

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências de Saúde
Programa de Pós-Graduação em Odontologia



Dissertação de Mestrado

**A Expressão e Função da BMP9 em Células e Tecidos Orais:
uma Revisão de Escopo**

Luiza Carvalho Damasceno

Brasília, 29 de Julho de 2025

Luiza Carvalho Damasceno

**A Expressão e Função da BMP9 em Células e Tecidos Orais:
Uma Revisão de Escopo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Laudimar Alves de Oliveira

Brasília, 2025.

Luiza Carvalho Damasceno

**A Expressão e Função da BMP9 em Células e Tecidos Orais:
Uma Revisão de Escopo**

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Data da defesa: 29 de Julho de 2025.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Laudimar Alves de Oliveira (Orientador)

Profa. Dra. Loise Pedrosa Salles

Prof. Dr. Marcos Coelho Santiago

AGRADECIMENTOS

Agradeço à vida e às oportunidades que me foram concedidas – e que pude aproveitar - ao longo dessa jornada.

Agradeço à toda minha família - em especial minha mãe Edith, meu pai Jorge e minha irmã Paula - que são meu alicerce, minha base e minha inspiração. Estendo minha gratidão aos meus avós, à minha avó Célia, coração da nossa família, e ao meu avô Júlio, que partiu durante a pandemia, mas cuja trajetória como médico foi uma das motivações para me fazer seguir na área da saúde.

Agradeço aos amigos e colegas que trilharam essa jornada comigo, em especial a equipe que trabalhei diretamente ao longo do mestrado: Luiza, Elisa, Helen e Emmanuel.

Agradeço a todos os professores que tive o privilégio de conhecer ao longo da vida acadêmica - graduação, especialização e pós-graduação. Todos foram inspiração e deixaram ensinamentos que carrego comigo. Em especial, ao professor Laudimar, meu orientador no Mestrado, que me acompanha desde a graduação, por sua impressionante calma ao ensinar, sua generosidade e o vasto conhecimento que tem. À professora Loise, que é uma inspiração não apenas como docente, mas também como mulher e pesquisadora, e que encanta com sua leveza e alegria de levar à vida. À professora Cristine, com extensão a toda equipe da disciplina de revisão sistemática, cuja paixão pela pesquisa e dedicação ao ensino foram contagiantes e fundamentais para minha formação.

Por fim, um agradecimento especial ao meu marido, Bruno, meu parceiro de todas as horas, meu apoio incondicional e minha maior inspiração. Obrigada por estar sempre ao meu lado, por acreditar em mim e me impulsionar a alçar voos cada vez mais altos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Fatores de crescimento, como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), desempenham um papel fundamental na regeneração tecidual. O uso clínico da BMP2 é aprovado pela FDA; no entanto, seus efeitos adversos limitam sua ampla aplicação. A BMP9 apresenta maior potencial osteogênico, menos complicações e maior eficácia em doses mais baixas. Sabe-se que as BMPs podem atuar de forma distinta em diferentes tecidos e órgãos do corpo, destacando a necessidade de se investigar seus efeitos de forma específica em cada contexto biológico. Apesar disso, a BMP9 na odontologia ainda permanece pouco explorada. Esta revisão de escopo tem como objetivo compilar evidências sobre a BMP9 em células e tecidos orais, elucidando seu papel na odontologia, de forma a oferecer subsídios teóricos para futuras pesquisas.

METODOLOGIA: Esta revisão de escopo foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA-ScR. Foi realizada uma busca abrangente em seis bases de dados, além da literatura cinzenta no dia 26 de novembro de 2024, sem restrição de ano, idioma ou país. Os critérios de elegibilidade seguiram o modelo PCC (População: tecidos/células orais; Conceito: BMP9; Contexto: associação entre BMP9 e células/tecidos orais). Dois revisores independentes com auxílio de três revisores mais experientes selecionaram os estudos e extraíram dados quantitativos e qualitativos.

RESULTADOS: Um total de 930 artigos foram identificados, 49 selecionados por associarem a BMP9 a tecidos ou células orais. A maioria dos estudos era experimental e originários da Ásia. Os tecidos mais frequentemente estudados foram o ligamento periodontal, o osso alveolar e a polpa dentária. As principais funções biológicas investigadas foram a diferenciação osteogênica/odontogênica e a regeneração óssea *in vivo*. A BMP9 apresentou desempenho superior à BMP2 na maioria dos estudo que compararam ambas diretamente. As principais vias de sinalização envolvidas incluíram MAPK, Smad1/5/8, e Wnt, com efeitos contextualmente dependentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: A BMP9 apresenta forte potencial osteo/odontogênico em células orais e mantém sua eficácia em condições inflamatórias, o que é altamente relevante para terapias odontológicas. No entanto, a escassez de evidências *in vivo* e a ausência de ensaios clínicos ainda limitam sua aplicação translacional.

PALAVRAS-CHAVE: Bone Morphogenetic Protein 9; BMP9; GDF-2; Dentistry; Oral tissue.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Growth factors, such as bone morphogenetic proteins (BMPs), play a fundamental role in tissue regeneration. BMP2 clinical use is FDA-approved; however, adverse effects limit its broader application. BMP9 shows greater osteogenic potential, fewer complications, and higher efficacy at lower doses. It is well established that BMPs can act differently across various tissues and organs, highlighting the need to investigate their effects in a tissue-specific context. Despite this, BMP9 remains underexplored in the field of dentistry. This scoping review aims to compile evidence on BMP9 in cells and tissues oral, elucidating its role in dentistry in order to provide a theoretical basis for future research.

METHODS: This scoping review was conducted in accordance with the PRISMA-ScR guidelines. A comprehensive search was performed in six databases, as well as in gray literature, on November 26, 2024, with no restrictions on year, language, or country. The eligibility criteria followed the PCC framework (Population: oral tissues/cells; Concept: BMP9; Context: association between BMP9 and oral cells/tissues). Two independent reviewers, with the support of three senior reviewers, selected the studies and extracted both quantitative and qualitative data.

RESULTS: A total of 930 articles were identified, 49 selected for association between BMP9 and oral tissues or cells. Most studies were experimental and originated from Asia. The most frequently studied tissues were the periodontal ligament, alveolar bone, and dental pulp. The main biological functions investigated were osteogenic/odontogenic differentiation and *in vivo* bone regeneration. BMP9 demonstrated superior performance compared to BMP2 in most studies that directly compared both. The main signaling pathways involved included MAPK, Smad1/5/8, and Wnt, with context-dependent effects.

CONCLUSION: BMP9 shows strong osteo/odontogenic potential in oral cells and maintains efficacy under inflammatory conditions, which is highly relevant for dental therapies. However, limited *in vivo* evidence and lack of clinical trials still limits its translational application.

KEYWORDS: Bone Morphogenetic Protein 9; BMP9; GDF-2; Dentistry; Oral tissue.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ActRIIA = *Activin Receptor Type IIA* = Receptor de Activina Tipo IIA

ActRIIB = *Activin Receptor Type IIB* = Receptor de Activina Tipo IIB

AdBMP = *Adenoviral Bone Morphogenetic Protein* = Proteína Morfogenética Óssea veiculada por vetor Adenoviral

AdVs = *Adenoviral Vectors* = Vetores Adenovirais

Akt = *Protein Kinase B* = Quinase de Proteína B

ALK = *Activin receptor-like kinase* = Quinase tipo ALK (semelhança com receptor de Activina)

ALP = *Alkaline Phosphatase* = Fosfatase Alcalina

AMHRII = *Anti-Müllerian Hormone Receptor Type II* = Receptor do Hormônio Anti-Mülleriano Tipo II (receptor tipo II da superfamília TGF-β)

ATP = *Adenosine Triphosphate* = Trifosfato de Adenosina

BMP = *Bone Morphogenetic Protein* = Proteína Morfogenética Óssea

BMPR = *Bone Morphogenetic Protein Receptor* = Receptor de Proteína Morfogenética Óssea

BSP = *Bone Sialoprotein* = Sialoproteína óssea

CaMKII = *Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II* = Quinase II dependente de cálcio/calmodulina

Ca²⁺ = *Calcium ion* = Íon Cálcio

CCL2 = *C-C Motif Chemokine Ligand 2* = Ligante da quimiocina CCL2 (também chamada de MCP-1)

CTF = *Cyclic Tensile Force* = Força de Tração Cíclica

CTGF = *Connective Tissue Growth Factor* = Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo

COL1A1 = *Collagen Type I Alpha 1 Chain* = Cadeia alfa 1 do colágeno tipo I

DBBM = *Deproteinized Bovine Bone Mineral* = Mineral Ósseo Bovino Desproteinizado

DKK1 = *Dickkopf-related protein 1* = Proteína 1 relacionada ao Dickkopf (antagonista da via Wnt/β-catenina)

DLX6-AS1 = *Distal-Less Homeobox 6 Antisense RNA 1* = RNA antisense 1 de DLX6

DPSCs = *Dental Pulp Stem Cells* = Células-tronco da Polpa Dentária

EMT = *Epithelial–Mesenchymal Transition* = Transição Epitélio-Mesenquimal

ERK = *Extracellular signal-regulated kinase* = Quinase Regulada por Sinal Extracelular

FDA: *Food and Drug Administration* = Administração de Alimentos e Medicamentos (agência reguladora dos Estados Unidos)

GDF2 = *Growth Differentiation Factor 2* = Fator de Diferenciação do Crescimento 2 (nome alternativo para BMP9)

GSK3 β = *Glycogen Synthase Kinase 3 beta* = Quinase 3 beta da sintase do glicogênio

hASCs = *human Adipose-derived Stem Cells* = Células tronco derivadas de tecido adiposo humano

hDPCs = *human Dental Pulp Cells* = Células da Polpa Dentária Humana

hDPSCs = *human Dental Pulp Stem Cells* = Células Tronco da Polpa Dentária Humana

hPDLCs = *human Periodontal Ligament Cells* = Células do Ligamento Periodontal Humano

hPDLFs = *human Periodontal Ligament Fibroblasts* = Fibroblastos do Ligamento Periodontal Humano

hPDLSCs = *human Periodontal Ligament Stem Cells* = Células Tronco do Ligamento Periodontal Humano

IBSP = *Integrin-Binding Sialoprotein* = Sialoproteína de ligação à integrina

ID1 = *Inhibitor of DNA Binding 1* = Inibidor da ligação ao DNA 1

IL-1 β = *Interleukin-1 beta* = Interleucina 1 beta

IL-6 = *Interleukin-6* = Interleucina 6

IL-8 = *Interleukin-8* = Interleucina 8

iPDBS = *Immortalized pre-dentinoblasts* = Células pré-dentinoblásticas imortalizadas

iSLGCs = *Immortalized Sublingual Gland Cells* = Células de glândula sublingual imortalizadas

iSMGCs = *Immortalized Submandibular Gland Cells* = Células de glândula submandibular imortalizadas

iTGMC-Ctrl = *Immortalized Tooth Germ Mesenchymal Cells - Control* = Células mesenquimais de germe dentário imortalizadas – controle

iTGMC-KD = *Immortalized Tooth Germ Mesenchymal Cells - Knockdown* = Células mesenquimais de germe dentário imortalizadas – com gene silenciado

JNK = *c-Jun N-terminal kinase* = Quinase N-terminal de c-Jun

LIPUS = *Low-Intensity Pulsed Ultrasound* = Ultrassom Pulsado de Baixa Intensidade

LncRNAs = *Long Non-Coding RNAs* = RNAs longos não codificantes

L-PRF = *Leukocyte and Platelet - Rich Fibrin* = Fibrina rica em leucócitos e plaquetas

LPS-PG = *Lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis* = Lipopolissacarídeo de *Porphyromonas gingivalis*

MAPK = *Mitogen-Activated Protein Kinase* = Quinase Ativada por Mitógeno

MeSH = *Medical Subject Headings* = Cabeçalhos de Assuntos Médicos

Micro-CT = *Micro-computed Tomography* = Microtomografia Computadorizada

mRNA = *Messenger RNA* = RNA mensageiro

MMP2 = *Matrix Metalloproteinase 2* = Metaloproteinase de Matriz 2

NELL1 = *Neural Epidermal Growth Factor-Like 1* = Proteína semelhante ao fator de crescimento epidérmico neural 1

NF-κB = *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* = Fator Nuclear kappa B

NLK = *Nemo-like kinase* = Quinase semelhante a Nemo

OCN = *Osteocalcin* = Osteocalcina

OSF = *Open Science Framework* = Estrutura de Ciência Aberta

OSCC = *Oral Squamous Cell Carcinoma* = Carcinoma de Células Escamosas Orais

OSX = *Osterix* (nome alternativo para SP7)

P2Y1 = Purinergic receptor P2Y1 = Receptor purinérgico P2Y1

PI3K = *Phosphoinositide 3-kinase* = Fosfatidilinositol 3-quinase

PDLCs = *Periodontal Ligament Cells* = Células do Ligamento Periodontal

PLC = *Phospholipase C* = Fosfolipase C

PPAR γ -2 = *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2* = Receptor Ativado por Proliferador de Peroxisoma gama 2

PRISMA-Scr = *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses - Scoping Review*

rBMP = *recombinant Bone Morphogenetic Protein* = Proteína Morfogenética Óssea Recombinante

rDFCs = *rat Dental Follicle Cells* = Células do Folículo Dentário de Rato

rhBMP = *recombinant human Bone Morphogenetic Protein* = Proteína Morfogenética Óssea Humana Recombinante

ROCK = *Rho-associated protein kinase* = Quinase associada à proteína Rho

RPDs = *Recombinant Protein Derivatives* = Derivados de Proteínas Recombinantes

RT-PCR = *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* = Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa

RUNX2 = *Runt-related Transcription Factor 2* = Fator de Transcrição Relacionado à Família Runt 2

SCAPs = *Stem Cells from the Apical Papilla* = Células-tronco da Papila Apical

SDF-1 = *Stromal Cell-Derived Factor1(CXCL12)* = Fator derivado de célula estromal1

SSP1 = *Secreted Phosphoprotein 1 (Osteopontin)* = Fosfoproteína 1 secretada (Osteopontina)

TGF-β: *Transforming Growth Factor-beta* = Fator de Transformação de Crescimento beta

TGMC = *Tooth Germ Mesenchymal Cells* = Células Mesenquimais do Germe Dentário

TNF-α = *Tumor Necrosis Factor-alpha* = Fator de Necrose Tumoral alfa

TβRII = *Transforming Growth Factor-beta Receptor Type II* = Receptor de TGF-beta Tipo II

VEGF = *Vascular Endothelial Growth Factor* = Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VEGFA = *Vascular Endothelial Growth Factor A* = Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (isoforma)

WB = *Western Blot* (técnica para detector proteínas)

WnT-β-catenin = *Wingless Int-1 Beta-catenin* = família de glicoproteínas sinalizadoras secretadas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. METODOLOGIA.....	24
2.1 PROTOCOLO E REGISTRO	24
2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	24
2.3 FONTES DE INFORMAÇÃO.....	25
2.4 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIA.....	26
2.5 ITENS DE DADOS	27
2.6 RESUMO DOS RESULTADOS.....	27
3. RESULTADOS	28
3.1 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIA.....	28
3.2 CARACTERÍSTICAS DAS FONTES DE EVIDÊNCIA	30
4. DISCUSSÃO.....	40
4.1 VISÃO GERAL DA BIOATIVIDADE DA BMP9 EM TECIDOS ORAIS	40
4.2 MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR DA BMP9	42
4.2.1 Sinalização dos receptores de BMP	46
4.3 MODULAÇÃO CONTEXTUAL (AMBIENTE INFLAMATÓRIO)	47
4.4 REGULAÇÃO ANGIOGÊNICA E CARCINOGENESE	48
4.5 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE BMP9 E BMP2.....	50
4.6 LACUNAS E LIMITAÇÕES DA LITERATURA E DESTA REVISÃO	52
4.7 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E DIRECIONAMENTOS FUTUROS	53
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS	55
APÊNDICE	73

1. INTRODUÇÃO

A busca por tratamentos biomiméticos e minimamente invasivos tem impulsionado avanços significativos na odontologia regenerativa (1). Diante da crescente demanda por soluções mais eficazes e redução de riscos adversos, os fatores de crescimento surgem como alternativas promissoras, permitindo a estimulação biológica para a regeneração de tecidos ósseos e dentários (2–4).

Os fatores de crescimento são proteínas sinalizadoras (citocinas) que atuam na comunicação intracelular, iniciando as cascatas de sinalização (5). Entre esses fatores, destacam-se as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) uma subfamília do fator de transformação de crescimento beta (TGF- β) (6). TGF- β é uma superfamília de proteínas que compartilham vias de sinalização semelhantes, modulam a expressão gênica no núcleo e atuam na estimulação ou inibição do crescimento e diferenciação de diversos tipos celulares, a depender do contexto (7).

As BMPs são proteínas de sinalização que atuam localmente em células-alvo, influenciando a sobrevivência, proliferação e diferenciação celular (8). Embora inicialmente identificadas como agentes indutores de formação óssea (9), as BMPs são atualmente reconhecidas também por afetarem a formação e função de diversos sistemas orgânicos, incluindo rins, fígado, sistema nervoso e tecido cardiovascular (10) além do seu papel na odontogênese (11).

As BMPs são inicialmente sintetizadas como proteínas precursoras, constituídas por três domínios principais: um peptídeo sinal, um pró-domínio N-terminal e um domínio maduro C-terminal (12). A tradução do RNA mensageiro (mRNA) - processo em que mRNA é convertido em proteína (13) - ocorre nos ribossomos citoplasmáticos, sendo o peptídeo sinal responsável por direcionar o complexo ribossomo-mRNA para o retículo endoplasmático rugoso (RER), onde a síntese da proteína é completada e o peptídeo sinal é clivado (14). No RER, a proteína sofre dobramento conformacional, formação de pontes dissulfeto e associação dos domínios maduros em domínios covalentes que podem se apresentar na forma de homodímeros (monômeros idênticos) ou heterodímeros (monômeros diferentes), representando a forma biologicamente ativa da proteína (15,16). Esses dímeros

resultantes apresentam uma conformação tridimensional característica em formato de “borboleta aberta”, com duas folhas β antiparalelas formando os “dedos” e uma hélice α central representando o “pulso” da estrutura, o que favorece a alta afinidade com os receptores tipo I na superfície celular (12).

O pró-domínio permanece temporariamente associado ao dímero maduro, tendo como função principal auxiliar no dobramento e transporte da proteína pelo sistema secretor, desde o RER até o complexo de Golgi (17). Em algumas proteínas da família TGF- β , esse domínio pode conferir uma latência funcional ao envolver completamente o domínio maduro e bloquear fisicamente o sítio de ligação aos receptores (como é o caso do TGF- β 1) (18). Em contraste, no complexo BMP9/ pró-domínio, observa-se apenas uma latência parcial, atribuída à conformação estrutural aberta que mantém os sítios parcialmente acessíveis, diferindo da estrutura compacta semelhante a um “colete de força” observado no TGF- β 1 (12).

No complexo de Golgi, as BMPs passam por modificações pós-traducionais, incluindo a glicosilação do domínio maduro, processo que contribui para estabilidade conformacional, solubilidade e eficiência de secreção da proteína (16). Adicionalmente, nesse compartimento ou em vesículas pós-Golgi, ocorre a clivagem proteolítica do pró-domínio por enzimas da família subtilisina/kexina, como a furina, que reconhecem sítios específicos e promovem a liberação do domínio maduro (12,19).

Uma vez maturada, a BMP é empacotada em vesículas de secreção e exportada para o meio extracelular (20), onde pode difundir-se localmente até alcançar células-alvo que expressam receptores específicos na superfície celular (21). Esses receptores pertencem à família das serina/treonina quinases transmembrana e são classificados em tipo I (como ALK1, ALK2, ALK3 ou ALK6) e tipo II (como BMPR2, ActRIIA ou ActRIIB) (22). A ligação do dímero de BMP aos receptores do tipo II, constitutivamente ativo, promove o recrutamento de dois receptores tipo I e induz a formação de um complexo heterotetramérico, ativando e desencadeando a transdução do sinal intracelular (23). O principal caminho ativado é a via canônica Smad1/5/8, responsável por regular diretamente a transcrição de genes-alvo, mas as BMPs também podem ativar outras rotas chamadas não-canônicas, como as vias

MAPK e PI3K/Akt, que desempenham papéis complementares ou moduladores, dependendo do tipo celular e do contexto biológico (24).

