

## Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso

Gerardo Daniel Sierra-García<sup>1\*</sup>, Rocío Castro-Ríos<sup>2</sup>, Azucena González-Horta<sup>1</sup>, Jorge Lara-Arias<sup>3</sup>  
y Abelardo Chávez-Montes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química, Facultad de Ciencias Biológicas; <sup>2</sup>Departamento de Química Analítica, Facultad de Medicina; <sup>3</sup>Banco de Huesos y Tejidos, Hospital Universitario Dr. José E. González. Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

### Resumen

Desde el descubrimiento de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), su uso se ha convertido en un valioso aliado para el tratamiento de defectos óseos. Estas proteínas son potentes factores de crecimiento relacionados con actividad osteogénica y angiogénica. La capacidad osteoinductora de la proteína morfogenética ósea recombinante (rhBMP) en la formación de hueso y cartílago ha sido confirmada en estudios in vitro y evaluada en ensayos clínicos controlados. Su aplicación ha sido de forma sistémica mediante inyecciones en dosis superiores a la fisiológica para obtener un efecto terapéutico. Dentro de las desventajas se observa formación ectópica de hueso o alta morbilidad en casos de fusión espinal. En esta revisión se analizan los roles de las BMP en la reparación ósea hasta su aplicación clínica. Estos hallazgos representan avances en el estudio de la regeneración ósea y muestran que la aplicación de factores de crecimiento es una promesa en la mejora de tratamientos para obtener resultados más predecibles.

**PALABRAS CLAVE:** Proteínas morfogenéticas óseas. Tejido óseo.

### Abstract

Since the introduction of bone morphogenetic proteins, their use has become an invaluable ally for the treatment of bone defects. These proteins are potent growth factors, related to angiogenic and osteogenic activity. The osteoinductive capacity of recombinant bone morphogenetic protein (rhBMP) in the formation of bone and cartilage has been confirmed in in vitro studies and evaluated in clinical trials. To obtain a therapeutic effect, administration is systemic, by injection over the physiological dose. Among the disadvantages, ectopic bone formation or high morbidity in cases of spinal fusion is observed. In this review, the roles of bone morphogenetic proteins in bone repair and clinical applications are analyzed. These findings represent advances in the study of bone regeneration and application of growth factors for more predictable results. (Gac Med Mex. 2016;152:381-5)

**Corresponding author:** Gerardo D. Sierra-García, sierra.gerardo@hotmail.com

**KEY WORDS:** Bone morphogenetic protein. Bone tissue.

#### Correspondencia:

\*Gerardo Daniel Sierra-García  
Manuel L. Barragán  
Ciudad Universitaria  
San Nicolás de Los Garza, Monterrey, N.L., México  
E-mail: sierra.gerardo@hotmail.com

Fecha de recepción: 28-01-2015

Fecha de aceptación: 09-06-2015

## Introducción

El hueso se puede reparar por sí solo pero se ha establecido que este hecho no siempre resulta totalmente satisfactorio. Especialmente en caso de grandes defectos donde es necesario colocar un material de relleno que posteriormente será reemplazado por tejido nuevo. De todos los aloinjertos y sustitutos óseos usados actualmente en medicina quirúrgica el que presenta las mejores propiedades de osteoinducción y osteoconducción es el autoinjerto. Sin embargo, debido a la morbilidad del sitio donante, riesgo de infección, etc., la búsqueda de terapias alternativas continúa<sup>1</sup>.

Una reparación ósea exitosa depende de varios factores, entre ellos una suficiente cantidad de factores de crecimiento, una matriz ósea adecuada y estabilidad mecánica. La reparación ocurre bajo los mismos patrones de formación de hueso, pero el mecanismo específico de reparación es determinado por el medio ambiente presente. La fuente de células de reparación posterior a una fractura u osteotomía puede ser: la capa interna osteogénica del periostio, las células osteoprogenitoras asociadas a los vasos sanguíneos de los sistemas de Havers dentro del hueso cortical, las células del endostio, células mesenquimales indiferenciadas de la médula ósea y las células indiferenciadas de tejidos circundantes con capacidad de diferenciar, según sea necesario. Sin embargo, retraso o la no unión de los segmentos óseos es una complicación que ocurre entre el 5 y 30% de los pacientes con lesiones<sup>2,3</sup>.

