



Αυξητικοί παράγοντες και παράγοντες διαφοροποίησης στην περιοδοντική αναγέννηση

Growth and differentiation factors in periodontal regeneration

Ανδρέας Σταυρόπουλος¹, Ulf ME Wikesjö²

¹Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Aarhus, Aarhus, Δανία, ²Διευθυντής, Εργαστήριο Εφαρμοσμένης Περιοδοντικής & Κρανιοπροσωπικής Αναγέννησης, Τμήματα Περιοδοντολογίας και Στοματικής Βιολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Ιατρικού Κολλεγίου Georgia, Augusta, GA, ΗΠΑ

Andreas Stavropoulos¹, Ulf ME Wikesjö²

¹Associate Professor, Department of Periodontology, School of Dentistry, University of Aarhus, Aarhus, Denmark, ²Director, Laboratory for Applied Periodontal & Craniofacial Regeneration, Departments of Periodontics and Oral Biology, Medical College of Georgia School of Dentistry, Augusta, GA, USA

Περίληψη

Οι εξελίξεις στην κυτταρική και μοριακή βιολογία έχουν συνεισφέρει στην καλύτερη κατανόηση της επούλωσης των τραυμάτων διαφόρων ιστών και έχουν αποκαλύψει τις πολύπλοκες διαδικασίες που εμπλέκονται. Μεγάλος αριθμός δεδομένων έχουν εδραιώσει ότι οι αυξητικοί παράγοντες και οι παράγοντες διαφοροποίησης (ΑΠΔ), που είναι φυσιολογικοί βιολογικοί μεσολαβητές, σημαντικοί στην ανάπτυξη ιστών και οργάνων, μπορούν πιθανά να υποστηρίξουν την επούλωση και αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών, επάγοντας άμεσα το *de novo* σχηματισμό ιστών ή δημιουργώντας ένα καθοδηγητικό περιβάλλον. Διάφοροι ΑΠΔ έχουν προσελκύσει την προσοχή λόγω της ικανότητάς τους να ρυθμίζουν ενεργά διάφορες λειτουργίες των κυττάρων του περιοδοντίου. Οι ΑΠΔ που έχουν θεωρηθεί υποψήφιοι παράγοντες για την υποστήριξη της περιοδοντικής επούλωσης και αναγέννησης είναι ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF), οι ινσουλινικοί αυξητικοί παράγοντες I και II (IGF-I/-II), οι βασικοί ινοβλαστικοί αυξητικοί παράγοντες (bFGFs), ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας-β και οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs). Αν και έχουν παρουσιαστεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τους περισσότερους από αυτούς τους παράγοντες σε *in vivo* μελέτες και πειράματα με ζώα, σχετικά λίγοι –PDGF, PDGF/IGF, FGF, BMP-3, BMP-14/GDF-5– έχουν εκτιμηθεί κλινικά. Προς το παρόν, μόνο ο ανθρώπινος ανασυνδυασμένος PDGF-BB με φορέα το β-τριφωσφορικό ασβέστιο έχει εγκριθεί και κυκλοφορεί για περιοδοντικές εφαρμογές. Το παρόν άρθρο παρουσιάζει μια σύντομη ανασκόπηση των ΑΠΔ που έχουν αξιολογηθεί για τη δυνατότητά τους να ενεργοποιούν την αναγέννηση της περιοδοντικής πρόσφυσης, εστιάζοντας σε πειραματικές μελέτες με ζώα και σε κλινικές μελέτες, όταν αυτές είναι διαθέσιμες.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2010; 21(3):1-18

Λέξεις κλειδιά: αυξητικοί παράγοντες, παράγοντες διαφοροποίησης, οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες, περιοδοντική αναγέννηση, επούλωση τραύματος

Abstract

Advances in cell and molecular biology have contributed to an increased understanding of wound healing of various tissues and have revealed the involved complex processes. A large body of evidence has established that growth and differentiation factors (GDFs), natural biological mediators critical to the development of tissues and organs, may support periodontal wound healing and regeneration, immediately inducing *de novo* tissue formation, or creating a conducive environment. Several GDFs have received attention because of their ability to actively regulate various functions of periodontal tissue cells. GDFs that have been considered as candidate agents in support of periodontal wound healing and regeneration include platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factors-I and -II (IGF-I/-II), basic fibroblast growth factors (bFGFs), transforming growth factor-β, and bone morphogenetic proteins (BMPs). Although promising results have been shown with most of these factors from *in vitro* studies and animal experimental models, relatively few –PDGF, PDGF/IGF, FGF, BMP-3, BMP-14/GDF-5– have been evaluated in the clinic. Currently, only recombinant human PDGF-BB in a β-tricalcium phosphate carrier is approved and marketed for periodontal indications. The present article presents a short overview of GDFs that have been evaluated for their potential to stimulate regeneration of the periodontal attachment, with a focus on animal experimental studies and, when available, clinical trials.

Analecta Periodontologica 2010; 21(3):1-18

Key words: growth factors, differentiation factors, bone morphogenetic proteins, periodontal regeneration, wound healing

Εισαγωγή

Αρκετές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί στο πέρας των χρόνων με την πεποίθηση ότι προωθούν την αναγέννηση της περιοδοντικής συσκευής. Η περιοδοντική αναγέννηση προϋποθέτει το σχηματισμό νέας οστεΐνης πάνω στην εκτεθειμένη επιφάνεια της ρίζας, την εισαγωγή λειτουργικά προσανατολισμένων ινών κολλαγόνου και το σχηματισμό του παρακείμενου φατνιακού οστού, που οδηγούν στη δημιουργία περιρριζίου φυσιολογικού πάχους και σύνθεσης (Wikesjö και Selvig, 1999). Η πρόοδος που έχει σημειωθεί στην κυτταρική και στη μοριακή βιολογία έχει συμβάλει στην περαιτέρω κατανόηση της επούλωσης του τραύματος διαφόρων ιστών κι έχει αποκαλύψει την ιδιαίτερη πολυπλοκότητα των διαδικασιών που εμπλέκονται.

Γενικά, το αποτέλεσμα της επούλωσης μπορεί να χαρακτηριστεί είτε ως επανόρθωση με σχηματισμό ουλώδους ιστού που διαφέρει σε μορφή και λειτουργία από τους αρχικούς ιστούς, είτε ως αναγέννηση με πλήρη αποκατάσταση της μορφής και της λειτουργίας των χαμένων ιστών. Ένας μεγάλος όγκος στοιχείων έχει εδραιώσει ότι οι πολυπεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες και οι παράγοντες διαφοροποίησης (ΑΠΔ) που αποτελούν σημαντικούς φυσικούς βιολογικούς μεσολαβητές στην ανάπτυξη των ιστών και των οργάνων μπορεί να βοηθούν την επούλωση και την αναγέννηση, επάγοντας το *de novo* σχηματισμό ιστών ή δημιουργώντας ένα καθοδηγητικό περιβάλλον.

Οι ΑΠΔ ρυθμίζουν βασικές διαδικασίες που περιλαμβάνουν τη χημειοταξία, τη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη σύνθεση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Οι ΑΠΔ συντίθενται σε βιολογικά αδρανείς προπεπτιδικές μορφές και αποθηκεύονται στο κυτόπλασμα ή στην εξωκυττάρια ουσία. Οι ΑΠΔ δρουν μετά από σύνδεση με συγκεκριμένους επιφανειακούς κυτταροϋποδοχείς και μέσω πολύπλοκων ενδοκυτταρικών μονοπατιών μεταγωγής σημάτων, διαβιβάζοντας σήματα στον πυρήνα του κυττάρου. Αυτές οι διεργασίες οδηγούν στην ενεργοποίηση συγκεκριμένων γονιδίων-στόχων που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα ή το φαινότυπο των κυττάρων (Terranova και Wikesjö 1987, Rosenkranz και Kazlauskas 1999, Anusaksathien και Giannobile, 2002).

Οι αυξητικοί παράγοντες μπορεί να δρουν τοπικά ή συστημικά και επιδρούν στα κύτταρα-στόχους με διάφορους τρόπους: αυτοκρινή (το κύτταρο που εκκρίνει τον αυξητικό παράγοντα διεγείρεται από αυτόν), εσωκρινή (ο αυξητικός παράγοντας ή το σύμπλεγμα του υποδοχέα βρίσκεται και δρα μέσα στο κύτταρο), παρακρινή (ο αυξητικός παράγοντας ενός τύπου κυττάρου δρα σε παρακείμενο, διαφορετικού τύπου κύτταρο), εξωκρινή (το κύτταρο-στόχος βρίσκεται κοντά ή σε άμεση επαφή με τον αυξητικό παράγοντα ή με το σύμπλεγμα του υποδοχέα), ή ενδοκρινή (ο αυξητικός παράγοντας επηρεάζει απομακρυσμένα κύτταρα) (Anusaksathien και Giannobile, 2002). Απ' την άλλη, οι αυξητικοί παράγοντες ρυθμίζονται μέσω ενός περίπλοκου συστήματος ανάδρασης και σημαντικών αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν άλλους αυξητικούς παράγοντες, ένζυμα, συνδετικές πρωτεΐνες καθώς και ρυθμιστικούς παράγοντες που δρουν τόσο σε εξωκυτταρικό όσο και ενδοκυτταρικό επίπεδο (von Bubnoff και Cho 2001, King και Cochran 2002).

Λαμβάνοντας υπόψη τη θεραπευτική εφαρμογή των ΑΠΔ, μπορεί να θεωρηθεί αναμενόμενο ότι ένας συνδυασμός παραγόντων θα ήταν απαραίτητος για το *de novo* σχηματισμό ιστών ή τη δημιουργία ενός καθοδηγητικού περιβάλλοντος για την αναγέν-

Introduction

Several treatment concepts have been proposed through the years with the belief of promoting regeneration of the periodontal apparatus. Periodontal regeneration involves the formation of new cementum on the exposed root surface, the insertion of functionally oriented collagen fibers, and the formation of juxtaposed alveolar bone, resulting in the establishment of a periodontal ligament (PDL) of physiologic width and composition (Wikesjö and Selvig 1999). Advances in cell and molecular biology have contributed to an increased understanding of wound healing of various tissues and have revealed the great complexity of processes involved.

In general, the outcome of wound healing can be characterized either as repair with formation of scar tissue that differs in form or function from the original tissues, or as regeneration with restoration of the form and function of the lost tissues. A large body of evidence has established that polypeptide growth and differentiation factors (GDFs), natural biological mediators critical to the development of tissues and organs, may support wound healing and regeneration, immediately inducing *de novo* tissue formation or creating a conducive environment.

GDFs regulate key events in wound healing, including chemotaxis, differentiation, proliferation, and extracellular matrix synthesis. GDFs are synthesized in biologically inactive pro-peptide forms and are stored in the cytoplasm or the extracellular matrix. GDFs act by binding to specific cell-surface receptors and then, through intricate intracellular signal transduction pathways, transmitting signals to the cell nucleus. These processes result in activation of specific target genes that regulate cell activity or phenotype (Terranova and Wikesjö 1987, Rosenkranz and Kazlauskas 1999, Anusaksathien and Giannobile 2002).

Growth factors may act locally or systemically and they affect target cells in a variety of ways: they may act in an autocrine (the cell that secretes the growth factor is also stimulated by the factor), intracrine (the growth factor or receptor complex is located and acts within the cell), paracrine (the growth factor produced by one cell type acts on a different cell type in close proximity), juxtacrine (the affected cell is adjacent to or in direct contact with the growth factor or receptor complex), or endocrine (the growth factor affects distant cells) fashion (Anusaksathien and Giannobile 2002). On the other hand, growth factors are regulated through a complex system of feedback loops and important interactions involving other growth factors, enzymes, and binding proteins, as well as regulatory factors that act on both extracellular and intracellular levels (von Bubnoff and Cho 2001, King and Cochran 2002).

Considering the therapeutic application of GDFs, it might be expected that a combination of growth factors would be needed to create an environment conducive to regeneration from residual or implanted tis-

νηση από τοπικούς ή εμφυτευμένους ιστούς. Ωστόσο, η χρήση ενός μόνο παράγοντα έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι επαρκής για τη διέγερση μοριακών και κυτταρικών διαδικασιών που οδηγούν σε κλινικά σημαντική αναγέννηση ή de novo σχηματισμό ιστών. Ένα σχετικό παράδειγμα μονοπαραγοντικής εφαρμογής είναι η χρήση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης-2 (rhBMP-2) για προαγωγή και διέγερση της οστεογένεσης (Wozney και Wikesjö 2008). Μια άλλη μεταβλητή μείζονος σημασίας για το αποτέλεσμα της εφαρμογής του αυξητικού παράγοντα αφορά στα συστήματα φορέων. Μια ποικιλία βιοϋλικών και μέσων έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτόν το σκοπό, που περιλαμβάνουν οστικό και δερματικό κολλαγόνο, ανόργανο οστό και κεραμικά ή πολυμερή υλικά. Πιο πρόσφατα, έχουν προταθεί γονιδιακές και κυτταρικές στρατηγικές για τον έλεγχο και την καθοδήγηση της περιοδοντικής αναγέννησης με μεσολάβση αυξητικών παραγόντων (Rios και συν. 2011).

Αρκετοί ΑΠΔ έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον κλινικών και ερευνητών λόγω της ικανότητάς τους να ρυθμίζουν ενεργά διάφορες λειτουργίες των κυττάρων των περιοδοντικών ιστών. Οι ΑΠΔ που έχουν θεωρηθεί υποψήφιοι παράγοντες για την προώθηση της περιοδοντικής επούλωσης και αναγέννησης περιλαμβάνουν τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (PDGF), τους ινσουλινικούς αυξητικούς παράγοντες I και II (IGF-I/-II), τους βασικούς ινοβλαστικούς αυξητικούς παράγοντες (bFGFs), τον τροποποιητικό αυξητικό παράγοντα-β, τις οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) και συνδυασμούς τους (Πίνακας 1). Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσει μια σύντομη επισκόπηση των ΑΠΔ που έχουν αξιολογηθεί τόσο σε πειράματα με ζώα όσο και σε διαθέσιμες κλινικές μελέτες, για τη δυνατότητά τους να διεγείρουν την περιοδοντική αναγέννηση. Για πιο λεπτομερή αναφορά, οι αναγνώστες παραπέμπονται στην πρόσφατη ανασκόπηση μας που περιλαμβάνει μη περιοδοντικές in vitro και in vivo εφαρμογές των ΑΠΔ (Stavropoulos και Wikesjö 2010).

Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας

Ο PDGF εκκρίνεται από τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων αλλά και από άλλα κύτταρα όπως τα μακροφάγα, οι ινοβλάστες, τα μυϊκά κύτταρα, όπως επίσης και τα νευρογλοιακά, ενδοθηλιακά και αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών (Ross και συν. 1982, Antoniades και Williams 1983). Η οικογένεια των PDGF περιλαμβάνει 4 ισομορφές: PDGF-A, -B, -C και D. Οι PDGF-A και -B σχηματίζουν δύο ομοδιμερή (AA ή BB) και ένα ετεροδιμερές (AB). Γνωρίζουμε πολύ λίγα για τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους PDGF-C και -D με τους PDGF-A και -B. Όλες οι ισομορφές εκτελούν ποικίλες βιολογικές δραστηριότητες και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, την επιβίωση και τη λειτουργία αρκετών κυττάρων του συνδετικού ιστού που περιλαμβάνουν τα οστικά κύτταρα και συμμετέχουν στην επούλωση των τραυμάτων, ειδικότερα στην αγγειογένεση. Οι PDGF-A, και -B και -AB έχουν εκτιμηθεί για τη δυνατότητά τους να διεγείρουν την περιοδοντική επούλωση και αναγέννηση (Πίνακας 1).

Προκλινικές μελέτες έχουν εκτιμήσει τη χειρουργική εφαρμογή του PDGF σε οξείες και χρόνιες περιοδοντικές βλάβες. Ο PDGF με φορέα, μόνος του ή σε συνδυασμό με κατευθυνόμενη ιστική αναγέννηση (KIA), μόνο η KIA και η εικονική χειρουργική επέμβαση αξιολογήθηκαν σε περιοδοντικές βλάβες όπως σε σκύλους (Wang και συν. 1994). Η αυτοραδιογραφία που αξιολό-

sue sources or to de novo tissue formation. However, the use of a single factor has also been shown to be adequate to stimulate molecular and cellular events to result in clinically meaningful regeneration or de novo tissue formation. A relevant example of single-factor application is the use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) to induce and stimulate osteogenesis (Wozney and Wikesjö 2008). Another variable of paramount importance for the outcome of growth factor application concerns the delivery systems. A variety of biomaterials and devices have been used for this purpose, including bone and dermal collagen, inorganic bone, and ceramic or polymeric matrices. More recently, gene- and cell-based strategies have been proposed to control and direct growth factor-mediated periodontal regeneration (Rios et al. 2011).

Several GDFs have attracted the attention of clinicians and researchers because of their ability to actively regulate various functions of the cells of periodontal tissues. GDFs that have been considered as candidate agents in support of periodontal wound healing and regeneration include platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factors-I and -II (IGF-I/-II), acidic and basic fibroblast growth factors (a/bFGFs), transforming growth factor-β (TGF-β), bone morphogenetic proteins (BMPs), and their combinations (Table 1). The objective of this article is to present a short overview of GDFs that have been evaluated in experimental animal and clinical settings, when available, for their potential to stimulate periodontal regeneration. For a more detailed report, readers are referred to our recent review including nonperiodontal in vitro and in vivo applications of GDFs (Stavropoulos and Wikesjö 2010).

Platelet-derived growth factor

PDGF is secreted from the α-granules of platelets and also by macrophages, fibroblasts, and myocytes, as well as glial, endothelial, and bone marrow hematopoietic cells (Ross et al. 1982, 1986, Antoniades and Williams 1983). The PDGF family encompasses four isoforms: PDGF-A, -B, -C, and -D. PDGF-A and -B form two homodimers (AA or BB) and a heterodimer (AB). Only little is known about any interactions between PDGF-C and -D with PDGF-A and -B. All isoforms exert a variety of biological activities and play important roles in the growth, survival, and function of several connective tissue cells, including bone cells, and participate in wound healing, in particular angiogenesis. PDGF-A, -B, and -AB have been evaluated for their potential to stimulate periodontal wound healing and regeneration (Table 1).

Preclinical studies have evaluated the surgical application of PDGF in acute and chronic periodontal defects. PDGF in a carrier matrix alone or combined with guided tissue regeneration (GTR), GTR alone, or sham surgery were evaluated by using periodontal fenestration defects in dogs (Wang et al. 1994). Autoradiography that evaluated [3H]thymidine uptake

γρησε την πρόσληψη [3H]θυμιδίνης, έδειξε σημαντικά αυξημένο πολλαπλασιασμό ινοβλαστών με την εφαρμογή PDGF σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, 1 και 7 μέρες μετά την επέμβαση. Σε άλλες μελέτες με χρόνιες μεσορριζικές βλάβες κατηγορίας III σε σκυλιά, ο συνδυασμός PDGF-B, KIA και επεξεργασίας της ριζικής επιφάνειας με κιτρικό οξύ οδήγησε σε ευνοϊκή περιοδοντική αναγέννηση σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες (Cho και συν. 1995, Park και συν. 1995). Παρομοίως, οι χρόνιες περιοδοντικές βλάβες σε πιθήκους (Giannobile και συν. 1996) στις οποίες τοποθετήθηκε PDGF-B παρουσίασαν σημαντικά περισσότερο σχηματισμό νέας περιοδοντικής πρόσφυσης και οστική πλήρωση σε σύγκριση με το φορέα μάρτυρα, 12 εβδομάδες μετά την επέμβαση.

Η κλινική και ιστολογική αξιολόγηση της εφαρμογής PDGF παρουσιάστηκε σε δύο σειρές περιστατικών που περιλάμβαναν τέσσερις και εννέα ασθενείς (Camelo και συν. 2003, Nevins και συν. 2003). Σε δόντια με βαθιές ενδοστικές ή μεσορριζικές βλάβες τοποθετήθηκε rhPDGF-BB με αφυαλωμένο λυοφιλοποιημένο οστικό αλλομόσχευμα ως φορέα. Παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στις ενδοστικές βλάβες 9 μήνες μετά τη θεραπεία, που περιλάμβαναν μείωση του μέσου βάθους θυλάκων (BΘ) 6,4 mm, κέρδος των επιπέδων κλινικής πρόσφυσης (ΕΚΠ) 6,2 mm και ακτινογραφική οστική πλήρωση 2,1 mm. Η ιστολογική αξιολόγηση αποκάλυψε ποικίλου βαθμού αναγέννηση της περιοδοντικής πρόσφυσης, μυλικότερα της εγκοπής που διαμορφώθηκε στη ριζική επιφάνεια στο ακρορριζικότερο επίπεδο της τρυγίας, σε τέσσερις από τις έξι ενδοστικές και τέσσερις από τις τέσσερις μεσορριζικές βλάβες. Μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη σταδίου III με 180 ασθενείς διερεύνησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του rhPDGF-BB με φορέα το β-τριφωσφορικό ασβέστιο (β-TCP) (Nevins και συν. 2005). Οι ενδοστικές βλάβες βάθους ≥ 4 mm τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του rhPDGF-BB (0,3 ή 1,0 mg/ml) και την ομάδα ελέγχου (μόνο φορέας). Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες εξαιτίας της θεραπείας και το κέρδος ΕΚΠ ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις θέσεις που έλαβαν rhPDGF-BB (0,3 mg/ml) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, 3 μήνες μετά την επέμβαση. Ωστόσο, η μέση διαφορά ήταν περιορισμένη (3,8 έναντι 3,3 mm) και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις κλινικές παραμέτρους μετά από 6 μήνες. Ενδιαφέρον είναι, ότι παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερο ακτινογραφικό κέρδος οστού και πλήρωση της βλάβης σε θέσεις που αντιμετωπίστηκαν με 0,3 mg/ml rhPDGF-BB συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (2,6 έναντι 0,9 mm αντίστοιχα). Η υψηλότερη δόση rhPDGF-BB (1,0 mg/ml) δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ή με τη χαμηλή συγκέντρωση rhPDGF-BB. Η ιστολογική αξιολόγηση του προϊόντος (rhPDGF-BB/β-TCP) σε ανθρώπους έχει παρουσιαστεί πρόσφατα (Ridgway και συν. 2008, Mellonig και συν. 2009). Η ιστολογική ανάλυση ενδοστικών περιοδοντικών βλαβών σε οχτά ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με rhPDGF-BB/β-TCP (0,3 ή 1,0 mg/ml) έδειξε περιορισμένη περιοδοντική αναγέννηση σε 12 από τις 16 βλάβες (με εύρος 0,3 έως 1,6 mm) σε >6 μήνες μετά τη χειρουργική εμφύτευση (Ridgway και συν. 2008). Ο σχηματισμός οστού ήταν περιορισμένος στα τοιχώματα της βλάβης και όχι απέναντι από τη νέα οστέινη. Ένα μεγάλο τμήμα των βλαβών ήταν κατειλημμένο από υπολείμματα β-TCP, ενώ το νεοσχηματισμένο οστό δεν εισχωρούσε στη μάζα του β-TCP ή δεν ερχόταν σε επαφή με τα σωματίδια του β-TCP. Επιπλέον, φαίνεται ότι διατηρήθηκε το

showed significantly enhanced fibroblast proliferation following PDGF application compared with controls at 1 and 7 days after surgery. In other studies of chronic class III furcation defects in dogs, the combination of PDGF-B, GTR, and citric acid root surface demineralization produced favorable periodontal regeneration compared with stand-alone treatments (Cho et al. 1995, Park et al. 1995). Similarly, chronic periodontal defects in the monkey (Giannobile et al. 1996) implanted with PDGF-B showed significantly greater new periodontal attachment formation and bone fill compared with vehicle control at 12 weeks after surgery.

Clinical and histological evaluation of PDGF application was presented in two case series that included four and nine patients (Camelo et al. 2003, Nevins et al. 2003). Teeth with deep intrabony or furcation defects received rhPDGF-BB with demineralized freeze-dried bone allograft used as a carrier. Significant improvements were observed for the intrabony defects 9 months after treatment, including a mean probing depth (PD) reduction of 6.4 mm, clinical attachment level (CAL) gain of 6.2 mm, and radiographic bone fill of 2.1 mm. Histological evaluation revealed variable regeneration of the periodontal attachment – coronal to a root surface notch placed at the most apical level of calculus – in four of six intrabony and four of four furcation defects. A multicenter phase III randomized controlled clinical trial involving 180 patients evaluated the safety and efficacy of rhPDGF-BB in a β -tricalcium phosphate (β-TCP) carrier (Nevins et al. 2005). Intrabony defects ≥ 4 mm deep were randomized into the rhPDGF-BB (0.3 or 1.0 mg/ml) and control groups (carrier alone). No serious adverse effects attributable to the treatments were observed and CAL gain was significantly greater for sites receiving rhPDGF-BB (0.3 mg/ml), compared with the control group, at 3 months after surgery. However, the mean effect was limited (3.8 versus 3.3 mm) and no significant differences in clinical parameters were observed after 6 months. Interestingly, significantly greater radiographic bone gain and defect fill was observed in the sites treated with 0.3 mg/ml rhPDGF-BB compared with the control group (2.6 versus 0.9 mm, respectively). The higher rhPDGF-BB dose (1.0 mg/ml) exhibited no remarkable differences compared with the control group or the low-concentration rhPDGF-BB. Histological evaluation of the rhPDGF-BB/β-TCP product in humans has been recently reported (Ridgway et al. 2008, Mellonig et al. 2009). Histological analysis of intrabony periodontal defects in eight patients treated with rhPDGF-BB/β-TCP (0.3 or 1.0 mg/ml) showed limited periodontal regeneration in 12 of 16 defects (range from 0.3 to 1.6 mm) >6 months after surgical implantation (Ridgway et al. 2008). Bone formation was restricted to the defect walls and never juxtaposed the new cementum. A major portion of the defects was occupied by β-TCP residuals and newly formed bone never penetrated the β-TCP mass or contacted the particles. Moreover, the

γωνιώδες σχήμα των ενδοστικών βλαβών. Οι ασήμαντες κλινικές και ιστολογικές βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν ότι ο rhPDGF-BB δε μπορεί να μεταβάλει δραματικά τα αποτελέσματα της περιοδοντικής αναγέννησης και αμφισβητούν τόσο τη συνολική κλινική συνάφεια του συγκεκριμένου προϊόντος όσο και τη θεραπευτική προσέγγιση.

Ωστόσο, σε μια άλλη πρόσφατη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη με 50 ασθενείς και ένα διαφορετικό προϊόν rhPTDGF-BB/β-TCP από αυτό που χρησιμοποιήθηκε στις προηγούμενες μελέτες, οι ενδοστικές βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με τον αυξητικό παράγοντα παρουσίασαν μεγαλύτερες κλινικές βελτιώσεις από τους μάρτυρες με β-TCP, 6 μήνες μετά την επέμβαση (κέρδος ΕΚΠ 3,7 έναντι 2,8 mm, μείωση ΒΘ 4,3 έναντι 3,2 mm, αντίστοιχα).

Ινσουλινικός αυξητικός παράγοντας

Οι IGFs, μία ομάδα παραγόντων που περιλαμβάνει την ινσουλίνη, τη ρελαξίνη και τα πολυπεπίδια IGF-I και IGF-II, παράγονται από διάφορα κύτταρα (Clemmons 2000). Οι IGFs ασκούν ποικίλες βιολογικές λειτουργίες που περιλαμβάνουν τη χημειοταξία, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την αντιαπόπτωση. Οι IGFs παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, διεγείροντας την οργανογένεση και την αύξηση κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της εμβρυογένεσης, όπως επίσης και ρυθμίζοντας συγκεκριμένους ιστούς και λειτουργίες οργάνων στα όψιμα στάδια ανάπτυξης (Butler et al. 1998, Butler και LeRoith 2001). Ο IGF-I έχει αξιολογηθεί επίσης και για τη δυνατότητά του να διεγείρει την περιοδοντική αναγέννηση και επούλωση τραυμάτων.

Ο IGF-I με φορέα γέλη μεθυλοκελουλόζης, απέτυχε να υποστηρίξει την περιοδοντική αναγέννηση σε πειραματικές χρόνιες περιοδοντικές βλάβες σε πιθήκους, χωρίς σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου (Giannobile και συν. 1996). Παρόμοιες παρατηρήσεις αναφέρθηκαν και σε χρόνιες περιοδοντικές βλάβες κυνοδόντων που αντιμετωπίστηκαν με τον IGF-I (Lynch και συν. 1989c).