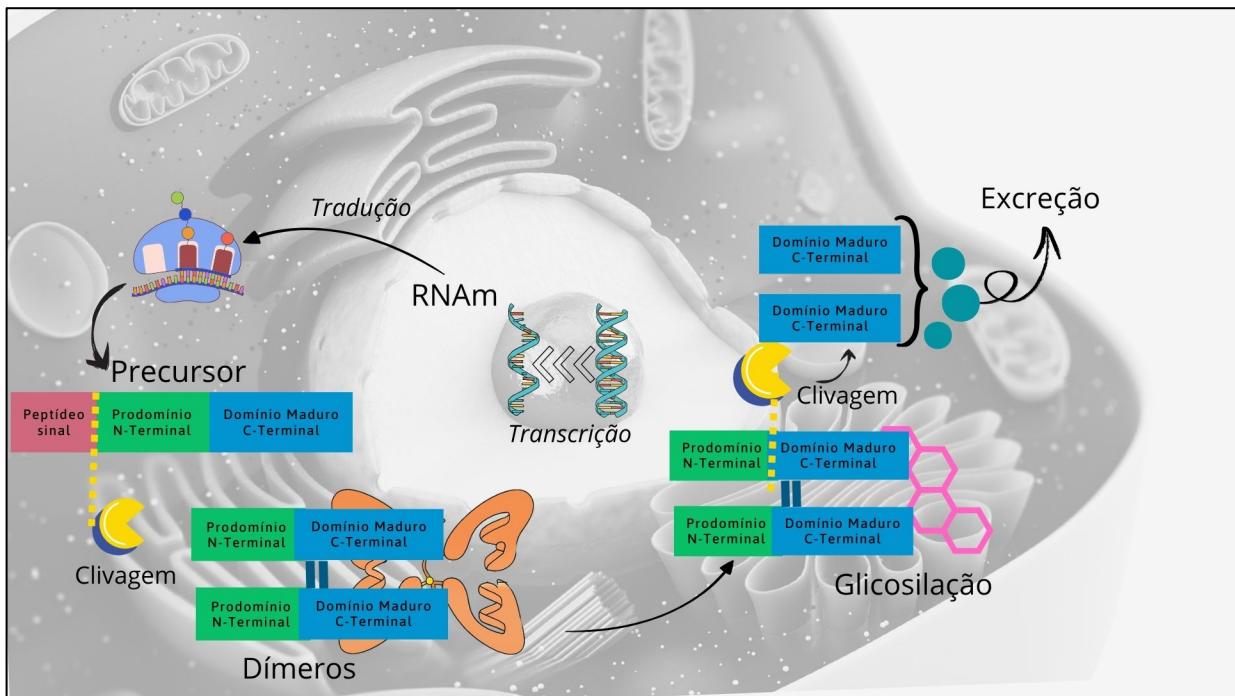


Figura 1 - Síntese das BMPs. Imagem criada com Canva (www.canva.com.br)

São descritos na literatura cerca de 20 membros da família das BMPs (nem todas são funcionalmente caracterizadas, devido a funções pouco compreendidas ou restritas a contextos biológicos específicos), classificados em subgrupos com base na similaridade de suas sequências de aminoácidos, estrutura tridimensional das formas ativas e padrões de sinalização intracelular, o que reflete também suas funções biológicas compartilhadas (25). De forma geral, os principais subgrupos funcionais incluem: BMP2 e BMP4, com reconhecida atividade osteogênica e odontogênica; BMP5, BMP6, BMP7 e BMP8, envolvidos tanto na osteogênese quanto em processos como a formação renal, de fígado e testicular; BMP9 e BMP10, que apresentam sinalização parcialmente distinta das BMPs clássicas, com alto potencial osteoindutor e papel na regulação vascular; BMP12, BMP13 e BMP14, associadas à regeneração de tecidos moles, como tendões e ligamentos; e BMP3 e BMP15, que exercem funções reguladoras, sendo a BMP3 notoriamente um antagonista endógeno da sinalização osteogênica de outras BMPs (25,26). Essa organização funcional reflete

a complexidade e a especificidade de atuação de cada BMP nos diferentes contextos teciduais e fisiológicos (27).

Apesar da semelhança estrutural, as BMPs exibem funções específicas e por vezes contraditórias, a depender do contexto tecidual (28). BMP2, BMP4 e BMP7, por exemplo, são proteínas fortemente osteoindutoras, mas também expressam papéis críticos na organogênese e angiogênese, enquanto BMP3 atua como antagonista endógeno da ossificação, inibindo as ações osteogênicas de outras BMPs (10). A diversidade funcional é reforçada por estudos que demonstram que algumas BMPs, como BMP7, promovem adipogênese de tecido renal, mas podem inibir esse mesmo processo em células da medula óssea, indicando plasticidade de ação conforme o microambiente e o tipo celular (29). Além disso, evidências apontam que heterodímeros de BMPs, como BMP2/7, possuem maior atividade biológica do que homodímeros isolados, ampliando ainda mais a complexidade de seu papel fisiológico (24). Esses aspectos reforçam a necessidade de avaliar cada BMP em contextos teciduais específicos, especialmente quando consideradas para aplicações clínicas em engenharia tecidual e regeneração óssea (4).

Desde 2002, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso clínico da proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 (rhBMP2) especificamente para procedimentos de fusão intersomática de lombar anterior como cages intervertebrais, sendo a primeira proteína osteoindutora a receber aprovação regulatória para aplicação clínica em regeneração óssea (30). Apesar da aprovação restrita, a rhBMP-2 passou a ser amplamente empregada em diversos contextos cirúrgicos “off-label” (fora das indicações aprovadas pela FDA), especialmente em cirurgias de coluna, reconstruções maxilofaciais e procedimentos ortopédicos diversos (30).

Importante destacar que a rhBMP7, também conhecida como OP-1 (*Osteogenic Protein-1*, nome comercial), foi igualmente aprovada para uso clínico em procedimentos ortopédicos e cirurgias da coluna, especialmente no tratamento de fraturas com não união (31). Apesar dos resultados promissores em modelos pré-clínicos (32,33), sua fabricação e comercialização foram posteriormente descontinuadas por motivos comerciais (34). Portanto, até o momento, a rhBMP2 permanece como uma das principais terapias osteoindutoras disponíveis

comercialmente, atuando como substituto aos enxertos ósseos autólogos em múltiplos cenários clínicos (35).

No entanto, diversos estudos relataram complicações adversas associadas ao uso clínico da rhBMP2 atribuídas, em parte, à necessidade de aplicação de doses suprafisiológicas da proteína recombinante para alcançar resposta terapêutica adequada (36). Enquanto níveis fisiológicos de BMP2 em modelos pré-clínicos promovem formação óssea na faixa de picogramas a nanogramas, a aplicação clínica em procedimentos como fusões espinhais pode demandar doses entre 1,5 e 12 mg por nível vertebral, representando uma diferença muito acima dos níveis naturais (35,36), o que favorece a ativação de vias de sinalização não fisiológicas e processos inflamatórios descontrolados (37). Entre os principais efeitos indesejados estão:

- inflamação exacerbada em tecidos moles adjacentes ao sítio de aplicação, particularmente na região cervical, resultando em edema significativo e risco de obstrução das vias aéreas (34,35,37);
- hematomas pós-operatórios (34,35);
- formação ectópica de osso, caracterizada pela osteogênese em tecidos não esqueléticos, frequentemente observada quando a proteína se difunde para áreas adjacentes ao local de aplicação (34–37);
- radiculite, descrita como inflamação de raízes nervosas próximas, possivelmente causada por difusão da rhBMP2 para os forames neurais, levando à resposta inflamatória exacerbada e possível compressão neural, relatada particularmente em contextos de uso espinhal (35,37);
- osteólise - reabsorção óssea indesejada principalmente nas margens do sítio de aplicação, nas primeiras semanas após a cirurgia (35–37); e
- redução da qualidade estrutural do osso recém-formado, com relato de densidade mineral reduzida e arquitetura irregular, o que levanta preocupações quanto à resistência biomecânica do tecido neoformado em determinadas aplicações clínicas (34–36,38).

A gravidade dessas complicações levou a FDA a emitir, em 2008, um alerta de segurança para o uso da rhBMP2 na região cervical, em consequência, observou-se uma redução significativa na utilização clínica da rhBMP2 em fusões espinhais nos

Estados Unidos, conforme apontado por um estudo epidemiológico retrospectivo entre os anos de 2002 e 2011 (30). Além disso, uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2024, destacou preocupações adicionais quanto a eficácia da aplicabilidade clínica da rhBMP2, especialmente na preservação da alvéolos dentários pós-exodontia (39). O estudo demonstrou que, embora a rhBMP2 tenha promovido reduções significativas na reabsorção óssea vertical e horizontal, seus resultados na preservação da espessura óssea em largura foram semelhantes aos obtidos com a fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) (39), uma alternativa autóloga - feita do próprio sangue do paciente - de menor custo e com perfil de segurança superior (40).

Tendo em vista essas limitações, a busca por alternativas mais eficazes e seguras tem despertado crescente interesse por outras BMPs, entre elas a BMP9. A proteína morfogenética óssea 9, também denominada GDF2 (*growth differentiation factor 2*), foi inicialmente identificada em bibliotecas de cDNA derivadas de fígado fetal de camundongos, em estudos conduzidos por Celeste et al. (1994) e posteriormente detalhados por Song et al. (1995), primeiro artigo que descreve, nomeia e caracteriza a BMP9 como um novo membro da família TGF- β (41,42). Em contraste, a BMP2 teve seu potencial osteoindutor reconhecido nas décadas de 1960-1970, com os experimentos pioneiros de Urist (43,44), o que possibilitou o avanço dos estudos funcionais e aplicações clínicas. A diferença temporal entre a descoberta e caracterização dessas proteínas pode, em parte, explicar o maior volume de estudos acumulados sobre a BMP2, bem como sua anterior aprovação para uso clínico, em comparação à BMP9.

A BMP9 tem se destacado por ser uma das BMPs com maior potencial osteoindutor (45-47). Um dos primeiros estudos a avaliar e consolidar sua atividade osteogênica foi conduzido por Kang et al. (2004), que comparou 14 membros da família BMP humana utilizando modelo murino de ossificação ortotópica (formação de osso em um local anatômico natural para tecido ósseo) mediada por vetores adenovirais codificantes de BMPs (AdBMPs). Entre todas as BMPs testadas, os vetores AdBMP9 e AdBMP6 destacaram-se como os mais potentes indutores de formação óssea *in vivo*, promovendo ossificação robusta e madura já nas primeiras três semanas após a administração, em contraste com cinco semanas para AdBMP2.

Além disso, foi demonstrado que a AdBMP9 não teve sua atividade osteogênica inibida pela AdBMP3, um conhecido regulador negativo da formação óssea, (em contraste com AdBMP2 e AdBMP6, que tiveram atividade osteogênica completamente bloqueada, e AdBMP7, parcialmente bloqueada) sugerindo que a BMP9 opera por um mecanismo de sinalização distinto das demais BMPs (48).

Posteriormente, outros estudos compararam diretamente os efeitos osteoindutivos da BMP9 e BMP2. Em experimentos *in vitro* com pré-odontoblastos murinos, observou-se que tanto rhBMP2 quanto rhBMP9, testados nas concentrações de 10ng/mL e 100ng/mL, induziram a expressão de marcadores osteogênicos como RUNX2, ALP, COL1a2 e OCN, embora a indução promovida por rhBMP2 tenha sido mais modesta e menos sustentada ao longo do tempo. Em contraste, a rhBMP9 promoveu uma diferenciação osteoblástica mais robusta e maior deposição mineral de maneira dose-dependente, especialmente quando combinada a enxertos com atelo-colágeno tipo I (NBM-Col) (49).

Outro estudo comparativo entre BMP2 e BMP9 avaliou a diferenciação osteogênica de células humanas derivadas do periôsteo (hPDCs), em modelo *in vitro*, utilizando ambas as proteínas recombinantes humanas (rhBMP2 e rhBMP9) na concentração de 100 ng/mL. A rhBMP9 promoveu maior atividade de ALP, deposição de matriz mineralizada e expressão dos genes RUNX2, ALP e OCN (50).

Ainda, um experimento *in vivo* para avaliar regeneração óssea induzida por rhBMP2 e rhBMP9 em defeitos cranianos de ratos utilizando-se um sistema injetável de liberação controlada, demonstrou que ambas as proteínas promoveram regeneração óssea de forma dose-dependente. Porém, a rhBMP9 na dose de 0,5 μ g promoveu regeneração óssea significativa, enquanto a rhBMP2 exigiu doses maiores para alcançar resultados semelhantes (51).

Esses estudos comparativos reforçam que a BMP9 apresenta desempenho osteoindutivo superior, ou equivalente, ao da BMP2 em diversos contextos experimentais, destacando sua eficácia mesmo em doses menores. Tal característica pode contribuir para um perfil de segurança potencial mais favorável, uma vez que os efeitos adversos observados clinicamente com a BMP2 estão frequentemente relacionados ao uso de doses elevadas (52). Suas particularidades funcionais,

incluindo a alta eficácia em baixas doses, podem ser explicadas por suas características estruturais que a diferenciam das demais BMPs.

Assim como os demais membros da superfamília TGF- β , a BMP9 é sintetizada como uma proteína precursora composta por um pró-domínio N-terminal e um domínio maduro C-terminal (12). Após a tradução nos ribossomos e processamento no RER, dois monômeros se associam por ligações dissulfeto no domínio maduro, formando o dímero covalente característico, e então no complexo Golgi, essa pré-pró-proteína sofre clivagem proteolítica por convertases do tipo furina, separando o pró-domínio do domínio maduro (53). No caso da BMP9, mesmo após a clivagem, as duas cópias do pró-domínio permanecem firmemente associadas, de forma não covalente (com ligações mais fracas, reversíveis), ao dímero maduro adotando uma conformação estrutural “open-armed” (braços abertos) em sua estrutura cristalográfica - distinta da conformação “cross-armed” (braços cruzados) latente observada no TGF- β 1 e na maioria das BMPs (54).

Ensaios funcionais demonstraram que essa associação não reduz a bioatividade da BMP9: um estudo comparou o domínio maduro isolado e o complexo pró-domínio/ BMP9 e verificou que ambos promoveram respostas equivalentes em sistemas celulares, incluindo a indução de genes-alvo e a diferenciação celular (54,55). Outro experimento com ressonância de plásmon de superfície (SPR) evidenciou que, ao interagir com seus receptores de alta afinidade (ALK1, ALK2, ActRIIA, ActRIIB e BMPRII) ou com anticorpos específicos para o domínio maduro, ocorreu deslocamento rápido e completo dos pró-domínios, liberando o ligante ativo (54). Esses achados indicam que a conformação “braços abertos” da BMP9, apesar de manter o pró-domínio associado após a secreção, não confere latência e permite ativação imediata da via de sinalização ao encontrar o receptor.

Além dessas características estruturais, a BMP9 apresenta um perfil de ligação a receptores distinto da maioria das BMPs, incluindo da BMP2. De forma geral, as BMPs sinalizam como dímeros que, ao se ligarem na membrana celular, formam um complexo heterotetramérico com dois receptores do tipo I (quinases serina/ treonina ALK1, ALK2, ALK3 ou ALK6) e dois receptores do tipo II (BMPR2, ACVR2A ou ACVR2B), ativando principalmente Smad1/5/8 e, dependendo do contexto, vias não canônicas como p38 MAPK e PI3K/AKT (56,57).

A BMP2/4 parece ter preferência pelo ALK3 (BMPR-IA), com evidência funcional de que uma fração do sinal exige heterodímeros ALK2/ALK3, além de homodímeros de cada um, sugerindo arranjos de complexos tipo I que variam conforme o ligante; no mesmo modelo experimental, a utilização preferencial foi do receptor tipo II BMPR2 em relação ao ACVR2 (56). O mesmo estudo evidenciou que a BMP7 prefere ALK2 (com pouca utilização de ALK3), e depende relativamente mais de ACVR2A do que de BMPR2 (56).

A BMP9, por sua vez, apresenta alta afinidade por ALK1 (receptor tipo I predominante no endotélio) e por endoglina (ENG) como correceptor - com afinidade significativamente maior por ALK1 do que as afinidades típicas de outras BMPs por ALK2, ALK3 (BMPR-IA) e ALK6 (BMPR-IB) - além de interagir com o receptor tipo II BMPR-II. Essa preferência parece decorrer do arranjo estrutural particular do complexo BMP9-pró-domínio que favorece o reconhecimento por ALK1 (58). Em estudos de engenharia proteica, a inserção de sequências de ligação à heparina em BMP9 também manteve as afinidades por BMPR-II e ALK1, evidenciando que esses são seus parceiros de receptor “canônicos” (59). Essa especificidade é relevante para compreender algumas das propriedades bioativas da BMP9, como seu alto potencial osteoindutor, uma vez que antagonistas, como Noggin frequentemente não inibem BMP9/10 *in vitro* (58). Além disso, há evidências de que a indução de ossificação heterotópica *in vivo* está bem documentada para o eixo de receptores tipo I BMPR-IA (ALK3) e ALK2 (57,60,61), o que sugere um possível menor risco quando predominam interações com ALK1 para formação ectópica de osso (62).

Essa especificidade de receptores constitui ponto central para compreender a plasticidade funcional das BMPs, uma vez que a variação na composição e disponibilidade de receptores tipo I e II entre diferentes tecidos e contextos biológicos direciona a ativação de vias de sinalização distintas e, consequentemente, respostas celulares variadas (63). A BMP9 demonstra uma ampla versatilidade funcional, cujos efeitos variam de acordo com o tipo celular, tecido e contexto fisiopatológico.

Estudos *in vitro* e *in vivo* em modelos de hipertensão arterial pulmonar evidenciaram que a rhBMP9 ativa preferencialmente a via BMPR2/ALK1, prevenindo apoptose e preservando a integridade endotelial; contudo, também induz sinalização osteogênica em precursores mesenquimais por meio de ActR2A/B (64). Evidências

experimentais *in vitro* e *ex vivo* com rhBMP9, demonstraram sua atuação como potente indutor de condrogênese, com efeitos mediados principalmente pela via canônica Smad1/5/8 (65).

No fígado, estudos *in vivo* em modelos murinos, com deleção de GDF2/BMP9 e BMP10, demonstraram que a BMP9 endógena participa do *crosstalk* celular (comunicação intercelular), mantendo a identidade de células de Kupffer e endoteliais, prevenindo fibrose e sobrecarga de ferro (66). Uma revisão sobre doenças hepáticas, reforçou que a BMP9 pode exercer efeitos tanto protetor na homeostase, modulando efeitos inflamatórios, metabolismo e regeneração; entretanto, evidenciam também efeitos adversos, com potencial pró-fibrótico em estágios avançados de fibrose e pró-tumoral no carcinoma hepatocelular (67).

No tecido ósseo, uma revisão de literatura confirma, a partir de estudos experimentais, o alto potencial osteoindutor da AdBMP9 e sua resistência à inibição por noggin, destacando atuação robusta na diferenciação osteogênica e regeneração óssea (68). Em consonância com esses achados, um estudo experimental *in vitro* e *in vivo* de 2025, demonstrou que a rhBMP9 protege contra osteoporose induzida por acúmulo de ferro por meio da inibição da ferroptose em células-tronco mesenquimais (69).

Revisões sobre a versatilidade da sinalização de BMPs indicam que, a depender do contexto celular e do microambiente, a BMP9 pode promover efeitos opostos sobre a angiogênese e a apoptose. Em condições homeostáticas, tende a atuar como fator circulante de quiescência e proteção endotelial, inibindo migração, proliferação e apoptose(70); já em células endoteliais linfáticas expostas a ambiente inflamatório, pode induzir apoptose e inibir angiogênese, efeito atribuído ao bloqueio de ALK1 e à ativação predominante de vias não canônicas (71).

A ação da BMP9 em câncer parece ser contexto-dependente. Um estudo *in vivo*, mostrou que a ausência de BMP9 endógena aumentou crescimento tumoral, reduziu maturação/perfusão vascular e elevou metástases, indicando efeito anti-tumoral via normalização vascular (72). Em outro estudo *in vitro* e *in vivo* com AdBMP9, observou aumento de autofagia e inibição de migração/invasão pelo eixo c-Myc→SNHG3→AMPK/AKT/mTOR, reduzindo metástases (73). Revisões no assunto ressaltam o papel duplo da BMP9 na vasculatura tumoral, podendo ser pró-

angiogênico ou indutor de quiescência conforme receptores e microambiente. Em alguns tumores, como mama, efeitos anti-tumorais (com inibição de PI3K/AKT); em outros, como hepatocarcinoma e ovário, efeitos pró-tumorais mediados por sinalização autócrina via ALK2/p38MAPK (74,75).

A heterogeneidade dessas respostas reforça que os efeitos da BMP9 não são generalizáveis entre diferentes tecidos, destacando a importância de investigações específicas para cada sistema (76). Os estudos sobre o papel da BMP9 nos tecidos orais são relativamente recentes. Algumas revisões abordaram o assunto evidenciando a BMP9 como uma candidata promissora para regeneração óssea em regiões orais e maxilofaciais, devido sua capacidade de interagir com múltiplas vias de sinalização e ter resistência a inibição por Noggin (45). Zhang et al. (2022) demonstraram, em modelo de defeito intraósseo, que células tronco mesenquimais dentárias humanas (hDMSCs) estimuladas por AdBMP9 - especialmente as células tronco do ligamento periodontal (PDLSCs) - apresentam desempenho superior na regeneração óssea e na formação de novos vasos em relação a outras fontes celulares (77). Por outro lado, uma revisão sistemática sobre preservação de alvéolos identificou pouquíssimos estudos envolvendo BMP9 no contexto oral/maxilofacial, enquanto a BMP2 foi amplamente investigada, atribuindo essa disparidade, ao menos em parte, ao maior tempo de uso e à aprovação comercial prévia da BMP2 (78).

A expressão da BMP9 é identificada em vários tecidos dentários, incluindo células germinativas (79), ligamento periodontal (80), polpa dentária (81) e osso alveolar (82). Em um experimento *in vivo*, a deleção do gene BMP9 durante a formação dentária e óssea em camundongos resultou em incisivos desgastados, cúspides molares achatadas, raízes significativamente mais curtas, espessura radicular de dentina reduzida, forames apicais aumentados e canais pulpar dilatados, além de menor altura da crista alveolar, espessura trabecular, fração de volume ósseo e densidade mineral no osso alveolar, esmalte e dentina (79). No mesmo estudo, experimentos *in vitro* com células da papila apical dentária demonstraram que a superexpressão de AdBMP9 aumentou a atividade de fosfatase alcalina (ALP) e elevou a expressão dos marcadores odontoblásticos dentin sialophosphoprotein (Dspp) e dentin matrix protein 1 (Dmp1), enquanto o

silenciamento por AdsiBMP9 reduziu esses parâmetros, destacando seu papel na formação de dentina e osso alveolar.

