and in which areas they are used.

Key Words: Emdogain; Mineralizing Peptide; Periodontology

Makale gönderiliş tarihi: 04.04.2021 ; Yayına kabul tarihi: 05.11.2021

İletişim: Dr. Anıl Kurun

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Prof.Dr.Cavit Orhan Tütengil Sokak.No.4 Vezneciler-Fatih-İSTANBUL

E-posta: anilkurun@hotmail.com

¹ Dt., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye

² Dr., Öğr. Üyesi Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Ankara/Türkiye

³ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye

⁴ Dr.Öğr.Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Fakültesi Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye

GİRİŞ

Mine, sement ve dentin gibi mineralize diş dokularının ortak özelliklerinden birisi hidroksiapatit (HAp) kristalleri içermeleridir. Mineralize diş dokuları arasındaki farklılıklar ise; içerdikleri hidroksiapatit kristallerinin miktarı, bileşimi ve şekil/boyut farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Örneğin erişkin mine dokusu %96 oranında mineral içermektedir ve mineral içeriğini en/boy oranı çok düşük HAp kristalleri oluşturmaktadır. Dentin dokusu ise %70 oranında mineral içermektedir ve mineral içeriğini nanometre boyutunda HAp parçacıkları oluşturmaktadır.¹ Diş sert dokularının oluşumunda, her bir dokunun gelişimi sırasında o dokuya özgü hücre dışı matris (ECM) proteinlerinin etkili olduğu gösterilmiştir.²⁻⁴ Bu nedenle ECM proteinleri; çürük, travma veya periodontal hastalık nedeniyle hasar gören dişlerin mineralize dokularının onarımında büyük bir tedavi potansiyeli olarak görülmektedirler.

Genel olarak periodontal hastalıklar, dişler çevresine yerleşen bakteriler ve mikroorganizmaların organize olmasına sert ve yumuşak dokularında enflamatuvar bir cevap oluşturması sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Dental dokularda oluşan bu enflamatuvar cevap, sert ve yumuşak dokularda yıkıma neden olabilmektedir.⁵ Periodontal hastalıkların neden olduğu doku hasarını onarmak için terapötik ajanlar olarak dental ECM proteinlerinin kullanımı, bu proteinlerin tanımlanması, ekstraksiyonu ve saflaştırılmasındaki teknik ve mali zorluklar nedeniyle şimdiye kadar sınırlı kalmıştır. Remineralizasyon ve/veya rejenerasyon için doğal veya rekombinant ECM proteinlerinin terapötik kullanımı henüz yeteri kadar geliştirilemediğinden, araştırmalar peptid türevlerini geliştirmeye veya bu doğal olarak oluşan proteinlerin içindeki fonksiyonel bölgeleri belirlemeye odaklanmıştır.^{6,7}

Bir mine matriks türevi olan Emdogain (EMD) domuz fetüslerinden elde edilen fetal mine dokusundan saflaştırılmış bir üründür.^{8,9} Periodontitis nedeniyle kaybedilen periodonsiyumun rejenerasyonunu teşvik etmek, çok fazla ataçman kaybı olan hastalarda fonksiyonel olarak periodontal ligament, sement ve alveolar kemiğin geri kazanımında olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.^{10,11}

EMD'nin ana (>%95) bileşeni, hidrofobik bir protein ailesi olan amelogeninlerdir. Amelogeninlerin, *in vitro*

ortamda hidroksiapatit ve kolajene yüksek afiniteye sahip oldukları ve supramoleküler kümeler halinde kendi kendilerine birleştikleri bilinmektedir. Herhangi bir nedenle sementin bulunmadığı kök yüzeylerine uygulandıklarında, amelogeninlerin komşu dokulardaki hücrelerle etkileşimleri destekleme potansiyeline sahip hidrofobik bir hücre dışı matris oluşturmak üzere çökeldiği tarif edilmiştir.^{12,13}