Με βάση in vitro και in vivo παρατηρήσεις που υποδεικνύουν συνεργική επίδραση στο DNA και στη σύνθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας οστεοβλαστών, ινοβλαστών του περιριζίου, και οστεϊνοβλαστών από τον PDGF-B συνδυασμένο με τον IGF-I (Lynch και συν. 1989a, Oates και συν. 1993, Giannobile και συν. 1997), ο συγκεκριμένος συνδυασμός αξιολογήθηκε επίσης για τη δυνατότητα διεγερσης της περιοδοντικής αναγέννησης και επούλωσης. Ο συνδυασμός rhPDGF-B/IGF-I που τοποθετήθηκε σε ενδοστικές βλάβες σε σκύλους και πιθήκους, επέφερε σημαντικές αυξήσεις στην αναγέννηση οστού και στη δημιουργία οστεΐνης σε σύγκριση με τους μεμονωμένους παράγοντες ή το φορέα (Lynch και συν. 1989b, 1991, Giannobile και συν. 1996). Σε μία κλινική μελέτη σταδίου I/II, 38 ασθενείς με αμφοτερόπλευρες ενδοστικές και μεσορριζικές βλάβες (Howell και συν. 1997), αντιμετωπίστηκαν με rhPDGF-BB/IGF-I (50 ή 150 μg/ml ο καθένας) σε φορέα γέλης, με το φορέα μόνο, ή με εικονική χειρουργική επέμβαση (Πίνακας 1). Η χειρουργική επανεξέταση μετά από 9 μήνες δεν έδειξε διαφορά μεταξύ της χαμηλής συγκέντρωσης rhPDGF-BB/IGF-I (50/50 μg/ml) και των μαρτύρων. Ωστόσο, οι θέσεις με την υψηλή συγκέντρωση rhPDGF-BB/IGF-I (150/150 μg/ml) έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση οστικής πλήρωσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες (2,1 mm ή 42% έναντι 0,8mm ή 19% οστικής πλήρωσης, αντίστοιχα). Καμία σημαντική

angular shape of the intrabony defects appeared to be preserved. The unremarkable clinical and histological improvements observed in these studies suggest that rhPDGF-BB may not dramatically alter the outcomes of periodontal regenerative therapy and question both the overall clinical relevance of this specific product and the treatment concept.

Nevertheless, in another recent multicenter randomized controlled clinical trial involving 50 patients and a different rhPDGF-BB/β-TCP product than that used in the previous studies, intrabony defects treated with the growth factor presented larger clinical improvements than did β-TCP-implanted controls 6 months after surgery (CAL gain of 3.7 mm versus 2.8 mm; PD reduction of 4.3 mm versus 3.2 mm, respectively).

Insulin-like growth factor

IGFs, a family of factors that includes insulin, relaxin, and the polypeptides IGF-I and IGF-II, are produced by several cells (Clemmons 2000). IGFs exert various biological activities, including chemotaxis, proliferation, differentiation, transformation, and antiapoptosis. IGFs play a critical role in development, stimulating organogenesis and growth during the early stages of embryogenesis, as well as regulating specific tissue and organ functions at later developmental stages (Butler et al. 1998, Butler and LeRoith 2001). IGF-I has been evaluated for its potential to stimulate periodontal regeneration and wound healing.

IGF-I in a methylcellulose gel carrier failed to support periodontal regeneration in induced chronic periodontal defects in monkeys, without appreciable differences with controls (Giannobile et al. 1996). Comparable observations were made in naturally occurring periodontitis defects in canines implanted with IGF-I (Lynch et al. 1989c).

On the basis of in vitro and in vivo observations suggesting synergistic effects on osteoblast, PDL fibroblast, and cementoblast DNA and matrix synthesis from PDGF-B combined with IGF-I (Lynch et al. 1989a, Oates et al. 1993, Giannobile et al. 1997), this combination was also evaluated for its potential to stimulate periodontal regeneration and wound healing. rhPDGF-B/IGF-I surgically implanted into intrabony defects in dogs or monkeys supported significant increases in regeneration of bone and cementum formation compared with individual factors or the carrier alone (Lynch et al. 1989b, 1991, Giannobile et al. 1996). In a phase I/II clinical trial, 38 patients exhibiting bilateral intrabony and furcation defects (Howell et al. 1997) were treated with rhPDGF-BB/IGF-I (50 or 150 μg/ml each) in a gel carrier or with the carrier control or with sham surgery (Table 1). Surgical reentry 9 months postoperatively showed no difference between the low-dose rhPDGF-BB/IGF-I (50/50 μg/ml) and control sites. However, sites receiving the high-dose rhPDGF-BB/IGF-I (150/150 μg/ml) showed a statistically significant increase in bone fill compared with controls (2.1 mm or 42% fill versus 0.8 mm or 19% fill, respectively). No appreciable local or sys-

Πίνακας 1. Συνοπτική επισκόπηση κλινικών και ιστολογικών μελετών σε ανθρώπους με χρήση ΑΠΔ στην περιοδοντική αναγέννηση και επούλωση των τραυμάτων

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης Είδος βλάβης Ομάδες	Συγκέντρωση ΑΠΔ Φορέας ΑΠΔ Χρόνος επούλωσης Είδος εκτίμησης	Κύρια αποτελέσματα	
PDGF	Camelo και συν. 2003	Σειρά περιστατικών 4 ασθενείς ΠΣΡ με ≥ 5 mm ΒΘ Πειραματική ομάδα	[0,5] [1] mg/ml DFDBA 9 μήνες Κλινική/Ιστολογική	3,6 mm κέρδος ΕΚΠ Περιοδοντική αναγέννηση μυλικά της ριζικής εγκοπής σε 4 από τους 4 ασθενείς
	Nevins και συν. 2003	Σειρά περιστατικών 9 ασθενείς 6 ΕΒ με ≥ 7 mm ΒΘ 5 ΠΣΡ με ≥ 5 mm ΒΘ Πειραματική ομάδα	[0,5] [1] [5] mg/ml DFDBA 9 μήνες Κλινική/Ιστολογική	ΕΒ: 6,2 mm κέρδος ΕΚΠ και 2,14 mm οστικής πλήρωσης ΠΣΡ: 3,2 mm κέρδος ΕΚΠ Περιοδοντική αναγέννηση μυλικά της ριζικής εγκοπής σε 4 από 6 ΕΒ και 4 από 4 ΠΣΡ
	Nevins και συν. 2005	RCT σταδίου ΙΙΙ 180 ασθενείς ΒΘ: ≥ 7 mm Βάθος ΕΒ: ≥ 4 mm Πειραματική έναντι φορέα	[0,3] [1] mg/ml β -TCP 3, 6 μήνες Κλινική	ΣΣ μεγαλύτερο κέρδος ΕΚΠ με 0,3 mg/ml έναντι φορέα μόνο μετά από 3 μήνες (2,8 έναντι 2,3 mm) Καμία διαφορά με 1,0 mg/ml έναντι του φορέα
	Ridgeway και συν. 2008	Σειρά περιστατικών 9 ασθενείς 18 ΠΣΡ με ≥ 5 mm ΒΘ Πειραματική	[0,3] [1] mg/ml β -TCP ≥ 6 μήνες Κλινική/Ιστολογική	Κέρδος ΕΚΠ: 3,1- 3,2 mm Περιοδοντική αναγέννηση μυλικά της ριζικής εγκοπής σε 13 από τα 16 δόντια
	Mellonig και συν. 2009	Σειρά περιστατικών 4 ασθενείς ΠΣΡ κατηγορίας ΙΙΙ Πειραματική + ΚΙΑ	[0,3] mg/ml β -TCP 6 μήνες Κλινική/Ιστολογική	1 ΠΣΡ μετατράπηκε σε ΠΣΡ κατηγορίας ΙΙ Περιοδοντική αναγέννηση μυλικά της ριζικής εγκοπής σε 3 θέσεις
	Jayakumar και συν. 2011	RCT 50 ασθενείς ΒΘ: ≥ 7 mm Βάθος ΕΒ: ≥ 4 mm Πειραματική έναντι φορέα	[0,3] mg/ml β -TCP 3, 6 μήνες Κλινική	ΣΣ μεγαλύτερο κέρδος ΕΚΠ συγκριτικά με φορέα σε 3 μήνες (3,2 έναντι 2,6 mm) και 6 μήνες (3,7 έναντι 2,8 mm) ΣΣ μεγαλύτερη μείωση ΒΘ συγκριτικά με φορέα σε 3 μήνες (3,9 έναντι 2,9 mm) και 6 μήνες (4,3 έναντι 3,2 mm) ΣΣ μεγαλύτερη γραμμική οστική απόθεση συγκριτικά με φορέα σε 6 μήνες (3,7 έναντι 2,8 mm)
PDGF/IGF	Howell και συν. 1997	RCT σταδίου Ι/ΙΙ μελέτη διαχωρισμού 38 ασθενείς, ΕΒ και ΠΣΡ Πειραματική έναντι φορέα ή έναντι ΑΧΚ	[50/50] [150/150] μ g/ml γέλη μεθυλοκελουλόζης 6-9 μήνες Κλινική	ΣΣ περισσότερος σχηματισμός οστού με 150/150 μ g/ml έναντι ομάδων ελέγχου στη χειρουργική επανεξέταση
FGF	Kitamura και συν. 2008	RCT σταδίου ΙΙ 74 ασθενείς Βάθος ΕΒ ≥ 3 mm Πειραματική έναντι φορέα	[0,03] [0,01] [0,3] % γέλη υδροξυ- προπυλοκελουλόζης 9 μήνες Κλινική	ΣΣ μεγαλύτερη οστική πλήρωση με 0,3% συγκριτικά με φορέα (23,9 έναντι 58,6 %) Όχι ΣΣ διαφορά σε κέρδος ΕΚΠ (2,6 έναντι 2,2 mm)
	Kitamura και συν. 2011	RCT 253 ασθενείς Βάθος ΕΒ ≥ 3 mm Πειραματική έναντι φορέα	[0,2] [0,3] [0,4] % γέλη υδροξυ- προπυλοκελουλόζης 9, 18 μήνες Κλινική	ΣΣ μεγαλύτερη οστική πλήρωση του ΑΠ συγκριτικά με φορέα με πιο αποτελεσματική τη συγκέντρωση 0,03% (52,2% έναντι 15,9%) μετά από 18 μήνες Όχι ΣΣ διαφορά σε κλινικές παραμέτρους μετά από 18 μήνες (κέρδος ΕΚΠ: 2,4-2,5 έναντι 2,1 mm)
BMP-3	Bowers και συν. 1991	Σειρά περιστατικών 14 ασθενείς 36 ΕΒ: κλειστή επούλωση 50 ΕΒ: διαβλεννογόνια επούλωση Πειραματική έναντι φορέα	[200] μ g/ml DFDBA, BK 6 μήνες Ιστολογική	ΣΣ περισσότερη αναγέννηση με DFDBA/BMP-3 έναντι DFDBA σε θέσεις με κλειστή επούλωση ΣΣ περισσότερη αναγέννηση με DFDBA/BMP-3 και DFDBA έναντι BK/BMP-3 και BK τόσο σε θέσεις με κλειστή όσο και διαβλεννογόνια επούλωση Όχι ΣΣ διαφορές μεταξύ BK/BMP-3 έναντι BK
GDF-5	Stavropoulos και συν. 2011	RCT σταδίου ΙΙ 20 ασθενείς ΒΘ: ≥ 7 mm Βάθος ΕΒ: ≥ 4 mm Πειραματική έναντι ΑΧΚ	[500] μ g/gr β -TCP 6 μήνες Κλινική/Ιστολογική	2x περισσότερο κέρδος ΕΚΠ στην πειραματική ομάδα του ΑΠ συγκριτικά με τον ΑΧΚ (3,2 έναντι 1,7 mm) 3x περισσότερο οστό ιστολογικά στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με τον ΑΧΚ Όχι ΣΣ διαφορές μεταξύ των ομάδων

ΑΠΔ: αυξητικός παράγοντας/παράγοντας διαφοροποίησης; ΑΧΚ: ανοιχτός χειρουργικός καθαρισμός; ΒΘ: βάθος θυλάκου; ΒΚ: βόειο κολλαγόνο τύπου Ι; BMP-3: οστική μορφογενετική πρωτεΐνη-3; DFDBA: αφυδατωμένο οστικό αλλομόσχευμα; ΕΒ: ενδοστική βλάβη; ΕΚΠ: επίπεδα κλινικής πρόσφυσης; FGF: ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας; GDF-5: παράγοντας ανάπτυξης και διαφοροποίησης-5; IGF: ινσουλινικός αυξητικός παράγοντας; ΚΙΑ: κατευθυνόμενη ιστική αναγέννηση; PDGF: αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας; ΠΣΡ: προσβολή συμβολής ριζών; ΣΣ: στατιστικά σημαντική/ές; RCT: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη; β -TCP: β -τριφωσφορικό ασβέστιο

Table 1. Synoptic review of clinical and human histological studies using GDFs for periodontal regeneration and wound healing

Reference	Study design Defect type Groups	GDF dose GDF carrier Healing period Evaluation type	Major outcomes	
PDGF	Camelo et al. 2003	Case series 4 patients FUR with ≥ 5 mm PD Test group	[0.5] [1] mg/ml DFDBA 9 months Clinical/Histological	3.6 mm CAL gain Periodontal regeneration coronal to root notch in 4 out of 4 patients
	Nevins et al. 2003	Case series 9 patients 6 IBD with ≥ 7 mm PD 5 FUR with ≥ 5 mm PD Test group	[0.5] [1] [5] mg/ml DFDBA 9 months Clinical/Histological	IBD: 6.2 mm CAL gain and 2.14 mm radiographic bone fill FUR: 3.2 mm CAL gain Periodontal regeneration coronal to root notch in 4 of 6 IBD and 4 of 4 FUR
	Nevins et al. 2005	RCT phase III 180 patients PD: ≥ 7 mm IBD depth ≥ 4 mm Test versus carrier	[0.3] [1] mg/ml β -TCP 3, 6 months Clinical	SS larger CAL gain with 0.3 mg/ml versus carrier only at 3 months (2.8 versus 2.3 mm) No difference with 1.0 mg/ml versus carrier
	Ridgeway et al. 2008	Case series 9 patients 18 FUR with ≥ 5 mm PD Test group	[0.3] [1] mg/ml β -TCP ≥ 6 months Clinical/Histological	CAL gain: 3.1-3.2 mm Periodontal regeneration coronal to root notch in 13 out of 16 teeth
	Mellonig et al. 2009	Case series 4 patients Class III FUR Test group + GTR	[0.3] mg/ml β -TCP 6 months Clinical/Histological	1 FUR changed to Class II Periodontal regeneration coronal to root notch in 3 sites
	Jayakumar et al. 2011	RCT 50 patients PD: ≥ 7 mm IBD depth: ≥ 4 mm Test versus carrier	[0.3] mg/ml β -TCP 3, 6 months Clinical	SS larger CAL gain in test versus carrier at 3 months (3.2 versus 2.6 mm) and 6 months (3.7 versus 2.8 mm) SS larger PD reduction in test versus carrier at 3 months (3.9 versus 2.9 mm) and 6 months (4.3 versus 3.2 mm) SS larger linear bone growth at 6 months versus carrier (3.7 versus 2.8 mm)
PDGF/IGF	Howell et al. 1997	RCT phase I/II split mouth 38 patients, IBD and FUR Test versus carrier or OFD	[50/50] [150/150] μ g/ml Methylcellulose gel 6-9 months Clinical	SS more bone formation with 150/150 μ g/ml versus control groups at surgical reentry
FGF	Kitamura et al. 2008	RCT phase II 74 patients IBD depth: ≥ 3 mm Test versus carrier	[0.03] [0.01] [0.3] % Hydroxypropyl cellulose gel 9 months Clinical	SS larger bone fill with 0.3% versus carrier (23.9 versus 58.6%) No difference in CAL gain (2.6 versus 2.2 mm)
	Kitamura et al. 2011	RCT 253 patients IBD depth: ≥ 3 mm Test versus carrier	[0.2] [0.3] [0.4] % Hydroxypropyl cellulose gel 9, 18 months Clinical	SS larger bone fill with test versus carrier 0.03% the most effective (52.2 versus 15.9%) at 18 months No differences in clinical parameters at 18 months (CAL gain: 2.4-2.5 mm versus 2.1 mm)
BMP-3	Bowers et al. 1991	Case series 14 patients 36 IBD: submerged 50 IBD: nonsubmerged Test versus carrier	[200] μ g/ml DFDBA, BC 6 months Histological	SS more regeneration with DFDBA/BMP-3 versus DFDBA in submerged sites SS more regeneration with DFDBA/BMP-3 and DFDBA versus BC/BMP-3 and BC in both submerged and nonsubmerged sites No differences between BC/BMP-3 versus BC
GDF-5	Stavropoulos et al. 2011	RCT phase II 20 patients PD: ≥ 7 mm IBD depth: ≥ 4 mm Test versus OFD	[500] μ g/gr β -TCP 6 months Clinical/Histological	2x more CAL gain with test versus OFD (3.2 versus 1.7 mm) 3x more bone histologically with test versus OFD No SS differences between the groups