Uma revisão em particular, analisou a BMP9 no contexto inflamatório como um modulador de dupla face, exibindo efeitos anti ou pró-inflamatórios conforme o tecido, o microambiente e o vetor de entrega. Em modelos vasculares, pulmonares, hepáticos e ósseos, demonstrou reduzir TNF- α , IL-1 β e IL-6, aumentar IL-10, preservar a integridade endotelial e atenuar a infiltração leucocitária, principalmente via inibição de NF- κ B, modulação de MAPK e interação com a sinalização TGF- β /Smad. Por outro lado, em alguns contextos crônicos ou sob estímulo de outras citocinas, promoveu expressão de moléculas de adesão e recrutamento de células imunes, sugerindo papel pró-inflamatório. Essa dualidade é atribuída a diferenças no perfil de receptores, fatores do microambiente e tipo de vetor utilizado (AdBMP9 vs rhBMP9) (83).

No contexto de células e tecidos orais, em áreas periapicais com alta expressão de TNF- α , a BMP9 pode restaurar parcialmente o reparo osteogênico inibido por essa citocina e atuar como mediador contra lesões ósseas associadas à inflamação crônica (84). Após cirurgia de implantes dentários, a modificação de superfície estimulou a expressão de BMP9, reforçando seu potencial na interface inflamação-reparo (80). No geral, a BMP9 é apontada como uma citocina capaz de combater lesões ósseas induzidas por inflamação crônica, o que representa um ponto crítico e promissor no contexto odontológico que lida frequentemente com a necessidade de regenerar tecidos sob condições inflamatórias (85).

Apesar do crescente interesse científico pela BMP9 e de seu potencial osteoindutivo equivalente ou superior ao da BMP2 em diversos modelos experimentais - associado a um possível perfil de segurança mais favorável - , o conhecimento sobre sua atuação na cavidade oral permanece fragmentado e disperso. As revisões atuais disponíveis abordam aspectos específicos, como regeneração óssea ou resposta inflamatória, mas não integram de forma abrangente todas as evidências sobre sua expressão, mecanismos de ação e efeitos em diferentes células e tecidos orais, nem exploram de maneira sistemática as particularidades contextuais que podem modular suas respostas. Considerando que a odontologia frequentemente demanda estratégias regenerativas sob condições

inflamatórias e que a BMP9 apresenta propriedades estruturais e funcionais singulares capazes de influenciar esses desfechos, torna-se essencial mapear e sintetizar criticamente a literatura existente.

Esta revisão de escopo busca preencher essa lacuna ao compilar e analisar sistematicamente as evidências científicas sobre a expressão e atuação da BMP9 em células e tecidos da cavidade oral, oferecendo uma visão global que permita compreender seu comportamento no contexto odontológico e direcionar futuras investigações e aplicações clínicas.

2. METODOLOGIA

2.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão de escopo foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*)(86). O protocolo do estudo foi registrado na plataforma *Open Science Framework* (OSF), disponível em: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/ND67H>.

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade foram definidos com base no modelo **PCC** (População, Conceito e Contexto) (87). **População** refere-se a uma característica relevante (88), neste estudo, focamos em células ou tecidos da cavidade oral ou relacionados. **Conceito** aborda o fenômeno de interesse (88), que no caso foi a Proteína Morfogenética Óssea 9 (BMP9); e **Contexto** abrange o campo de estudo específico (88), nosso estudo focou na odontologia, foram incluídos estudos que estabeleceram qualquer forma de associação entre a BMP9 e tecidos orais/relacionados. Todos os tipos de estudo foram considerados, sem restrição quanto ao ano de publicação, país de origem ou idioma.

Foram excluídos os trabalhos que não atenderam aos critérios definidos previamente, o que se aplicou àqueles que focaram em tecidos fora da cavidade oral (fora do escopo da odontologia) ou que não envolveram tecidos em geral (como estudos exclusivamente sobre materiais dentários); estudos que não investigaram a BMP9 ou que a mencionaram uma única vez ao longo do texto; os que não estabeleceram uma conexão com a odontologia, como artigos que mencionaram a BMP9 e algum tecido oral, mas sem estabelecer uma relação direta entre eles (casos em que a BMP9 era testada em outro tipo de tecido, enquanto o tecido oral era avaliado com outra BMP). Artigos sem acesso ao texto completo foram excluídos após três tentativas malsucedidas de contato com os autores.

Quadro 1 - Critérios de elegibilidade

Critério Elegibilidade (PCC)	Critério Inclusão	Critério Exclusão
Critério 1	(P) tecidos orais ou células orais	Tecidos ou células fora do contexto odontológico; ou não envolveu tecidos nem células
Critério 2	(C) BMP9	Não teve como foco BMP9
Critério 3	(C) associação direta entre BMP9 e odontologia	Não estabeleceu uma associação direta entre BMP9 e odontologia
Critério 4	Texto completo disponível	Texto completo indisponível
Critério 5		Outras razões

2.3 FONTES DE INFORMAÇÃO

A estratégia de busca foi realizada utilizando os descritores em saúde (*Medical Subjects Headings - MESH*) e a combinação de palavras-chave com operadores booleanos (AND ou OR) para a base PubMed, sendo posteriormente adaptada para as demais bases de dados com o auxílio do Polyglot Search Translator, uma inteligência artificial desenvolvida pela *Bond University, Queensland, Austrália* (<https://sr-accelerator.com/#/>) (89). Nenhum filtro foi aplicado na estratégia de busca.

As buscas eletrônicas foram realizadas no dia 26 de novembro de 2024, nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Embase*, *Lilacs*, *Web of Science*, *Scopus* e *Livivo*. Literatura cinzenta foi recuperada das bases *Google Scholar* e *ProQuest Dissertations and Thesis Index*. Com base em recomendações científicas, o grupo estabeleceu que, no caso do Google Scholar, os dados seriam extraídos até o 200º artigo apresentado na lista de resultados ordenada por relevância (90). Também foi realizada uma busca manual nas referências de todos os estudos incluídos.

A busca foi complementada com a identificação de especialistas, com base na frequência com que apareceram como autores nas publicações selecionadas. Foram considerados especialistas aqueles que contribuíram com pelo menos cinco dos artigos incluídos. Eles foram convidados por e-mail a colaborar com literatura adicional.

Para os artigos cujo texto completo não estava disponível, foram realizadas três tentativas de contato, por e-mail ou pela plataforma ResearchGate, antes de sua exclusão.

Quadro 2 - Estratégia de busca

Bases de dados	Bases de dados
PubMed	("growth differentiation factor 2"[MeSH Terms] OR "growth differentiation factor 2"[All Fields] OR ("GDF"[All Fields] AND "2"[All Fields]) OR "bone morphogenetic protein 9"[All Fields] OR "BMP9"[All Fields] OR "BMP-9"[All Fields] OR "bmp 9"[All Fields]) AND ("dentistry"[MeSH Terms] OR "dentist""[All Fields] OR "odontology"[All Fields] OR "tooth"[MeSH Terms] OR "teeth""[All Fields] OR "tooth*"[All Fields] OR "mouth"[MeSH Terms] OR "mouth*"[All Fields] OR "dental"[All Fields])
Embase	('growth differentiation factor 2'/exp OR 'growth differentiation factor 2' OR GDF2 OR (GDF AND 2) OR 'bone morphogenetic protein 9' OR BMP9 OR BMP-9 OR 'bmp 9') AND (dentistry/exp OR dentist* OR odontology OR tooth/exp OR teeth* OR tooth* OR mouth/exp OR mouth* OR dental)
Lilacs	("growth differentiation factor 2" OR GDF2 OR (GDF AND 2) OR fator de diferenciação de crescimento 2 OR "proteína morfogenética óssea 9" OR "bone morphogenetic protein 9" OR BMP9 OR BMP-9 OR "bmp 9" OR "factor de diferenciación de crecimiento 2") AND (odontologia OR dentista* OR odontología OR dentist* OR odontology OR dente OR diente OR tooth OR teeth* OR dental OR boca OR "cavidad oral" OR mouth)
Web of Science	("growth differentiation factor 2" OR GDF2 OR (GDF AND 2) OR "bone morphogenetic protein 9" OR BMP9 OR BMP-9 OR "bmp 9") AND (dentistry OR dentist* OR odontology OR tooth OR teeth* OR tooth* OR mouth OR mouth* OR dental)
Scopus	("growth differentiation factor 2" OR GDF2 OR (GDF AND 2) OR "bone morphogenetic protein 9" OR BMP9 OR BMP-9 OR "bmp9") AND (dentistry OR dentist* OR odontology OR tooth OR teeth* OR tooth* OR mouth OR mouth* OR dental)
Livivo	("growth differentiation factor 2" OR GDF2 OR (GDF AND 2) OR "bone morphogenetic protein 9" OR BMP9 OR BMP-9 OR "bmp 9") AND (dentistry OR dentist* OR odontology OR tooth OR teeth* OR tooth* OR mouth OR mouth* OR dental)
ProQuest	("growth differentiation factor 2" OR GDF2 OR (GDF AND 2) OR "bone morphogenetic protein 9" OR BMP9 OR BMP-9 OR "bmp 9") AND (dentistry OR dentist* OR odontology OR tooth OR teeth* OR tooth* OR mouth OR mouth* OR dental)
Google Scholar	BMP9 OR bone morphogenetic protein 9 OR GDF2 AND dentistry OR mouth OR teeth

2.4 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIA

Todos os estudos recuperados nas buscas nas bases de dados foram compilados em um gerador de referências EndNote (91) para a remoção de duplicatas e, em seguida, transferidos para o aplicativo online Rayyan (92) para a triagem. Dois revisores independentes, LCD e LODR, foram responsáveis pela seleção dos artigos, com o apoio de três revisores mais experientes.

Os revisores realizaram um exercício de calibração com base nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. A primeira etapa da seleção foi realizada com base na leitura dos títulos e resumos; sendo que os dois revisores avaliaram de forma independente todos os artigos. Em caso de discordância, um terceiro revisor, LAO, era consultado para resolver as divergências e chegar a uma decisão final em cada etapa. A seleção final dos artigos foi determinada com base na leitura do texto completo de cada publicação. Os estudos que atenderam aos critérios de seleção

foram incluídos e encaminhados para a extração dos dados. Os artigos excluídos após a leitura completa dos textos foram documentados separadamente com suas respectivas justificativas (Quadro 3- Apêndice).

2.5 ITENS DE DADOS

Um formulário de extração de dados foi elaborado por todos os autores para definir as variáveis de interesse sobre o tema. Dois revisores, LCD e LODR, realizaram um exercício de calibração utilizando dois artigos sentinela com base nos critérios de inclusão e exclusão, momento em que alguns ajustes foram feitos para aprimorar determinados itens. As seguintes informações foram extraídas de todos os artigos incluídos: título, autores, ano de publicação, país, delineamento do estudo, tecido ou célula oral envolvida, bioatividade, metodologia, principais resultados/conclusões, comparações entre BMP2 e BMP9, e vias de sinalização ativadas.

2.6 SÍNTESE DOS ACHADOS

Após a organização dos dados, os resultados foram agrupados de acordo com o delineamento do estudo, separando os estudos experimentais e as revisões. Nas revisões incluídas, foram analisadas as referências para ver se continham artigos já selecionados na amostra, de forma a evitar a contagem duplicada de evidências, o que poderia gerar um viés de super-representação dos achados. Todos os artigos foram analisados de forma quantitativa e qualitativa. A análise quantitativa consistiu na extração e organização descritiva de informações relevantes, como número de publicações por ano, países de origem dos estudos, tipos de estudos, tipos de tecidos avaliados, funções biológicas atribuídas à BMP9 e vias de sinalização celular abordadas. Esses dados foram apresentados por meio de figuras compostas por gráficos, mapas, tabelas e representações visuais temáticas, com o objetivo de facilitar a visualização e compreensão. A análise qualitativa, por sua vez, envolveu a interpretação do conteúdo dos estudos para identificação de padrões, divergências e lacunas sobre o tema.

3. RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIA

Um total de 914 artigos foram identificados das buscas nas bases de dados eletrônicas, referências de artigos e do contato com especialistas. Foram eliminadas 292 duplicatas. Com base na leitura de títulos e resumos, 503 artigos foram excluídos e 119 artigos foram selecionados para triagem do texto completo. Desses, 70 artigos foram excluídos com base nos critérios de elegibilidade: **critério 1**: 14 artigos excluídos por não focarem em tecido ou células orais (ex.: estudos com materiais sem envolvimento de tecido ou célula); **critério 2**: 42 excluídos por não abordarem a BMP9 ou mencionarem apenas uma vez; **critério 3**: 8 artigos excluídos por não estabelecerem uma conexão entre BMP9 e odontologia; **critério 4**: 3 artigos excluídos por indisponibilidade do texto completo; **critério 5**: 1 artigo foi excluído por ser uma compilação (livro de artigos), sendo que o único artigo elegível já havia sido incluído; 1 era apenas um resumo de congresso; e 1 havia sido retratado devido erros na montagem das figuras, duplicações de imagens e ausência de arquivos originais, comprometendo a confiabilidade dos resultados segundo nota da revista *Cellular Physiology and Biochemistry* (Figura 2).

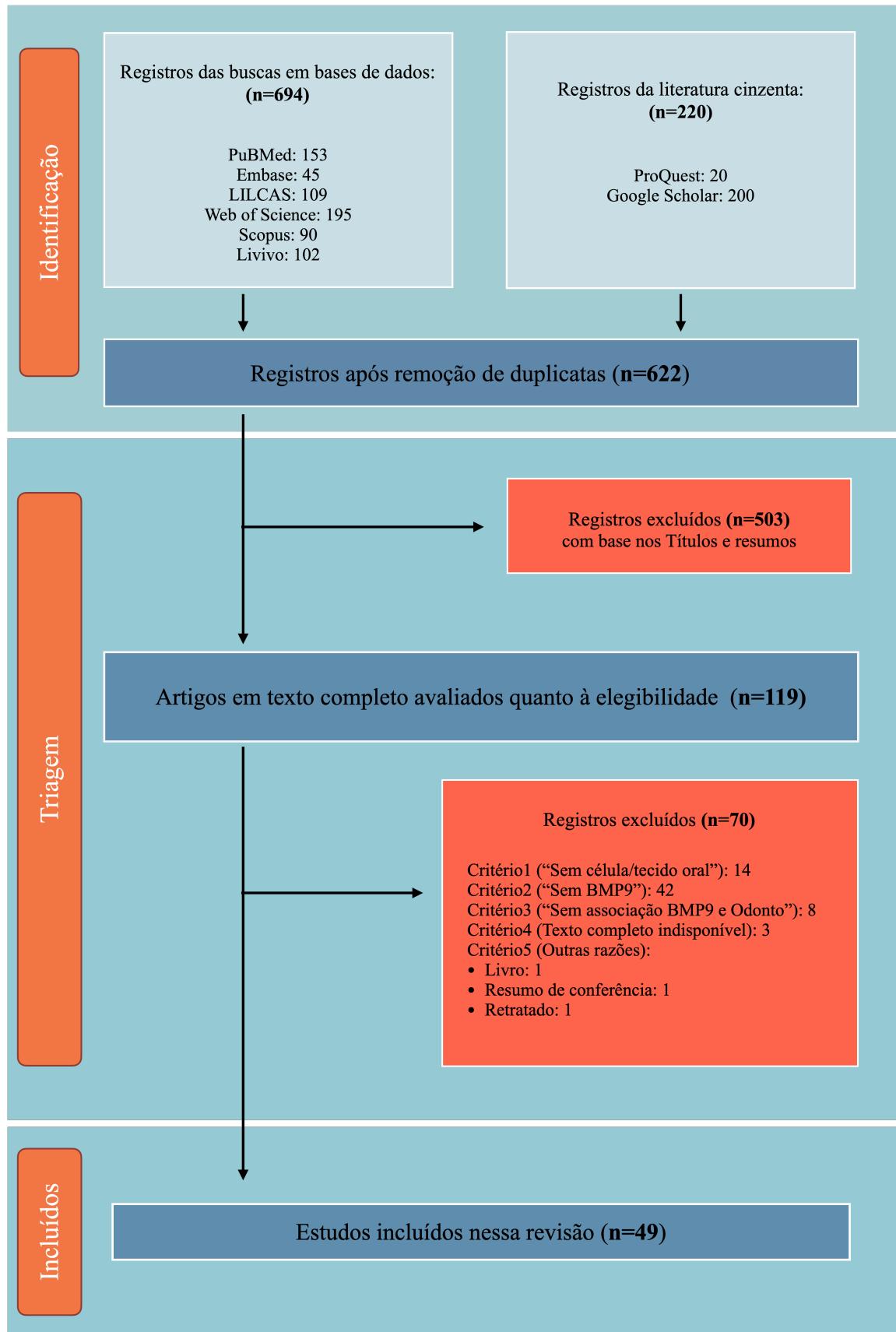


Figura 2 - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos

3.2 CARACTERÍSTICAS DAS FONTES DE EVIDÊNCIA

Foram incluídos 49 estudos que associaram a BMP9 de alguma forma aos tecidos orais, por envolverem células ou tecidos relacionados à cavidade oral. Os estudos foram agrupados de acordo com o delineamento metodológico: exclusivamente experimentais *in vitro* (n=15), exclusivamente *in vivo* (n=5), experimentais *in vitro* e *in vivo* (n=23) e revisões (n=6) (Figura 3C). A maioria dos estudos teve origem na Ásia (n=38), sendo 28 somente da China, seguidos pela América do Norte (n=5), América do Sul (n=3), e Europa (n=3) (Figura 3A). Apesar de não ter havido restrição quanto ao ano de publicação, o estudo mais antigo incluído é de 2000 (n=1), e o ano com maior número de publicações foi 2022 (n=8) (Figura 3B).

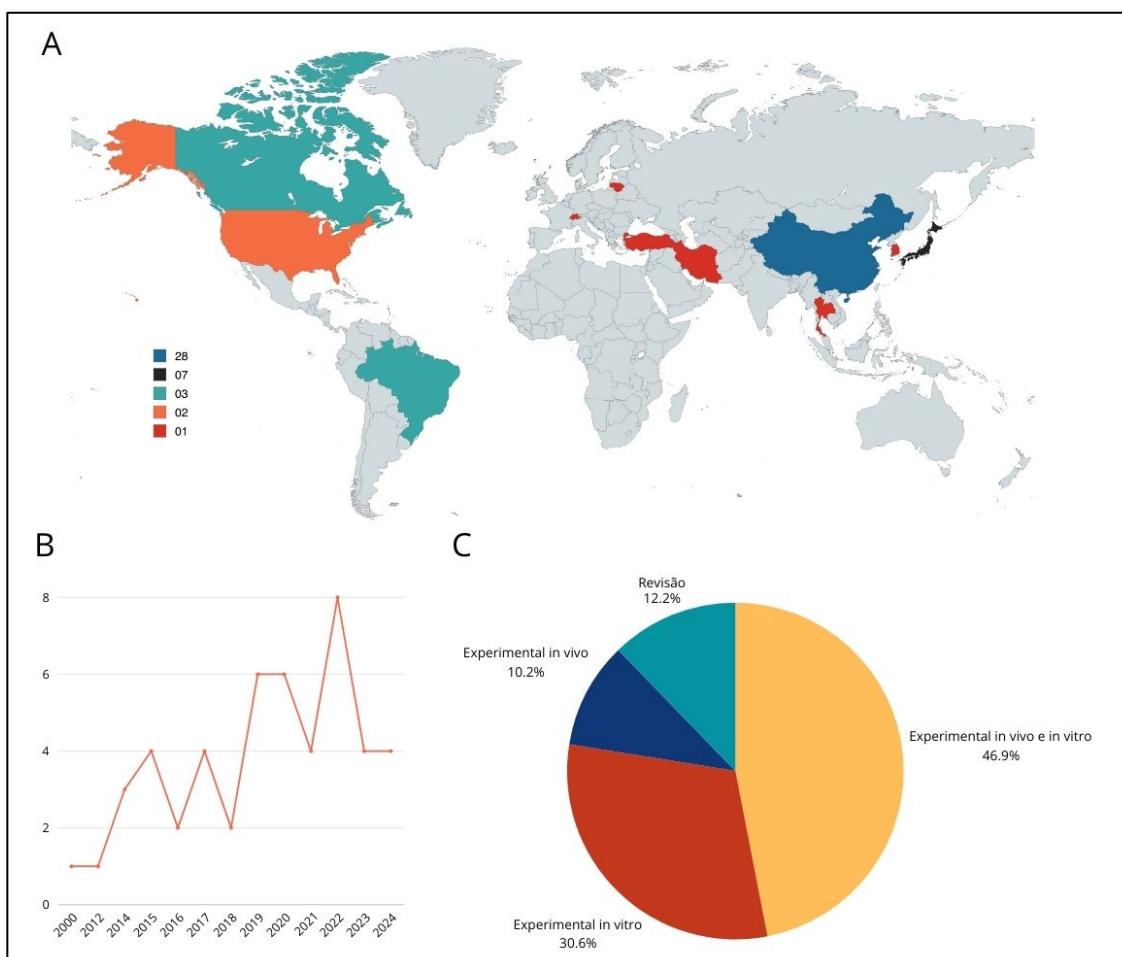


Figura 3 - **A)** Mapa criado utilizando <https://www.mapchart.net> de acordo com os países das publicações incluídas nesta revisão. A cor **vermelha** representa os países com apenas 1 artigo incluído (Irã, Lituânia, Coreia do Sul, Suíça, Tailândia e Turquia); A cor **laranja** o país com 2 artigos incluídos (EUA); A cor **verde** os países com 3 artigos incluídos (Brasil e Canadá); A cor **preta** o país com 7 artigos incluídos (Japão); e a cor **azul** o país com 28 artigos incluídos (China). As figuras B e C foram criadas com o auxílio da plataforma <https://www.canva.com>. **B)** Número de artigos publicados por ano. **C)** Gráfico de pizza com a porcentagem de publicações por delineamento do estudo: experimental *in vivo* (n=5), experimental *in vitro* (n=15), combinado *in vivo* e *in vitro* (n=23), e revisões (n=6).