Mineralizan peptitler; genel olarak *in vitro* çözelti ortamında veya kültüre edilmiş hücrelerde kalsiyum fosfat mineral oluşum kinetiğini artıran peptitler olarak tarif edilebilir. Mineralizan peptitler, mineral oluşumunu çekirdeklenme ve/veya kristal büyüme süreçlerini hücre varlığından bağımsız olarak kinetik veya termodinamik etkilerle hızlandırabildikleri gibi, bazı mineralizan peptitlerin hücrelerin osteojenik yollarını aktive eden sinyal molekülleri gibi de davranabildikleri gösterilmiştir. Dolayısıyla rekombinant veya sentetik mineralizan peptitler, diş hekimliği alanında terapötik ajanlar olarak potansiyel vadetmektedir. Bu peptitler, diş hekimliğinde halihazırda kullanılmakta olan Emdogain ve BMP-2 gibi diğer protein tabanlı ajanlara göre daha düşük moleküler ağırlıkta olduklarından, raf veya *in vivo* stabiliteyi daha yüksektir. Aynı sebeple, immünojenik aktiviteleri ve üretim maliyetleri daha düşüktür.

Mineralizan peptitler kombinatoriyal biyolojik yöntemler, biyoinformatik tasarım, rasyonel tasarım gibi yöntemlerle de novo olarak üretilebildikleri gibi¹⁴⁻¹⁷ biyomineralizasyon süreçlerinde rol oynadığı bilinen proteinlerin bünyesindeki küçük fonksiyonel bölgelerin (domain) tespit edilmesi ile de elde edilebilirler. Amelogenin remineralizasyon mekanizması üzerine olan etkisi göz önüne alınarak amelogenin bünyesinde de izole edilebilecek fonksiyonel bölgeler olabileceği düşünülmüştür. Amelogeninin karboksil ucuna yakın bulunan ve lösinden zengin 59 amino asitlik bir bölgenin, HAp kristallerine bağlanma ve mineral oluşum kinetiğini hızlandırmada rolü olduğu gösterilmiştir.^{18,19} Benzer şekilde tirozinden zengin 44 amino asitlik bir bölgenin benzer görevleri olduğu gösterilmiştir.²⁰ Bu bölgeler amelogeninin tamamına kıyasla daha küçük peptitler olsa da ekonomik bir terapötik ajan üretimi için görece uzun bölgelerdir. Bunlara alternatif olarak, kombinasyonel biyoloji ve biyoinformatik yöntemleri kullanılarak amelogenin bünyesinde fonksiyonel olabilecek bölgeler taranmıştır. Bir çalışmada amelogeninin 22 amino asit-

lik bir bölgesinin tek başına sentezlendiğinde HAP mineral oluşum kinetiğini ciddi oranda artırdığı gözlemlenmiştir. Amelogenin türevi peptit-5 (ADP5) adı verilen bu peptitin *in vitro* ortamda dentin üzerinde sementomimetik (sement benzeri) tabaka oluşturduğu gösterilmiştir.²¹ Daha güncel bir çalışmada, amelogeninde ve mineralizasyonda rol alan diğer çoğu proteinde gözlemlenen bitişik zıt yüklü amino asitlerin varlığından yola çıkılarak tasarlanan 14 amino asitlik daha kısa ve mineral oluşum kinetiğini ADP5'e göre daha fazla artıran bir peptit elde edilmiştir.²² Mineral promoting peptide-3 (MPP3) adı verilen bu peptit bir vernik içerisinde yapay mine lezyonlarına uygulandığında lezyon derinliğinde sadece flor içeren verniklere eşdeğer bir azalma sağlamıştır. Florla kombine edilerek kullanıldığında ise lezyon derinliğinde sadece flor içeren verniklere göre daha fazla azalma sağlamıştır. Yine adheziv uygulaması öncesinde dentin yüzeyi MPP3 ile muamele edildiğinde adhezyonu artıran ve mikrosızıntıyı azaltan bir mineral tabakası oluşturduğu gösterilmiştir.²³

Bu derlemede, periodontal tedavilerde diş köklerindeki çıplak dentin üzerinde kullanılan peptitlerin ve EMD'in, sement remineralizasyonu ve ataşmana yardımcı olabilecek olası etkileri değerlendirilmiştir.