La osteoinducción es el proceso de diferenciación de células mesenquimales a células osteoprogenitoras y finalmente a osteoblastos para formar hueso nuevo<sup>4</sup>. Los factores de crecimiento son ejemplo de agentes osteoinductores de gran potencia. La superfamilia de factores de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) comprende un número de proteínas relacionadas, con algunas capaces de inducir la formación de hueso. Dentro de este grupo, se encuentran los factores de osteoinducción más potentes, las BMP<sup>5</sup>.

Hasta la fecha, han sido identificadas 20 diferentes BMP. Las BMP actualmente pueden ser sintetizadas por técnicas moleculares, por lo que potencialmente pudieran conseguirse cantidades ilimitadas, lo que ha motivado la existencia de estudios en los que se trata de comprobar su potencial osteoinductor<sup>6,7</sup>. A pesar de los importantes efectos positivos de las BMP, aún es incierto el porqué los excelentes resultados obtenidos en estudios *in vitro* y en modelos animales son difíciles de reproducir en un ensayo clínico. Su uso pudiera ser

limitado debido a varios inconvenientes, como su rápida degradación, altos costos, necesidad de altas dosis, osteólisis, formación ectópica de hueso e inflamación. Aun con desventajas, existe la necesidad de desarrollar un sistema o vehículo para la liberación continua de BMP<sup>8,9</sup>. La siguiente revisión resume conocimientos actuales del papel que desempeñan las BMP en la reparación de defectos óseos, su potencial terapéutico, efectos adversos y su posible relación con cáncer.

## BMP

La historia de las proteínas se remonta a décadas atrás. El Dr. R. Marshall Urist descubrió que la matriz ósea desmineralizada estimula la formación de tejido óseo nuevo. Esto condujo al aislamiento de BMP, las únicas proteínas conocidas para inducir la formación de hueso nuevo<sup>10</sup>. Las BMP son un grupo de glicoproteínas de bajo peso molecular involucradas en el crecimiento y desarrollo de varios tejidos y órganos como el hueso, corazón, riñones, ojos, piel y dientes. Los factores que influyen en la remodelación ósea estimulan la diferenciación de células madre mesenquimales a osteoblastos<sup>11</sup>. Las BMP son sintetizadas en células mesenquimales, osteoprogenitoras, condrocitos, osteoblastos y plaquetas dentro de la matriz extracelular<sup>12</sup>.

De forma natural en el organismo, estas proteínas son liberadas durante la reparación y remodelación ósea. Estudios *in vivo* con animales han demostrado efectos prometedores sin la necesidad de un material osteoconductor, sin embargo para su aplicación clínica en humanos ha sido difícil reproducir los mismos resultados. Los distintos tipos de BMP están muy relacionados en estructura y función. Al comparar la secuencia de aminoácidos derivada de las BMP pueden ser clasificadas en 4 subgrupos. El primer subgrupo incluye la BMP-2 y 4. La BMP-2 juega un papel fundamental en los procesos de condrogénesis y osteogénesis, así como de revascularización. La BMP-2 es considerada esencial en la reparación de fracturas. Tsuji, et al. demostraron que ratones con alteración en la producción de la proteína tenían un desarrollo óseo normal, sin embargo en la reparación de fracturas existía una deficiencia, ya que las otras BMP son incapaces de sustituir la función de BMP-2 durante la reparación de hueso<sup>13</sup>. El segundo subgrupo incluye BMP-5, 6, 7 (también conocida como proteína osteogénica-1, OP-1) y 8 (OP-2), son el segundo subgrupo de proteínas con capacidad osteogénica. La BMP-7 también estimula la producción de eritropoyetina, hormona producida en el riñón que estimula la generación

de eritrocitos desde células precursoras y para el tratamiento de falla renal crónica<sup>14</sup>. BMP-2 y BMP-7 ya están aprobadas para uso clínico. BMP-9 y 10 forman el tercer subgrupo osteogénico, mientras que BMP-3 u osteogénina forma el cuarto grupo, que funciona como inhibidor de las anteriores. Los otros miembros de la familia carecen de actividad osteogénica (BMP-12, 13, 14, 15)<sup>8</sup>.

## Aplicación clínica de BMP

El retraso o la no unión de fracturas representan un obstáculo en el tratamiento de defectos óseos, lo que provoca dolor y una posible diferencia en la longitud de la extremidad, además de potencial de necrosis y pérdida de función<sup>15</sup>. Aunque el potencial de las BMP ha sido conocido por décadas, su uso clínico ha sido limitado. Cambios en el pH provocan reducción de la actividad biológica de BMP-2, por lo que al ser utilizada de forma clínica debe ser reconstituida en proteínas para mantener su actividad después de la implantación<sup>16</sup>. Con la finalidad de compensar su corta vida media *in vivo* (1-4 horas) la primera opción ha sido considerar altas dosis de rhBMP<sup>17</sup> y reportes de casos han demostrado que ante la ausencia o retraso de unión de los segmentos óseos en fracturas, mediante la utilización de rhBMP-2 se logra de manera exitosa la formación de hueso sin el uso de osteoconductores<sup>18</sup>.