Para minimizar duplicações de dados e possíveis vieses, apenas estudos primários (experimentais) foram utilizados na extração qualitativa dos dados (n=43). Todos os artigos relevantes citados nas revisões incluídas (n=6) já haviam sido identificados e incorporados nesta revisão de escopo. Um total de doze estudos relatou associação entre a BMP9 e tecidos periodontais, sendo onze com o ligamento periodontal (77,80,93–101) e um com a gengiva (102). Sete estudos envolveram o folículo dentário (103–109) e dois o germe dentário (79,110). Sete estudos focaram na papila apical dentária (77,111–117) e seis na polpa (77,81,118–121). Três estudos investigaram a BMP9 no osso mandibular (82,122,123), seis no alvéolo dentário (46,109,124–127) e um nas glândulas salivares (128). Um último artigo explorou o tecido ao redor de dentes, sendo classificado separadamente por referir-se a dentes de peixe (modelo não mamífero) (129), que apresentam características estruturais distintas das demais espécies analisadas. Vale destacar que um mesmo estudo, por vezes, abrangeu mais de um sítio anatômico (77,109) (Figura 4).

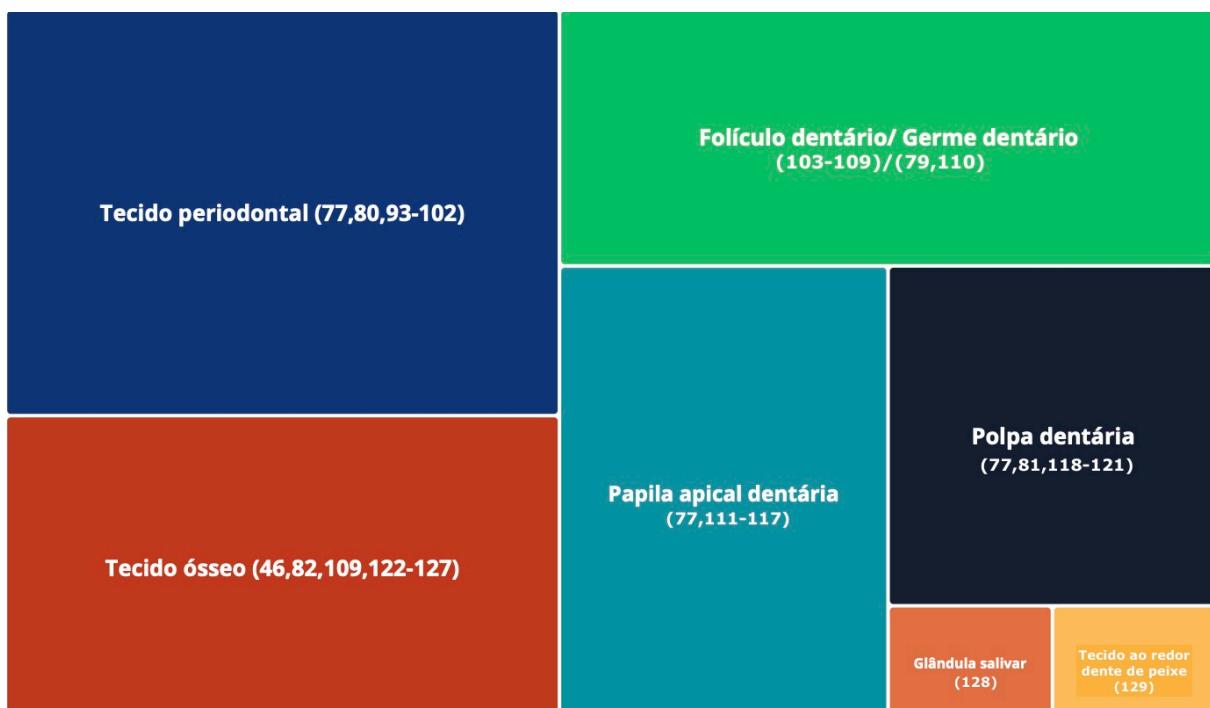


Figura 4 - Gráfico de mapa de árvore, criado com <https://www.canva.com>. Sítios anatômicos que foram estudados de acordo com os artigos experimentais incluídos nesta revisão.

Com o objetivo de proporcionar maior precisão terminológica na análise dos estudos incluídos, foi adotada uma padronização conceitual na classificação das funções bioativas atribuídas à BMP9. Observamos que muitos artigos empregavam de forma intercambiável os termos “osteogênese”, “diferenciação osteogênica” e “diferenciação osteoblástica”, sem clareza quanto às distinções conceituais entre esses processos. No entanto, conforme demonstrado na literatura, tais processos representam etapas distintas da biogênese óssea, a diferenciação osteogênica refere-se ao comprometimento de células-tronco mesenquimais (MSCs) ou progenitoras com a linhagem óssea, evidenciada principalmente pela expressão de marcadores iniciais como ALP e RUNX2, podendo incluir marcadores intermediários como OPN, mas sem caracterizar a maturidade funcional de osteoblastos (130). Já a diferenciação osteoblástica corresponde à progressão dessas células até o fenótipo funcional de osteoblastos maduros, marcada pela expressão combinada de marcadores tardios (por exemplo, ALP, OCN, BSP) e capacidade de iniciar deposição mineral (131). Osteogênese, por sua vez, é o processo completo de formação de tecido ósseo, usualmente demonstrado *in vivo*, e inclui as etapas de deposição e mineralização da matriz por osteoblastos e a incorporação de osteócitos (132).

A classificação bioativa, portanto, foi estabelecida a partir da natureza das evidências experimentais. O estudo de Li C et al., 2012 (103), utilizou o termo “osteogênese” de forma genérica, embora os experimentos se limitassem à quantificação de ALP, expressão gênica e formação de nódulos calcificados *in vitro*, sem demonstração de formação óssea propriamente dita - razão pela qual o categorizamos como “diferenciação osteogênica” com “mineralização” como função adicional. De forma semelhante, alguns artigos foram reclassificados como os de Luo W et al., 2021, e Zhang H et al., 2015, no quais, embora o título mencionasse “diferenciação odontogênica”, não houve avaliação experimental de marcadores odontogênicos específicos; nesses casos, a classificação foi mantida como “diferenciação osteogênica” (110,113).

A função “mineralização” foi atribuída quando houve evidência morfológica de deposição de matriz calcificada *in vitro*, usualmente demonstrada por coloração com Alizarina Vermelha S ou Von Kossa, independente da análise gênica. Já a classificação “regeneração óssea” foi restrita a estudos com modelos *in vivo* de

defeitos ósseos. Por exemplo, Fu T et al., 2019 (106), utilizaram o termo “regeneração óssea” ao descrever a formação de novo osso em região ectópica; no entanto, preferimos reservar esse termo para contextos de reparo ou cicatrização tecidual em defeitos reais. Para os modelos ectópicos, deixamos para a formação óssea demonstrada em modelos *in vivo*, mas em local onde não havia osso originalmente (subcutâneo, intramuscular etc.), sem relação com defeito real, utilizamos a classificação “formação ectópica de osso”.

Desse modo, para a relação da bioatividade da BMP9 (Figura 5), a maioria dos estudos investigou a BMP9 no contexto da biogênese óssea: indução da diferenciação osteogênica (n=26) e osteoblástica (n=21), mineralização óssea (n=28), osteogênese (n=12), regeneração óssea (n=11) e formação ectópica de osso (n=8). Sete estudos avaliaram diferenciação odontogênica/odontoblástica (79,110,111,114,115,118,120), três a diferenciação adipogênica (110,112,113) e dois a diferenciação condrogênica (105,112). Ademais, um menor número de estudos abordou outras funções biológicas da BMP9, como modulação de respostas inflamatórias (81,100,125) e de fatores angiogênicos (46,96), formação de dentina reparadora (118), atividade metabólica e fibrótica em glândulas salivares (128), proliferação de células-tronco (97),

Além da sua indução funcional, a expressão endógena da BMP9 também foi analisada em onze estudos, sendo expressa ou não (93,125), no osso alveolar/mandibular (82,127), germe dentário (79), ligamento periodontal (80,93) e polpa dentária (81,118,119,121). Um dos estudos avaliou a expressão da BMP9 em modelos de camundongos com lesões periapicais induzidas em molares inferiores (125). Um dos estudos avaliou a expressão da BMP9 ao redor do dente, porém em modelo não mamífero (129). Importante destacar que os estudos frequentemente investigaram mais de um tecido anatômico ou desfecho biológico simultaneamente.

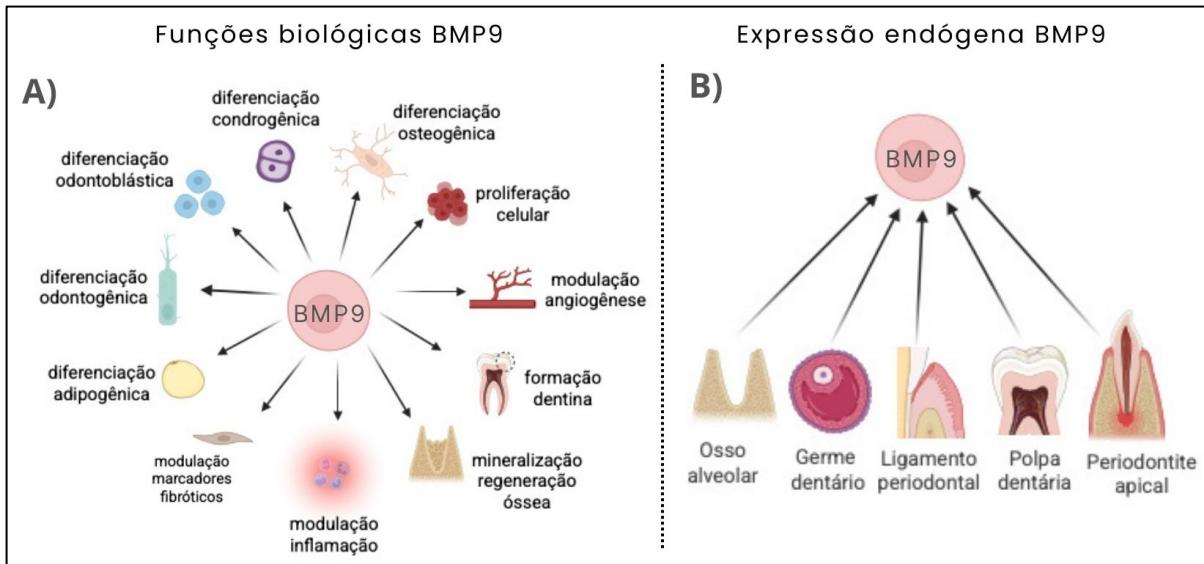


Figura 5 - Imagem criada em <https://www.biorender.com> e <https://www.canva.com>. Representação da bioatividade da BMP9. A) 37 artigos avaliaram funções biológicas **induzidas** pela BMP9. B) 10 estudos, a BMP9 não foi aplicada como intervenção, mas investigada quanto à sua **expressão endógena** em diferentes tecidos

Dentre os estudos incluídos que compararam a BMP2 com a BMP9 (Quadro 4), a maioria descreveu atividade biológica superior, ou resultados funcionais mais favoráveis, associados à BMP9. Estudos *in vitro* demonstraram que a BMP9 induziu atividade significativamente maior de fosfatase alcalina (ALP), maior deposição mineral e maior expressão de genes osteogênicos (como RUNX2, ALP e OSX) em células de ligamento periodontal (95,98).

Em termos de expressão gênica, Yang et al., 2014 (93), não detectaram BMP9 em células do ligamento periodontal humano sob estímulo de ultrassom de baixa intensidade. Em contraste, um estudo com células tronco da polpa dentária mostrou que a internalização de exossomos derivados de células em diferenciação odontogênica promoveu a regulação de BMP2 e BMP9, sendo a BMP9 a única a apresentar aumento estatisticamente robusto (119). De forma semelhante, estímulo por força tensional cíclica aumentou a expressão de BMP2 e BMP9 em células do ligamento periodontal, com níveis mais elevados de BMP2, porém o efeito funcional mais significativo sobre a diferenciação osteogênica e a mineralização foi atribuído à BMP9 (80).

Em estudos *in vivo* com modelos de defeito ósseo, AdBMP2 e AdBMP9 promoveram reparo ósseo em osso mandibular, no entanto a AdBMP2 promoveu uma reconstrução morfológica mais completa (122). Por outro lado, a rhBMP9 superou a

rhBMP2 em modelos de preservação do rebordo alveolar em cães, alcançando maiores volumes ósseos, medulares e de aumento tecidual total (126). Em pré-odontoblastos imortalizados, AdBMP9 induziu maior atividade de ALP, formação mais expressiva de nódulos mineralizados e menor deposição de tecido semelhante à cartilagem do que AdBMP2, sugerindo um comprometimento osteogênico mais direto e eficiente (114). De forma semelhante, em células da polpa dental humana, AdBMP9 demonstrou maior capacidade de indução de marcadores odontogênicos e de formação de dentina reparadora comparado a AdBMP2 (118). Células-tronco derivadas de tecido adiposo humano tratadas com rhBMP9 mostraram maior expressão de genes osteogênicos e formação de tecido semelhante a osso do que aquelas tratadas com rhBMP2 (46).

Alguns dos estudos incluídos também investigaram as vias de sinalização intracelular ativadas ou moduladas pela BMP9 em células e tecidos orais (Figura 6). Houve predominância de estudos focados na via MAPK, seguidos da ativação da via Smad1/5/8. A diferenciação osteogênica/odontogênica induzida por rhBMP9 e AdBMP9 foi associada à ativação dos ramos p38 (94,103,118–120,133), JNK (101,118) e ERK (95,118). No entanto, em dois estudos (94,103), a inibição de ERK1/2 aumentou a atividade de ALP, sugerindo que, sob determinadas condições, o ERK1/2 atua como um regulador negativo. Além disso, a cascata de sinalização via ROCK1 foi envolvida na potencialização da osteogênese mediada por rhBMP9 sob estímulo mecânico por ultrassom de baixa intensidade (133).

A via Smad1/5/8 foi apontada como eixo central na mediação dos efeitos da BMP9 em seis estudos. Em hPDLFs, o tratamento com rhBMP9 promoveu intensa fosforilação de Smad1/5/8 e superregulação de ID1, sustentando a diferenciação osteogênica pela via canônica (95). Achados semelhantes foram observados em rDFCs transduzidas com AdBMP9, a inibição farmacológica da via reduziu marcadores osteogênicos e comprometeu a regeneração óssea *in vivo* (109). Em modelos de glândula salivar, a AdBMP9 também ativou de forma consistente Smad1/5/8 e ID1, associando-se à regulação de genes metabólicos e fibrogênicos (128). Em SCAPs humanas imortalizadas, a AdBMP9 induziu a superexpressão de ALK1 e BMPRII, com consequente aumento de Smad1, sustentando elevado potencial osteogênico e formação óssea ectópica (116). Em hDPCs sob estímulo inflamatório por LPS-Pg, a

AdBMP9 manteve níveis elevados de p-Smad1/5 e supriu citocinas pró-inflamatórias, além de reduzir a expressão de MMP2 (81).

Vários estudos exploraram a interação entre BMP9 e a via de sinalização Wnt durante os processos de diferenciação osteogênica e odontogênica. Em SCAPs e TGMCs (110,113), o silenciamento da β -catenin reduziu a atividade de ALP induzida por AdBMP9, a mineralização da matriz e a formação óssea *in vivo*, apoiando uma interação sinérgica com a via Wnt canônica. Em contrapartida, dois estudos de Li et al.(107,108), com células do folículo dentário de ratos (rDFCs) em condições inflamatórias, revelaram uma regulação mais complexa: enquanto o TNF- α aumentava a atividade da β -catenina e suprimia a osteogênese induzida por AdBMP9, baixas concentrações de DKK1 (inibidor de Wnt) restauravam paradoxalmente a função da AdBMP9 por meio da via Wnt não canônica CaMKII/NLK. O papel da via Wnt na diferenciação mediada por AdBMP9 parece ser dependente do contexto.

Além disso, dois estudos identificaram cascatas de sinalização alternativas em células do ligamento periodontal. Um estudo demonstrou que a força tensional cíclica (CTF) induz a liberação de ATP, que ativa o receptor P2Y1, levando à mobilização intracelular de cálcio via PLC e estimulando a expressão de BMP9 (80). O outro estudo revelou que a rhBMP9 promove a diferenciação osteogênica por meio da ativação da via PI3K/Akt (96).

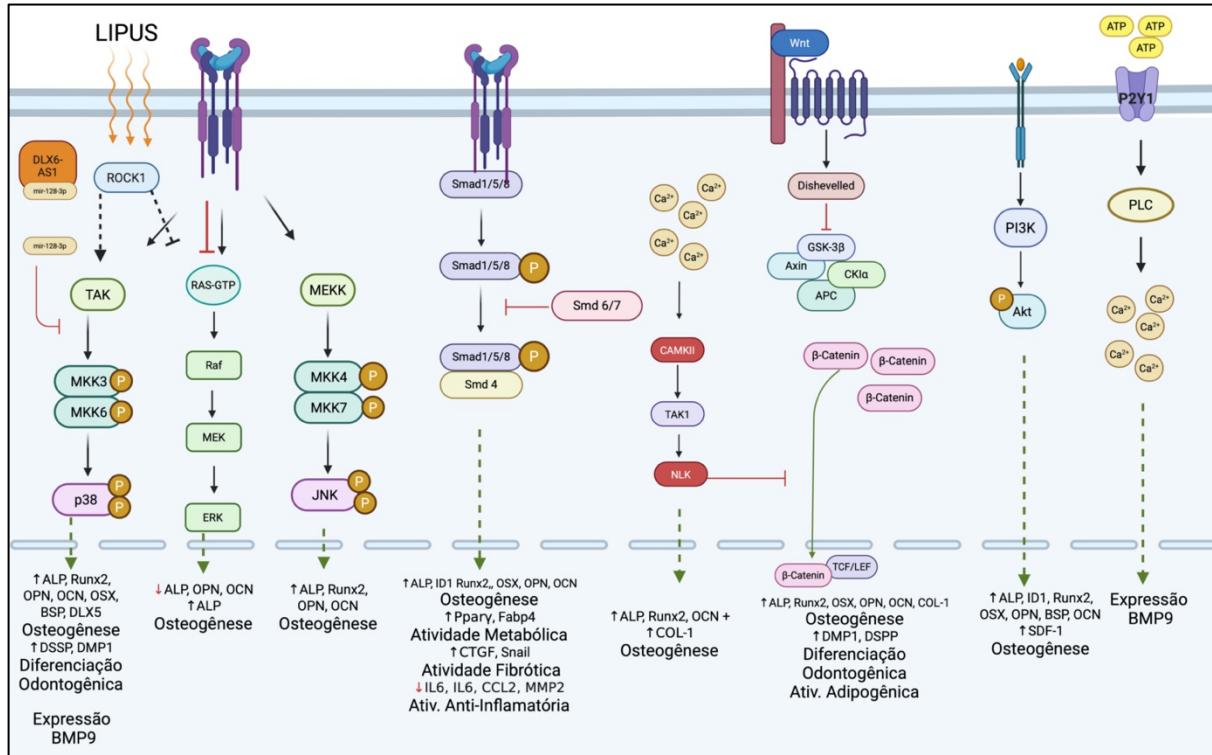


Figura 6 – Vias de sinalização ativadas pela BMP9

Com relação à modulação inflamatória (Figura 7), em hPDLFs, a inflamação induzida por Pg-LPS e IL-1 β inibiu a mineralização e a expressão de marcadores osteogênicos promovidas por rhBMP9 (50ng/ml); esse efeito foi revertido pelo tratamento com LIPUS, de forma dependente da via ROCK1 (98). Um outro estudo, também em hPDLFs, constatou que os efeitos osteogênicos induzidos por rhBMP9 foram parcialmente suprimidos na presença de IL-1 β ; esse efeito foi atribuído ao aumento da expressão de ativina A - antagonista da BMP9 - concomitantemente à redução da folistatina, que normalmente neutraliza a ativina A, processo mediado pela ativação das vias MAPK (p38, ERK1/2) e NF- κ B; a adição exógena de folistatina que reativou atividade de ALP induzida por rhBMP9 (99).

Um estudo experimental em hPDLSCs demonstrou que, na presença de Pg-LPS para simular o microambiente inflamatório, a AdBMP9 isolada não apenas induziu mineralização e expressão de marcadores osteogênicos, como também intensificou a resposta inflamatória, aumentando significativamente citocinas como IL-1 β , IL-1, IL-8 e TNF- α . A introdução de NELL1, uma proteína secretada com propriedades osteoindutivas e anti-inflamatórias, suprimiu a expressão dessas citocinas

inflamatórias e, concomitantemente, potencializou os efeitos osteogênicos da AdBMP9 por meio da via de sinalização MAPK p38 e ERK1/2 (100).

Um outro estudo *in vitro* e *in vivo* avaliou o papel da BMP9 em hDPCs submetidas à estimulação com Pg-LPS para simular um microambiente de pulpite. Observou-se que a expressão endógena de BMP9 endógena apresentou redução inicial, seguida de recuperação em fases posteriores. Nos experimentos *in vitro*, a superexpressão de BMP9 induzidas por adenovírus (AdBMP9) atenuou a produção de citocinas inflamatórias IL-6, IL-8 e CCL2, além de reduzir a capacidade quimiotática do sobrenadante de hDPCs sobre células THP1 (linhagem monocítica humana que pode se diferenciar em macrófagos). AdBMP9 ainda inibiu parcialmente a expressão de MMP2 induzida por Pg-LPs, efeito associado à ativação sustentada de Smad1/5 e à modulação das vias MAPK ERK/JNK, que apresentaram uma fosforilação inicial aumentada, seguida de uma regulação inibitória tardia. No modelo *in vivo* de capeamento pulpar direto em ratos, a aplicação de rhBMP9 (1mg/ml) resultou em menores níveis de IL-6 e IL-8 e em uma área inflamatória mais restrita (81).