Emdogainin periodontolojide kullanımı

EMD ile yapılan ilk *in vitro* çalışmada; EMD'in uygulandığı dişlerde, periodontal ligament hücrelerinin gelişimini ve metabolizmasını, ortama büyüme faktörlerini salgılayarak güçlendirdiği gözlemlenmiştir.²⁴

EMD'nin klinik çalışmalarda ilk kullanımı ise 1997 yılında Heijl L. tarafından yapılmış ve bunu daha sonra yapılan birçok çalışma takip etmiştir.²⁵ 2004 yılında yayımlanan bir Cochrane çalışmasında, EMD'in flep tedavisinde kullanılarak periodontal ataşman seviyelerini önemli ölçüde iyileştirdiği ve sondlamada cep derinliğini azalttığı sonucu ortaya konmuştur.¹⁰ Periodontal rejenerasyon prosedürlerinde kullanıldığında EMD'nin klinik etkisini doğrulayan çok sayıda vaka raporu ve klinik çalışma yayınlanmıştır; bunların arasında, 5 yıllık gözlemden sonra stabil periodontal rejenerasyon gösteren 107 ardışık EMD vakasının takibi yapılmıştır.¹¹

EMD'in en önemli etki mekanizmasının, sementoblastları kök yüzeyine toplayarak periodontal rejenerasyonu başlatmak ve dolayısıyla bunları kök

sementi oluşturmaya teşvik etmek olduğu düşünülmüştür. Bu yeni kök sementinin daha sonra ikincil olarak periodontal liflerin ve alveolar kemiğin yenilenmesine yol açacağı öngörülmektedir. Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda, amelogeninlerin sementoblastlar dışındaki hücre tipleri ile de doğrudan etkileşime girebileceğini bildirmektedir.^{26,27}

Birçok *in vitro* ve *in vivo* deneysel çalışmalar, EMD ve amelogeninlerin fibroblastlar, sementoblastlar, osteoblastlar ve kök hücreler dahil olmak üzere çoklu mezenkimal hücre tiplerinin büyümesini uyardığını göstermişlerdir.^{28,29}

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, EMD formundaki amelogeninlerin, terapötik açıdan önemli trabeküler kemik oluşumunu indüklemek için uzun kemiklerdeki (femur) defektlerde uygulanabileceğini de göstermiştir.³⁰

Tek başına veya membranlarla kombine şeklinde uygulanan periodontal tedavilerde kemik doku rejenerasyonunu teşvik edilmesinde EMD'nin etkinliğine ilişkin sistematik bir derlemede; histomorfometrik analiz ile toplam 20 *in vivo* çalışma değerlendirilmiştir. Bir sistematik derlemede EMD tedavisinin, açık flep debridmanına kıyasla kemik rejenerasyonunu önemli ölçüde iyileştirdiği ortaya konmuştur.³¹ Yine bu sistematik derlemede yer alan EMD ile tedavi edilen endosseöz implantların çevresinde trabeküler kemik büyümesinin indüksiyonunu bildiren bir çalışma da mevcuttur.³²

Rejeneratif periodontal cerrahide EMD'nin kullanımında yaygın bir klinik gözlem olarak, hızlı bir yara iyileşmesi haricinde operasyon sonrası genel olarak enflamasyona bağlı semptomların da minimuma indiği gözlemlenmiştir. Bu gözlem için antiinflamatuvar ve anti-mikrobiyal etkiler dahil olmak üzere bir dizi neden öne sürülmüştür.^{33,34}

EMD'nin periodontal tedavilerdeki olumlu etkileri, klinik çalışmalarla ve ölçülebilir parametrelerle gösterilmiştir. Ancak bu konuda yapılan sistematik literatür taramaları, uygulanan periodontal tedavi türüne göre EMD'in değişen oranlarda faydalı etki sağladığını veya bazı durumlarda faydalı bir etki sağlamadığını göstermiştir. Örneğin cerrahi periodontal tedavilerde EMD kullanımının tedavi başarısını artırdığı gözlemlenmişken, cerrahi olmayan periodontal tedavilerde EMD kullanımının tedaviye olumlu bir etki sağlama-

dığı bildirilmiştir.³⁵ Ayrıca bağımsız, çok merkezli ve plasebo kontrollü, yani EMD taşıyıcısının etkisinin incelendiği, klinik çalışmaların eksikliği de ön plana çıkmıştır.

