

Discusión

Bases teóricas y aplicación clínica de las proteínas morfogenéticas óseas en cirugía maxilofacial

Base Theories and the clinical application of bone morphogenetic proteins in maxillofacial surgery

Con el nombre genérico de Proteínas Óseas Morfogénéticas (BMPs) se denomina a un grupo de proteínas osteoinductivas que, obteniéndose a partir de la matriz ósea no mineralizada, son capaces de iniciar y estimular la diferenciación de células mesenquimales pluripotentes hacia células osteoprogenitoras. Su enorme interés es consecuencia de su potencial capacidad para formar hueso y cartílago de *novo*.¹ En el trabajo que precede a esta discusión los autores actualizan nuestros conocimientos sobre las BMPs y nos presentan el apasionante horizonte de las posibilidades clínicas que su empleo puede alcanzar en el contexto de nuestra especialidad. Trabajos similares aparecen publicados en revistas de otras especialidades, por el interés que su aplicación clínica conlleva.²

Ocupados como estamos por el día a día de nuestro ejercicio clínico, no resulta extraño que al oír o leer el concepto de BMPs se nos oscurezca el semblante al no tener claro dos cuestiones capitales sobre el tema: ¿dónde están y cómo se obtienen las BMPs?, ¿cómo las podríamos emplear clínicamente?

Fue Virchow en 1853 el primero en describir la matriz orgánica no mineralizada, del hueso (sustancia osteoide) constituida mayoritariamente (90%) por colágeno. Ya en 1889 algunos cirujanos como Senn,³ documentaron el empleo de hueso xenogénico desmineralizado como injerto óseo en defectos craneales de perro. Sin embargo, las verdaderas propiedades que estos injertos podrían proporcionar pasaron desapercibidas debido a que la utilización por parte de estos primeros investigadores del ácido etilen-diamino-tetra-ácético (EDTA) como medio para la desmineralización ósea, inactivaba de manera irreversible las proteínas de la matriz. No fue hasta 1965 cuando Urist,⁴ al sustituir el EDTA por el ácido hidroclórico publicó en la revista *Science* la formación de hueso ectópico tras la implantación entre los tejidos blandos de ratones de fragmentos de matriz ósea desmineralizada. En ese momento creó el concepto de autoinducción ósea, pero no identificó verdaderamente a las BMPs. Lo que había descubierto este famoso autor fue el inesperado comportamiento de las células huésped vecinas al injerto que concluía en su diferenciación osteoprogenitora. No fue hasta 1980 cuando Urist divulgó la identificación en la matriz orgánica de una proteína insoluble de bajo peso molecular a la que denominó *bone morphogenetic protein*.⁵ Poco tiempo después otros autores aislarían del hueso bovino diferentes polipeptídicos de 16-18 y 30 KDa de peso molecular que pasaron a denominarse BMPs 1-3.⁶

Inicialmente uno de los grandes problemas que estos métodos de aislamiento presentaban se centraba en que para obtener

The Group of bone inductive proteins that we call Bone Morphogenetic Proteins is obtained using the non mineralized bone matrix. These proteins are able to initiate and stimulate differentiation of pluripotent mesenchymal cells into progenitor bone cells. These proteins are of great interest because of their potential ability to form bone and cartilage de novo.¹ In the work that precedes this discussion the authors update our knowledge about the BMPs and also present the great clinical possibilities that can be achieved in the context of our specialty. Because of the interest entailed in its application similar studies can be found in published in other special interest magazines.²

As busy as we are day by day in our clinic, its no surprise that upon hearing or reading about the BMPs our faces darken when we do not have clear answers about the key issues. Where and how are BMPs obtained? How can we make clinical use of them?