BC: bovine collagen type I; BMP-3: bone morphogenetic protein-3; CAL: clinical attachment level; DFDBA: demineralized freeze-dried bone allograft; FGF: fibroblast growth factor; FUR: furcation involvement; GDF: growth and differentiation factor; GTR: guided tissue regeneration; IBD: intrabony defect; IGF: insulin-like growth factor; OFD: open flap debridement; PD: probing depth; PDGF: platelet-derived growth factor; RCT: randomized controlled trial; SS: statistically significant; β -TCP: β -tricalcium phosphate

τοπική ή συστηματική ανεπιθύμητη παρενέργεια δεν παρατηρήθηκε και κανείς από τους ασθενείς δεν ανέπτυξε αντισώματα ενάντια στους αυξητικούς παράγοντες. Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δεν έχει αναφερθεί περαιτέρω αξιολόγηση του συνδυασμού rhPDGF-BB/IGF-I.

Ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας

Οι FGFs αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια πολυπεπτιδίων με περισσότερα από 20 μέλη. Οι FGFs ασκούν πληθώρα βιολογικών δράσεων στα κύτταρα ενδοδερμικής, εξωδερμικής και μεσοδερμικής προέλευσης και είναι αγγειογόνοι παράγοντες. Θεωρούνται βασικοί ρυθμιστές της αύξησης και διαφοροποίησης και παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και στην επούλωση των τραυμάτων.

Ένας κύριος FGF είναι ο βασικός FGF (bFGF, ή αλλιώς FGF-2). Ο bFGF ενεργοποιεί την επούλωση τραυμάτων και την αποκατάσταση των ιστών προάγοντας την αγγειογένεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη σύνθεση μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών (Ledoux και συν. 1992). Ο bFGF βρίσκεται στη θεμέλια ουσία του οστού (Hauschka και συν. 1986, Globus και συν. 1989), φαίνεται πως έχει έντονη επίδραση στην ανάπτυξη των οστών και εμπλέκεται σε διάφορες γενετικές νόσους οστών και χόνδρων (De Moerloozee και Dickson 1997, Kress και συν. 2000). Επιπλέον, τοπική χορήγηση του bFGF βελτιώνει την επούλωση των καταγμάτων (Kato και συν. 1998). Ο bFGF φαίνεται πως παράγεται κυρίως από τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του περιριζίου, αλλά τα επίπεδά του φαίνεται ότι μειώνονται σε χρόνιες περιοδοντικές βλάβες (Gao και συν. 1996). Η δυνατότητα του bFGF να ενεργοποιεί την περιοδοντική επούλωση και αναγέννηση έχει διερευνηθεί σε μοντέλα μεγάλων ζώων.

Οι πειραματικές χειρουργικές ενδοστικές και μεσοριζικές βλάβες σε σκύλους και πίθηκους που αντιμετωπίστηκαν με τον παράγοντα bFGF σε διάφορες συγκεντρώσεις (Murakami και συν. 1999), παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη περιοδοντική αναγέννηση σε σύγκριση μόνο με το φορέα ή με εικονική χειρουργική επέμβαση, μετά από 6 εβδομάδες στα σκυλιά και από 8 εβδομάδες στα μη ανθρωποειδή πρωτεύοντα. Καμία από τις θέσεις με bFGF δεν εμφάνισε μετανάστευση του επιθηλίου, αγκύλωση ή απορρόφηση της ρίζας. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε ακόλουθες δημοσιεύσεις της ίδιας ομάδας (Takayama και συν. 2001, Murakami και συν. 2003). Σε μία άλλη μελέτη με μεσοριζικές βλάβες κατηγορίας III σε σκύλους (Rossa και συν. 2000), η επεξεργασία της ρίζας με υδροχλωρική τετρακυκλίνη και η τοποθέτηση bFGF (0,5 ή 1 mg) σε συνδυασμό με ΚΙΑ οδήγησε σε μεγαλύτερη αναγέννηση σε σύγκριση με μάρτυρες που αντιμετωπίστηκαν με υδροχλωρική τετρακυκλίνη και ΚΙΑ, μετά από επούλωση 90 ημερών. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιπλοκές όπως αγκύλωση και ριζική απορρόφηση. Σε μία άλλη μελέτη, ο σχηματισμός οστεΐνης αυξήθηκε με την τοποθέτηση bFGF (1μg/θέση) με γέλη κολλαγόνου σε ορθογώνιες πειραματικές βλάβες οδοντίνης σε τομείς σκυλιών μετά από εξαγωγή και επανεμφύτευση (Sato και συν. 2004). Αν και περιπτώσεις αγκύλωσης ανιχνεύθηκαν 4 εβδομάδες μετά την χειρουργική επέμβαση σε αυτή τη μελέτη, καμία αγκύλωση δεν παρατηρήθηκε μετά από 8 εβδομάδες. Η κλινική εκτίμηση του bFGF (Πίνακας 1) έχει προχωρήσει με βάση αυτές τις υποσχόμενες προκλινικές μελέτες (Kitamura και συν. 2008, 2011).

Στη μεγαλύτερη μελέτη, που περιλάμβανε 253 ασθενείς και 24 κέντρα, 0,2%, 0,3%, 0,4% του bFGF με φορέα γέλη υδρο-

temic side effects were observed, and none of the patients developed antibodies toward the growth factors. Nevertheless, despite these encouraging observations, further evaluation of the rhPDGF-BB/IGF-I combination has not been reported.

Fibroblast growth factor

FGFs represent a large polypeptide family encompassing more than 20 members. FGFs exert a range of biological effects on cells of endodermal, ectodermal, and mesodermal origin and are angiogenic factors. They are considered potent growth and differentiation regulators and play significant roles in development and wound healing.

One principal FGF is basic FGF (bFGF, also called FGF-2). bFGF stimulates wound healing and tissue repair by promoting angiogenesis, cell proliferation, and noncollagenous protein synthesis (Ledoux et al. 1992). bFGF is found in bone matrix (Hauschka et al. 1986, Globus et al. 1989), appears to have a profound effect on bone development, and is involved in several bone and cartilage genetic diseases (De Moerloozee and Dickson 1997, Kress et al. 2000). Furthermore, topical application of bFGF enhances fracture healing (Kato et al. 1998). bFGF appears to be produced primarily by PDL fibroblasts and endothelial cells, but bFGF levels appear to be decreased in chronic periodontal lesions (Gao et al. 1996). The potential of bFGF to stimulate periodontal wound healing and regeneration has been evaluated with large animal models.

Experimental surgically created intrabony and furcation defects in dogs and monkeys receiving bFGF at various concentrations (Murakami et al. 1999) have shown significantly greater periodontal regeneration compared with carrier matrix alone or sham surgery at 6 weeks after surgery in dogs and at 8 weeks after surgery in nonhuman primates. None of the bFGF sites exhibited epithelial downgrowth, ankylosis, or root resorption. Similar results were presented in subsequent publications from the same group (Takayama et al. 2001, Murakami et al. 2003). In another study in class III furcation defects in dogs (Rossa et al. 2000), tetracycline hydrochloride root conditioning and bFGF (0.5 or 1.0 mg) application in combination with GTR yielded increased regeneration compared with control sites treated with tetracycline hydrochloride and GTR, following a 90-day healing interval. Adverse reactions including ankylosis and root resorption were not observed. In yet another study, cementum formation was enhanced following application of bFGF (1 μg/site) in a collagen gel in rectangular dentinal experimental defects in freshly extracted and then reimplanted incisors in dogs (Sato et al. 2004). Although cases of ankylosis were detected at 4 weeks after surgery in that study, no ankylosis was observed at 8 weeks. Clinical evaluation of bFGF (Table 1) has been pursued on the basis of these promising preclinical studies (Kitamura et al. 2008, 2011).

In the largest study, which involved 253 patients and 24 centers, 0.2%, 0.3%, or 0.4% of bFGF in a hy-

ξυπροπυλοκελουλόζης, τοποθετήθηκαν σε ενδοστικές βλάβες 2- ή 3-τοιχωμάτων με βάθος ≥ 3 mm. Η ακτινογραφική εκτίμηση που έγινε 36 εβδομάδες μετά το χειρουργείο, έδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη οστική πλήρωση στις θέσεις που αντιμετωπίστηκαν με τον αυξητικό παράγοντα σε σχέση με τους μάρτυρες με τη γέλη υδροξυπροπυλοκελουλόζης. Η συγκέντρωση 0,3% του bFGF ήταν η πιο αποτελεσματική (50,6% έναντι 15% πλήρωσης της αρχικής ενδοστικής βλάβης). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στις ομάδες όσον αφορά στις κλινικές παραμέτρους που αξιολογήθηκαν. Επιπλέον, 18 μήνες μετά τη θεραπεία, η μέση τιμή κέρδους του ΕΚΠ ήταν 2,1 και 2,4- 2,5 mm στην ομάδα ελέγχου και στις ομάδες του αυξητικού παράγοντα, αντίστοιχα. Έτσι, το μέγεθος των κλινικών και ακτινογραφικών βελτιώσεων που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη, μπορεί να αμφισβητήσει την αποτελεσματικότητα του bFGF στην αναγεννητική περιοδοντική θεραπεία.

Τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας-β

Ο TGF-β αποτελεί μία οικογένεια πλειοτροπικών, πολυπεπτιδικών αυξητικών παραγόντων που ασκούν σημαντικούς ρόλους τόσο στην εμβρυογένεση και ιστική ανάπτυξη ρυθμίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη σύνθεση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όσο και στη μετεμβρυϊκή ζωή, ρυθμίζοντας τα στάδια της φλεγμονής, της ανοσολογικής απάντησης και της επούλωσης των τραυμάτων (Centrella και συν. 1988, Fortunel και συν. 2000, Roberts 2000). Από τις 5 δομικά όμοιες ισομορφές του TGF-β στα θηλαστικά (β1 έως β5), κυριαρχεί ο TGF-β1 και η αλληλουχία των αμινοξέων του είναι πανομοιότυπη σε διάφορα ζωικά είδη (Sporn και Roberts 1989). Τα περισσότερα κύτταρα όπως τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, οι ινοβλάστες και τα κύτταρα όγκων, συνθέτουν και ανταποκρίνονται στον TGF-β, ενώ υψηλά επίπεδα του TGF-β βρίσκονται στο οστό, στα αιμοπετάλια και στους χόνδρους. Οι TGF-β1 και TGF-β2 έχουν αξιολογηθεί για τη δυνατότητά τους να ενεργοποιούν την περιοδοντική επούλωση και αναγέννηση.

Ο TGF-β1 (80 μg/ml) με φορέα γέλης, μόνος του ή σε συνδυασμό με KIA, τοποθετήθηκε σε μεσορριζικές βλάβες κατηγορίας II στην κάτω γνάθο προβάτων (Mohammed και συν. 1998). Οι βλάβες εμφάνισαν σχηματισμό νέας οστεΐνης μέχρι την οροφή του διχασμού σε όλες τις ομάδες, αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη διάπλαση οστού, 2 εβδομάδες μετά την εμφύτευση. Σημαντικά αυξημένος σχηματισμός οστού παρατηρήθηκε στον TGF-β1 σε σύγκριση με το φορέα μάρτυρα 6 εβδομάδες μετά την εμφύτευση, ενώ ο συνδυασμός TGF-β1/KIA βελτίωσε σημαντικά την οστική απόθεση σε σχέση μόνο με τον TGF-β1.

Ωστόσο, προκλινικές μελέτες με σκύλους έχουν αναφέρει αντίθετα αποτελέσματα. Αμφοτερόπλευρες υπεροστικές περιοδοντικές βλάβες αντιμετωπίστηκαν είτε με rhTGF-β1 (20 μg/βλάβη) με φορέα φυσικό πορώδες CaCO₃ είτε με συνδυασμό μόνο του φορέα με KIA σε μια μελέτη διαχωρισμού με διάστημα επούλωσης 4 εβδομάδων (Wikesjö και συν. 1998). Σε δεύτερη ομάδα ζώων, ο rhTGF-β1 συγκρίθηκε μόνο με το φορέα, χωρίς KIA (Tatakis και συν. 2000) και σε μία τρίτη ομάδα, ο συνδυασμός φορέα/KIA συγκρίθηκε με την KIA μόνο (Wikesjö και συν. 2003a). Παρατηρήθηκε περιορισμένη ή και καθόλου αναγέννηση οστεΐνης χωρίς εμφανείς διαφορές μεταξύ των πειραματικών ομάδων, ενώ η δημιουργία οστού περιορίστηκε γενικά στο ακρορριζικό τμήμα των βλαβών. Συλλογικά, τα αποτελέσματα

droxypropylcellulose carrier was applied in ≥ 3 mm deep, 2- and 3-wall intrabony defects. Radiographic evaluation 36 weeks after surgery showed statistically significant larger amounts of bone fill in the sites treated with growth factor compared with the control sites implanted with the hydroxypropylcellulose gel alone. The 0.3% bFGF concentration was the most effective (50.6% versus 15% fill of the original intrabony component). However, no differences were observed among the groups in terms of any of the evaluated clinical parameters. In addition, 72 weeks after treatment, the average CAL gain was 2.1 mm and 2.4-2.5 mm in the carrier control and growth factor groups, respectively. Thus, the magnitude of clinical and radiographic improvements observed in this study, may question the efficacy of bFGF in regenerative periodontal therapy.

