

PROTEÍNAS ÓSSEAS MORFOGENÉTICAS (BMPS)

Sinopse

Nívea Maria de Freitas *

Cláudio Mendes Pannuti **

Abstract

Ana Vitória Imbronito ***

SINOPSE

As investigações sobre os fatores responsáveis pela atividade osteoindutora da matriz óssea levaram à descoberta de um grupo de proteínas denominadas de Proteínas Ósseas Morfogenéticas (BMPs). A estrutura de 7 proteínas, BMP-1 à BMP-7, foram elucidadas pelos métodos de clonagem molecular e a atividade indutora destas proteínas sugerem que elas são importante nos processos de reparação óssea.

O propósito deste estudo foi determinar, através da revisão da literatura, os efeitos das BMPs na regeneração dos tecidos periodontais.

UNITERMOS: Doença periodontal. Regeneração periodontal. Fatores de crescimento. Proteínas. Proteínas ósseas morfogenéticas.

INTRODUÇÃO

A regeneração dos tecidos periodontais de sustentação, destruídos pela doença periodontal, constitui um dos maiores desafios da periodontia.

Durante as últimas décadas, um grande número de métodos foram introduzidos para promover a regeneração do tecido ósseo, ligamento periodontal e cemento radicular. Dentre estes podemos citar: diferentes procedimentos a retalho, regeneração tecidual guiada, desmineralização da superfície radicular e enxertos ósseos autógenos e/ou alógenos (HIGUCHI et al.⁴, 1999; MELLONIG⁶, 1999). Entretanto, todos estes procedimentos incluem algumas desvantagens como: aplicação limitada, pouca disponibilidade de materiais para enxerto, reações imunológicas, risco de transmissão de doenças e contaminação dos materiais de enxerto (HIGUCHI et al.⁴, 1999).

A proliferação, a migração das células do ligamento periodontal e a síntese da matriz extracelular, assim como a diferenciação de cementoblastos e osteoblastos são um pré requisito para a obtenção da regeneração periodontal.

Recentemente, uma classe de polipeptídeos que estimulam uma ampla variedade de eventos celulares como proliferação, diferenciação, quimiotaxia e produção de proteínas matriciais extracelulares estão sendo empregadas para que se consiga a regeneração dos tecidos periodontais. Este grupo de proteínas são denominados de fatores de crescimento.

O efeito dos fatores de crescimento está basicamente associado à capacidade de modular positiva ou negativamente os eventos celulares de diferentes tecidos, entre eles o periodonto. Diferentes fatores de crescimento são conhecidos e inúmeros estudos têm procurado estabelecer seu potencial isoladamente ou em combinação. Entre estes, os fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), os fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs), os fatores transformadores de crescimento (TGFs), os fatores de crescimento epidérmico (EGFs), fatores derivados de células sanguíneas, as fibronectinas, os fatores de crescimento derivados de

macrófagos (MDGFs), as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) e as osteogenina parecem ter um importante papel na cicatrização da ferida periodontal.

PROTEÍNAS ÓSSEAS MORFOGENÉTICAS (BMPs) E OSTEOTENINA

Pesquisas sobre moléculas com capacidade óssea indutora presentes nos tecidos ósseo, cartilaginoso e em outros tecidos levaram à descoberta de uma série de moléculas chamadas proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) (URIST, STRATES¹¹, 1971). Mais tarde, os genes das BMPs foram clonados por WOZNEY et al.¹⁴ (1988), e as rhBMPs têm sido utilizadas na tentativa de formação óssea, já que elas possuem uma alta capacidade osteoindutora (BARBOZA et al.¹, 2000).

BMPs e osteogenina são um grupo de glicoproteínas ácido-resistente e que possuem capacidade osteoindutora. Pelo menos 7 BMPs de origem bovina e humana, semelhantes em estrutura e função, foram isoladas, incluindo: BMP-1; BMP-2 (BMP-2A, OP-2); BMP-3 (Osteogenina); BMP-4 (BMP-2B); BMP-5; BMP-6 (Vgr-1) e BMP-7 (OP-1). As BMP-2 até a BMP-7 possuem uma seqüência de aminoácidos similar aos membros da superfamília dos TGF- β , enquanto a seqüência de aminoácidos da osteogenina é igual a BMP-3. BMP-6 é homóloga à proteína humana murina Vgr-1 e as proteínas OP-1 e OP-2 são idênticas as BMP-7 e BMP-2, respectivamente (WIRTHLIN¹², 1989).

Estas proteínas, quando presentes no tecido ósseo, são importantes reguladoras do processo de reparação óssea, pois agem na diferenciação de outros fatores de crescimento e aumentam o processo de diferenciação das células mesenquimais.