EMD rekombinant veya sentetik bir ürün olmayıp, fetal domuzların gelişim aşamasındaki mine matri-sinden elde edilen hayvansal bir üründür. Bu ürün büyük oranda amelogenin içerse de içeriğinde gelişim aşamasında rol oynayan başka birçok proteini de içermektedir. Periodontal tedavilerde bu bileşenlerin her birinin gözlemlenen etkiye olan katkıları veya etki mekanizmaları tam olarak açıklanmamış durumdadır. EMD ile ilgili klinik standartların henüz oluşmamış olmasının yanı sıra, düşük gelirli hastalar açısından maliyetinin yüksek olması, vegan hastalar açısından hayvan kaynaklı bir ürün olması, Müslüman veya Musevi hastalar açısından da domuz kaynaklı bir ürün olması gibi tercih edilmeme sebebi oluşturacak etkenler de mevcuttur.

Mineralizan peptitlerin periodontolojide kullanımı

Mineralizan peptitlerin periodontolojide kullanım potansiyeline yönelik birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma mevcuttur ancak bu alanda klinik kullanıma girmiş ve/veya klinik olarak test edilmiş sadece tek bir ürüne rastlanmıştır. PepGen P-15® ticari adıyla satılan bu kemik grefti, pöröz hidroksiapatit ve kolajenin 15 amino asitlik hücre bağlayıcı bölgesini içermektedir. P-15 adı verilen bu peptidin, hücrelerin kemik greftine tutunmasını artırarak kemik iyileşmesini hızlandırdığı iddia edilmektedir.^{36,37} P-15 peptidini içeren ticari ürünler mevcuttur. Ancak 2015 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından rekombinant veya sentetik peptit içeren kemik grefti analoglarının 18 yaş altı hastalarda uygulanmasının güvenli olmayabileceği yönünde bir bildiri yayınlanmıştır.³⁸ Bu bildirinin sebebi, bu ürünlerin güvenilirliği veya etkinliği konusunda henüz yeteri kadar klinik verinin bulunmaması olarak belirtilmiştir. Dolayısıyla halihazırda ABD’de P-15 veya herhangi başka bir peptit içeren kemik greftleri 18 yaş altı hastalarda uygulanmamaktadır. Ülkemizde ise bu konuda yazarların bilgisi dahilinde olan herhangi bir yasal düzenleme mevcut değildir.

Mevcut çalışmaların çoğunluğu mineralizan peptitlerin periodontal kemik rejenerasyonu üzerine etkilerini incelemiştir. Peptitlerle sement rejenerasyonu ve periodontal iyileşmeye yönelik çalışmalar ise sınırlı

sayıdadır. Correa ve ark. sement proteini-1 (CEMP-1)’in 20 amino asitlik bir fragmentinin (CEMP-1-p1) hücre kültüründe periodontal ligament fibroblastlarında mineralizasyon fenotipini aktive ettiğini göstermiştir. Yine aynı çalışmada kritik boyuttaki kalvaryal defekt modelinde CEMP1-p1 uygulanan defektlerde 30 gün sonunda yeni kemik oluşumunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış bildirmişlerdir.³⁹ Boabadid ve ark., önceki bölümlerde bahsedilen LRAP’in kültüre edilmiş fare sement hücrelerine (OCCM-30) olan etkisini incelemiştir. Bu çalışmada LRAP’in ve EMD’nin, sement hücrelerinde kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği bilinen osteoprotegerin ekspresyonunu iki kata kadar artırdığı gözlemlenmiştir. Ancak LRAP’in kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkisinin yanı sıra, yeni mineral oluşumunu da inhibe ettiği gözlemlenmiştir.⁴⁰ Bu bulgular, LRAP’in sement rejenerasyonunda önemli bir sinyal molekülü olduğuna işaret etmekle birlikte, bu yolaklardaki rolü kesin olarak belirlenebilmiş değildir.