Transforming growth factor-β

TGF-β comprises a family of pleiotropic polypeptide growth factors that play important roles in embryogenesis and tissue development, regulating cell proliferation and differentiation and extracellular matrix synthesis, as well as in postfetal life, regulating stages of inflammation, immune response and wound healing (Centrella et al. 1988, Fortunel et al. 2000, Roberts 2000). Of the five structurally identical mammalian TGF-β isoforms (β1 to β5), TGF-β1 is the most abundant and its amino acid sequence is identical in several animal species (Sporn and Roberts 1989). Most cells, including platelets, macrophages, fibroblasts, and tumor cells, synthesize and respond to TGF-β, and high levels of TGF-β are found in bone, platelets, and cartilage. TGF-β1 and TGF-β3 have been evaluated for their potential to stimulate periodontal wound healing and regeneration.

TGF-β1 (80 μg/ml) in a gelatinous carrier, alone or in combination with GTR, was implanted in mandibular class II furcation defects in sheep (Mohammed et al. 1998). The defects showed new cementum formation extending to the fornix of the furcation in all groups but no appreciable differences in bone formation at 2 weeks after implantation. Significantly enhanced bone formation was demonstrated for TGF-β1 compared with carrier control at 6 weeks after implantation; the TGF-β1/GTR combination significantly enhanced bone formation over TGF-β1 alone.

However, preclinical studies in dogs have reported contrasting results. Contralateral supra-alveolar periodontal defects were treated with rhTGF-β1 (20 μg/defect) in a natural porous CaCO₃ carrier or with the combination of the carrier alone with GTR in a split-mouth study with a 4-week healing period (Wikesjö et al. 1998). In a second group of animals, rhTGF-β1 was compared with carrier alone without GTR (Tatakis et al. 2000), and in a third group, the carrier combined with GTR was compared with GTR alone (Wikesjö et al. 2003a). Limited, if any, cementum regeneration without obvious differences between experimental groups was observed, while bone formation was generally limited to the apical aspect of the defects. Col-

από τις περισσότερες μελέτες φαίνεται να υποστηρίζουν ότι ο TGF-β1 δε διαθέτει κλινικά σημαντική δυνατότητα διέγερσης της περιοδοντικής αναγέννησης.

Άλλες μελέτες έχουν προτείνει ότι ο TGF-β3 μπορεί να βελτιώσει την περιοδοντική αναγέννηση και επούλωση (Teare και συν. 2008). Σε μια πιλοτική μελέτη με πιθήκους, προκλήθηκε ετερότοπος σχηματισμός οστεοειδούς με ενδομυϊκή έγχυση TGF-β3. Οι χειρουργικά διαμορφωμένες μεσορριζικές βλάβες κατηγορίας II που αντιμετωπίστηκαν με: α) TGF-β3 σε φορέα γέλης, β) TGF-β3, φορέα και ετερότοπο οστεοειδές, γ) TGF-β3, φορέα και τεμαχισμένο μυϊκό ιστό, δ) φορέα μόνο, έδειξαν σημαντική αναγέννηση στις θέσεις με TGF-β3 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, μετά από περίοδο επούλωσης 60 ημερών. Η εντυπωσιακή αγγείωση στις θέσεις εμφύτευσης του TGF-β3 με την παράθεση πολλαπλών τριχοειδών κατά μήκος του φατνιακού οστού, φαινόταν ότι καθοδηγεί την ένθεση των ινών του Sharpey. Όμως, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δεν έχει πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα κλινική αξιολόγηση του TGF-β3.

Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες

Οι BMPs που είναι μέλη της υπερικογενείας TGF-β, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη μετεμβρυϊκή ζωή (Reddi 2001). Οι BMPs ανακαλύφθηκαν μετά την παρατήρηση ότι τόσο τα αφαλατωμένα οστικά αλλομοσχεύματα όσο και οι πρωτεΐνες που περιέχονται στα αφαλατωμένα οστικά αλλομοσχεύματα, προκαλούν χονδρογενή οστεογένεση όταν εμφυτευθούν σε εξωσκελετικές θέσεις τρωκτικών, ένα φαινόμενο που διαμόρφωσε την αρχή της οστεοεπαγωγής (Urist 1956, Reddi και Huggins 1972). Η οικογένεια των BMP υπερβαίνει τις 20 ομο- ή ετεροδιμερείς δομικά σχετιζόμενες πρωτεΐνες, που εμφανίζουν σημαντική ομολογία και έχουν ανιχνευτεί σε είδη που ποικίλουν από τα νηματόζωα μέχρι τα θηλαστικά (Wozney 1999). Οι BMPs παίζουν καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό του σκελετού στο χώρο και στο χρόνο, στον κυτταρικό προσδιορισμό, στην ιστική μορφογένεση και στην οργανογένεση κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής και μετεμβρυϊκής ανάπτυξης, τόσο στα σπονδυλωτά όσο και στα ασπόνδυλα ζώα (Reddi 1998). Οι BMPs εμπλέκονται στις επαγωγικές διεργασίες που ελέγχουν το πρότυπο του σχηματισμού κατά τη διάρκεια της μορφογένεσης και της οργανογένεσης σε τόσο διαφορετικούς ιστούς και όργανα, όπως ο νεφρός, το μάτι, το νευρικό σύστημα, ο πνεύμονας, τα δόντια, το δέρμα και η καρδιά (Ripamonti και συν. 2005). Επειδή οι BMPs ασκούν πληθώρα δράσεων πέρα από τα οστά, προτάθηκε να αποκαλούνται «σωματικές μορφογενετικές πρωτεΐνες» (Reddi 2001).

Η χαρακτηριστική ιδιότητα των BMPs, να επάγουν τη διαφοροποίηση των πρόδρομων μεσεγχευματικών κυττάρων σε ποικίλους τύπους κυττάρων όπως τις χονδροβλάστες και τις οστεοβλάστες, επηρεάζει τόσο τη χονδρογενή όσο και την υμενογενή οστεογένεση (Vukicevic και συν. 1989, Wang και συν. 1990, 1993, Asahina και συν. 1993). Επιπλέον, ένας μεγάλος όγκος δεδομένων υποδεικνύει ότι οι BMPs ασκούν επίσης ρυθμιστικές λειτουργίες σε όλα τα στάδια της μορφογένεσης των δοντιών. Οι BMP-2, -4 και -7 αποτελούν ενδεχομένως τμήματα των σηματοδοτικών δικτύων που ρυθμίζουν την έναρξη του σχηματισμού και τη μορφοδιάπλαση των δοντιών και μπορεί να εμπλέκονται μαζί με τις BMP-5, -13 και -14 στην επαγωγή και το σχηματισμό της οδοντίνης και της αδαμαντίνης, ενώ οι BMP-3, -7, -12, -13 και -14 ίσως παίζουν κάποιο ρόλο στην οστεϊνογένεση

lectively, the results from most studies appear to suggest that TGF-β1 possesses no clinically significant potential to stimulate periodontal regeneration.

Other studies have suggested that TGF-β3 may enhance periodontal wound healing and regeneration (Teare et al. 2008). In a pilot study, heterotopic ossicles were induced intramuscularly by TGF-β3 in monkeys. Surgically created class II furcation defects that were implanted with: a) TGF-β3 in a gelatinous carrier; b) TGF-β3, carrier, and heterotopic ossicles; c) TGF-β3, carrier, and minced muscle tissue; d) carrier alone, showed pronounced regeneration in sites implanted with TGF-β3 compared with the control group after a 60-day healing period. Striking vascularization in sites receiving TGF-β3, displaying multiple capillaries along the edge of the alveolar bone, appeared to lead insertion of Sharpey's fibers. Despite these encouraging results, no clinical evaluation of TGF-β3 has been performed so far.

Bone morphogenetic proteins

BMPs, members of the TGF-β superfamily, play important roles in development and in postfetal life (Reddi 2001). BMPs were discovered following the observation that allogeneic demineralized bone, and subsequently, proteins extracted from allogeneic demineralized bone, induced endochondral bone formation when implanted into extraskeletal sites in rodents, a phenomenon coined the bone induction principle (Urist 1965, Reddi and Huggins 1972). At present, the BMP family exceeds 20 homo- or heterodimeric structurally related proteins that share significant homology and have been identified in species ranging from nematodes to mammals (Wozney 1999). BMPs play fundamental roles in spatial and temporal skeletal modeling, cell, tissue morphogenesis, and organogenesis, during both embryonic development and postfetal growth both in vertebrates and invertebrates (Reddi 1998). BMPs are involved in inductive events that control pattern formation during morphogenesis and organogenesis in such diverse tissues and organs as the kidney, eye, nervous system, lung, teeth, skin, and heart (Ripamonti et al. 2005). Because BMPs exert a plethora of actions beyond bone, the suggestion has been made to call them "body morphogenetic proteins" (Reddi 2001).

The characteristic BMP action to induce differentiation of mesenchymal progenitor cells into various cell types, including chondroblasts and osteoblasts, thus influences both endochondral and intramembranous bone formation (Vukicevic et al. 1989, Wang et al. 1990, 1993, Asahina et al. 1993). In addition, a large body of evidence suggests that BMPs also exert regulatory functions in all stages of tooth morphogenesis. BMP-2, -4, and -7 are conceivably parts of signaling networks that regulate tooth initiation and shape development, and they may, together with BMP-5, -13, and -14, be involved in the induction and formation of dentin and enamel, whereas BMP-3, -7, -12, -13, and -14 may play a role in cementogenesis

και το μορφοσηματισμό του περιριζίου (Aberg και συν. 1997, Wolfman και συν. 1997, Morotome και συν. 1998, Thomadakis και συν. 1999, Sena και συν. 2003). Πράγματι, αρκετές BMPs έχουν αξιολογηθεί σε προκλινικές και κλινικές μελέτες για τη δυνατότητά τους να διεγείρουν την περιοδοντική αναγέννηση και επούλωση των τραυμάτων.

BMP-2

Πολυάριθμες πειραματικές μελέτες με χειρουργικά διαμορφωμένες βλάβες οπών σε επίμνες (King και συν. 1997, King και Hughes 2001, Talwar και συν. 2001) και χειρουργικές ή χρόνιες περιοδοντικές βλάβες σε σκυλιά (Ishikawa και συν. 1994, Sigurdsson και συν. 1995, 1996, Kinoshita και συν. 1997, Wikesjö και συν. 1999, 2003b, 2003c, 2003d, Choi και συν. 2002, Selvig και συν. 2002, Sorensen και συν. 2004), πιθήκους (Blumenthal και συν. 2002) και γάτες (Takahashi και συν. 2005) έχουν επιβεβαιώσει το μεγαλύτερο σχηματισμό οστού και οστεΐνης που επιτυγχάνεται μετά από εφαρμογή rhBMP-2 σε σύγκριση με μάρτυρες. Για παράδειγμα, η rhBMP-2 (0,2 mg/ml) σε ένα βιοδιασπώμενο συμπολυμερές πολυ(D,L-γαλακτίδιο-συν-γλυκολίδιο) μικροσωματιδιακό φορέα που αναμίχτηκε με αυτόλογο αίμα και εμφυτεύτηκε σε υπεροστικές περιοδοντικές βλάβες σε σκυλιά, οδήγησε σε σημαντικά περισσότερο σχηματισμό οστού και οστεΐνογένεση σε σύγκριση με το φορέα μάρτυρα (95% και 40% έναντι 20% και 10% του ύψους της βλάβης, αντίστοιχα), μετά από περίοδο επούλωσης 8 εβδομάδων (Sigurdsson και συν. 1995). Επίσης, παρατηρήθηκε, περιορισμένου βαθμού απορρόφηση ρίζας ή αγκύλωση. Σε περιπτώσεις αγκύλωσης, η σύντηξη εντοπιζόταν αμέσως ακρορριζικότερα της αδαμαντινοοστεϊνικής ένωσης. Ωστόσο, η παρουσία λειτουργικά διευθετημένου περιριζίου ήταν πολύ σπάνια. Σε άλλη μελέτη, η οποία αξιολόγησε ποικίλα βιοϋλικά ως δυναμικούς φορείς της rhBMP-2 (Sigurdsson και συν. 1996), παρατηρήθηκε σημαντική ποικιλότητα στην αναγέννηση της οστεΐνης, την έκταση της αγκύλωσης και τον όγκο και την πυκνότητα του οστού, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του φορέα, υποδεικνύοντας τη σημασία του συστήματος μεταφοράς στην ικανότητα της rh-BMP-2 για αναγέννηση φατνιακού οστού και περιοδοντικής πρόσφυσης. Πρόσφατα, αναφέρθηκε ένα πιθανό συνεργικό αποτέλεσμα της rh-BMP-2 με τον ανασυνδυασμένο ανθρώπινο νευροαναπτυξιακό παράγοντα-β, με έναν φορέα αλγινικής υδρογέλης (Yan και συν. 2010). Σε μια περιορισμένη αξιολόγηση με μεσορριζικές βλάβες κατηγορίας II σε σκύλους, σχηματίστηκαν μεγαλύτερες ποσότητες οστού και οστεΐνης σε σύγκριση με αυτές που επιτεύχθηκαν τόσο με τη χρήση μόνο των πρωτεϊνών ή μόνο του φορέα.

Απ' την άλλη πλευρά, σε αρκετές από αυτές τις μελέτες, η προσθήκη rh-BMP-2 οδήγησε συχνά σε αγκύλωση (Sigurdsson και συν. 1995, 1996, King και συν. 1997, 1998a, 1998b, King και Hughes 1999, 2001, Wikesjö και συν. 1999, 2003b, 2003c, 2003d, Talwar και συν. 2001, Selvig και συν. 2002). Η αγκύλωση που προκαλείται από τη χρήση της rh-BMP-2 φαίνεται να συσχετίζεται με το γρήγορο σχηματισμό οστού και μπορεί να μην αποτελεί σημαντική διαταραχή της επούλωσης όταν δεν υπάρχει εκτεταμένη οστική αναγέννηση σε μικρότερης έκτασης περιοδοντικές βλάβες (Ishikawa και συν. 1994, Kinoshita και συν. 1997, Blumenthal και συν. 2002, Choi και συν. 2002). Αν και έχει επίσης προταθεί η πιθανότητα αποκατάστασης της αγκύλωσης που σχετίζεται με την rh-BMP-2 από παρατηρήσεις σε μία μελέτη

and assembly of the PDL (Aberg et al. 1997, Wolfman et al. 1997, Morotome et al. 1998, Thomadakis et al. 1999, Sena et al. 2003) Indeed, several BMPs have been evaluated in preclinical and clinical studies for their potential to stimulate periodontal regeneration and wound healing.