Aparte de la administración local, las BMP han sido aplicadas de forma sistémica en ratas para las siguientes indicaciones: formación de hueso en osteoporosis, regeneración de riñón en falla renal aguda y crónica, regeneración de hígado, isquemia en arterias coronarias y accidente cerebro-vascular. Los resultados de estos estudios demostraron que las BMP inducen la regeneración de órganos asemejándose con el desarrollo embrionario, con pocos efectos colaterales, como la formación de hueso en el sitio de la inyección<sup>19</sup>.

En casos clínicos como el de Baltzer, et al. en 2012, se reporta un paciente que sufrió fractura del cuello del fémur en un accidente de ski. Inicialmente fue tratado con 2 tornillos de cadera. Cuatro meses después, el paciente cojeaba por el dolor, además de acortamiento de su pierna y una reparación incompleta de la fractura. Después de 9 meses de tratamiento extenso, el paciente todavía no estaba libre de dolor y los segmentos no demostraban signos de unión. El paciente accedió al tratamiento alternativo, mediante 4 inyecciones de 2 mg de rhBMP-2 guiadas por tomografía computarizada administradas en el sitio de la lesión. Las primeras 3 inyecciones fueron administradas en un intervalo de 1 semana, y la cuarta 3 semanas

después. Seis semanas después del tratamiento, las imágenes de tomografía demostraban aproximadamente entre 55 y 60% de unión. Este reporte concluye que la BMP-2 puede ser usada para inducir la formación de hueso sin la presencia de un osteoconductor<sup>20</sup>.

Zimmerman, et al. en 2009 evaluaron la eficiencia de BMP-7, contra autoinjerto en pacientes con retraso en la unión de fractura de tibia. A 26 pacientes con fracaso del autoinjerto les fue administrada BMP-7, como dosis única de 3.5 mg de polvo con proteína, mezclada con 2 ml de sangre del paciente o solución salina y asociada con 1 mg de colágeno. Para evitar que la proteína fuera perdida por sangrado al momento de la intervención, se colocó una esponja hemostática sobre el área de implantación para promover su permanencia en el lugar y obtener hemostasia. De los 26 pacientes, se observó consolidación de la fractura en 24 casos y solo 2 requirieron un nuevo procedimiento quirúrgico. Los autores concluyen que los pacientes a los que les fue administrada BMP-7 tuvieron una mayor capacidad de reparación de defectos en comparación con el autoinjerto<sup>21</sup>.

Por la conocida capacidad de la BMP-2 de estimular la regeneración ósea, existen reportes en los que se evalúa su uso en el área maxilofacial. Katanec, et al. evaluaron el uso clínico de rhBMP-2 para inducir aumento de altura del hueso mandibular bilateral seguido de implantes dentales. El paciente de 61 años fue sometido al procedimiento administrándose rhBMP-2 vía esponja de colágeno reabsorbible con una dosis de 3.75 mg para el lado derecho y 1.5 mg para el lado izquierdo. Los sitios quirúrgicos fueron protegidos con una membrana de titanio rígida y a los 6 meses el sitio fue reabierto y removida la membrana para colocar 3 implantes dentales. Los autores observaron buena estabilidad primaria para la posterior rehabilitación oral. Los resultados reportados en este caso clínico indicaron un aumento en la altura de la mandíbula de hasta 5.5 mm, permitiendo concluir que esta opción de tratamiento puede ser considerada antes de la colocación de implantes dentales en zonas donde existe poca altura ósea<sup>22</sup>.

A diferencia de los buenos resultados obtenidos en el caso anterior, en un modelo de extracción dental en el que se midió la altura de la cresta alveolar, Kim, et al. evaluaron la eficacia de matriz de hueso desmineralizada en combinación con rhBMP-2. De los 69 pacientes, a 35 se les injertó la matriz de hueso con rhBMP-2 a una concentración de 0.05 mg/ml. Evaluaron la seguridad del injerto mediante pruebas sanguíneas y con tomografía la altura de la cresta alveolar a los 3 meses. No fueron encontrados resultados adversos ni reacciones inmunes, aunque tampoco diferencias en la altura de la cresta ósea<sup>23</sup>.