Das ve ark., hidrojel bir matris oluşturan Lys-PDA peptidinin periodontal iyileşmedeki potansiyel etkisini kültüre edilmiş insan periodontal ligament fibroblastları (hPDL) ile incelemiştir. Periodontal tedavilerde kullanılan bariyer membranlara emdirildiğinde bu peptidin hPDL hücrelerinin tutunum ve çoğalmalarını teşvik ettiğini ve osteojenik marker genlerin ekspresyonunu artırdığı gözlemlenmiştir.⁴¹ Kitagawa ve ark. da benzer bir metodoloji ile 16 amino asitlik ameloblastin peptidinin etkilerini incelemiştir. Bu çalışmada, ameloblastin peptidi, hPDL hücrelerinin büyüme ve çoğalmalarında belirgin bir etki göstermezken, osteojenik marker genlerin ekspresyonunda artış sağladığı bildirilmiştir.⁴²

Güngörmüş ve ark., önceki bölümlerde bahsedilen amelogenin türevi ADP5 peptidinin sementten arındırılmış dentin üzerinde yeni mineral oluşturma potansiyelini incelemiştir. Fosforik asit jeli ile sementi tamamen uzaklaştırılmış diş kökleri üzerine ADP5 uygulanmasını müteakip kalsiyum ve fosfat içeren çözeltide bekletildiklerinde dentin üzerinde sement benzeri bir mineral tabaka oluştuğu bildirilmiştir. Nano-indentasyon testleri ile sementomimetik tabakanın mekanik özelliklerinin sağlıklı sement tabakasına çok yakın olduğu gözlemlenmiştir. Ultrasonikasyon veya mekanik fırçalama gibi kalitatif testlerle sementomimetik tabakanın stabil bir şekilde dentine entegre olduğu gözlemlenmiştir. Kültüre edilmiş insan

periodotal fibroblastlarının (hPDL) sementomimetik tabaka üzerinde çıplak dentine göre daha iyi tutunum ve büyüme sağladığı gösterilmiştir.²¹ Bu çalışmada sementomimetik tabaka herhangi bir hücre varlığına gerek kalmadan ve çok kısa sürede oluşturulmuştur. Dolayısıyla bu sementomimetik tabakanın periodontal iyileşme sürecinde hücrelere hem kemik greftlerine benzer bir şekilde fiziksel bir matris sağlayacağı, hem de remodelasyon süreci ile doğal sement tabakasına dönüştürülebileceği düşünülmektedir. Zira sementomimetik tabaka, kararlı bir mineral fazı olan HAp yerine, yarı kararlı olan oktakalsiyum fosfat (OCP) fazından oluşmaktadır. Dolayısıyla periodontal iyileşme sürecinde çözünme/çökme döngüsüne daha kolay girebilme ve sement rejenerasyonu için gereken harici kalsiyum ve fosfat iyonlarını sağlama potansiyeli de vardır.

SONUÇLAR

Mineralizan peptitler EMD'ye alternatif olabilecek ve yukarıda bahsedilen tercih edilmeme sebeplerini barındırmayan ürünlerdir. EMD'in aksine, etki mekanizmaları hücre tutunumu ve çoğalması, osteojenik yolların aktive edilmesi, kinetik veya termodinamik etkiler gibi sınıflarla daha net bir şekilde açıklanabilmektedir. Ancak bu peptitlerin periodontal tedavilerde kullanımına yönelik çalışmalar çoğunlukla *in vitro* çalışmalarla sınırlı kalmıştır. Kemik iyileşmesine yönelik *in vivo* kritik boyuttaki kalvaryal defekt çalışmaları bulunmakla birlikte, periodontal hastalık modelleri içeren *in vivo* çalışmalar çok kısıtlı sayıdadır. Bu peptitlerin potansiyellerinin klinik kullanımda gerçekleştirilebilmeleri için öncelikle periodontal hastalık modelleriyle yapılan *in vivo* çalışmalara, daha sonra da ölçülebilir parametrelere dayanan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu klinik çalışmaların henüz yapılmamış olmasının en büyük sebeplerinden birisi, yeni terapötik ajanların klinik olarak test edilmesi için yerine getirilmesi gereken yasal zorunluluklar ve bunlara bağlı olarak oluşan yüksek maliyetlerdir. Dolayısıyla en yüksek potansiyeli vadeden peptitlerin belirlenip klinik olarak test edilebilmeleri için titizlikle yürütülen *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