*In 1893 Virchow was the first person to describe the non mineralized organic bone matrix made up mainly of collagen (90%). In 1889 some surgeons as Senn reported the use of xerogenic demineralized bone as osseous graft in cranial defects in dogs. Though the true properties of these grafts could be provided, they went unnoticed. This happened because of the fact that these first investigators used EDTA as a means for bone mineralization which irreversibly deactivated the matrix proteins. It was not until 1965 when Urist⁴ after replacing EDTA with hydrochloric acid found that ectopic bone formation following implantation of part of the demineralized bone matrix between soft tissues in rats. He published his work in the magazine *Science* and from there the concept of auto bone induction was created, but he did not correctly identify the BMPs. What he had discovered was the unanticipated behavior of the graft host neighbors that ended in their progenitor bone differentiation. It was not until 1980 when Urist disclosed that he had identified a light weight insoluble protein in the organic matrix. Shortly after this other authors would isolate different polypeptides, from 16-18 and 30 KDa, from the bovine bone that went on to dominate the BMP 1-3.⁶*

At the beginning one of the biggest problems with these methods of isolations was the fact that in order to obtain 1 mg of pure BMP more than 1 Kg of bovine bone was needed. On the other hand the scaffold or ideal support matrix for the BMP was sought and controversial. All of this created a barrier to the experimental and clinical use of the BMPs.

1 mgr de BMP pura se precisaban más de 1 Kg de hueso bovino. Por otra parte el *scaffold* o matriz de soporte ideal para las BMP era objeto de búsqueda y controversia. Todo ello constituyía una seria barrera para la utilización experimental y clínica de las BMPs. En este estado de la cuestión un hecho capital fue la identificación del gen correspondiente a la BMP-2 lo que permitió mediante técnicas de biología molecular e ingeniería tisular la obtención de células capaces de sintetizar grandes cantidades de BMP-2 recombinante humana (rhBMP-2) con la misma capacidad osteoinductiva que la forma natural. El volumen de hueso generado está condicionado por la cantidad de rhBMP-2 utilizada. En el momento actual al menos dos tipos de BMPs están comercializadas aunque con un precio elevado para los tiempos que corren: rhBMP-2 (INFUSE, Medtronics, Sofamor Danek) y la rhBMP-7 (OP-1 Putty, Stryker Biotech). Desde los primeros años del 2000 la FDA aprobó el empleo clínico de la rhBMP-2 y la rhBMP-7 en pacientes con diversas patologías de la columna vertebral y pseudoartrosis de huesos largos.⁷

La experimentación primero con animales y después en humanos con las BMPs tiene en nuestra especialidad una figura significada: Philip J. Boyne. Desde 1996 este autor y sus colaboradores demostraron la capacidad de la rhBMP-2 para reparar soluciones de continuidad mandibulares y hendiduras palatinas en diferentes tipos de monos (*Macaque fascicularis, mulatta*).^{8,9} En 1997 puso en evidencia su positivo empleo en la cirugía de las elevaciones sinusales, y en 1999 demostró que el hueso neoformado con el exclusivo empleo de rhBMP-2 en esponjas de colágeno presentaba un favorable comportamiento osteointegrador con los implantes convencionales y las mallas de titanio.¹¹ En 2005 en un excelente trabajo compara entre dos tipos de concentraciones de rhBMP-2 para la elevación de los senos maxilares y detalla las cantidades a utilizar de la proteína en esta cada vez más frecuente cirugía de nuestra especialidad.¹² Pero quizás uno de los trabajos que mayor estímulo puede provocar en nuestra imaginación es el artículo que junto con Alan Herford publicó en el año 2008 en el *J Oral Maxillofac Surg.*¹³ En él se documenta la historia de 14 pacientes (de una serie de 36) a los que se les realizó excelentes reconstrucciones óseas de defectos sobradamente críticos de los maxilares con el exclusivo empleo de kits de tamaño grande (en defectos mayores de 3,5 cm) de rh-BMP-2 (INFUSE, Medtronics, Nashville, TN) en esponjas de colágeno reabsorbible.

Han pasado 44 años desde el pionero trabajo de Urist y 13 desde la experimentación animal de Boyne, pero al final las BMPs están aquí, el resultado de su empleo también y su futuro sólo puede a ir a mejor, solas, asociadas a cultivos celulares, con colágeno u otros scaffolds mas resistentes cambiarán muchas cosas en nuestra especialidad y en la vida de nuestros pacientes.