El uso de BMP ha demostrado resultados promisorios, sin embargo no deben ser consideradas la panacea para el tratamiento de no unión. Ciertamente existen controversias en la aplicación de BMP en defectos óseos. Aún es necesaria la realización de más estudios para comprobar el uso de las BMP como una modalidad efectiva de tratamiento en cirugía y medicina regenerativa.

## BMP y cáncer

El rol de BMP en la biología del cáncer, especialmente de mama, ha sido ampliamente investigado. Hoy es sabido que estas proteínas están ampliamente involucradas en la regulación de las funciones de las células cancerígenas, que van desde el crecimiento, muerte, migración, invasión y transición epitelio-mesénquima<sup>24</sup>.

Las BMP son capaces de regular el crecimiento de células cancerígenas de mama. Sin embargo, mientras que algunos tipos de BMP tienen un efecto inhibitorio en la proliferación de células cancerígenas, otros presentan efecto adverso. Por ejemplo, BMP-2 y BMP-6 inhiben la proliferación de células cancerígenas en cáncer de mama, mientras que BMP-4 promueve de manera indirecta la proliferación de células cancerígenas al inducir la liberación de otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento epidermoide (EGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)<sup>24</sup>.

Kallioniemi, et al. en su artículo de revisión de 2012 evaluaron la relación de BMP-4 con cáncer. La BMP-4 se expresa en tumores como melanoma, carcinoma de ovario, gástrico y renal, especialmente en carcinoma gástrico, hepatocelular y colorrectal. Una elevada expresión de BMP-4 está relacionada con mejor pronóstico en cáncer de ovario y pobre pronóstico en carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello uterino. Estos datos implican que la BMP-4 puede poseer funciones variables en diferentes tipos de tumores. Sin embargo, hay que señalar que el número de muestras estudiadas para un tipo de tumor particular es todavía relativamente pequeño, y por lo tanto, se requieren más estudios para aclarar la situación de la expresión de la BMP-4 en el cáncer<sup>25</sup>.

El rol de BMP-7 en la expansión del cáncer también ha sido evaluado utilizando modelos animales. Esta proteína puede actuar suprimiendo o promoviendo el crecimiento del tumor dependiendo del tipo de línea celular. Al contrarrestar la transición epitelio-mesénquima, el crecimiento de células tumorales es detenido vía inhibición del TGF- $\beta$ , por lo que se previene la adquisición de un fenotipo metastásico invasivo. Buijjs, et al., en sus hallazgos clínicos, sugieren que una disminución en la

expresión de BMP-7 está implicada en cáncer de próstata, actúa como regulador de la homeostasis epitelial y como inhibidor de la metástasis<sup>26</sup>. En 2011, Klose, et al. evaluaron cómo la BMP-7 influencia el crecimiento celular en gliomas y confirmaron *in vivo* los efectos antiproliferativos de la proteína. Lograron demostrar que la BMP-7 puede inhibir el desarrollo de mitosis en la fase G1/S, reduciendo la proliferación de las células, lo que hizo sugerir a la BMP-7 como una posible molécula terapéutica para el tratamiento de metástasis<sup>27</sup>.

## Efectos adversos de BMP

La fusión espinal es un procedimiento quirúrgico que consiste en la remoción del disco intervertebral y la fusión de los cuerpos vertebrales adyacentes. La BMP-2 ha sido comparada con autoinjertos evaluando su seguridad y eficacia. En un meta-análisis realizado por Fu, et al. evaluaron la efectividad y efectos adversos producidos por rhBMP-2 como tratamiento en la fusión espinal. En los procedimientos de fusión espinal lumbar, tanto rhBMP-2 como el autoinjerto presentaron resultados similares, sin embargo rhBMP-2 fue asociada con un mayor riesgo de eyaculación retrograda y problemas urogenitales. Para fusión espinal cervical, el uso de rhBMP-2 fue asociado con disfgia. Esta revisión concluyó que no existe una ventaja significativa del uso del factor de crecimiento en comparación con el autoinjerto de cresta ilíaca<sup>28</sup>.

Al ser documentados algunos efectos adversos, el uso de BMP-2 en fusión espinal lumbar y cervical ha despertado preocupación. Específicamente algunas de las complicaciones reportadas han sido osteólisis vertebral, hundimiento del injerto, formación de anticuerpos contra BMP-2, formación ectópica de hueso y formación de hematomas<sup>29</sup>.