BMP-2

Numerous experimental studies involving surgically created fenestration defects in rats (King et al. 1997, King and Hughes 2001, Talwar et al. 2001) and surgically induced or chronic periodontal defects in dogs (Ishikawa et al. 1994, Sigurdsson et al. 1995, 1996, Kinoshita et al. 1997, Wikesjö et al. 1999, 2003b, 2003c, 2003d, Choi et al. 2002, Selvig et al. 2002, Sorensen et al. 2004), monkeys (Blumenthal et al. 2002), and cats (Takahashi et al. 2005) have confirmed that greater bone and cementum formation may be obtained following application of rhBMP-2 compared with controls. For example, rhBMP-2 (0.2 mg/ml) in a bioresorbable copolymer poly(D,L-lactide-co-glycolide) microparticle carrier mixed with autologous blood and implanted into supra-alveolar periodontal defects in dogs induced significantly greater alveolar bone and cementum formation compared with carrier control (95% and 40% versus 20% and 10% of the defect height, respectively) following an 8-week healing interval (Sigurdsson et al. 1995). Limited root resorption or ankylosis was observed; ankylosis, when present, was generally located immediately apical to the cemento-enamel junction. Nevertheless, a functionally oriented PDL was only infrequently observed. In another study that evaluated various biomaterials as potential carriers for rhBMP-2 (Sigurdsson et al. 1996), considerable variation was observed in cementum regeneration, extent of ankylosis, and bone volume and density, depending on carrier characteristics, indicating the importance of the carrier system for the ability of rhBMP-2 to regenerate alveolar bone and periodontal attachment. A possible synergistic effect of rhBMP-2 in combination with recombinant human beta-nerve growth factor in an alginate hydrogel carrier was recently reported (Yan et al. 2010). In a limited evaluation of furcation class III defects in dogs, numerically larger amounts of bone and cementum formation were observed in comparison with that achieved with either of the proteins or the carrier alone.

On the other hand, in several of the studies, the application of rhBMP-2 frequently resulted in ankylosis (Sigurdsson et al. 1995, 1996, King et al. 1997, 1998a, 1998b, King and Hughes 1999, 2001, Wikesjö et al. 1999, 2003b, 2003c, 2003d, Talwar et al. 2001, Selvig et al. 2002). rhBMP-2-induced ankylosis appears to be related with rapid bone formation and may not be a significant healing aberration in the absence of extensive bone regeneration in more limited periodontal defects (Ishikawa et al. 1994, Kinoshita et al. 1997, Blumenthal et al. 2002, Choi et al. 2002). Although the possibility of resolution of rhBMP-2-associated ankylosis has also been suggested from observations

με αιλουροειδή (Takahashi και συν. 2005), τέτοια συμπεράσματα πρέπει να θεωρούνται υποθετικά. Λόγω της πιθανότητας ακύλωσης και της έλλειψης σχηματισμού λειτουργικά διευθετημένου περιριζίου, δεν έχει συνεχιστεί περαιτέρω η κλινική διερεύνηση της rh-BMP-2.

BMP-3 (Οστεογενίνη)

Ο ρόλος της BMP-3 στην περιοδοντική αναγέννηση και επούλωση έχει αξιολογηθεί σε πιθήκους και ανθρώπους (Bowers και συν. 1991, Ripamonti και συν. 1994). Σε μία σειρά κλινικών περιπτώσεων (Bowers και συν. 1991), ενδοστικές περιοδοντικές βλάβες αντιμετωπίστηκαν με BMP-3 από ανθρώπινα μακρά οστά και αφαλατωμένο λυοφιλοποιημένο οστικό αλλομόσχευμα ή βόειο κολλαγόνο ή μόνο με την τοποθέτηση των φορέων (Πίνακας 1). Μερικά δόντια καλύφθηκαν με επανατοποθετούμενους ουλοβλεννογόνιους κρημνούς. Η ιστολογική εκτίμηση 6 μήνες μετά το χειρουργείο, έδειξε ότι η BMP-3 αύξησε σημαντικά την περιοδοντική αναγέννηση σε θέσεις με κλειστή αλλά όχι διαβλεννογόνια επούλωση. Περιορισμένη αναγέννηση παρατηρήθηκε στις θέσεις των φορέων μαρτύρων. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τα αποτελέσματα μιας πειραματικής μελέτης σε πιθήκους (Ripamonti και συν. 1994) όπου η BMP-3 με κολλαγονούχο φορέα η οποία εμφυτεύθηκε σε χειρουργικά παρασκευασμένες μεσοριζικές βλάβες κατηγορίας II σε κάτω γομφίους, οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη περιοδοντική και οστική αναγέννηση, σε σύγκριση με τις θέσεις που δέχτηκαν μόνο τον κολλαγονούχο φορέα. Παρά τις πολλά υποσχόμενες αυτές παρατηρήσεις, δεν έχει πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση της BMP-3.

BMP-6

Σε μία μόνο μελέτη (Huang και συν. 2005), ποικίλες δόσεις συνθετικής BMP-6 επίμυων με κολλαγονούχο φορέα εφαρμόστηκαν σε περιοδοντικές βλάβες οπών, σε επίμυες. Πλήρης αναγέννηση παρατηρήθηκε στις θέσεις που αντιμετωπίστηκαν με BMP-6 μετά από 4 εβδομάδες ενώ μόνο ελάχιστο οστό σχηματίστηκε στις θέσεις του φορέα μάρτυρα. Παρά τα θετικά αυτά αποτελέσματα, δεν έχει πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση.

BMP-7 (OP-1)

Η δυνατότητα της BMP-7, που ονομάζεται επίσης και οστεογενετική πρωτεΐνη-1 (OP-1), να προάγει την περιοδοντική αναγέννηση έχει εκτιμηθεί εκτενώς με μελέτες σε μεγάλα ζώα. Χειρουργικά διαμορφωμένες μεσοριζικές βλάβες κατηγορίας II σε κάτω γομφίους μπαμπούνων (Ripamonti και συν. 1996) εμφυτεύθηκαν με rhOP-1 σε συγκέντρωσεις 0, 100 και 500 μg/g σε αδιάλυτο κολλαγονούχο φορέα βόειου οστού. Παρατηρήθηκε σημαντική οστεϊνογένεση και ένθεση ινών του Sharpey στις θέσεις που δέχτηκαν την rhOP-1, ενώ η αναγέννηση ήταν πολύ περιορισμένη στις θέσεις των μαρτύρων, 2 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε μια παρόμοια μελέτη με 6μηνη περίοδο επούλωσης, η rhOP-1 με φορέα κολλαγόνου σε συγκεντρώσεις 0,5 και 2,5 mg/g, προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη νέα πρόσφυση, σχηματισμό φατνιακού οστού και λειτουργικά διευθετημένων παρεμβαλλόμενων ινών του Sharpey, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Ripamonti και συν. 2002). Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη περιοδοντική αναγέννηση μετά από εφαρμογή rhOP-1 σε σύγκριση με εικονική χειρουργική επέμβαση ή το φορέα μάρτυρα, σε μία μελέτη με μεσοριζικές βλάβες

in a feline study (Takahashi et al. 2005), such conclusions should be considered speculative. Because of the possibility of ankylosis and the lack of functionally oriented PDL formation, further clinical testing of rhBMP-2 has not been pursued.

BMP-3 (Osteogenin)

The role of BMP-3 in periodontal wound healing and regeneration has been evaluated in monkeys and humans (Bowers et al. 1991, Ripamonti et al. 1994). In a clinical case series (Bowers et al. 1991), intrabony periodontal defects were treated with BMP-3 extracted from human long bones and demineralized freeze-dried bone allograft or bovine collagen, or with only the carriers (Table 1). Some teeth were submerged under the repositioned mucogingival flaps. Histological evaluation 6 months after surgery indicated that BMP-3 significantly enhanced periodontal regeneration in submerged but not in nonsubmerged sites. Limited regeneration was observed in carrier control sites. These findings were corroborated from the results of an experiment in monkeys (Ripamonti et al. 1994) in which purified BMP-3 in a collagenous matrix implanted into surgically created mandibular molar class II furcation defects resulted in significantly greater periodontal and bone regeneration compared with sites receiving the collagen matrix alone. Despite these promising observations, further evaluation of BMP-3 has not been performed.

BMP-6

In a single study (Huang et al. 2005), various doses of synthetic rat BMP-6 in a collagen matrix carrier were applied to periodontal fenestration defects in rats. Complete regeneration was observed in BMP-6-treated sites 4 weeks postoperatively, whereas only minimal bone formation was observed in the controls implanted with the carrier only. Despite these positive results, further evaluation has not been pursued.

BMP-7 (OP-1)

The potential of BMP-7 (also called osteogenic protein 1; OP-1) to promote periodontal regeneration has been extensively evaluated in large animal studies. Surgically induced mandibular molar class II furcation defects in baboons (Ripamonti et al. 1996) were implanted with rhOP-1 at 0, 100, and 500 μg/g in a bovine bone insoluble collagen matrix. Significant cementogenesis, including insertion of Sharpey's fibers, occurred in sites receiving rhOP-1, whereas limited regeneration was observed in the controls at 2 months after surgery. In a similar study with a 6-month healing interval, rhOP-1 at 0.5 and 2.5 mg/g in a collagen carrier induced significantly greater new attachment and alveolar bone formation – including functionally oriented interposing Sharpey's fibers – compared with the carrier control (Ripamonti et al. 2002). Significantly enhanced periodontal regeneration following application of rhOP-1 compared with sham surgery or carrier control was also observed in a study of class III furcation defects in dogs (Giannobile et al. 1998).

κατηγορίας III σε σκυλιά (Giannobile et al. 1998). Ωστόσο, οι βλάβες με την εκτεταμένη περιοδοντική αναγέννηση υπονομεύτηκαν επίσης από αγκύλωση και ριζική απορρόφηση.

Με βάση τη συγχρονισμένη αλλά διαφορετική εντόπιση των OP-1 και BMP-2 κατά τη διάπλαση της ρίζας και των περιοδοντικών ιστών (Thomadakis και συν. 1999), αλλά και το σημαντικά ενισχυμένο συνεργικό αποτέλεσμα της ετεροδιμερούς πρωτεΐνης OP-1/BMP-2 (Israel και συν. 1996), η εφαρμογή του συνδυασμού rhOP-1/rhBMP-2 σε φορέα κολλαγόνου συγκρίθηκε με τη μεμονωμένη χρήση rhOP-1 ή rhBMP-2 σε μεσοριζικές βλάβες πιθήκων (Ripamonti και συν. 2001). Μετά από 4 εβδομάδες επούλωσης, η συνδυαστική αγωγή απέτυχε να ενισχύσει το σχηματισμό νέας πρόσφυσης ή φατνιακού οστού περισσότερο από την μεμονωμένη εφαρμογή των rhOP-1 ή rhBMP-2. Επιπλέον, οι δόσεις και οι αναλογίες δόσεων του συνδυασμού rhOP-1/rhBMP-2 που δοκιμάστηκαν δεν ενίσχυσαν την περιοδοντική αναγέννηση με κλινικά σημαντικό τρόπο, αφού μεγάλες περιοχές των διχασμών παρέμειναν ανοιχτές και δεν παρεμποδίστηκε η ακρορριζική μετανάστευση του επιθηλίου.

BMP-12 (GDF-7)

Σε μια προσπάθεια διέγερσης του σχηματισμού ενός λειτουργικά διευθετημένου περιρριζίου, η BMP-12 που είναι γνωστή για την επαγωγή του σχηματισμού τενόντων και συνδεσμικών ιστών (Wolfman και συν. 1997), αξιολογήθηκε στο μοντέλο της υπεροστικής περιοδοντικής βλάβης σε σκυλιά (Wikesjö και συν. 2004). Πράγματι, οι θέσεις που δέχτηκαν την rhBMP-12 παρουσίασαν λειτουργικά διευθετημένο περιρριζίο που γεφύρωνε το κενό ανάμεσα στη νεοσχηματισμένη οστέινη και το φατνιακό οστό μετά από 8 εβδομάδες επούλωσης, κάτι που δεν παρατηρήθηκε σε θέσεις εμφύτευσης της rhBMP-2. Ωστόσο, δεν έχουν παρουσιαστεί περαιτέρω αξιολογήσεις της BMP-12 για περιοδοντικές εφαρμογές.

BMP-14 (GDF-5, CDMP-1)

Η BMP-14 είναι επίσης γνωστή και ως GDF-5 ή χόνδρινη μορφογενετική πρωτεΐνη (CDMP-1). Οι δράσεις του GDF-5 στην περιοδοντική αναγέννηση και επούλωση των τραυμάτων εκτιμήθηκε πρόσφατα. Χειρουργικά διαμορφωμένες, αμφοτερόπλευρες, κρίσιμου μεγέθους, 1-τοιχώματος ενδοστικές βλάβες σε κάτω γνάθους σκύλων αντιμετωπίστηκαν με 20 μg rhGDF-5 σε φορέα β-TCP, ή με 1, 20, ή 100 μg rhGDF-5 σε φορέα ακύτταρου σπόγγου κολλαγόνου (Kwon και συν. 2010a, Lee και συν. 2010). Μετά από 8 εβδομάδες επούλωσης, οι ομάδες στις οποίες εμφυτεύθηκε ο rhGDF-5 παρουσίασαν σημαντικά ενισχυμένο σχηματισμό οστού, οστέινης και λειτουργικά διευθετημένου περιρριζίου, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου που δέχθηκαν μόνο τους φορείς ή εικονική χειρουργική επέμβαση. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι παρατηρήθηκαν ελάχιστες ανεπιθύμητες παρενέργειες. Σε μία άλλη μελέτη με το ίδιο πειραματικό σχέδιο, οι βλάβες στις οποίες εμφυτεύθηκε ο rhGDF-5/β-TCP έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερο σχηματισμό οστού και οστέινης (2 με 2,5 φορές) σε σύγκριση με το συνδυασμό rhPDGF/β-TCP (Kwon et al. 2010b). Αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα αποτέλεσαν αφορμή για περαιτέρω κλινική διερεύνηση.

Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, κλινική και ιστολογική πιλοτική μελέτη παράλληλων ομάδων πραγματοποιήθηκε σε 20 ασθενείς για να αξιολογήσει τη δράση του rhGDF-5/β-TCP σε

Nevertheless, defects showing extensive periodontal regeneration were also compromised by ankylosis and root resorption.