1. LeGeros RZ. Calcium phosphates in oral biology and medicine. *Monogr Oral Sci* 1991;15:1-201.
2. Gajjeraman S, Narayanan K, Hao J, Qin C, George A. Matrix macromolecules in hard tissues control the nucleation

and hierarchical assembly of hydroxyapatite. *J Biol Chem* 2007;282:1193-204.

3. Lowenstam, H, Weiner, S. On biomineralization: Oxford University Press on Demand. 1989. p. 324-335
4. Mann, S. Biomineralization: principles and concepts in bioinorganic materials chemistry (Vol. 5): Oxford University Press on Demand. 2001.
5. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol* 2005;76:2033-41.
6. Gu LS, Kim YK, Liu Y, Takahashi K, Arun S, Wimmer CE, et al. Immobilization of a phosphonated analog of matrix phosphoproteins within cross-linked collagen as a templating mechanism for biomimetic mineralization. *Acta Biomater* 2011;7:268-77.
7. Kim J, Arola DD, Gu L, Kim YK, Mai S, Liu Y, et al. Functional biomimetic analogs help remineralize apatite-depleted demineralized resin-infiltrated dentin via a bottom-up approach. *Acta Biomater* 2010;6:2740-50.
8. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 1997;24:693-6.
9. Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;24:705-14.
10. Esposito M, Coulthard P, Thomsen P, Worthington HV. Enamel matrix derivative for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2004;68:834-44.
11. Heden G, Wennström JL. Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol* 2006;77:295-301.
12. Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP, Sarte P, Lau EC, Diekwisch T, et al. Self-assembly of a recombinant amelogenin protein generates supramolecular structures. *J Struct Biol* 1994;112:103-9.
13. Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, Rydhag L, et al. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol* 1997;24:678-84.
14. Gaskin DJ, Starck K, Vulfson EN. Identification of inorganic crystal-specific sequences using phage display combinatorial library of short peptides: a feasibility study. *Biotechnology Letters* 2000;22:1211-1216.
15. Gungormus M, Fong H, Kim IW, Evans JS, Tamerler C, Sarikaya M. Regulation of *in vitro* calcium phosphate mineralization by combinatorially selected hydroxyapatite-binding peptides. *Biomacromolecules* 2008;9:966-73.
16. Nayebi N, Cetinel S, Omar SI, Tuszyński JA, Montemagno C. A computational method for selecting short peptide sequences

for inorganic material binding Proteins:Structure, Function and Bioinformatics 2017;85:2024-35.

17. Sawada T, Asada M, Serizawa T. Selective rare earth recovery employing filamentous viruses with chemically conjugated peptides. *ChemistrySelect* 2016;1:2712-6.

18. Le Norcy E, Kwak SY, Wiedemann-Bidlack FB, Beniash E, Yamakoshi Y, Simmer JP, et al. Leucine-rich amelogenin peptides regulate mineralization *in vitro*. *J Dent Res* 2011;90:1091-7

19. Shaw WJ, Campbell AA, Paine ML, Snead ML. The COOH terminus of the amelogenin, LRAP, is oriented next to the hydroxyapatite surface. *J Biol Chem* 2004;279:40263-6.

20. Li W, Gao C, Yan Y, DenBesten P. X-linked amelogenesis imperfecta may result from decreased formation of tyrosine rich amelogenin peptide (TRAP). *Arch Oral Biol* 2003;48:177-83.

21. Gungormus M, Oren EE, Horst JA, Fong H, Hnilova M, Somerman MJ, et al. Cementomimetics-constructing a cementum-like biomineralized microlayer via amelogenin-derived peptides. *Int J Oral Sci* 2012;4:69-77.