Singh, et al. realizaron un estudio retrospectivo en el cual evaluaron pacientes que acudieron a la misma institución y fueron sometidos a una fusión lumbar intersomática transforaminal. En el procedimiento se colocaron de manera rutinaria 12 mg de rhBMP-2, sin embargo al presentarse reportes de complicaciones, la dosis fue disminuida a 4.2 mg. Se evaluó a los pacientes hasta por un año con tomografías computarizadas buscando signos y síntomas del tratamiento. De los 573 pacientes a los que se les dio seguimiento por lo menos de un año, 8.6% (49 pacientes) requirieron tratamientos adicionales, de los cuales 39 fueron debido a pseudoartrosis y 10 debido a formación ectópica de hueso. El estudio concluye que estas complicaciones, aunque infrecuentes, llevan a un incremento en los costos en el hospital, utilización de recursos y procedimientos quirúrgicos adicionales<sup>30</sup>.

Sanfilippo, et al. en un estudio retrospectivo del uso de rhBMP-2 detectaron un riesgo mayor de desarrollo de radiculitis postoperatoria posterior a la fusión lumbar intersomática transforaminal, ya que en el grupo que se utilizó rhBMP-2 se desarrolló esta complicación en 9 de 39 casos, y en el grupo de hueso autógeno en 1 de 29 casos. En el grupo de rhBMP-2 los síntomas aparecieron 1 a 4 días posteriores a la cirugía, persistiendo hasta por 6 meses<sup>31</sup>.

Existe la posibilidad de que rhBMP-2 utilizada durante el tratamiento de fusión lumbar puede estar relacionado con un mayor riesgo de déficit neurológico por la proximidad al plexo lumbosacro. Para esto, Lykissas, et al., en un estudio retrospectivo, compararon la incidencia de estos déficits y dolor en pacientes que fueron sometidos a fusión lumbar intersomática lateral con y sin rhBMP-2. En este estudio fueron administrados 4.2 mg de rhBMP-2 (concentración 1.5 mg/ml) vía esponjas de colágena reabsorbibles. La evaluación neurológica se realizó antes y después del procedimiento quirúrgico, así como a los 3 meses, 6 meses y 1 año posteriores. Sus resultados demuestran evidencia de una mayor incidencia de déficit neurológico al utilizar rhBMP-2<sup>32</sup>.

## Conclusiones

Ya son conocidos los efectos benéficos de las BMP en la reparación de defectos óseos. Más allá de los prometedores resultados en experimentos *in vivo* las posteriores complicaciones son de gran consideración. Es necesaria más investigación para estimar de manera más confiable el riesgo de cáncer y efectos adversos, principalmente en cirugía ortopédica y medicina regenerativa. Los médicos al tener este conocimiento pueden tomar en cuenta los riesgos y beneficios al adoptar nuevas alternativas con el objetivo de brindar mejores resultados al paciente.

## Agradecimientos

Este trabajo está apoyado por CONACYT No CB176853.