Em rDFCs, a transdução com AdBMP9 promoveu de forma significativa a expressão de genes osteogênicos, incluindo ALP, COL1, OCN e RUNX2. Esse efeito foi suprimido pela adição de TNF- α , que além de reduzir a diferenciação osteogênica, modulou a sinalização Wnt, ativando a via canônica (β -catenina/p-GSK3 β , cyclin D1 e c-Myc) e inibindo componentes da via não canônica (CaMKII e NLK). O tratamento com DKK1, inibidor da via Wnt/ β -catenina, mostrou efeitos dose-dependente: em baixa concentração (0,1 μ g/ml), promoveu a osteogênese induzida por AdBMP9, aumentando a expressão de genes osteogênicos, revertendo parcialmente a inibição causada pelo TNF- α , ao mesmo tempo que suprimindo as vias canônica e não canônica; em alta concentração (0,4 μ g/ml), intensificou a sinalização não canônica, reduziu a via canônica e resultou em maior supressão da expressão osteogênica. Em modelo *in vivo* de defeito ósseo e de formação ectópica de osso em ratos, a associação de AdBMP9 com baixa dose de DKK1 favoreceu a neoformação óssea e angiogênese, ao passo que TNF- α ou alta dose de DKK1 limitaram esse processo (107,108).

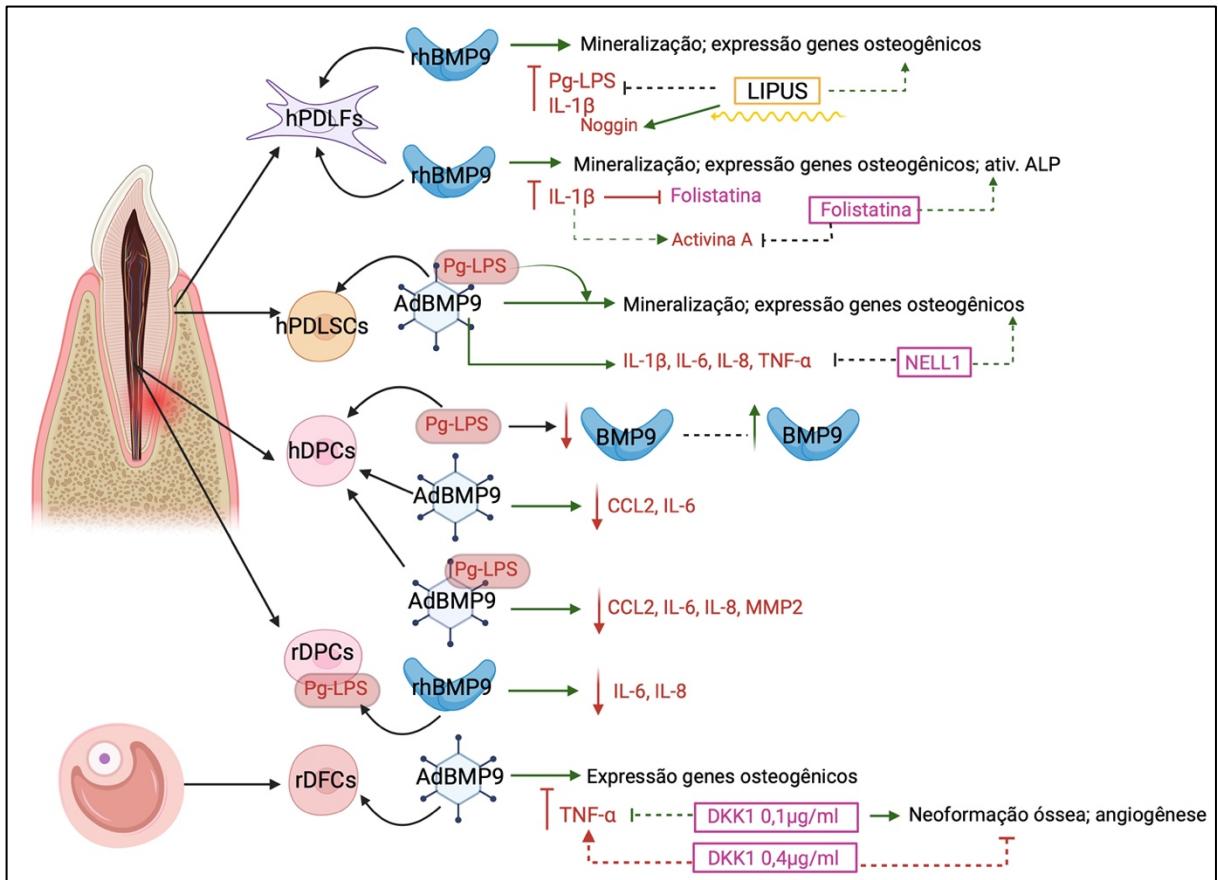


Figura 7 – Modulação do processo inflamatório pela BMP9 em células do ligamento periodontal, da polpa e do folículo dentário

4. DISCUSSÃO

Esta revisão de escopo teve como objetivo sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas atuais sobre a BMP9 em células e tecidos relacionados à cavidade oral, destacando a seu papel biológico e potencial terapêutico. Um total de 49 estudos atenderam aos critérios de inclusão, sendo a maioria proveniente da Ásia - particularmente da China - com predominância de estudos experimentais. Essa concentração geográfica e metodológica evidenciam o estágio exploratório das pesquisas com BMP9 em odontologia.

4.1 VISÃO GERAL DA BIOATIVIDADE DA BMP9 EM TECIDOS ORAIS

A função biológica mais frequentemente investigada foi a biogênese óssea (diferenciação osteogênica e osteoblástica, osteogênese, mineralização e regeneração óssea). A BMP9 demonstrou ação contexto-dependente, com efeitos variados entre tecidos como periodonto, papila apical dentária, polpa dentária, osso (alveolar/mandibular), glândula salivar, folículo dentário e germe dentário.

De forma consistente entre folículo dentária (103–108), ligamento periodontal (77,80,94–101), polpa (77,118,120) e papila apical (77,111–117), a BMP9 - tanto na forma recombinante quanto por superepressão adenoviral - induziu diferenciação osteo/odontogênica com aumento de ALP, RUNX2, OSX e marcadores maduros (OPN, OCN, DSP, DMP1), culminando em mineralização *in vitro* e formação óssea ectópica/regeneração *in vivo*.

Um estudo comparativo entre DPSCs, SCAPs e PDLSCs, todos os tipos celulares apresentaram indução de genes precoces da via osteogênica (ID1, ID2, CTGF) e aumento da expressão de marcadores clássicos como RUNX2, ALP, OPN e OSX após transdução com AdBMP9, confirmando seu potencial osteoindutivo geral. Contudo, *in vivo*, no modelo de defeito ósseo preenchido com matriz óssea descelularizada (DBM), observou-se que a magnitude da resposta diferiu substancialmente: embora DPSCs e SCAPs tenham promovido deposição de matriz mineralizada e preenchimento parcial do defeito, as PDLSCs estimularam de forma mais robusta a regeneração óssea, resultando em maior volume de tecido formado,

densidade mineral superior e trabéculas organizadas. Além disso, apenas o grupo AdBMP9-PDLSCs evidenciou angiogênese expressiva associada à regeneração (77).

Em modelos de regeneração e preservação alveolar, tanto AdBMP9 (rDFCs/CHA (109), quanto rhBMP9 (em mineral ósseo bovino desproteinizado – DBBM (126), Bioglass® (124), membrana de colágeno(124) e em substitutos ósseos “human bone-like”(46)) aumentaram formação e volume de osso além de melhorar a qualidade do reparo por micro-CT e histologia, frequentemente associado a neovascularização e elevação de marcadores osteogênicos.

Células-tronco gengivais demonstraram alta sensibilidade a doses mínimas de rhBMP9 apresentando uma diferenciação osteogênica precoce (102). Em contrapartida, em células de glândula salivares murina transfectadas com AdBMP9, genes associados à atividade lipídica (PPAR γ -2) e fibrótica (CTGF, Snail) foram ativados juntamente com uma expressão robusta de Smad 6 e 7 (128) - importantes reguladores inibitórios do eixo de sinalização BMP/Smad (134).

A bioatividade por indução de BMP9 foi constantemente mais abordada pelos estudos incluídos do que a expressão endógena. Dos nove estudos experimentais que avaliaram a expressão endógena de BMP9, um estudo no ligamento periodontal humano foi o único que não detectou expressão de BMP9 sob estímulo de ultrassom pulsado de baixa intensidade (LIPUS) nem mesmo em condições basais (93). Isso sugere que os efeitos observados nos demais estudos possam ser resultado da administração exógena da BMP9 (proteínas recombinantes ou vetores gênicos) ou de contextos experimentais que aumentam a expressão de seus receptores e a responsividade das vias de sinalização. A expressão endógena da BMP9 no ligamento periodontal em condições fisiológicas permanece incerta.

Em contraste com os achados no ligamento periodontal, evidências provenientes da polpa dentária sugerem que a BMP9 é expressa endogenamente. Diversos estudos detectaram mRNA ou proteína da BMP9 em células da polpa dentária humana (hDPCs) tanto em condições basais (119) quanto em resposta a estímulos (81,121). Em conjunto, esses achados confirmam que a BMP9 está presente de forma endógena nas células da polpa dentária e é passível de modulação por estímulos biológicos e físicos. A riqueza vascular e neural da polpa dentária (135),

juntamente com sua distinta origem embriológica (136), podem ser uma explicação para o microambiente permissivo para a expressão da BMP9.

Um estudo longitudinal em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril avaliou a expressão de diferentes membros da família BMP e TGF- β durante o reparo ósseo endocondral. A BMP2 foi a proteína com maior expressão e apresentou correlação significativa com genes osteogênicos como RUNX2, COL10A1, SP7 e ALP, sugerida como o principal indutor da osteogênese endógena nas fases iniciais do reparo. A BMP7 teve elevação marcada após a segunda semana, associando-se principalmente à mineralização da matriz (OCN, OPN) e às fases finais da regeneração óssea. Em contraste, a BMP9 apresentou níveis de expressão extremamente baixos em todos os tempos analisados e não demonstrou correlação com marcadores osteogênicos, sendo a menos expressa entre todas as BMPs estudadas. Os autores sugerem que, embora a BMP9 apresente alto potencial osteogênico em modelos experimentais, sua via endógena parece desempenhar um papel limitado no reparo ósseo endocondral humano nesse contexto clínico específico (137).

Todas essas variações tecido-específicas na bioatividade da BMP9 destacam a importância de fatores microambientais e de estímulos externos (inflamatórios ou mecânicos) na modulação da resposta celular. Esses fatores devem ser considerados ao se traduzir estratégias baseadas em experimentos com BMP9 para aplicações clínicas.

4.2 MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR DA BMP9

Além das respostas específicas ao tecido, os efeitos biológicos da BMP9 são fortemente influenciados pelas vias de sinalização intracelular. A BMP9 exerce seus efeitos biológicos por meio de vias de sinalização canônicas e não canônicas (138). Em diversos modelos experimentais nos estudos incluídos nesta revisão, a BMP9 ativou a via canônica de sinalização Smad, particularmente por meio da fosforilação de Smad1/5/8. Esse mecanismo foi consistentemente observado em fibroblastos do ligamento periodontal (95), células derivadas do osso alveolar e do folículo dentário (108,109), células de glândula salivar (128), células-tronco da papila apical (116), e células da polpa dentária inflamadas (81).

As vias não canônicas parecem estar mais frequentemente envolvidas, a via Wnt, relatada em quatro dos estudos incluídos (107,108,110,113), apresentou um papel duplo e dependente do contexto na diferenciação mediada pela BMP9. Em condições homeostáticas, a via Wnt/β-catenina atua de forma sinérgica com a BMP9 para promover a diferenciação osteo/odontogênica em SCAPs(113) e TGMCs(110), conforme demonstrado pelo aumento da atividade de ALP, mineralização e expressão de marcadores osteogênicos. Nesses modelos, a supressão da β-catenina comprometeu significativamente os efeitos induzidos por AdBMP9, confirmando sua necessidade para a ativação completa da via. Por outro lado, em contextos inflamatórios (exposição a TNF-α), a ativação da via Wnt inibiu a osteogênese induzida por AdBMP9, enquanto baixas doses de DKK1 (inibidor da via Wnt/β-catenina) atenuaram a sinalização da β-catenina e restauraram a função da BMP9 por meio da ativação da via alternativa Wnt/CaMKII/NLK(107).

Menos exploradas na literatura, as vias PI3K/Akt (96), ATP/P2Y1/PLC/Ca²⁺ (80) e Wnt/CaMKII/NLK(108) também demonstraram efeitos regulatórios significativos quando avaliadas, evidenciando a diversidade e complexidade da sinalização mediada pela BMP9. A predominância de estudos relacionados à via MAPK e Smads, em contraste com o menor número de investigações sobre outras vias, pode refletir tanto a relevância dessas cascadas na regulação da atividade da BMP9 em tecidos orais quanto um viés de pesquisa com menor exploração de rotas alternativas.

A cascata de sinalização MAPK - incluindo os ramos p38, ERK1/2 e JNK - foi consistentemente associada à diferenciação osteogênica e odontogênica induzidas por AdBMP9 e rhBMP9 nesses tecidos (94,95,98–101,118,120). A via p38 MAPK, é comumente associada ao estresse celular e à diferenciação osteogênica, parece mediar a diferenciação induzida pela BMP9, enquanto a via ERK1/2, frequentemente ligada à proliferação celular, parece atuar como reguladora negativa (45).

Resultados divergentes surgiram quanto à via ERK 1/2. Em células tronco do folículo dentário (103) e do ligamento periodontal (94) a superexpressão de BMP9 por AdBMP9 induziu diferenciação osteogênica e mineralização mediadas pela via p38 MAPK, enquanto a via ERK1/2 exerceu efeito inibitório, sendo sua supressão associada ao aumento dos marcadores osteogênicos. Em contraste com esses achados, Fuchigami et al., 2016, mostraram que a adição de rhBMP9 (10–

100ng/mL) em fibroblastos do ligamento periodontal humano promoveu diferenciação osteogênica dependente não apenas de p38, mas também de ERK1/2 e JNK, indicando um papel cooperativo dessas vias (95). Assim como Fuchigami et al., 2016, Li et al., 2021, observaram que a indução, nesse caso de diferenciação odontogênica, promovida por AdBMP9 em hDPCs depende da atuação conjunta das três vias MAPK (p38, JNK e ERK1/2) (118).

A divergência de achados pode ser atribuída a dois fatores: a diferença no modo de estímulo (AdBMP9 com secreção contínua e incerta versus doses conhecidas de rhBMP9) e a diferença no tipo celular utilizado (PDLSCs multipotentes versus fibroblastos periodontais). Ambos os aspectos podem explicar por que a via ERK1/2 atua como negativa nos primeiros estudos mencionados, mas positiva nos outros dois.

Em um experimento em hPDLFs, Kusuyama et al., 2019, mostraram que o tratamento com rhBMP9 (50ng/mL) promoveu diferenciação osteogênica e mineralização, mas esse efeito foi completamente bloqueado por LPS-PG e IL-1 β , que ativaram via ERK. A aplicação de LIPUS (20 min/dia, 30 mW/cm 2) reverteu essa inibição, restaurando a mineralização e a expressão de genes osteogênicos, de forma dependente da ativação de ROCK1, que levou à fosforilação sustentada de p38 MAPK e da supressão da via ERK inflamatória (98). Em contraste com esses achados, estudo de Ebe et al., 2021, demonstrou que IL-1 β supriu os efeitos osteogênicos induzidos por rhBMP9 (10ng/mL). O artigo demonstrou que IL-1 β induziu forte aumento de activina A e reduziu follistatina, que normalmente neutraliza activina A, e que esse processo foi mediado pelas vias p38, ERK1/2 e NF- κ B. A adição de follistatina exógena conseguiu restaurar a atividade de ALP e a expressão de genes induzidos por rhBMP9 que haviam sido inibidos por IL-1 β (99).

Diferente dos achados de Kusuyama et al., 2019, e Ebe et al., 2021, que focaram em rhBMP9 em hPDLFs, Wang et al., 2022, mostraram que, em hPDLSCs infectadas com AdBMP9, a BMP9 isolada induz tanto diferenciação osteogênica quanto resposta inflamatória, mas a coexpressão com NELL1 potencializou a osteodiferenciação e supriu a inflamação. Esse efeito foi mediado pela ativação conjunta de ERK1/2 e p38, sugerindo que nessas condições a ERK passa a ter papel positivo na osteogênese (100). Ao contrário dos achados pró-inflamatórios em

hPDLFs, em hDPCs a superexpressão de BMP9 induzida por AdBMP9 exerceu efeito anti-inflamatório, mediado pela ativação de Smad1/5 e pela inibição das vias MAPK ERK e JNK, enquanto p38 não foi modulada (81). Esses achados sugerem que a resposta inflamatória à BMP9 é altamente dependente do tipo celular e do microambiente.

Essas discrepâncias podem ser atribuídas a diferenças no contexto experimental, como a presença de citocinas inflamatórias, variação no tempo e concentração dos inibidores aplicados, bem como a presença de moduladores (LIPUS, activina A, NELL1). Além disso, as diferenças metodológicas - especialmente quanto à forma de entrega do gene, proteína recombinante humana BMP9 (rhBMP9) versus a expressão mediada por adenovírus (AdBMP9) podem contribuir ainda mais para os resultados divergentes.

Vetores adenovirais (AdVs), como os utilizados em diversos estudos incluídos, representam um sistema recombinante baseado em adenovírus para terapia gênica, que envolve o uso de adenovírus geneticamente modificados para introduzir genes terapêuticos em células-alvo, levando à produção endógena de proteínas bioativas(139). Essa estratégia permite uma transferência gênica de alta eficiência *in vitro* e uma expressão sustentada da BMP9 *in vivo*, possibilita a manipulação genética facilitada, favorece a produção local do fator-alvo (por meio da expressão endógena após a transdução) e oferece opções flexíveis de entrega (com aplicabilidade *in vivo* e *ex vivo*) - importante destacar que os AdVs não se integram ao genoma do hospedeiro, o que minimiza o risco de mutagênese por inserção (140). No entanto, seu uso pode desencadear respostas imunológicas do hospedeiro, o que pode limitar administrações repetidas e deve ser cuidadosamente manejado em aplicações terapêuticas (141).

Por outro lado, os fármacos de proteínas recombinantes (RPDs), como a rhBMP9, são proteínas humanas bioativas produzidas por meio de tecnologias de engenharia genética, oferecendo uma alternativa livre de vírus, com baixa toxicidade, alta especificidade e funções biológicas bem definidas (142). Apesar dessas vantagens, seu uso clínico é frequentemente limitado por sua curta meia-vida, rápida depuração e baixa biodisponibilidade - fatores que reduzem a eficácia terapêutica e exigem reaplicações frequentes (143). Além disso, o controle inadequado sobre a

liberação da proteína recombinante pode resultar em efeitos adversos graves, como formação ectópica de tecido ou desenvolvimento tumoral, caso proteínas bioativas residuais alcancem locais não-alvo (144). Para superar esses desafios, sistemas de liberação controlada - incluindo hidrogéis, nanopartículas e arcabouços bioativos - têm sido desenvolvidos com o objetivo de prolongar a retenção local da proteína e manter sua atividade biológica (47,106). No contexto da regeneração óssea e de tecidos dentários, essas limitações ajudam a explicar por que estratégias de entrega gênica, como o Ad-BMP9, têm sido amplamente adotadas como alternativa à terapia baseada em proteínas recombinantes.

As evidências dos estudos incluídos nesta revisão sugerem que a BMP9 pode ativar múltiplas cascadas de sinalização em paralelo, moduladas por fatores intracelulares e extracelulares, estímulos mecânicos e inflamação, destacando a natureza dinâmica e sensível ao contexto da sinalização da BMP9.

4.2.1 Sinalização dos receptores de BMP

As BMPs iniciam a sinalização ao se ligarem a complexos heterotetraméricos (compostos de 4 subunidades diferentes) formados por receptores de serina/treonina quinase dos tipos I e II. Em mamíferos, existem apenas sete receptores do tipo I (ALK1–7) e cinco receptores do tipo II (BMPRII, ActRIIA, ActRIIB, T β RII, AMHRII). O receptor do tipo II fosforila e ativa o receptor do tipo I, iniciando assim a sinalização intracelular (145,146).

Os ligantes de BMP tendem a apresentar uso preferencial de receptores, dependendo do contexto tecidual e da estrutura do ligante (147). Nos estudos incluídos, a BMP9 sinalizou predominantemente por meio dos receptores ALK1 e ALK2 (83,95,116). Em relação aos receptores do tipo II, apenas o BMPRII foi investigado no contexto da BMP9 em odontologia (116). Em contraste, a BMP2 sinaliza preferencialmente através dos receptores ALK3 (BMPR-IA) e ALK6 (BMPR-IB), em combinação com BMPRII ou ActRIIA como receptores do tipo II (147,148). No entanto, diferentemente da BMP9, a sinalização da BMP2 é mais suscetível à inibição por antagonistas como Noggin e Chordin (145).