22. Gungormus M, Ozdogan MS, Ertem SY, Tulumbaci F, Kara H, Orhan M. Accelerated Calcium Phosphate Mineralization by Peptides with Adjacent Oppositely Charged Residues. *ACS Biomater Sci Eng* 2020;6:3791-8.

23. Gungormus M, Tulumbaci F. Peptide-assisted pre-bonding remineralization of dentin to improve bonding. *J Mech Behav Biomed Mater* 2021;113:104-119.

24. Hammarström L, Blomlöf L, Lindskog S. Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption. *Endod Dent Traumatol* 1989;5:163-75.

25. Okuda K, Momose M, Miyazaki A, Murata M, Yokoyama S, Yonezawa Y, et al. Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol* 2000;71:1821-8.

26. Kawase T, Okuda K, Momose M, Kato Y, Yoshie H, Burns DM. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. *J Periodontal Res* 2001;36:367-76.

27. Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Gestrelus S. Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 2001;28:181-8.

28. He J, Jiang J, Safavi KE, Spångberg LS, Zhu Q. Emdogain promotes osteoblast proliferation and differentiation and stimulates osteoprotegerin expression. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:239-45.

29. Warotayanont R, Zhu D, Snead ML, Zhou Y. Leucine-rich amelogenin peptide induces osteogenesis in mouse embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367:1-6.

30. Kawana F, Sawae Y, Sahara T, Tanaka S, Debari K, Shimizu M, et al. Porcine enamel matrix derivative enhances trabecular bone regeneration during wound healing of injured rat femur. *Anat Rec* 2001;264:438-46.

31. Rathe F, Junker R, Chesnutt BM, Jansen JA. The effect of enamel matrix derivative (Emdogain) on bone formation: a systematic review. *Tissue Eng Part B Rev* 2009;15:215-24.

32. Shimizu-Ishiura M, Tanaka S, Lee WS, Debari K, Sasaki T. Effects of enamel matrix derivative to titanium implantation in rat femurs. *J Biomed Mater Res* 2002;60:269-76.

33. Myhre AE, Lyngstadaas SP, Dahle MK, Stuestøl JF, Foster SJ, Thiernemann C, et al. Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. *J Periodontal Res* 2006;4:208-13.

34. Spahr A, Lyngstadaas SP, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B. Effect of the enamel matrix derivative Emdogain on the growth of periodontal pathogens *in vitro*. *J Clin Periodontol* 2002;29:62-72.

35. Sculean A, Schwarz F, Becker J, Brex M. The application of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) in regenerative periodontal therapy: a review. *Med Princ Pract* 2007;16:167-80.

36. Yukna R, Salinas TJ, Carr RF. Periodontal regeneration following use of ABM/P-1 5: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:146-55.

36. Nguyen H, Qian JJ, Bhatnagar RS, Li S. Enhanced cell attachment and osteoblastic activity by P-15 peptide-coated matrix in hydrogels. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:179-86.

37. Yukna R, Salinas TJ, Carr RF. Periodontal regeneration following use of ABM/P-1 5: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:146-55.

38. Kestle JR. Editorial: Food and Drug Administration Safety Communication on rhBMP-2 use. *J Neurosurg Pediatr* 2015;16:1-3.

39. Correa R, Arenas J, Montoya G, Hoz L, López S, Salgado F, et al. Synthetic cementum protein 1-derived peptide regulates mineralization *in vitro* and promotes bone regeneration *in vivo*. *FASEB J* 2019;33:1167-78.

40. Boabaid F, Gibson CW, Kuehl MA, Berry JE, Snead ML, Nociti FH, et al. Leucine-rich amelogenin peptide: a candidate signaling molecule during cementogenesis. *J Periodontol* 2004;75:1126-36.

41. Das EC, Dhawan S, Babu J, Anil Kumar PR, Kumary TV, Haridas V, et al. Self-assembling polymeric dendritic peptide as functional osteogenic matrix for periodontal regeneration scaffolds-an *in vitro* study. *J Periodontal Res* 2019;54:468-80.

42. Kitagawa M, Kitagawa S, Nagasaki A, Miyauchi M, Uchida T, Takata T. Synthetic ameloblastin peptide stimulates differentiation of human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol* 2011;56:374-9.