## Bibliografía

1. Yilgor P, Sousa RA, Reis RL, Hasirci N, Hasirci V. Effect of scaffold architecture and BMP-2/BMP-7 delivery on *in vitro* bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21:2999-3008.
2. van Baardewijk LJ, van der Ende J, Lissenberg-Thunnissen S, et al. Circulating bone morphogenetic protein levels and delayed fracture healing. *Int Orthop*. 2013;37:523-7.
3. Ronga M, Fagetti A, Canton G, Palusio E, Surace MF, Cherubino P. Clinical applications of growth factors in bone injuries: experience with BMPs. *Injury*. 2013;44 Suppl 1:S34-9.
4. Xiong L, Zeng J, Yao A, et al. BMP2-loaded hollow hydroxyapatite microspheres exhibit enhanced osteoinduction and osteogenicity in large bone defects. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:517-26.
5. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S151-8.
6. Zárate-Kalfópulos B, Reyes-Sánchez A. Bone grafts in orthopedic surgery. *Cir Cir*. 2006;74:217-22.
7. Bodde EW, Boerman OC, Russel FG, Mikos AG, Spauwen PH, Jansen JA. The kinetic and biological activity of different loaded rhBMP-2 calcium phosphate cement implants in rats. *J Biomed Mater Res A*. 2008;87:780-91.
8. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Bigham-Sadegh A. Bone morphogenetic proteins: a powerful osteoinductive compound with non-negligible side effects and limitations. *Biofactors*. 2014;40:459-81.
9. Mantripragada VP, Jayasuriya AC. Injectable chitosan microparticles incorporating bone morphogenetic protein-7 for bone tissue regeneration. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102:4276-89.
10. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965;150:893-9.
11. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, King D, Julian J, Nohe A. Bone morphogenetic proteins: a critical review. *Cell Signal*. 2011;23:609-20.
12. Carreira AC, Lojude FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *J Dent Res*. 2014;93:335-45.
13. Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD, et al. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet*. 2006;38:1424-9.
14. Liu NM, Tian J, Wang WW, et al. Effect of erythropoietin on mesenchymal stem cell differentiation and secretion *in vitro* in an acute kidney injury microenvironment. *Genet Mol Res*. 2013;12:6477-87.
15. Dhar SA, Gani NU, Butt MF, Farooq M, Mir MR. Delayed union of an operated fracture of the femoral neck. *J Orthop Traumatol*. 2008;9:97-9.
16. Khanna-Jain R, Agata H, Vuorinen A, Sándor GK, Suuronen R, Miettinen S. Addition of BMP-2 or BMP-6 to dexamethasone, ascorbic acid, and  $\beta$ -glycerophosphate may not enhance osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *Growth Factors*. 2010;28:437-46.
17. Suliman S, Xing Z, Wu X, et al. Release and bioactivity of bone morphogenetic protein-2 are affected by scaffold binding techniques *in vitro* and *in vivo*. *J Control Release*. 2015;197:148-57.
18. Faßbender M, Minkwitz S, Strobel C, Schmidmaier G, Wildemann B. Stimulation of bone healing by sustained bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) delivery. *Int J Mol Sci*. 2014;15:8539-52.
19. Vukicevic S, Simic P, Grgurevic L, Boroveck F, Sampath K. Systemic administration of bone morphogenetic proteins. In: Vukicevic S, Sampath K, editores. *Bone morphogenetic proteins: from local to systemic therapeutics*. Berlin: Birkhauser Verlag AG; 2008. p. 317.
20. Baltzer AW, Ostapczuk MS, Stosch D, Granrath M. The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for the treatment of a delayed union following femoral neck open-wedge osteotomy. *Orthop Rev (Pavia)*. 2012;4:e4.
21. Zimmermann G, Wagner C, Schmeckenbecher K, Wentzensen A, Moghaddam A. Treatment of tibial shaft non-unions: bone morphogenetic proteins versus autologous bone graft. *Injury*. 2009;40 Suppl 3:S50-3.
22. Katanec D, Granić M, Majstorović M, Trampus Z, Pandurić DG. Use of recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP2) in bilateral alveolar ridge augmentation: case report. *Coll Antropol*. 2014;38:325-30.
23. Kim YJ, Lee JY, Kim JE, Park JC, Shin SW, Cho KS. Ridge preservation using demineralized bone matrix gel with recombinant human bone morphogenetic protein-2 after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:1281-90.
24. Ye L, Bokobza SM, Jiang WG. Bone morphogenetic proteins in development and progression of breast cancer and therapeutic potential (review). *Int J Mol Med*. 2009;24:591-7.
25. Kallioniemi A. Bone morphogenetic protein 4 - a fascinating regulator of cancer cell behavior. *Cancer Genet*. 2012;205:267-77.
26. Buijs JT, Rentsch CA, van der Horst G, et al. BMP7, a putative regulator of epithelial homeostasis in the human prostate, is a potent inhibitor of prostate cancer bone metastasis *in vivo*. *Am J Pathol*. 2007;171:1047-57.
27. Klose A, Waerzeggers Y, Monfared P, et al. Imaging bone morphogenetic protein 7 induced cell cycle arrest in experimental gliomas. *Neoplasia*. 2011;13:276-85.
28. Fu R, Selph S, McDonagh M, et al. Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine fusion: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:890-902.
29. Tannoury CA, An HS. Complications with the use of bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in spine surgery. *Spine J*. 2014;14:552-9.
30. Singh K, Nandyala SV, Marquez-Lara A, et al. Clinical sequelae after rhBMP-2 use in a minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *Spine J*. 2013;13:1118-25.
31. Abstracts of the 22nd Annual Meeting of the North American Spine Society, October 23-27, 2007, Austin, Texas, USA. *Spine J*. 2007;7(5 Suppl):1S-163S.
32. Lykissas MG, Aichmair A, Sama AA, et al. Nerve injury and recovery after lateral lumbar interbody fusion with and without bone morphogenetic protein-2 augmentation: a cohort-controlled study. *Spine J*. 2014;14:217-24.