A combinação específica de receptores ativada por cada ligante desempenha um papel central na determinação da intensidade, duração e desfecho biológico da

sinalização das BMPs (145,146). A BMP9, ao atuar por meio dos receptores ALK1 ou ALK2, está frequentemente associada a efeitos mais seletivos, estáveis e voltados para a diferenciação celular (83,95). Em contraste, a BMP2, atuando predominantemente através dos receptores ALK3 e ALK6, apresenta um perfil mais amplo, com efeitos proliferativos e regenerativos (147,148). Essas diferenças contribuem para entender os papéis distintos de cada proteína na regeneração tecidual e podem influenciar suas aplicações terapêuticas.

4.3 MODULAÇÃO CONTEXTUAL (AMBIENTE INFLAMATÓRIO)

A interação regulatória entre a BMP9 e a inflamação tem se destacado como um determinante crítico de sua eficácia osteogênica e odontogênica, conforme elucidado por uma revisão de Song et al., 2022, sobre o tema (83). Embora não focado especificamente em tecidos orais, esse trabalho apresentou sistematicamente a BMP9 como um modulador dependente do contexto inflamatório em diversos sistemas orgânicos, incluindo fígado, sistema vascular, osso e tecidos orais. Os autores relataram efeitos tanto pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios da BMP9, dependendo de fatores como disponibilidade de receptores, expressão de citocinas e tipo tecidual. Por exemplo, enquanto a BMP9 pode suprimir a inflamação em células endoteliais vasculares, ela pode agravar processos inflamatórios fibróticos em modelos hepáticos. Esses desfechos divergentes evidenciam a natureza complexa e tecido-específica da sinalização da BMP9 em ambientes inflamados.

Em nossa revisão, estudos experimentais com BMP9 em tecidos orais reforçaram essa dualidade. Em fibroblastos do ligamento periodontal (98), foi demonstrado que as citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β atenuaram a osteogênese induzida por rhBMP9, um efeito mitigado por LIPUS via ativação das vias ROCK1 e MAPK. De forma semelhante, foi relatado por outro estudo que a IL-1 β induz a expressão de Activina A, enquanto a folistatina restaurou a diferenciação osteoblástica induzida por rhBMP9, implicando uma regulação cruzada via Smad e NF- κ B (99). Em células derivadas do folículo dentário (107,108), foi demonstrado que o TNF- α suprime a osteogênese mediada por AdBMP9 por meio da sinalização Wnt canônica; essa inibição foi revertida pela DKK1, que redirecionou a sinalização para a via Wnt/CaMKII/NLK não canônica e reativou a fosforilação de Smad1/5/8. Em

contraste, Wang et al., 2022, observaram que, em um modelo que mimetiza periodontite (hPDLSCs expostas a LPS-PG), AdBMP9 isoladamente aumentou marcadores inflamatórios, enquanto o tratamento simultâneo com NELL1 potencializou a osteogênese e supriu a inflamação via sinalização p38/ERK (100). Adicionalmente, Song et al., 2023, demonstraram que, em tecido pulpar inflamado, a superexpressão de BMP9 induzida por AdBMP9, exerce um papel protetor anti-inflamatório ao reduzir a expressão de IL-6, IL-8 e MMP2, associado à ativação de Smad1/5 e inibição das vias ERK/JNK (81).

A interação entre a BMP9 e a inflamação é frequentemente mediada por sinalizações convergentes ou antagônicas envolvendo MAPKs, Wnt/β-catenina, Smads e componentes da família TGF-β, conforme corroborado pelos estudos analisados. Embora a maioria das evidências aponte para um efeito inibitório da inflamação sobre a diferenciação induzida pela BMP9, algumas intervenções - como DKK1, NELL1, folistatina e LIPUS - demonstraram a capacidade de restaurar a atividade da BMP9, sugerindo que sua função pode ser modulada, em vez de irreversivelmente suprimida em condições inflamatórias.

Essas descobertas possuem particular relevância para a odontologia, onde a regeneração tecidual frequentemente ocorre sob estresse inflamatório, como em casos de pulpite (149), periodontite (150), ou cicatrização pós-extração (151). A capacidade da BMP9 de manter ou recuperar seu potencial osteo/odontogênico em ambientes inflamatórios, não apenas reforça seu potencial como agente regenerativo, mas também destaca a necessidade de modular ao mesmo tempo as vias inflamatórias para otimizar sua eficácia clínica.

4.4 REGULAÇÃO ANGIOGÊNICA E CARCINOGÊNESE

Embora menos explorada em contextos odontológicos, a BMP9 demonstrou propriedades angiogênicas e antiangiogênicas, dependendo do tecido e do contexto de sinalização (152). A angiogênese é essencial para a reparação tecidual, mas sua desregulação pode levar à formação excessiva de vasos sanguíneos (153) o que pode sustentar a inflamação crônica e comprometer a regeneração dos tecidos (154); além disso, parece estar envolvida no desenvolvimento de processos tumorais (155).

No contexto oral, nos dois estudos incluídos nesta revisão que abordaram o tema (46,96), a BMP9 exerceu papel modulador de fatores pró-angiogênicos. Em hPDLFs, os autores observaram que a BMP9 aumentou significativamente a expressão e a secreção de SDF-1 (CXCL12), uma quimiocina fundamental para recrutamento e homing de células-tronco para áreas lesionadas, efeito dependente da via PI3K/Akt (96). Em células-tronco derivadas de tecido adiposo humano (hASCs), o tratamento com rhBMP9 induziu forte aumento da expressão de angiopoietina-1 (ANG-1), um fator clássico pró-angiogênico que favorece estabilidade vascular e remodelamento tecidual, fator positivo evidenciado no modelo *in vivo* (extração dentária em ratos nude), em que os substitutos tratados com rhBMP9 apresentaram melhor preservação óssea alveolar e adequada re-epitelização gengival (46).

Um outro estudo incluído, apesar de não avaliar a BMP9 isoladamente como fator experimental, demonstrou que a fotobiomodulação em fibroblastos pulpar humanos induz secreção aumentada de BMP9 por fibroblastos pulpar nas primeiras 6h. Esse aumento precoce de BMP9 foi interpretado como parte do mecanismo modulador da fotobiomodulação sobre a angiogênese, os autores destacaram que a BMP9 pode suprimir VEGF-A via ativação de VEGFR1, funcionando como regulador fino da angiogênese pulpar (121).

Vários estudos investigaram o papel da BMP2 na carcinogênese. Embora a BMP2 não inicie diretamente a tumorigênese, ela pode potencializar significativamente a progressão tumoral por meio de efeitos pró-angiogênicos, proliferativos e relacionados à transição epitelio-mesenquimal (EMT), especialmente em altas doses ou em microambientes tumorais permissivos (156,157). Seu impacto é altamente dependente do contexto e da dose, havendo relatos na literatura tanto de efeitos supressores quanto promotores de tumor em diferentes tipos de câncer (158). No contexto do carcinoma espinocelular oral (OSCC), a BMP2 tem sido constantemente associada a efeitos promotores de tumor (157,159).

Um padrão semelhante de dualidade é observado com a BMP9, havendo evidências que sustentam tanto um papel supressor (72,160) quanto promotor de tumor (152,161), dependendo do tipo de câncer e dos fatores microambientais

envolvidos. No entanto, os efeitos da BMP9 sobre a carcinogênese em tecidos orais permanecem inexplorados.

4.5 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE BMP9 E BMP2

As BMPs compartilham uma arquitetura estrutural similar, o domínio maduro forma um dímero em “borboleta” com nó de cistina e topologia de “mão”, em que o sítio de ligação de receptores tipo I fica na face côncava (próximo à hélice “wrist”) e o sítio para receptores tipo II nos “dedos” convexos; a sinalização se dá por um complexo 2:2 com receptores tipo I e tipo II na membrana (19). Como regra, o pró-domínio é gerado por clivagem do tipo furina e pode permanecer associado ao dímero circulante, modulando estabilidade e atividade de modo dependente do ligante (58); esse papel regulador diverge entre membros da família TGF- β /BMP (162).

No caso da BMP2, estudos com a pró-forma evidenciam um papel inibitório onde pró-BMP2 não induz ALP e inibe a atividade de BMP2 madura ao competir pelo BMPR-IA; além disso, o pró-peptídeo livre pode formar complexo não covalente com a BMP2 madura e bloquear a sua ligação ao BMPR-II (162). Em termos de reconhecimento de receptores tipo II, a BMP2 apresenta baixa especificidade de ligação (BMPRII, ActRIIA e ActRIIB), em parte explicada por uma interface hidrofóbica relativamente simples (com “hot spots” limitados), o que permite variação de receptores sem perda de função (12).

Em contraste, a BMP9 possui um pró-complexo em conformação aberta e não latente (os braços do pró-domínio se projetam para fora e não se cruzam), no qual o pró-domínio não bloqueia a atividade, permitindo que o fator de crescimento permaneça ativo (53); de fato, estudos com a BMP9 isolada e o complexo pró-BMP9 exibiram atividade equivalente em ensaios funcionais (55). Estrutural e funcionalmente, a BMP9 prefere ALK1 (além de interagir com BMPRII/ActRII) e o pró-domínio da BMP9 anora-se ao dímero por interações de folhas β (β -sheet), podendo ser parcialmente deslocado durante ligação a ALK1 e receptores tipo II sem abolir a sinalização (58). Essa organização ajuda a explicar a resistência relativa de BMP9/10 à inibição por CV2, ao passo que BMP2 é mais suscetível a antagonistas extracelulares. Essas diferenças de arquitetura e interface com receptores/cofatores são centrais para a diversidade funcional observada entre BMP2 e BMP9.

Estudos comparativos em tecidos orais, demonstraram que a BMP9 induziu maior atividade de ALP, deposição mais robusta de matriz mineralizada e uma regulação mais acentuada de marcadores osteogênicos em comparação com a BMP2 (46,95,98,114,118,126). Mesmo quando a expressão de BMP2 era mais abundante - como em células do ligamento periodontal expostas à força de tensão cíclica (80) - os resultados revelaram que a neutralização da BMP9 levou a uma redução de 45% na deposição mineral, ou seja, mesmo com níveis mais altos de BMP2, a BMP9 desempenhou um papel essencial e não substituível na mineralização induzida.

Em contrapartida, um estudo relatou ausência de BMP9 em células humanas do ligamento periodontal, tanto em condições basais quanto após estimulação por ultrassom pulsado de baixa intensidade (LIPUS), sugerindo que a BMP9 não é ativada endogenamente por esse tipo de estímulo mecânico (93). Essa discrepância pode ser atribuída à natureza do estímulo mecânico aplicado, ao estado diferenciado das células PDLCs adultas (uma vez que a maioria dos estudos observados utilizaram células-tronco mesenquimais ou modelos imortalizados - tipos celulares com maior plasticidade ou perfil de diferenciação mais imaturo (163,164)), ou à baixa expressão basal intrínseca da BMP9 nessas células.

Em um estudo com pré-odontoblastos imortalizados, células tratadas com BMP9 exibiram significativamente menor formação de matriz cartilaginosa do que aquelas tratadas com BMP2 ou BMP6 (114), indicando um comprometimento mais direto com a osteogênese - um desfecho considerado desejável em regeneração óssea. Além disso, a BMP9 demonstrou maior atividade osteoindutiva mesmo em doses mais baixas que a BMP2 (126).

Em relação à suscetibilidade a antagonistas extracelulares, a BMP2 é fortemente inibida pela Noggin, cuja expressão costuma ser aumentada em resposta à exposição à própria BMP2, o que exige doses terapêuticas mais elevadas e aumenta o risco de efeitos adversos (35). Em contraste, a BMP9 é resistente à inibição por Noggin e parece ser menos afetada pela Activina A em determinadas condições (46,95,114). Essa resistência pode explicar a atividade mais estável da BMP9, mesmo em ambientes inflamatórios ou sob estresse mecânico.

Apesar dessas evidências, comparações *in vivo* entre BMP2 e BMP9 têm apresentado resultados variados. Um estudo em camundongos conduzido por Alden et al., 2000, relatou reparo morfológico superior em defeitos ósseos mandibulares induzido por AdBMP2 (122). Em contraste, uma investigação mais recente conduzida por Saulacic et al., 2018, demonstrou que a rhBMP9 promoveu preservação mais eficaz do rebordo alveolar em comparação à rhBMP2 em um modelo canino de extração dentária (126). Tais discrepâncias podem ser atribuídas a diferentes modelos animais, métodos de entrega das proteínas, dosagens ou responsividade tecidual.

Curiosamente, em estudos de espécies não mamíferas, como peixes (129) e répteis (165) - animais que substituem seus dentes continuamente - foi identificada a expressão de BMP2, mas não a de BMP9, em tecidos dentários em desenvolvimento. Essas funções diferenciais entre espécies vertebradas podem refletir adaptações evolutivas quanto à preferência de sinalização e à expressão de receptores específica de tecidos. A BMP2 parece exercer um papel mais constitutivo no desenvolvimento odontogênico e na homeostase tecidual, com expressão endógena em diversos modelos animais, com participação na sinalização do desenvolvimento e na manutenção. Em contraste, a BMP9 parece atuar mais como um fator condicional, com efeitos osteoindutivos potentes observados principalmente sob aplicação exógena ou condições específicas de estímulo, funcionando como um intensificador, dependente do contexto, na formação de tecidos mineralizados.

4.6 LACUNAS E LIMITAÇÕES DA LITERATURA E DESTA REVISÃO

Apesar do promissor potencial osteogênico e odontogênico da BMP9, nenhum ensaio clínico foi conduzido até o momento, e a maior parte dos dados provém de estudos *in vitro*, os quais não reproduzem a complexidade das condições *in vivo*. A heterogeneidade experimental - concentrações de BMP9, tempos de exposição, tipos celulares, sistemas de entrega e desfechos avaliados - compromete a comparabilidade entre os estudos.

Algumas vias de sinalização alternativas, como PI3K/Akt e PLC/Ca²⁺, e interações com antagonistas conhecidos, como a Activina A, permanecem pouco explorados. Questões de segurança a longo prazo - incluindo mineralização ectópica ou risco de carcinogênese - ainda carecem de investigação. Além disso, a ausência

de padronização dos modelos celulares, somada à alta variabilidade nas respostas à BMP9 entre os diferentes tipos celulares, compromete ainda mais a reproduzibilidade e a relevância translacional dos achados.

4.7 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E DIRECIONAMENTOS FUTUROS

As evidências levantadas sugerem que a BMP9 apresenta um potencial significativo para aplicações regenerativas em contextos orais e maxilofaciais. Sua elevada capacidade osteoindutiva, mesmo em baixas concentrações, associada à resistência relativa a inibidores clássicos das BMPs - como a Noggin (24) - a diferenciam de outros membros da família, como a BMP2. Essas propriedades reforçam a BMP9 como uma candidata promissora para a engenharia óssea e de tecidos dentários. Contudo, diante da notória imprevisibilidade de sua bioatividade - sobretudo no contexto de inflamação, nos quais foram descritos tanto efeitos pró quanto anti-inflamatórios - , a associação com agentes moduladores mostra-se uma alternativa potencialmente segura para otimizar seus efeitos regenerativos.

Pesquisas futuras devem priorizar estudos *in vivo* bem desenhados, utilizando modelos relevantes de doenças orais - especialmente sob condições inflamatórias - para melhor replicar cenários clínicos. Ensaios comparativos com outras BMPs, particularmente a BMP2, são necessários para definir sua eficácia relativa, dosagem ideal e perfil de efeitos adversos. Estudos comparativos com meios de liberação da BMP9 (Advs e RPDs) também merecem maior destaque. A elucidação das vias de sinalização alternativas de BMP9 - especialmente PI3K/Akt, Wnt e MAPK - podem revelar novos alvos terapêuticos e aprimorar a previsibilidade clínica. Por fim, a tradução bem-sucedida da BMP9 para a prática odontológica dependerá da definição da dose ideal, desenvolvimento de sistemas de liberação seguros, eficientes e economicamente viáveis, além de validação pré-clínica abrangente e aprovação regulatória, bem como determinação de co-fatores que garantam maior previsibilidade dos resultados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão de escopo evidenciou a BMP9 como potente osteoindutor em diversas células e tecidos orais. No entanto, suas respostas mostraram ser contexto-dependentes, com modulação significativa ditada pelo microambiente (estado inflamatório, presença de antagonistas e repertório de receptores). Essa plasticidade da BMP9 não é intrinsecamente boa nem ruim, ela amplia o espectro de efeitos possíveis e, simultaneamente, impõem a necessidade de rigoroso controle do contexto de aplicação. Se com a BMP2 o problema parece ser a ampla ação e difícil restrição, com a BMP9 o desafio é prever e controlar essa plasticidade para que ela trabalhe a favor do alvo clínico e não contra.

Apesar desses resultados promissores, o número reduzido de estudos (em comparação à BMP2), a ausência de ensaios clínicos e a heterogeneidade/inconsistência dos achados limitam ainda, sua aplicabilidade translacional. De modo geral, a BMP9 desonta como uma candidata promissora para estratégias terapêuticas em tecidos orais, mas ainda demanda mais experimentos que permitam padronizar doses, via de administração, formulação e condições de microambiente, viabilizando janelas terapêuticas mais seguras.

REFERÊNCIAS

1. Morita K, Wang J, Okamoto K, Iwata T. The next generation of regenerative dentistry: From tooth development biology to periodontal tissue, dental pulp, and whole tooth reconstruction in the clinical setting. Vol. 28, Regenerative Therapy. Japanese Society of Regenerative Medicine; 2025. p. 333–44.
2. Xie C, Ye J, Liang R, Yao X, Wu X, Koh Y, et al. Advanced Strategies of Biomimetic Tissue-Engineered Grafts for Bone Regeneration. Vol. 10, Advanced Healthcare Materials. John Wiley and Sons Inc; 2021.
3. Alothman FA, Hakami LS, Alnasser A, AlGhamdi FM, Alamri AA, Almutairi BM. Recent Advances in Regenerative Endodontics: A Review of Current Techniques and Future Directions. Cureus [Internet]. 2024 Nov 20; Available from: <https://www.cureus.com/articles/320328-recent-advances-in-regenerative-endodontics-a-review-of-current-techniques-and-future-directions>
4. Zhu L, Liu Y, Wang A, Zhu Z, Li Y, Zhu C, et al. Application of BMP in Bone Tissue Engineering. Vol. 10, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. Frontiers Media S.A.; 2022.
5. Silva AC, Sousa Lobo JM. Cytokines and growth factors. In: Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology. Springer; 2019.
6. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-B signaling. Vol. 10, Biomolecules. MDPI AG; 2020.
7. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. Vol. 9, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2024.
8. Rosen V. BMP and BMP inhibitors in bone. In: Annals of the New York Academy of Sciences. Blackwell Publishing Inc.; 2006. p. 19–25.
9. Sampath TK, Reddi AH. Discovery of bone morphogenetic proteins – A historical perspective. Vol. 140, Bone. Elsevier Inc.; 2020.
10. Bordukalo-Nikšić T, Kufner V, Vukičević S. The Role Of BMPs in the Regulation of Osteoclasts Resorption and Bone Remodeling: From Experimental Models to Clinical Applications. Vol. 13, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2022.

11. Liu M, Goldman G, MacDougall M, Chen S. BMP Signaling Pathway in Dentin Development and Diseases. Vol. 11, Cells. MDPI; 2022.
12. Yadin D, Knaus P, Mueller TD. Structural insights into BMP receptors: Specificity, activation and inhibition. Vol. 27, Cytokine and Growth Factor Reviews. Elsevier Ltd; 2016. p. 13–34.
13. Jia X, He X, Huang C, Li J, Dong Z, Liu K. Protein translation: biological processes and therapeutic strategies for human diseases. Vol. 9, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2024.
14. Snapp EL, McCaul N, Quandte M, Cabartova Z, Bontjer I, Källgren C, et al. Structure and topology around the cleavage site regulate post-translational cleavage of the HIV-1 gp160 signal peptide. *Elife* [Internet]. 2017 Jul 28;6. Available from: <https://elifesciences.org/articles/26067>
15. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors*. 2004 Dec;22(4):233–41.
16. Scheufler C, Sebald W, Hu M. Crystal Structure of Human Bone Morphogenetic Protein-2 at 2.7 Å Resolution [Internet]. 1999. Available from: <http://www.idealibrary.com>
17. Degnin C, Jean F, Thomas G, Christian JL. Cleavages within the Prodomain Direct Intracellular Trafficking and Degradation of Mature Bone Morphogenetic Protein-4. *Mol Biol Cell* [Internet]. 2004;15:5012–20. Available from: www.molbiolcell.org/cgi/doi/10.1091/mbc.E04
18. Constam DB. Regulation of TGF β and related signals by precursor processing. Vol. 32, *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 85–97.
19. Gipson GR, Goebel EJ, Hart KN, Kappes EC, Kattamuri C, McCoy JC, et al. Structural perspective of BMP ligands and signaling. Vol. 140, *Bone*. Elsevier Inc.; 2020.
20. Lee JS, Jeremic A, Shin L, Cho WJ, Chen X, Jena BP. Neuronal porosome proteome: Molecular dynamics and architecture. *J Proteomics*. 2012 Jul 16;75(13):3952–62.
21. Umulis D, O'Connor MB, Blair SS. The extracellular regulation of bone morphogenetic protein signaling. Vol. 136, *Development*. 2009. p. 3715–28.