Ao contrário dos demais fatores de crescimento, não atuam sobre uma gama de células diferentes: são produzidas por osteoblastos e atuam na neoformação óssea, apesar de possuírem alguma atividade sobre outros tipos celulares. As BMPs estimulam, principalmente, a diferenciação de células mesenquimais e da medula óssea em condrócitos, promovendo uma ossificação endocondral, bem como podem diferenciá-las diretamente em células com fenótipo osteoblástico, com formação direta de tecido ósseo. Também células ósseas e cartilaginosas já diferenciadas respondem à ação das BMPs (WOZNEY¹³, 1995).

Os efeitos de vários fatores de crescimento foram estudados *in vitro* e um potencial significativo de regeneração foi demonstrado em modelos animais. URIST¹⁰ (1965) realizou um estudo com aproximadamente 300 animais com o objetivo de promover a formação de tecido ósseo e cartilaginoso, por auto-indução, em áreas ectópicas e octópicas. As amostras de matriz óssea descalcificada foram implantadas na barriga de aproximadamente 250 coelhos, 20 ratos, 10 camundongos e 5 porcos da Índia; em defeitos na ulna de 10 coelhos ou em um leito ósseo na vértebra lombar de 3 cães e em defeitos ósseos de 21 humanos com doenças no sistema esquelético. Os resultados histológicos, radiográficos e por determinação da porcentagem de resultados positivos em 8 dos 10 implantes de cada preparação evidenciaram que ocorreu a formação óssea na região implantada e que os novos osteoblastos são

derivados não dos elementos do tecido doador, mas da proliferação de células do hospedeiro.

RIPAMONTI et al.⁸ (1994) investigaram se o uso de BMPs é capaz de induzir a regeneração dos diferentes componentes do ligamento periodontal (osso alveolar, cimento e ligamento periodontal) em 4 babuínos. Defeitos de classe II de furca, de pelo menos 10 a 12 mm no sentido vestibulo-lingual, foram cirurgicamente criados no 1° e 2° molares inferiores. BMPs em combinação com a matriz colágena (BMPs-ICBM) foram implantados, alternadamente dos lados direito e esquerdo, nos defeitos. Os defeitos contralaterais foram tratados somente com matriz de colágeno. Os animais foram sacrificados após 60 dias da cirurgia e os resultados histológicos mostraram que BMPs em associação com a matriz de colágeno induz a formação de cimento, ligamento periodontal e tecido ósseo.

SIGURDSSON et al.⁹ (1995), através de um estudo realizado em 6 cães beagle, avaliaram a regeneração óssea e do cimento utilizando rhBMP-2. Foram criados defeitos, bilaterais, com 5mm de altura, nos pré-molares inferiores que foram tratados, aleatoriamente, com rhBMP-2 ou somente o veículo (grupo controle). Os cães foram sacrificados após 8 semanas e os resultados mostraram que o tratamento de feridas com rhBMP-2 teve um significativo potencial de regeneração tanto de tecido ósseo como do cimento. GIANNIOBELE³ (1998) conduziu um estudo em defeitos ósseos classe III de furca, em cães, para avaliar os efeitos da proteína osteogênica-1 (OP-1). O grupo controle recebeu somente cirurgia ou somente o veículo de colágeno e o grupo teste recebeu OP-1 em veículo de colágeno nas concentrações de 0,75mg OP-1/g colágeno, 2,5mg OP-1/g ou 7,5 mg OP-1/g. Após 8 semanas, análises histomorfométricas revelaram limitada evidência de osteogênese, cementogênese e formação de nova inserção nos sítios tratados com o veículo e naqueles que somente receberam cirurgia. Os sítios tratados com OP-1 mostrou pronunciada regeneração dos tecidos periodontais.

Em 1999, COCHRAN et al.² usaram a rhBMP-2 em dois carregadores diferentes (colágeno ou ácido polilático/glicólico) com o propósito de determinar a quantidade de osso formado e a porcentagem de tecido ósseo ao redor de implantes de titânio com defeitos ósseos circunferenciais em cães. Os resultados demonstraram que a rhBMP-2 estimula, significativamente, a formação e a maturação óssea ao redor de implantes dentais intra-ósseos e que estes processos dependem do tempo.

KING, HUGHES⁵ (1999) conduziram um estudo em ratos Wistar com o propósito de avaliar os efeitos de forças oclusais mastigatórias normais durante os estágios inicial e completo da reparação da ferida cirúrgica após uma simples aplicação de BMP-2 em defeitos periodontais criados cirurgicamente. Os grupos foram sacrificados após 10 e 35 dias e os resultados sugeriram que a hipofunção estimula a formação óssea mais precocemente. Entretanto, após a completa cicatrização da ferida, a função aumenta os efeitos produzidos pela BMP-2. HIGUCHI et al.⁴ (1999) avaliaram o potencial osteogênico do complexo rhBMP-2 e copolímero de ácido polilático, ácido poliglicólico em forma de esponja gelatinosa (PGS) na formação óssea completa em mandíbulas de ratos. Foram criados defeitos ósseos com 5 mm

de diâmetro, no ângulo da mandíbula em ambos os lados. No grupo experimental, uma esponja de PGS contendo rhBMP-2 (6mg/60ml) foi colocada em cada defeito. No grupo controle foi utilizado o mesmo veículo, mas sem rhBMP-2. Quatro semanas após a aplicação, os ratos foram sacrificados. Os resultados indicaram que rhBMP-2/PGS induz a regeneração óssea em defeitos mandibulares de ratos. No grupo experimental, uma larga quantidade de osso foi formada e em 50% dos casos o defeito foi preenchido por completo. No grupo controle, uma pequena quantidade de osso foi formada ao longo das margens do defeito.