From the finding of synchronous but spatially different localization of OP-1 and BMP-2 during root and periodontal tissue formation (Thomadakis et al. 1999), as well as from the significantly enhanced synergistic effect of heterodimeric OP-1/BMP-2 protein (Israel et al. 1996), the application of combined rhOP-1/rhBMP-2 in a collagen carrier was compared with that of single-use rhOP-1 or rhBMP-2 in furcation defects in monkeys (Ripamonti et al. 2001). After 4 weeks of healing, the combination regimen failed to enhance alveolar bone or new attachment formation over and above application of rhOP-1 or rhBMP-2 alone. In addition, the doses and dose ratios of the rhOP-1/rhBMP-2 combination tested did not enhance periodontal regeneration in a clinically meaningful way, since large areas of the furcations remained open and epithelial downgrowth was not prevented.

BMP-12 (GDF-7)

In an attempt to stimulate the formation of a functionally oriented PDL, BMP-12, which is known to induce tendon and ligament tissue formation (Wolfman et al. 1997), was evaluated by using the supra-alveolar periodontal defect model in dogs (Wikesjö et al. 2004). Indeed, sites receiving rhBMP-12 exhibited a functionally oriented PDL, bridging the gap between newly formed cementum and alveolar bone after an 8-week healing interval, whereas this was not observed in sites receiving rhBMP-2. However, further evaluations of BMP-12 for periodontal applications have not been presented.

BMP-14 (GDF-5, CDMP-1)

BMP14 is also known as GDF-5 or cartilage-derived morphogenetic protein-1 (CDMP-1). The effects of GDF-5 on periodontal wound healing and regeneration has been recently evaluated. Surgically created bilateral, critical-size, mandibular, 1-wall intrabony periodontal defects in dogs were treated with 20 μg of rhGDF-5 in a β-TCP carrier, or with 1, 20, or 100 μg of rhGDF-5 in an acellular collagen sponge carrier (Kwon et al. 2010a, Lee et al. 2010). Following an 8-week healing interval, the rhGDF-5-implanted groups consistently exhibited significantly enhanced formation of bone, cementum, and functionally oriented PDL, over that observed in control sites implanted with the carriers alone or receiving sham surgery. Of importance, only few, if any, adverse reactions were observed. In another study with the same experimental design, rhGDF-5/β-TCP implanted defects showed significantly greater (2 to 2.5-fold) bone and cementum formation compared with rhPDGF/β-TCP (Kwon et al. 2010b). Such promising results warrant follow-up clinical investigations.

A phase IIa randomized, controlled, clinical and histological pilot parallel group study in 20 patients was conducted to evaluate the effect of the rhGDF-

σύγκριση με τον ανοιχτό χειρουργικό καθαρισμό σε προχωρημένες ενδοστικές περιοδοντικές βλάβες, σε δόντια που προγραμματίστηκαν για εξαγωγή (Πίνακας 1) (Stavropoulos και συν. 2011, Windish και συν. 2012). Μετά από 6 μήνες, τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η χρήση του rhGDF-5/b-TCP είναι ασφαλής αφού δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική παρενέργεια όσον αφορά εργαστηριακές παραμέτρους (αντισώματα κατά του rhGDF-5) και διαταραχές της επούλωσης σε ιστολογικό επίπεδο όπως αγκύλωση και απορρόφηση. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ανιχνεύθηκαν σχεδόν διπλάσιο κέρδος κλινικής πρόσφυσης και μικρότερη υφίζηση στις θέσεις που αντιμετωπίστηκαν με rhGDF-5/β-TCP, σε σύγκριση με τις θέσεις του χειρουργικού καθαρισμού. Η ιστολογική αξιολόγηση έδειξε σχεδόν 3 φορές περισσότερη αναγέννηση του ύψους του οστού στις θέσεις του παράγοντα διαφοροποίησης σε σύγκριση με τις θέσεις του ανοιχτού καθαρισμού, υποδεικνύοντας ότι το rhGDF-5/β-TCP μπορεί να υποστηρίξει ουσιαστικά την περιοδοντική αναγέννηση.

Συμπέρασμα

Διάφοροι ΑΠΔ φαίνεται ότι είναι πιθανοί υποψήφιοι για τη διέγερση της περιοδοντικής αναγέννησης και επούλωσης. Ωστόσο, θέματα όπως τα συστήματα φορέων και τα ανεπαρκή προκλινικά μοντέλα περιπλέκουν πολλές φορές την ερμηνεία της μοναδικής δυνατότητας αυτών των παραγόντων, με αποτέλεσμα μόνο λίγοι από αυτούς να έχουν φτάσει στο επίπεδο της κλινικής αξιολόγησης. Η σύγχρονη έρευνα στοχεύει στον καθορισμό της ιδανικής δοσολογίας, του βέλτιστου συνδυασμού ΑΠΔ και των κατάλληλων συστημάτων φορέων, για να εδραιωθούν κλινικά εφαρμόσιμοι και αποτελεσματικοί συνδυασμοί.

Δηλώσεις/Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν οικονομικές ή άλλες αντιθέσεις συμφερόντων σε σχέση με την παρούσα δημοσίευση.

5/β-TCP construct versus that following open flap debridement in advanced intrabony periodontal defects on teeth planned for extraction (Table 1) (Stavropoulos et al. 2011, Windish et al. 2012). The results after 6 months suggested that rhGDF-5/b-TCP is safe, since no significant adverse reactions were noted regarding both laboratory parameters (antibodies against rhGDF-5) and aberrant histological events such as ankylosis and resorption. In addition, and despite the fact that statistically significant differences were not observed, almost 2 times greater clinical attachment gain and less gingival recession were identified in the rhGDF-5/β-TCP-treated sites compared with those receiving surgical debridement. Histological evaluation showed almost 3 times greater bone height regeneration in the sites implanted with the differentiation factor compared with the sites that were surgically debrided, suggesting that rhGDF-5/β-TCP may substantially support periodontal regeneration.

Conclusion

Several GDFs appear to be potential candidates to stimulate periodontal regeneration and wound healing. However, issues with delivery systems and the use of poorly characterized preclinical models sometimes complicate the interpretation of the genuine efficacy of these factors, and only a few factors have reached the level of clinical evaluation. Current research is targeted at finding the optimal dosage, best combination of GDFs, and suitable delivery systems, to develop clinically applicable and meaningful combinations.

Acknowledgments

The authors declare that there are no financial or other conflicts of interest related to this publication.

Βιβλιογραφία - References

- Aberg, T., Wozney, J. & Thesleff, I. (1997) Expression patterns of bone morphogenetic proteins (Bmps) in the developing mouse tooth suggest roles in morphogenesis and cell differentiation. *Developmental Dynamics* **210**, 383-396.
- Antoniades, H. N. & Williams, L. T. (1983) Human platelet-derived growth factor: structure and function. *Federation Proceedings* **42**, 2630-2634.
- Anusaksathien, O. & Giannobile, W. V. (2002) Growth factor delivery to re-engineer periodontal tissues. *Current Pharmaceutical Biotechnology* **3**, 129-139.
- Asahina, I., Sampath, T. K., Nishimura, I. & Hauschka, P. V. (1993) Human osteogenic protein-1 induces both chondroblastic and osteoblastic differentiation of osteoprogenitor cells derived from newborn rat calvaria. *The Journal of Cell Biology* **123**, 921-933.
- Blumenthal, N. M., Koh-Kunst, G., Alves, M. E., Miranda, D., Sorensen, R. G., Wozney, J. M. & Wikesjö, U. M. (2002) 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. *Journal of Periodontology* **73**, 1494-1506.
- Bowers, G., Felton, F., Middleton, C., Glynn, D., Sharp, S., Mellonig, J., Corio, R., Emerson, J., Park, S., Suzuki, J., Ma, S., Romberg, E. & Reddi A. H. (1991) Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *Journal of Periodontology* **62**, 690-702.
- Butler, A. A. & LeRoith, D. (2001) Minireview: tissue-specific versus generalized gene targeting of the *igf1* and *igf1r* genes and their roles in insulin-like growth factor physiology. *Endocrinology* **142**, 1685-1688.
- Butler, A. A., Yakar, S., Gewolb, I. H., Karas, M., Okubo, Y. & LeRoith, D. (1998) Insulin-like growth factor-I receptor signal transduction: at the interface between physiology and cell biology. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry and Molecular Biology* **121**, 19-26.
- Camelo, M., Nevins, M. L., Schenk, R. K., Lynch, S. E. & Nevins, M. (2003) Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **23**, 213-225.
- Centrella, M., McCarthy, T. L. & Canalis, E. (1988) Skeletal tissue and transforming growth factor beta. *FASEB Journal* **2**, 3066-3073.
- Cho, M. I., Lin, W. L. & Genco, R. J. (1995) Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. *Journal of Periodontology* **66**, 522-530.
- Choi, S. H., Kim, C. K., Cho, K. S., Huh, J. S., Sorensen, R. G., Wozney, J. M. & Wikesjö, U. M. (2002) Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge (rhBMP-2/ACS) on healing in 3-wall intrabony defects in dogs. *Journal of Periodontology* **73**, 63-72.
- Clemmons, D. R. (2000) Insulin-like growth factors. Their binding proteins and growth regulation, *Skeletal growth factors*. Editor: Canalis, E., Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, USA, pp. 79-99.
- De Moerlooze, L. & Dickson, C. (1997) Skeletal disorders associated with fibroblast growth factor receptor mutations. *Current Opinion in Genetics & Development* **7**, 378-385.
- Fortunel, N. O., Hatzfeld, A. & Hatzfeld, J. A. (2000) Transforming growth factor-beta: pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis. *Blood* **96**, 2022-2036.
- Gao, J., Jordan, T. W. & Cutress, T. W. (1996) Immunolocalization of basic fibroblast growth factor (bFGF) in human periodontal ligament (PDL) tissue. *Journal of Periodontal Research* **31**, 260-264.
- Giannobile, W. V., Hernandez, R. A., Finkelman, R. D., Ryan, S., Kiritsy, C. P., D'Andrea, M. & Lynch, S. E. (1996) Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *Journal of Periodontal Research* **31**, 301-312.
- Giannobile, W. V., Ryan, S., Shih, M. S., Su, D. L., Kaplan, P. L. & Chan, T. C. (1998) Recombinant human osteogenic protein-1 (OP-1) stimulates periodontal wound healing in class III furcation defects. *Journal of Periodontology* **69**, 129-137.
- Giannobile, W. V., Whitson, S. W. & Lynch, S. E. (1997) Non-coordinate control of bone formation displayed by growth factor combinations with IGF-I. *Journal of Dental Research* **76**, 1569-1578.
- Globus, R. K., Plouet, J. & Gospodarowicz, D. (1989) Cultured bovine bone cells synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix. *Endocrinology* **124**, 1539-1547.
- Hauschka, P. V., Mavrakos, A. E., Iafrafi, M. D., Doleman, S. E. & Klagsbrun, M. (1986) Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. *The Journal of Biological Chemistry* **261**, 12665-12674.
- Howell, T. H., Fiorellini, J. P., Paquette, D. W., Offenbacher, S., Giannobile, W. V. & Lynch, S. E. (1997) A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *Journal of Periodontology* **68**, 1186-1193.
- Huang, K. K., Shen, C., Chiang, C. Y., Hsieh, Y. D. & Fu, E. (2005) Effects of bone morphogenetic protein-6 on periodontal wound healing in a fenestration defect of rats. *Journal of Periodontal Research* **40**, 1-10.
- Ishikawa, I., Kinoshita, A., Oda, S. & Roongruangphol, T. (1994) Regenerative therapy in periodontal diseases. Histological observations after implantation of rhBMP-2 in the surgically created periodontal defects in adult dogs. *Dentistry in Japan* **31**, 141-146.
- Israel, D. I., Nove, J., Kerns, K. M., Kaufman, R. J., Rosen, V., Cox, K. A. & Wozney, J. M. (1996) Heterodimeric bone morphogenetic proteins show enhanced activity in vitro and in vivo. *Growth Factors* **13**, 291-300.
- Kato, T., Kawaguchi, H., Hanada, K., Aoyama, I., Hiyama, Y., Nakamura, T., Kuzutani, K., Tamura, M., Kurokawa, T. & Nakamura, K. (1998) Single local injection of recombinant fibroblast growth factor-2 stimulates healing of segmental bone defects in rabbits. *Journal of Orthopaedic Research* **16**, 654-659.
- King, G. N. & Cochran, D. L. (2002) Factors that modulate the effects of bone morphogenetic protein-induced periodontal regeneration: a critical review. *Journal of Periodontology* **73**, 925-936.
- King, G. N. & Hughes, F. J. (1999) Effects of occlusal loading on ankylosis, bone, and cementum formation during bone morphogenetic protein-2-stimulated periodontal regeneration in vivo. *Journal of Periodontology* **70**, 1125-1135.