Trabajos como el que presentan nuestros compañeros nos actualizan en tan importante tema.

An important event at this stage was the identification of the gene that corresponds to the BMP-2. This allowed for intervention techniques in molecular biology and tissue engineering, the acquirement of cells capable of synthesizing large quantities of recombinant human BMP-2 with the same natural bone inductive ability as the natural process.

The volume of generated bone is determined by the quantity of rhBMP-2 used. At the moment at least two types of BMPs are commercialized, although at a higher price because of the current situation: rhBMP-2 (INFUSE, Medtronics, Sofamor Danek) and the rhBMP-7 (OP-1 Putty, Stryker Biotech). Since then, during the first few years of 2000 the FDA approved clinical use of rhBMP-2 and rhBMP-7 in patients with diverse spinal column pathologies and long bone pseudoarthrosis.⁷

Philip J. Boyne is an important figure in BMP experimentation that first took place in animals and later in humans. Since 1996 this author and his collaborators have demonstrated rhBMP-2's ability to repair mandible continuity and palatine cracks in different types of monkeys. (*Macaque fascicularis, mulatta*).^{8,9} In 1997 he proved its successful application in sinus elevation surgery. In 1999 he showed that neoformed bone when exclusively used with rhBMP-2 in collagen sponges showed favorable bone integration behavior with conventional implants and titanium mesh grafts. In 2005 an excellent study compared two types of rhBMP-2 concentrations for maxillary sinus elevation. It also gave details about the amount of protein used in this increasingly frequent surgery of our specialty. But perhaps one of the most stimulating projects is the attached article published by Alan Herford in 2008 and in *J Oral Maxillofac Surg.*¹³ It documents 14 patients (from a series of 36) who had excellent bone reconstruction of defects extremely critical to maxillaries. They were performed exclusively of kits of great size (defects larger than 3.5 cm) of rh-BMP-2 (INFUSE, Medtronics, Nashville, TN) in reabsorbable collagen sponges.

44 years have passed since the first Pioneer work of Urist and 13 years have past since Boyne's animal experimentation. In the end the BMPs and their implementation are a reality and their future can only get better. Alone related to cultivated cells with collagen and other more resistant scaffolds many things will change in our specialty and the lives of our patients.

Works like the ones mentioned by our colleagues update us on this very important topic.

Bibliografía

1. Urist MR, DeLange RJ, Finerman GAM. Bone cell differentiation and growth factors. *Science* 1983;220:680-6.
2. Jeong GK, Sandhu H, Farmer J. Bone Morphogenic Proteins: Applications in Spinal Surgery. *HSSJ* 2005;1:110-7.
3. Senn N. On the healing of aseptic bone cavities by implantation of antiseptic decalcified bone. *Am J Med Sci* 1889;98:219-43.
4. Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893-9.
5. Urist MR, Chang JJ, Lietze A y cols. Preparation and bioassay of bone morphogenetic protein and polypeptides fragments. *Methods in Enzymol* 1987;146:294-312.
6. Wang EA, Rosen V, Cordes P y cols. Purification and characterization of other distinct boneinducing factors. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:9484-98.
7. Food and Drug Administration (2002) Document P000058-InFUSE Bone Graft /LT-CAGE lumbar tapered fusion device. <http://www.fda.gov/cdrh/PDF/p000054a.pdf>
8. Boyne PJ. Animal studies of the application of rhBMP-2 in maxillofacial reconstruction. *Bone* 1996;19(Suppl):83S-92S.
9. Boyne PJ, Nath R, Nakamura A. Human recombinant BMP-2 in osseous reconstruction of simulated cleft palate defects. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:84-90.
10. Boyne PJ, Nakamura A, Shabahang S. Evaluation o f the long-term effect of function on rhBMP-2 regenerated hemimandibulectomy defects. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 1999;37:344-52.
11. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, y cols. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodont Rest Dent* 1997;17:11-25.
12. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, Tripplett RG. De Novo Bone Induction by Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in Maxillary Sinus Floor Augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1693-707.
13. Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of Mandibular Continuity Defects With Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2). *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:616-24.