22. Akiyama T, Raftery LA, Wharton KA. Bone morphogenetic protein signaling: the pathway and its regulation. Vol. 226, Genetics. Oxford University Press; 2024.
23. Shahriar Karim M, Madamanchi A, Dutko JA, Mullins MC, Umulis DM. Heterodimer-heterotetramer formation mediates enhanced sensor activity in a biophysical model for BMP signaling. *PLoS Comput Biol.* 2021 Sep 1;17(9).
24. Lowery JW, Rosen V. The BMP Pathway and Its Inhibitors in the Skeleton. *Physiol Rev* [Internet]. 2018;98:2431–52. Available from: www.prv.org
25. Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 Jun 1;8(6).
26. Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. Vol. 147, *Journal of Biochemistry*. 2010. p. 35–51.
27. Zhang L, Luo Q, Shu Y, Zeng Z, Huang B, Feng Y, et al. Transcriptomic landscape regulated by the 14 types of bone morphogenetic proteins (BMPs) in lineage commitment and differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs). *Genes Dis.* 2019 Sep 1;6(3):258–75.
28. Hustedt JW, Blizzard DJ. The Controversy Surrounding Bone Morphogenetic Proteins in the Spine: A Review of Current Research. Vol. 87, *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE*. 2014.
29. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, King D, Julian J, Nohe A. Bone Morphogenetic Proteins: A critical review. Vol. 23, *Cellular Signalling*. 2011. p. 609–20.
30. Louie PK, Hassanzadeh H, Singh K. Epidemiologic trends in the utilization, demographics, and cost of bone morphogenetic protein in spinal fusions. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2014;7(3):177–81.
31. Gautschi OP, Frey SP, Zellweger R. Bone morphogenetic proteins in clinical applications. Vol. 77, *ANZ Journal of Surgery*. 2007. p. 626–31.
32. Haubruck P, Tanner MC, Vlachopoulos W, Hagelskamp S, Miska M, Ober J, et al. Comparison of the clinical effectiveness of Bone Morphogenic Protein (BMP) -2 and -7 in the adjunct treatment of lower limb nonunions. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research.* 2018 Dec 1;104(8):1241–8.

33. Von Rüden C, Morgenstern M, Hierholzer C, Hackl S, Gradinger FL, Woltmann A, et al. The missing effect of human recombinant Bone Morphogenetic Proteins BMP-2 and BMP-7 in surgical treatment of aseptic forearm nonunion. *Injury*. 2016 Apr 1;47(4):919–24.
34. Gillman CE, Jayasuriya AC. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. Vol. 130, Materials Science and Engineering C. Elsevier Ltd; 2021.
35. Halloran D, Durbano HW, Nohe A. Developmental review bone morphogenetic protein-2 in development and bone homeostasis. *J Dev Biol*. 2020 Sep 1;8(3).
36. De la Vega RE, ATASOY-ZEYBEK A, PANOS JA, GRIENSVEN M VAN, EVANS CH, BALMAYOR ER. Gene therapy for bone healing: lessons learned and new approaches. Vol. 236, Translational Research. Mosby Inc.; 2021. p. 1–16.
37. Mroz TE, Wang JC, Hashimoto R, Norvell DC. Complications Related to Osteobiologics Use in Spine Surgery. *Spine (Phila Pa 1976) [Internet]*. 2010 Apr;35(Supplement):S86–104. Available from: <http://journals.lww.com/00007632-201004201-00011>
38. James AW, LaChaud G, Shen J, Asatrian G, Nguyen V, Zhang X, et al. A Review of the Clinical Side Effects of Bone Morphogenetic Protein-2. Vol. 22, *Tissue Engineering - Part B: Reviews*. Mary Ann Liebert Inc.; 2016. p. 284–97.
39. Alavi SA, Imanian M, Alkaabi S, Alsabri G, Forouzanfar T, Helder M. A systematic review and meta-analysis on the use of regenerative graft materials for socket preservation in randomized clinical trials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2024 Dec;
40. Andrade Aldana C, Ugarte Amenabar F, Inostroza Silva C, Diaz Calderon P, Rosenberg Messina D, Pinto Carrasco N, et al. The impact of gender and peripheral blood parameters on the characteristics of L-PRF membranes. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2022 Nov 1;12(6):753–9.
41. Song JJ, Celeste AJ, Kong FM, Jirtle RL, Rosen V, Thies RS. Bone morphogenetic protein-9 binds to liver cells and stimulates proliferation. *Endocrinology [Internet]*. 1995 Oct;136(10):4293–7. Available from:

- <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.136.10.7664647>
- 42. Miller AF, Harvey SAK, Thies RS, Olson MS. Bone morphogenetic protein-9: An autocrine/paracrine cytokine in the liver. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Jun 16;275(24):17937–45.
 - 43. Urist MR, Strates BS. Bone Morphogenetic Protein. *J Dent Res* [Internet]. 1971 Nov 1;50(6):1392–406. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00220345710500060601>
 - 44. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, et al. Novel Regulators of Bone Formation: Molecular Clones and Activities. *Science* (1979) [Internet]. 1988 Dec 16;242(4885):1528–34. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.3201241>
 - 45. Liu L, Chen Y, Song D, Huang D. BMP9 is a potential therapeutic agent for use in oral and maxillofacial bone tissue engineering. Vol. 48, *Biochemical Society Transactions*. Portland Press Ltd; 2020. p. 1269–85.
 - 46. Kawecki F, Jann J, Fortin M, Auger FA, Faucheu N, Fradette J. Preclinical Evaluation of BMP-9-Treated Human Bone-like Substitutes for Alveolar Ridge Preservation following Tooth Extraction. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 1;23(6).
 - 47. Arias-Betancur A, Badilla-Wenzel N, Astete-Sanhueza Á, Farfán-Beltrán N, Dias FJ. Carrier systems for bone morphogenetic proteins: An overview of biomaterials used for dentoalveolar and maxillofacial bone regeneration. Vol. 58, *Japanese Dental Science Review*. Elsevier Ltd; 2022. p. 316–27.
 - 48. Kang Q, Sun MH, Cheng H, Peng Y, Montag AG, Deyrup AT, et al. Characterization of the distinct orthotopic bone-forming activity of 14 BMPs using recombinant adenovirus-mediated gene delivery. Vol. 11, *Gene Therapy*. 2004. p. 1312–20.
 - 49. Fujioka-Kobayashi M, Schaller B, Saulacic N, Zhang Y, Miron RJ. Growth factor delivery of BMP9 using a novel natural bovine bone graft with integrated atelo-collagen type I: Biosynthesis, characterization, and cell behavior. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Feb 1;105(2):408–18.

50. Park JH, Koh EB, Seo YJ, Oh HS, Byun JH. BMP-9 Improves the Osteogenic Differentiation Ability over BMP-2 through p53 Signaling In Vitro in Human Periosteum-Derived Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 1;24(20).
51. Gaihre B, Bharadwaz A, Unagolla JM, Jayasuriya AC. Evaluation of the optimal dosage of BMP-9 through the comparison of bone regeneration induced by BMP-9 versus BMP-2 using an injectable microparticle embedded thermosensitive polymeric carrier in a rat cranial defect model. *Materials Science and Engineering C.* 2021 Aug 1;127.
52. Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Osteogenic differentiation cues of the bone morphogenetic protein-9 (BMP-9) and its recent advances in bone tissue regeneration. Vol. 120, *Materials Science and Engineering C.* Elsevier Ltd; 2021.
53. Mi LZ, Brown CT, Gao Y, Tian Y, Le VQ, Walz T, et al. Structure of bone morphogenetic protein 9 procomplex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Mar 24;112(12):3710–5.
54. Kienast Y, Jucknischke U, Scheiblich S, Thier M, De Wouters M, Haas A, et al. Rapid activation of bone morphogenic protein 9 by receptor-mediated displacement of pro-domains. *Journal of Biological Chemistry.* 2016 Feb 12;291(7):3395–410.
55. Brown MA, Zhao Q, Baker KA, Naik C, Chen C, Pukac L, et al. Crystal structure of BMP-9 and functional interactions with pro-region and receptors. *Journal of Biological Chemistry.* 2005 Jul 1;280(26):25111–8.
56. Lavery K, Swain P, Falb D, Alaoui-Ismaili MH. BMP-2/4 and BMP-6/7 differentially utilize cell surface receptors to induce osteoblastic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Journal of Biological Chemistry.* 2008 Jul 25;283(30):20948–58.
57. Lin S, Svoboda KKH, Feng JQ, Jiang X. The biological function of type i receptors of bone morphogenetic protein in bone. *Bone Res.* 2016 Apr 5;4.
58. Salmon RM, Guo J, Wood JH, Tong Z, Beech JS, Lawera A, et al. Molecular basis of ALK1-mediated signalling by BMP9/BMP10 and their prodomain-bound forms. *Nat Commun.* 2020 Dec 1;11(1).

59. Siverino C, Fahmy-Garcia S, Niklaus V, Kops N, Dolcini L, Misciagna MM, et al. Addition of heparin binding sites strongly increases the bone forming capabilities of BMP9 in vivo. *Bioact Mater.* 2023 Nov 1;29:241–50.
60. Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Bouxsein ML, et al. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic ossification. *Nat Med.* 2008 Dec;14(12):1363–9.
61. Gomez-Puerto MC, Iyengar PV, García de Vinuesa A, ten Dijke P, Sanchez-Duffhues G. Bone morphogenetic protein receptor signal transduction in human disease. Vol. 247, *Journal of Pathology*. John Wiley and Sons Ltd; 2019. p. 9–20.
62. Shore EM. Osteoinductive signals and heterotopic ossification. Vol. 26, *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011. p. 1163–5.
63. Wu M, Wu S, Chen W, Li YP. The roles and regulatory mechanisms of TGF- β and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease. Vol. 34, *Cell Research*. Springer Nature; 2024. p. 101–23.
64. Schips TG, Kavalkovich KW, Yung LM, Ibrahim S, Edmondson M, Hong Z, et al. In vitro and in vivo characterization of wild type BMP9 and a non-osteogenic variant in models of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2025 Jul 1;20(7 July).
65. Gardner OFW, Zhang Y, Khan IM. BMP9 is a potent inducer of chondrogenesis, volumetric expansion and collagen type II accumulation in bovine auricular cartilage chondroprogenitors. *PLoS One.* 2023 Nov 1;18(11 November).
66. Zhao D, Huang Z, Li X, Wang H, Hou Q, Wang Y, et al. GDF2 and BMP10 coordinate liver cellular crosstalk to maintain liver health. *Elife.* 2024 Oct 25;13.
67. Jiang QQ, Liu BB, Xu KS. New insights into BMP9 signaling in liver diseases. Vol. 476, *Molecular and Cellular Biochemistry*. Springer; 2021. p. 3591–600.
68. Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Osteogenic differentiation cues of the bone morphogenetic protein-9 (BMP-9) and its recent advances in bone tissue regeneration. Vol. 120, *Materials Science and Engineering C*. Elsevier Ltd; 2021.

69. Huang Y, Zhang J, Zhu Y, Zhao R, Xie Z, Qu X, et al. BMP9 alleviates iron accumulation-induced osteoporosis via the USP10/FOXO1/GPX4 axis. *J Adv Res.* 2025;
70. Wood JH, Guo J, Morrell NW, Li W. Advances in the molecular regulation of endothelial BMP9 signalling complexes and implications for cardiovascular disease. Vol. 47, *Biochemical Society Transactions*. Portland Press Ltd; 2019. p. 779–91.
71. Kulikauskas MR, Shaka X, Bautch VL. The versatility and paradox of BMP signaling in endothelial cell behaviors and blood vessel function. Vol. 79, *Cellular and Molecular Life Sciences*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.
72. Ouarné M, Bouvard C, Boneva G, Mallet C, Ribeiro J, Desroches-Castan A, et al. BMP9, but not BMP10, acts as a quiescence factor on tumor growth, vessel normalization and metastasis in a mouse model of breast cancer. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.* 2018 Aug 30;37(1).
73. Yu H, Chen Y, Lang L, Liao D, Liu S, Yu T, et al. BMP9 promotes autophagy and inhibits migration and invasion in breast cancer cells through the c-Myc/SNHG3/mTOR signaling axis. *Tissue Cell.* 2023 Jun 1;82.
74. Ayuso-Íñigo B, Méndez-García L, Pericacho M, Muñoz-Félix JM. The dual effect of the BMP9–ALK1 pathway in blood vessels: An opportunity for cancer therapy improvement? Vol. 13, *Cancers*. MDPI; 2021.
75. Mostafa S, Pakvasa M, Coalson E, Zhu A, Alverdy A, Castillo H, et al. The wonders of BMP9: From mesenchymal stem cell differentiation, angiogenesis, neurogenesis, tumorigenesis, and metabolism to regenerative medicine. Vol. 6, *Genes and Diseases*. Chongqing University; 2019. p. 201–23.
76. Hiepen C, Yadin D, Rikeit P, Dörpholz G, Knaus P. Actions from head to toe: An update on Bone/Body Morphogenetic Proteins in health and disease. Vol. 27, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier Ltd; 2016. p. 1–11.
77. Zhang Y, Luo W, Zheng L, Hu J, Nie L, Zeng H, et al. Efficient bone regeneration of BMP9-stimulated human periodontal ligament stem cells (hPDLSCs) in decellularized bone matrix (DBM) constructs to model maxillofacial intrabony defect repair. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Dec 1;13(1).

78. Pranskunas M, Galindo-Moreno P, Padial-Molina M. Extraction Socket Preservation Using Growth Factors and Stem Cells: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2019 Sep 5;10(3).
79. Huang X, Wang F, Zhao C, Yang S, Cheng Q, Tang Y, et al. Dentinogenesis and Tooth-Alveolar Bone Complex Defects in BMP9/GDF2 Knockout Mice. *Stem Cells Dev.* 2019 May 15;28(10):683–94.
80. Tantilertnant Y, Niyompanich J, Everts V, Supaphol P, Pavasant P, Sanchavanakit N. Cyclic tensile force stimulates BMP9 synthesis and in vitro mineralization by human periodontal ligament cells. *J Cell Physiol.* 2019 Apr 1;234(4):4528–39.
81. Song T, Li X, Liu L, Zeng Y, Song D, Huang D. The effect of BMP9 on inflammation in the early stage of pulpitis. *Journal of Applied Oral Science.* 2023;31.
82. Verrastro Neto A, Andrade R, Corrêa MG, Casarin RCV, Casati MZ, Pimentel SP, et al. The impact of different torques for the insertion of immediately loaded implants on the peri-implant levels of angiogenesis- and bone-related markers. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 May 1;47(5):651–7.
83. Song T, Huang D, Song D. The potential regulatory role of BMP9 in inflammatory responses. Vol. 9, *Genes and Diseases.* Chongqing University; 2022. p. 1566–78.
84. Wang F, Jiang Y, Huang X, Liu Q, Zhang Y, Luo W, et al. Pro-inflammatory cytokine TNF- α attenuates BMP9-induced osteo/ odontoblastic differentiation of the Stem Cells of Dental Apical Papilla (SCAPs). Vol. 41, *Cellular Physiology and Biochemistry.* S. Karger AG; 2017. p. 1725–35.
85. Fawzy El-Sayed KM, El Moshy S, Radwan IA, Rady D, El-Rashidy AA, Abbass MMS, et al. *Stem Cells From Dental Pulp, Periodontal Tissues, and Other Oral Sources: Biological Concepts and Regenerative Potential.* *Journal of Periodontal Research.* John Wiley and Sons Inc; 2025.
86. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Vol. 169, *Annals of Internal Medicine.* American College of Physicians; 2018. p. 467–73.

87. Pollock D, Peters MDJ, Khalil H, McInerney P, Alexander L, Tricco AC, et al. Recommendations for the extraction, analysis, and presentation of results in scoping reviews. *JBI Evid Synth.* 2023 Oct 14;21(3):520–32.
88. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evid Synth.* 2020 Oct 1;18(10):2119–26.
89. Clark JM, Sanders S, Carter M, Honeyman D, Cleo G, Auld Y, et al. Improving the translation of search strategies using the polyglot search translator: A randomized controlled trial. *Journal of the Medical Library Association.* 2020 Apr 1;108(2):195–207.
90. Haddaway NR, Collins AM, Coughlin D, Kirk S. The role of google scholar in evidence reviews and its applicability to grey literature searching. *PLoS One.* 2015 Sep 17;10(9).
91. Clarivate Analytics. Clarivate. 2025 [cited 2025 Jun 5]. EndNote Web. Available from: <https://www.myendnoteweb.com>
92. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1).
93. Yang Z, Ren L, Deng F, Wang Z, Song J. Low-intensity pulsed ultrasound induces osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells through activation of bone morphogenetic protein-smad signaling. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2014 May 1;33(5):865–73.
94. Ye G, Li C, Xiang X, Chen C, Zhang R, Yang X, et al. Bone morphogenetic protein-9 induces PDLSCs osteogenic differentiation through the ERK and p38 signal pathways. *Int J Med Sci.* 2014 Aug 6;11(10):1065–72.
95. Fuchigami S, Nakamura T, Furue K, Sena K, Shinohara Y, Noguchi K. Recombinant human bone morphogenetic protein-9 potently induces osteogenic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2016 Apr 1;124(2):151–7.
96. Furue K, Sena K, Sakoda K, Nakamura T, Noguchi K. Involvement of the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway in bone morphogenetic protein 9-stimulated osteogenic differentiation and stromal cell-derived factor 1

- production in human periodontal ligament fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2017 Apr 1;125(2):119–26.
97. Wang T, Wang P, Cao Z, Wang X, Wang D, Shen Y, et al. Effects of BMP9 and pulsed electromagnetic fields on the proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. *Bioelectromagnetics.* 2017 Jan 1;38(1):63–77.
 98. Kusuyama J, Nakamura T, Ohnishi T, Albertson BG, Ebe Y, Eiraku N, et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes bone morphogenic protein 9-induced osteogenesis and suppresses inhibitory effects of inflammatory cytokines on cellular responses via Rho-associated kinase 1 in human periodontal ligament fibroblasts. *J Cell Biochem.* 2019 Sep 1;120(9):14657–69.
 99. Ebe Y, Nakamura T, Hasegawa-Nakamura K, Noguchi K. Effect of interleukin-1 β on bone morphogenetic protein-9-induced osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2021 Aug 1;129(4).
 100. Wang L, Li X, Song Y, Zhang L, Ye L, Zhou X, et al. NELL1 augments osteogenesis and inhibits inflammation of human periodontal ligament stem cells induced by BMP9. *J Periodontol.* 2022 Jul 1;93(7):977–87.
 101. Wang P, Wang Y, Tang W, Wang X, Pang Y, Yang S, et al. Bone morphogenetic protein-9 enhances osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via the JNK pathway. *PLoS One.* 2017 Jan 1;12(1).
 102. Lee S Bin, Lee HJ, Park JB. Bone Morphogenetic Protein-9 Promotes Osteogenic Differentiation and Mineralization in Human Stem-Cell-Derived Spheroids. *Medicina (Lithuania).* 2023 Jul 1;59(7).
 103. Li C, Yang X, He Y, Ye G, Li X, Zhang X, et al. Bone morphogenetic protein-9 induces osteogenic differentiation of rat dental follicle stem cells in P38 and ERK1/2 MAPK dependent manner. *Int J Med Sci.* 2012 Nov 5;9(10):862–71.
 104. Wu Y, Huang L. Bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation of dental follicle cells in vitro. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research.* 2015 Apr 2;19(14):2255–60.