- King, G. N. & Hughes, F. J. (2001) Bone morphogenetic protein-2 stimulates cell recruitment and cementogenesis during early wound healing. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 465-475.
- King, G. N., King, N., Cruchley, A. T., Wozney, J. M. & Hughes, F. J. (1997) Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. *Journal of Dental Research* **76**, 1460-1470.
- King, G. N., King, N. & Hughes, F. J. (1998a) Effect of two delivery systems for recombinant human bone morphogenetic protein-2 on periodontal regeneration in vivo. *Journal of Periodontal Research* **33**, 226-236.
- King, G. N., King, N. & Hughes, F. J. (1998b) The effect of root surface demineralization on bone morphogenetic protein-2-induced healing of rat periodontal fenestration defects. *Journal of Periodontology* **69**, 561-570.
- Kinoshita, A., Oda, S., Takahashi, K., Yokota, S. & Ishikawa, I. (1997) Periodontal regeneration by application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to horizontal circumferential defects created by experimental periodontitis in beagle dogs. *Journal of Periodontology* **68**, 103-109.
- Kress, W., Collmann, H., Busse, M., Halliger-Keller, B. & Mueller, C. R. (2000) Clustering of FGFR2 gene mutations in patients with Pfeiffer and Crouzon syndromes (FGFR2-associated craniosynostoses). *Cytogenetics and Cell Genetics* **91**, 134-137.
- Kwon, D. H., Bisch, F. C., Herold, R. W., Pompe, C., Bastone, P., Rodriguez, N. A., Susin, C. & Wikesjö, U. M. (2010a) Periodontal wound healing/regeneration following the application of rhGDF-5 in a beta-TCP/PLGA carrier in critical-size supra-alveolar periodontal defects in dogs. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 667-674.
- Kwon, H. R., Wikesjö, U. M., Park, J. C., Kim, Y. T., Bastone, P., Pippig, S. D. & Kim, C. K. (2010b) Growth/differentiation factor-5 significantly enhances periodontal wound healing/regeneration compared with platelet-derived growth factor-BB in dogs. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 739-746.
- Ledoux, D., Gannoun-Zaki, L. & Barritault, D. (1992) Interactions of FGFs with target cells. *Progress in Growth Factor Research* **4**, 107-120.
- Lee, J. S., Wikesjö, U. M., Jung, U. W., Choi, S. H., Pippig, S., Siedler, M. & Kim, C. K. (2010) Periodontal wound healing/regeneration following implantation of recombinant human growth/differentiation factor-5 in a beta-tricalcium phosphate carrier into one-wall intrabony defects in dogs. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 382-389.
- Lynch, S. E., Colvin, R. B. & Antoniades, H. N. (1989a) Growth factors in wound healing. Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *The Journal of Clinical Investigation* **84**, 640-646.
- Lynch, S. E., de Castilla, G. R., Williams, R. C., Kiritsy, C. P., Howell, T. H., Reddy, M. S. & Antoniades, H. N. (1991) The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *Journal of Periodontology* **62**, 458-467.
- Lynch, S. E., Williams, R. C., Polson, A. M., Howell, T. H., Reddy, M. S., Zappa, U. E. & Antoniades, H. N. (1989b) A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **16**, 545-548.
- Lynch, S. E., Williams, R. C., Polson, A. M., Reddy, M. S., Howell, T. H. & Antoniades, H. N. (1989c) Effect of insulin-like growth factor-I on periodontal regeneration. *Journal of Dental Research*, **68**, 394.
- Mohammed, S., Pack, A. R. & Kardos, T. B. (1998) The effect of transforming growth factor beta one (TGF-beta 1) on wound healing, with or without barrier membranes, in a Class II furcation defect in sheep. *Journal of Periodontal Research* **33**, 335-344.
- Morotome, Y., Goseki-Sone, M., Ishikawa, I. & Oida, S. (1998) Gene expression of growth and differentiation factors-5, -6, and -7 in developing bovine tooth at the root forming stage. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **244**, 85-90.
- Murakami, S., Takayama, S., Ikezawa, K., Shimabukuro, Y., Kitamura, M., Nozaki, T., Terashima, A., Asano, T. & Okada, H. (1999) Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *Journal of Periodontal Research* **34**, 425-430.
- Murakami, S., Takayama, S., Kitamura, M., Shimabukuro, Y., Yanagi, K., Ikezawa, K., Saho, T., Nozaki, T. & Okada, H. (2003) Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *Journal of Periodontal Research* **38**, 97-103.
- Nevins, M., Camelo, M., Nevins, M. L., Schenk, R. K. & Lynch, S. E. (2003) Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *Journal of Periodontology* **74**, 1282-1292.
- Nevins, M., Giannobile, W. V., McGuire, M. K., Kao, R. T., Mellonig, J. T., Hinrichs, J. E., McAllister, B. S., Murphy, K. S., McClain, P. K., Nevins, M. L., Paquette, D. W., Han, T. J., Reddy, M. S., Lavin, P. T., Genco, R. J. & Lynch, S. E. (2005) Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial. *Journal of Periodontology* **76**, 2205-2215.
- Oates, T. W., Rouse, C. A. & Cochran, D. L. (1993) Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *Journal of Periodontology* **64**, 142-148.
- Park, J. B., Matsuura, M., Han, K. Y., Norderyd, O., Lin, W. L., Genco, R. J. & Cho, M. I. (1995) Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *Journal of Periodontology* **66**, 462-477.
- Reddi, A. H. (1998) Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nature Biotechnology* **16**, 247-252.
- Reddi, A. H. (2001) Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical applications. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* **83-A**(Suppl 1), S1-S6.
- Reddi, A. H. & Huggins, C. (1972) Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **69**, 1601-1605.
- Ridgway, H., Mellonig, J. T. & Cochran, D. L. (2008) Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **28**, 171-179.
- Ripamonti, U., Crooks, J., Petit, J. C. & Rueger, D. C. (2001) Periodontal tissue regeneration by combined applications of recombinant human osteogenic protein-1 and bone morphogenetic protein-2. A pilot study in Chacma baboons (*Papio ursinus*). *European Journal of Oral Sciences* **109**, 241-248.

- Ripamonti, U., Crooks, J., Teare, J., Petit, J. - C. & Rueger, D. C. (2002) Periodontal tissue regeneration by recombinant human osteogenic protein-1 in periodontally-induced furcation defects of the primate *Papio ursinus*. *South African Journal of Science* **98**, 361-368.
- Ripamonti, U., Heliotis, M., Rueger, D. C. & Sampath, T. K. (1996) Induction of cementogenesis by recombinant human osteogenic protein-1 (hop-1/bmp-7) in the baboon (*Papio ursinus*). *Archives of Oral Biology* **41**, 121-126.
- Ripamonti, U., Heliotis, M., van den, H. B. & Reddi, A. H. (1994) Bone morphogenetic proteins induce periodontal regeneration in the baboon (*Papio ursinus*). *Journal of Periodontal Research* **29**, 439-445.
- Ripamonti, U., Herbst, N. N. & Ramoshebi, L. N. (2005) Bone morphogenetic proteins in craniofacial and periodontal tissue engineering: experimental studies in the non-human primate *Papio ursinus*. *Cytokine & Growth Factor Reviews* **16**, 357-368.
- Roberts, A. B. (2000) Transforming growth factor-b. *Skeletal growth factors*. Editor: Canalis, E., Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, USA, pp. 221-232.
- Rosenkranz, S. & Kazlauskas, A. (1999) Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes. *Growth Factors* **16**, 201-216.
- Ross, R., Raines, E. & Bowen-Pope, D. (1982) Growth factors from platelets, monocytes, and endothelium: their role in cell proliferation. *Annals of the New York Academy of Sciences* **397**, 18-24.
- Ross, R., Raines, E. W. & Bowen-Pope, D. F. (1986) The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* **46**, 155-169.
- Rossa, C., Jr., Marcantonio E Jr, Cirelli, J. A., Marcantonio, R. A., Spolidorio, L. C. & Fogo, J. C. (2000) Regeneration of Class III furcation defects with basic fibroblast growth factor (b-FGF) associated with GTR. A descriptive and histometric study in dogs. *Journal of Periodontology* **71**, 775-784.
- Sato, Y., Kikuchi, M., Ohata, N., Tamura, M. & Kuboki, Y. (2004) Enhanced cementum formation in experimentally induced cementum defects of the root surface with the application of recombinant basic fibroblast growth factor in collagen gel in vivo. *Journal of Periodontology* **75**, 243-248.
- Selvig, K. A., Sorensen, R. G., Wozney, J. M. & Wikesjö, U. M. (2002) Bone repair following recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulated periodontal regeneration. *Journal of Periodontology* **73**, 1020-1029.
- Sena, K., Morotome, Y., Baba, O., Terashima, T., Takano, Y. & Ishikawa, I. (2003) Gene expression of growth differentiation factors in the developing periodontium of rat molars. *Journal of Dental Research* **82**, 166-171.
- Sigurdsson, T. J., Lee, M. B., Kubota, K., Turek, T. J., Wozney, J. M. & Wikesjö, U. M. (1995) Periodontal repair in dogs: recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration. *Journal of Periodontology* **66**, 131-138.
- Sigurdsson, T. J., Nygaard, L., Tatakis, D. N., Fu, E., Turek, T. J., Jin, L., Wozney, J. M. & Wikesjö, U. M. (1996) Periodontal repair in dogs: evaluation of rhBMP-2 carriers. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **16**, 524-537.
- Sorensen, R. G., Wikesjö, U. M., Kinoshita, A. & Wozney, J. M. (2004) Periodontal repair in dogs: evaluation of a bioresorbable calcium phosphate cement (Ceredex) as a carrier for rhBMP-2. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 796-804.
- Sporn, M. B. & Roberts, A. B. (1989) Transforming growth factor-beta. Multiple actions and potential clinical applications. *The Journal of the American Medical Association* **262**, 938-941.
- Stavropoulos A. & Wikesjö U. M. E. (2010) Periodontal tissue engineering: focus on growth factors. *Periodontal regenerative therapy*. Editor: Sculean, A., Quintessence Publishing Company, Inc., Chicago, USA, pp. 193-214.
- Stavropoulos, A., Sculean, A., Windish, P., Gera, I., Capsius, B. & Wikesjö, U. M. (2011) A phase IIa randomized controlled clinical and histological pilot study evaluating rhGDF-5/ β -TCP for periodontal regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 1044-1054.
- Takahashi, D., Odajima, T., Morita, M., Kawanami, M. & Kato, H. (2005) Formation and resolution of ankylosis under application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) to class III furcation defects in cats. *Journal of Periodontal Research* **40**, 299-305.
- Takayama, S., Murakami, S., Shimabukuro, Y., Kitamura, M. & Okada, H. (2001) Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *Journal of Dental Research* **80**, 2075-2079.
- Talwar, R., Di, S. L., Hughes, F. J. & King, G. N. (2001) Effects of carrier release kinetics on bone morphogenetic protein-2-induced periodontal regeneration in vivo. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 340-347.
- Tatakis, D. N., Wikesjö, U. M., Razi, S. S., Sigurdsson, T. J., Lee, M. B., Nguyen, T., Ongpipattanakul, B. & Hardwick, R. (2000) Periodontal repair in dogs: effect of transforming growth factor-beta 1 on alveolar bone and cementum regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 698-704.
- Teare, J. A., Ramoshebi, L. N. & Ripamonti, U. (2008) Periodontal tissue regeneration by recombinant human transforming growth factor-beta 3 in *Papio ursinus*. *Journal of Periodontal Research* **43**, 1-8.
- Terranova, V. P. & Wikesjö, U. M. (1987) Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. A review. *Journal of Periodontology* **58**, 371-380.
- Thomadakis, G., Ramoshebi, L. N., Crooks, J., Rueger, D. C. & Ripamonti, U. (1999) Immunolocalization of Bone Morphogenetic Protein-2 and -3 and Osteogenic Protein-1 during murine tooth root morphogenesis and in other craniofacial structures. *European Journal of Oral Sciences* **107**, 368-377.
- Urist, M. R. (1965) Bone: formation by autoinduction. *Science* **150**, 893-899.
- von Bubnoff A. & Cho, K. W. (2001) Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network? *Developmental Biology* **239**, 1-14.
- Vukicevic, S., Luyten, F. P. & Reddi, A. H. (1989) Stimulation of the expression of osteogenic and chondrogenic phenotypes in vitro by osteogenin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **86**, 8793-8797.
- Wang, E. A., Israel, D. I., Kelly, S. & Luxenberg, D. P. (1993) Bone morphogenetic protein-2 causes commitment and differentiation in C3H10T1/2 and 3T3 cells. *Growth Factors* **9**, 57-71.
- Wang, E. A., Rosen, V., D'Alessandro, J. S., Bauduy, M., Cordes, P., Harada, T., Israel, D. I., Hewick, R. M., Kerns, K. M., LaPan, P. & . (1990) Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **87**, 2220-2224.

- Wang, H. L., Pappert, T. D., Castelli, W. A., Chiego, D. J., Jr., Shyr, Y. & Smith, B. A. (1994) The effect of platelet-derived growth factor on the cellular response of the periodontium: an autoradiographic study on dogs. *Journal of Periodontology* **65**, 429-436.
- Wikesjö, U. M., Guglielmoni, P., Promsudthi, A., Cho, K. S., Trombelli, L., Selvig, K. A., Jin, L. & Wozney, J. M. (1999) Periodontal repair in dogs: effect of rhBMP-2 concentration on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 392-400.
- Wikesjö, U. M., Lim, W. H., Razi, S. S., Sigurdsson, T. J., Lee, M. B., Tatakis, D. N. & Hardwick, W. R. (2003a) Periodontal repair in dogs: a bioabsorbable calcium carbonate coral implant enhances space provision for alveolar bone regeneration in conjunction with guided tissue regeneration. *Journal of Periodontology* **74**, 957-964.
- Wikesjö, U. M., Lim, W. H., Thomson, R. C., Cook, A. D., Wozney, J. M. & Hardwick, W. R. (2003b) Periodontal repair in dogs: evaluation of a bioabsorbable space-providing macroporous membrane with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Journal of Periodontology* **74**, 635-647.
- Wikesjö, U. M., Xiropaidis, A. V., Thomson, R. C., Cook, A. D., Selvig, K. A. & Hardwick, W. R. (2003c) Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 705-714.
- Wikesjö, U. M., Xiropaidis, A. V., Thomson, R. C., Cook, A. D., Selvig, K. A. & Hardwick, W. R. (2003d) Periodontal repair in dogs: space-providing ePTFE devices increase rhBMP-2/ACS-induced bone formation. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 715-725.
- Wikesjö, U. M., Razi, S. S., Sigurdsson, T. J., Tatakis, D. N., Lee, M. B., Ongpipattanakul, B., Nguyen, T. & Hardwick, W. R. (1998) Periodontal repair in dogs: effect of recombinant human transforming growth factor-beta1 on guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 475-481.
- Wikesjö, U. M., Sorensen, R. G., Kinoshita, A., Jian, L., X & Wozney, J. M. (2004) Periodontal repair in dogs: effect of recombinant human bone morphogenetic protein-12 (rhBMP-12) on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 662-670.
- Windish, P., Stavropoulos, A., Molnár, B., Szendrői-Kiss, D., Szilágyi, E., Rosta, P., Horváth, A., Capsius, B., Wikesjö, U. & Sculean, A. (2012) A phase IIa randomized controlled pilot study evaluating the safety and clinical outcomes following the use of rhGDF-5/ β -TCP in regenerative periodontal therapy. *Clinical Oral Investigations* **16**, 1181-1189.
- Wolfman, N. M., Hattersley, G., Cox, K., Celeste, A. J., Nelson, R., Yamaji, N., Dube, J. L., Blasio-Smith, E., Nove, J., Song, J. J., Wozney, J. M. & Rosen, V. (1997) Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5, 6, and 7, members of the TGF-beta gene family. *The Journal of Clinical Investigation* **100**, 321-330.
- Wozney, J. M. (1999) Biology and clinical applications of rhBMP-2. *Tissue engineering: Applications in maxillofacial surgery and periodontics*. Editors: Lynch, S. E., Genco, R. J. & Marx, R. E., 1st edition, Quintessence Publishing Company, Inc., Chicago, USA, pp. 103-124.
- Wozney, J. M. & Wikesjö, M. E. (2008) rhBMP-2: Biology and applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics. *Tissue Engineering: Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, Editors: Lynch, S. E., Marx, R. E., Nevins, M. & Wisner-Lynch, L. A., 2nd edition, Quintessence Publishing Company, Inc. Chicago, USA, pp. 159-177.

Επικοινωνία: Ανδρέας Σταυρόπουλος, Τμήμα Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Aarhus, Vennelyst Boulevard 9, Aarhus C, DK-8000, Δανία, Τηλ: +4589 424172, e-mail: andreas.stavropoulos@odontologi.au.dk

Correspondence: Dr. Andreas Stavropoulos, Department of Periodontology, School of Dentistry, University of Aarhus, Vennelyst Boulevard 9, Aarhus C, DK-8000, Denmark, Tel: +45 89424172, e-mail: andreas.stavropoulos@odontologi.au.dk