MERAW et al.⁷ (2000) conduziram um trabalho com o objetivo de determinar os efeitos da combinação de fatores de crescimento de cimento na regeneração óssea guiada ao redor de implantes dentais. Uma combinação de BMP-2, TGF- β , PDGF e bFGF foram utilizados num carregador bioabsorvível de fosfato de cálcio. Foram utilizados cinco cães, adultos, da raça fox hound, onde os segundos, terceiros e quartos pré-molares direitos e esquerdos foram extraídos, a osteotomia para a colocação dos implantes foram preparadas e um defeito circunferencial, a partir da metade coronária, com 1,5mm foi criado. Implantes de titânio foram colocados nos sítios preparados e os defeitos coronários foram tratados. Uma membrana de colágeno reabsorvível foi colocada sobre o sítio controle e os retalhos foram suturados. Após 3 meses, os cães foram sacrificados. Os resultados indicaram que houve aumento da quantidade óssea em contato com os implantes nas regiões tratadas com os fatores de crescimento de cimento e, também, aumento na área óssea de superfície comparada com outras modalidades de tratamento.

CONCLUSÕES

Com base na revisão da literatura, podemos concluir que:

1. as BMPs atuam especificamente sobre o tecido ósseo induzindo a formação deste tecido, do ligamento periodontal e do cimento;
2. pesquisas suportam o uso de BMPs em um grande número de indicações quando se necessita de indução óssea;
3. novos estudos são necessários para determinar a concentração e o veículo mais indicado.

ABSTRACT

The search for the molecule or molecules responsible for the bone and cartilage inductive activity present in bone has led to the discovery of a novel set of molecules called the bone morphogenetic proteins (BMPs). The structures of seven proteins, BMP-1 through BMP-7, have been elucidated by molecular cloning and evidence indication that these proteins are responsible for bone inductive activity. The purpose of the present study was summarize current information on these proteins and to determine their effects in periodontal regeneration.

KEY WORDS: Periodontal diseases. Periodontal regeneration. Growth factors. Protein. Bone morphogenetic protein.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBOZA, E.P. et al. Ridge augmentation following implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the dog. *J Periodontol*, v.71, n.3, p.488-496, Mar. 2000.
2. COCHRAN, D.L. et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol*, v. 70, n.2, p. 139-150, Feb. 1999.
3. GIANNOBILE, W.V. et al. Recombinant human osteogenic protein-1 (OP-1) stimulates periodontal wound healing in class III furcation defects. *J Periodontol*, v. 69, n.2, p. 129-137, Feb. 1998.
4. HIGUCHI, T. et al. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rat mandibular defects. An experimental model of defect filling. *J Periodontol*, v. 70, n. 9, p. 1026-1031, Sep. 1999.
5. KING, G.N.; HUGHES, F.J. Effects on occlusal loading on ankylosis, bone, and cementum formation during bone morphogenetic protein-2-stimulated periodontal regeneration in vivo. *J Periodontol*, v. 70, n.10, p. 1125-1135, Oct. 1999.
6. MELLONIG, J. T. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodont Rest Dent*. v. 19, n.1, p. 9-19, 1999.
7. MERAW, S.J. et al Treatment of peri-implant defects with combination growth factor cement. *J Periodontol*, v. 71, n.1, p. 8-13, Jan. 2000.
8. RIPAMONTI, U. et al. Bone morphogenetic proteins induce periodontal regeneration in the baboon (*Papio ursinus*). *J Periodont Res*, v. 29, n.6, p. 439-445, Nov. 1994.
9. SIGURDSSON, T.J. et al. Periodontal repair in dogs: recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration. *J Periodontol*, v. 66, n.2, p. 131-138, Feb. 1995.
10. URIST, M.R. Bone: formation by autoinduction. *Science*, v. 150, p. 893-899, Nov. 1965.
11. URIST, M.R.; STRATES, B.S. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*, v. 50, n.

6, p. 1392-1406, 1971. Suplemento.

12. WIRTHLIN, M.R. Growth substances: potential use in periodontics. J West Soc Periodontol / Periodont Abs, v. 37, n.3, 1989.

13. WOZNEY, J.M. The potencial role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. J Periodontol, v.66, n.6, p.506-510, Jun 1995.

14. WOZNEY, J.M. et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. Science, v. 242, p.1528-1534, 1988.

* Especialista em Periodontia

** Doutor em Periodotia pela FOUSP

*** Doutora em Periodontia pela FOUSP