105. Wu Y, Feng G, Song J, Zhang Y, Yu Y, Huang L, et al. TrAmplification of Human dental follicle cells by piggyBac transposon - Mediated reversible immortalization system. *PLoS One*. 2015 Jul 14;10(7).
106. Fu T, Liang P, Song J, Wang J, Zhou P, Tang Y, et al. Matrigel scaffolding enhances BMP9-induced bone formation in dental follicle stem/precursor cells. *Int J Med Sci*. 2019;16(4):567–75.
107. Li X, Ren G, Cai C, Yang X, Nie L, Jing X, et al. TNF- α regulates the osteogenic differentiation of bone morphogenetic factor 9 adenovirus-transduced rat follicle stem cells via Wnt signaling. *Mol Med Rep*. 2020 Oct 1;22(4):3141–50.
108. Li X, Chen D, Jing X, Li C. DKK1 and TNF-alpha influence osteogenic differentiation of adBMP9-infected-rDFCs. *Oral Dis*. 2020 Mar 1;26(2):360–9.
109. Nie L, Yang X, Duan L, Huang E, Pengfei Z, Luo W, et al. The healing of alveolar bone defects with novel bio-implants composed of Ad-BMP9-transfected rDFCs and CHA scaffolds. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
110. Luo W, Zhang L, Huang B, Zhang H, Zhang Y, Zhang F, et al. BMP9-initiated osteogenic/odontogenic differentiation of mouse tooth germ mesenchymal cells (TGMCS) requires Wnt/ β -catenin signalling activity. *J Cell Mol Med*. 2021 Mar 1;25(5):2666–78.
111. Hirose H, Fujimasa S, Kanemaru S, Yoshimoto S, Matsumoto N, Anan H, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1-mediated odontogenic differentiation of mouse apical papilla-derived stem cells. *J Dent Sci*. 2024 Oct 1;19(4):2323–31.
112. Wang J, Zhang H, Zhang W, Huang E, Wang N, Wu N, et al. Bone morphogenetic protein-9 effectively induces osteo/odontoblastic differentiation of the reversibly immortalized stem cells of dental apical papilla. *Stem Cells Dev*. 2014 Jun 15;23(12):1405–16.
113. Zhang H, Wang J, Deng F, Huang E, Yan Z, Wang Z, et al. Canonical Wnt signaling acts synergistically on BMP9-induced osteo/odontoblastic differentiation of stem cells of dental apical papilla (SCAPs). *Biomaterials*. 2015 Jan 1;39:145–54.
114. Cao Y, Tan Q, Li J, Wang J. Bone morphogenetic proteins 2, 6, and 9 differentially regulate the osteogenic differentiation of immortalized

- predontoblasts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2020;53(9):1–10.
115. Chen Q, Zheng L, Zhang Y, Huang X, Wang F, Li S, et al. Special AT-rich sequence-binding protein 2 (Satb2) synergizes with Bmp9 and is essential for osteo/odontogenic differentiation of mouse incisor mesenchymal stem cells. *Cell Prolif.* 2021 Apr 1;54(4).
 116. Cheng Q, Liu C, Chen Q, Luo W, He TC, Yang D. Establishing and characterizing human stem cells from the apical papilla immortalized by hTERT gene transfer. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11.
 117. Yang W, Wang C, Luo W, Apicella A, Ji P, Wang G, et al. Effectiveness of biomechanically stable pergola-like additively manufactured scaffold for extraskeletal vertical bone augmentation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11.
 118. Li X, Wang L, Su Q, Ye L, Zhou X, Zhang L, et al. Potential Roles of Bone Morphogenetic Protein 9 in the Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Cells. *J Endod.* 2021 Mar 1;47(3):436–43.
 119. Huang CC, Narayanan R, Alapati S, Ravindran S. Exosomes as biomimetic tools for stem cell differentiation: Applications in dental pulp tissue regeneration. *Biomaterials.* 2016 Dec 1;111:103–15.
 120. Liu L, Fang T, Miao C, Li X, Zeng Y, Wang T, et al. DLX6-AS1 regulates odonto/osteogenic differentiation in dental pulp cells under the control of BMP9 via the miR-128-3p/MAPK14 axis: A laboratory investigation. *Int Endod J.* 2024 Nov 1;
 121. Vitor LLR, Bergamo MTOP, Lourenço-Neto N, Sakai VT, Oliveira RC, Cruvinel T, et al. Photobiomodulation effect on angiogenic proteins produced and released by dental pulp cells. *Clin Oral Investig [Internet].* 2020 Dec 24;24(12):4343–54. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00784-020-03298-1>
 122. Alden TD, Beres EJ, Laurent JS, Engh JA, Das S, London SD, et al. The Use of Bone Morphogenetic Protein Gene Therapy in Craniofacial Bone Repair. *Journal Of Craniofacial Surgery [Internet].* 2000 Jan;11(1):24–30. Available from: <http://journals.lww.com/00001665-200011010-00005>

123. Kondo H, Takayama T, Onizawa T, Isobe S, Tanabe N, Suzuki N, et al. Enhanced bone formation of rat mandibular bone defects with collagen membranes loaded on bone morphogenetic protein-9. *J Dent Sci.* 2024 Oct 1;19(4):2114–25.
124. Shi PK, Zhou WT, Dong JB, Li SJ, Lv PJ, Liu C. Scaffolds of bioactive glass (Bioglass®) combined with recombinant human bone morphogenetic protein -9 (rhBMP-9) for tooth extraction site preservation. Vol. 8, *Helicon*. Elsevier Ltd; 2022.
125. Peng M, Ma X, Cao Y, Wang C, Tan Q, Chu X, et al. Comparison of the biomechanical differences in the occlusal movement of wild-type and BMP9 knockout mice with apical periodontitis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Oct 17;10.
126. Saulacic N, Schaller B, Muñoz F, Fujioka-Kobayashi M, Kobayashi E, Lang NP, et al. Recombinant human BMP9 (RhBMP9) in comparison with rhBMP2 for ridge augmentation following tooth extraction: An experimental study in the Beagle dog. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Oct 1;29(10):1050–9.
127. Óbice ALS, Correa MG, Feng HS, Ribeiro F V., Cirano FR, Casati MZ, et al. The impact of implant abutment surface treatment with TiO₂ on peri-implant levels of angiogenesis and bone-related markers: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Jul 1;48(7):962–70.
128. Luo W, Liang P, Zhao T, Cheng Q, Liu H, He L, et al. Reversely immortalized mouse salivary gland cells presented a promising metabolic and fibrotic response upon BMP9/Gdf2 stimulation. *Cell Mol Biol Lett.* 2022 Dec 1;27(1).
129. Ma Y, Xiao Y, Xiao Z, Wu Y, Zhao H, Gao G, et al. Genome-wide identification, characterization and expression analysis of the BMP family associated with beak-like teeth in *Oplegnathus*. *Front Genet.* 2022 Jul 18;13.
130. Javed A, Chen H, Ghori FY. Genetic and Transcriptional Control of Bone Formation. Vol. 22, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2010. p. 283–93.
131. Rutkovskiy A, Stensløkken KO, Vaage IJ. Osteoblast Differentiation at a Glance. *Med Sci Monit Basic Res.* 2016 Sep 26;22:95–106.

132. Zhu S, Chen W, Masson A, Li YP. Cell signaling and transcriptional regulation of osteoblast lineage commitment, differentiation, bone formation, and homeostasis. Vol. 10, *Cell Discovery*. Springer Nature; 2024.
133. Kusuyama J, Nakamura T, Ohnishi T, Albertson BG, Ebe Y, Eiraku N, et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes bone morphogenic protein 9-induced osteogenesis and suppresses inhibitory effects of inflammatory cytokines on cellular responses via Rho-associated kinase 1 in human periodontal ligament fibroblasts. *J Cell Biochem*. 2019 Sep 1;120(9):14657–69.
134. Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. Vol. 19, *Genes and Development*. 2005. p. 2783–810.
135. Bertassoni LE. Progress and Challenges in Microengineering the Dental Pulp Vascular Microenvironment. *J Endod*. 2020 Sep 1;46(9):S90–100.
136. Aquino JB, Sierra R, Montaldo LA. Diverse cellular origins of adult blood vascular endothelial cells. Vol. 477, *Developmental Biology*. Elsevier Inc.; 2021. p. 117–32.
137. Cassuto J, Folestad A, Göthlin J, Malchau H, Kärrholm J. The importance of BMPs and TGF- β s for endochondral bone repair – A longitudinal study in hip arthroplasty patients. *Bone Rep*. 2023 Dec 1;19.
138. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. Vol. 8, *International Journal of Biological Sciences*. 2012. p. 272–88.
139. Watanabe M, Nishikawaji Y, Kawakami H, Kosai KI. Adenovirus biology, recombinant adenovirus, and adenovirus usage in gene therapy. Vol. 13, *Viruses*. MDPI; 2021.
140. Scarsella L, Ehrke-Schulz E, Paulussen M, Thal SC, Ehrhardt A, Aydin M. Advances of Recombinant Adenoviral Vectors in Preclinical and Clinical Applications. Vol. 16, *Viruses*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
141. Breyer B, Jiang W, Cheng H, Zhou L, Paul R, Feng T, et al. Adenoviral Vector-Mediated Gene Transfer for Human Gene Therapy [Internet]. Vol. 1, *Current Gene Therapy*. 2001. Available from: <http://www4.od.nih.gov/oba>

142. Huang H, Lin Y, Jiang Y, Yao Q, Chen R, Zhao YZ, et al. Recombinant protein drugs-based intra articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy. Vol. 183, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Elsevier B.V.; 2023. p. 33–46.
143. Shen C, Iskenderian A, Lundberg D, He T, Palmieri K, Crooker R, et al. Protein engineering on human recombinant follistatin: Enhancing pharmacokinetic characteristics for therapeutic applications. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2018 Aug 1;366(2):291–302.
144. Atienza-Roca P, Cui X, Hooper GJ, Woodfield TBF, Lim KS. Growth Factor Delivery Systems for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2018. p. 245–69.
145. Sieber C, Kopf J, Hiepen C, Knaus P. Recent advances in BMP receptor signaling. Vol. 20, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2009. p. 343–55.
146. Ehrlich M, Horbelt D, Marom B, Knaus P, Henis YI. Homomeric and heteromeric complexes among TGF-B and BMP receptors and their roles in signaling. Vol. 23, *Cellular Signalling*. 2011. p. 1424–32.
147. Nickel J, Sebald W, Groppe JC, Mueller TD. Intricacies of BMP receptor assembly. Vol. 20, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier BV; 2009. p. 367–77.
148. Harrison CA, Wiater E, Gray PC, Greenwald J, Choe S, Vale W. Modulation of activin and BMP signaling. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004. p. 19–24.
149. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration? Vol. 2015, *Mediators of Inflammation*. Hindawi Limited; 2015.
150. Hasturk H. Inflammation and Periodontal Regeneration. Vol. 66, *Dental Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2022. p. 39–51.
151. Srinivas B, Das P, Rana MM, Qureshi AQ, Vaidya KC, Raziuddin SJA. Wound healing and bone regeneration in postextraction sockets with and without platelet-rich fibrin. *Ann Maxillofac Surg*. 2018 Jan 1;8(1):28–34.

152. Brand V, Lehmann C, Umkehrer C, Bissinger S, Thier M, de Wouters M, et al. Impact of selective anti-BMP9 treatment on tumor cells and tumor angiogenesis. *Mol Oncol*. 2016 Dec 1;10(10):1603.
153. Goel S, Duda DG, Xu L, Munn LL, Boucher Y, Fukumura D, et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. Vol. 91, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 2011. p. 1071–121.
154. Jeong JH, Ojha U, Lee YM. Pathological angiogenesis and inflammation in tissues. Vol. 44, *Archives of Pharmacal Research*. Pharmaceutical Society of Korea; 2021.
155. Shaw P, Dwivedi SKD, Bhattacharya R, Mukherjee P, Rao G. VEGF signaling: Role in angiogenesis and beyond. Vol. 1879, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. Elsevier B.V.; 2024.
156. Skovrlj B, Koehler SM, Anderson PA, Qureshi SA, Hecht AC, Iatridis JC, et al. Association between BMP-2 and carcinogenicity. Vol. 40, *Spine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1862–71.
157. Zaid KW, Chantiri M, Bassit G. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in development and progression of oral squamous cell carcinoma. Vol. 17, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2016. p. 927–32.
158. Xu C, Wang M, Zandieh-Doulabi B, Sun W, Wei L, Liu Y, To B (Bone Morphogenic Protein-2) or Not to B (Bone Morphogenic Protein-2): Mesenchymal Stem Cells May Explain the Protein's Role in Osteosarcomagenesis. Vol. 9, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
159. Xing F, Liu Y, Tian F, Hou X, Lian Q, Hu Y, et al. BMP2 expression in oral squamous cell carcinoma and its effects on SCC9 cell biological behavior. *Sci Rep*. 2025 Dec 1;15(1).
160. Wang T, Zhang Z, Wang K, Wang J, Jiang Y, Xia J, et al. Inhibitory effects of BMP9 on breast cancer cells by regulating their interaction with pre-adipocytes/adipocytes. *Oncotarget* [Internet]. 2017 May 30;8(22):35890–901.

Available from:

<https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.16271>

161. Chen H, Nio K, Yamashita T, Okada H, Li R, Suda T, et al. BMP9-ID1 signaling promotes EpCAM-positive cancer stem cell properties in hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol*. 2021 Aug 1;15(8):2203–18.
162. Hauburger A, Von Einem S, Schwaerzer GK, Buttstedt A, Zebisch M, Schräml M, et al. The pro-form of BMP-2 interferes with BMP-2 signalling by competing with BMP-2 for IA receptor binding. *FEBS Journal*. 2009 Nov;276(21):6386–98.
163. Maqsood MI, Matin MM, Bahrami AR, Ghasroldasht MM. Immortality of cell lines: Challenges and advantages of establishment. Vol. 37, *Cell Biology International*. Blackwell Publishing Ltd; 2013. p. 1038–45.
164. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. Vol. 4, *npj Regenerative Medicine*. Nature Research; 2019.
165. Handrigan GR, Richman JM. A network of Wnt, hedgehog and BMP signaling pathways regulates tooth replacement in snakes. *Dev Biol*. 2010 Dec 1;348(1):130–41.

APÊNDICE

Quadro 3 - Artigos excluídos com respectivos critérios de exclusão. Critério 1: relacionado à População, células e tecidos orais; ou seja, foram excluídos os artigos que não abordaram a população de interesse. Critério 2: Conceito, BMP 9; excluídos artigos que não focaram na BMP9 ou mencionaram apenas uma vez. Critério 3: Contexto, associação entre odontologia (células ou tecidos orais) e BMP9; excluídos aqueles que atenderam ao critério 1 e 2, mas não relacionaram diretamente ambos. Critério 4: texto completo; excluídos os artigos que não foram possível acesso ao texto completo. Critério 5: Outros (Resumo de conferência, livro e retratado) (continua)

Critério 1	1	Amir, M. S., Chiba, N., Seong, C. H., Kusuyama, J., Eiraku, N., Ohnishi, T., Nakamura, N., & Matsuguchi, T. (2022). HIF-1 α plays an essential role in BMP9-mediated osteoblast differentiation through the induction of a glycolytic enzyme, PDK1. <i>Journal of cellular physiology</i> , 237(4), 2183–2197. https://doi.org/10.1002/jcp.30752
	2	Calixto, R. D., Freitas, G. P., Souza, P. G., Ramos, J. I. R., Santos, I. C., de Oliveira, F. S., Almeida, A. L. G., Rosa, A. L., & Belotti, M. M. (2023). Effect of the secretome of mesenchymal stem cells overexpressing BMP-9 on osteoblast differentiation and bone repair. <i>Journal of cellular physiology</i> , 238(11), 2625–2637.
	3	Chiba, N., Noguchi, Y., Seong, C. H., Ohnishi, T., & Matsuguchi, T. (2022). EGR1 plays an important role in BMP9-mediated osteoblast differentiation by promoting SMAD1/5 phosphorylation. <i>FEBS letters</i> , 596(13), 1720–1732. https://doi.org/10.1002/1873-3468.14407
	4	Dumanian, Z. P., Tollemar, V., Ye, J., Lu, M., Zhu, Y., Liao, J., Ameer, G. A., He, T. C., & Reid, R. R. (2017). Repair of critical sized cranial defects with BMP9-transduced calvarial cells delivered in a thermoresponsive scaffold. <i>PloS one</i> , 12(3), e0172327. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172327
	5	Eiraku, N., Chiba, N., Nakamura, T., Amir, M. S., Seong, C. H., Ohnishi, T., Kusuyama, J., Noguchi, K., & Matsuguchi, T. (2019). BMP9 directly induces rapid GSK3- β phosphorylation in a Wnt-independent manner through class I PI3K-Akt axis in osteoblasts. <i>FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology</i> , 33(11), 12124–12134. https://doi.org/10.1096/fj.201900733RR
	6	Fujioka-Kobayashi, M., Mottini, M., Kobayashi, E., Zhang, Y., Schaller, B., & Miron, R. J. (2017). An in vitro study of fibrin sealant as a carrier system for recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP)-9 for bone tissue engineering. <i>Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery</i> , 45(1), 27–32. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.10.008
	7	Fujioka-Kobayashi, M., Schaller, B., Kobayashi, E., Hernandez, M., Zhang, Y., & Miron, R. J. (2016). Hyaluronic Acid Gel-Based Scaffolds as Potential Carrier for Growth Factors: An In Vitro Bioassay on Its Osteogenic Potential. <i>Journal of clinical medicine</i> , 5(12), 112. https://doi.org/10.3390/jcm5120112
	8	Saulacic, N., Fujioka-Kobayashi, M., Kobayashi, E., Schaller, B., & Miron, R. J. (2017). Guided bone regeneration with recombinant human bone morphogenetic protein 9 loaded on either deproteinized bovine bone mineral or a collagen barrier membrane. <i>Clinical implant dentistry and related research</i> , 19(4), 600–607. https://doi.org/10.1111/cid.12491
	9	Shinohara, Y., Nakamura, T., Shirakata, Y., & Noguchi, K. (2016). Bone healing capabilities of recombinant human bone morphogenetic protein-9 (rhBMP-9) with a chitosan or collagen carrier in rat calvarial defects. <i>Dental materials journal</i> , 35(3), 454–460. https://doi.org/10.4012/dmj.2015-242
	10	Xiao, Y. T., Xiang, L. X., & Shao, J. Z. (2007). Bone morphogenetic protein. <i>Biochemical and biophysical research communications</i> , 362(3), 550–553. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.045
	11	Andrade Aldana, C., Ugarte Amenabar, F., Inostroza Silva, C., Diaz Calderon, P., Rosenberg Messina, D., Pinto Carrasco, N., & Quirynen, M. (2022). The impact of gender and peripheral blood parameters on the characteristics of L-PRF membranes. <i>Journal of oral biology and craniofacial research</i> , 12(6), 753–759. https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.08.020
	12	Fujioka-Kobayashi, M., Schaller, B., Saulacic, N., Pippenger, B. E., Zhang, Y., & Miron, R. J. (2017). Absorbable collagen sponges loaded with recombinant bone morphogenetic protein 9 induces greater osteoblast differentiation when compared to bone morphogenetic protein 2. <i>Clinical and experimental dental research</i> , 3(1), 32–40. https://doi.org/10.1002/cre2.55
	13	Saini, R. S., Binduhayyim, R. I. H., Gurumurthy, V., Alshadidi, A. A. F., Bavabeedu, S. S., Vyas, R., Dermawan, D., Naseef, P. P., Mosaddad, S. A., & Heboyan, A. (2024). In silico assessment of biocompatibility and toxicity: molecular docking and dynamics simulation of PMMA-based dental materials for interim prosthetic restorations. <i>Journal of materials science. Materials in medicine</i> , 35(1), 28. https://doi.org/10.1007/s10856-024-06799-7
	14	Arias-Betancur, A., Badilla-Wenzel, N., Astete-Sanhueza, Á., Farfán-Beltrán, N., & Dias, F. J. (2022). Carrier systems for bone morphogenetic proteins: An overview of biomaterials used for dentoalveolar and maxillofacial bone regeneration. <i>The Japanese dental science review</i> , 58, 316–327. https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2022.10.001

Quadro 3 - Artigos excluídos com respectivos critérios de exclusão (continuação)

Critério 2	1	Xie, W., Yu, D., & Zhao, W. (2020). Research progress on pathogenic genes and molecular mechanisms of non-syndromic congenital tooth agenesis. <i>Oral Disease Prevention & Treatment</i> , 28(4), 257-261. https://doi.org/10.12016/j.issn.2096-1456.2020.04.010
	2	Mustafa, A. J. A. (2025). O uso da proteína morfogenética óssea na implantodontia: Estudo de revisão. Facsete. Retrieved February 22, 2025, from https://faculdadefacsete.edu.br/monografia/items/show/5769
	3	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. <i>Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists</i> , 210(4), 383–396. <a href="https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199712)210:4<383::AID-AJA3>3.0.CO;2-C">https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199712)210:4<383::AID-AJA3>3.0.CO;2-C
	4	Ahmad, P., Della Bella, E., & Stoddart, M. J. (2020). Applications of Bone Morphogenetic Proteins in Dentistry: A Bibliometric Analysis. <i>BioMed research international</i> , 2020, 5971268. https://doi.org/10.1155/2020/5971268
	5	Jaron, A., Grzywacz, E., Kerber-Wyka, N., Zacharska, S., Lobacz, M., & Trybek, G. (2020). The application of bone morphogenetic proteins in medicine, dentistry, sport, and rehabilitation: A review of literature. <i>Baltic Journal of Health and Physical Activity</i> , 12(4), 9–20. https://doi.org/10.29359/BJHPA.12.4.02
	6	Bowler, D., & Dym, H. (2015). Bone morphogenic protein: application in implant dentistry. <i>Dental clinics of North America</i> , 59(2), 493–503. https://doi.org/10.1016/j.cdcen.2014.10.006
	7	Boyne, P., & Jones, S. D. (2004). Demonstration of the osseointuctive effect of bone morphogenetic protein within endosseous dental implants. <i>Implant dentistry</i> , 13(2), 180–184. https://doi.org/10.1097/01.id.0000127520.06443.42
	8	Carreira, A. C., Lojudice, F. H., Halcsik, E., Navarro, R. D., Sogayar, M. C., & Granjeiro, J. M. (2014). Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. <i>Journal of dental research</i> , 93(4), 335–345. https://doi.org/10.1177/0022024513518561
	9	Suárez-López Del Amo, F., Monje, A., Padial-Molina, M., Tang, Z., & Wang, H. L. (2015). Biologic Agents for Periodontal Regeneration and Implant Site Development. <i>BioMed research international</i> , 2015, 957518. https://doi.org/10.1155/2015/957518
	10	Díaz-Sánchez, R. M., Yáñez-Vico, R. M., Fernández-Olavarria, A., Mosquera-Pérez, R., Iglesias-Linares, A., & Torres-Lagares, D. (2015). Current Approaches of Bone Morphogenetic Proteins in Dentistry. <i>The Journal of oral implantology</i> , 41(3), 337–342. https://doi.org/10.1563/AID-JOI-D-13-00012
	11	Duncan, W. J., & Coates, D. E. (2022). Meeting the challenges and clinical requirements for dental regeneration; the New Zealand experience. <i>Bone</i> , 154, 116181. https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116181
	12	Froum, S. J., Wallace, S., Cho, S. C., Khouly, I., Rosenberg, E., Corby, P., Froum, S., Bromage, T., Schoor, R., Norman, R., & Tarnow, D. P. (2013). Histomorphometric comparison of different concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein with allogeneic bone compared to the use of 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. <i>The International journal of periodontics & restorative dentistry</i> , 33(6), 721–730. https://doi.org/10.11607/prd.1736
	13	Froum, S. J., Wallace, S., Cho, S. C., Khouly, I., Rosenberg, E., Corby, P., Froum, S., Mascarenhas, P., & Tarnow, D. P. (2014). Radiographic comparison of different concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein with allogenic bone compared with the use of 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. <i>The International journal of periodontics & restorative dentistry</i> , 34(5), 611–620. https://doi.org/10.11607/prd.2037
	14	Gazzero, E., & Canalis, E. (2006). Bone morphogenetic proteins and their antagonists. <i>Reviews in endocrine & metabolic disorders</i> , 7(1-2), 51–65. https://doi.org/10.1007/s11154-006-9000-6
	15	Granjeiro, J. M., Oliveira, R. C., Bustos-Valenzuela, J. C., Sogayar, M. C., & Taga, R. (2005). Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use. <i>Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas</i> , 38(10), 1463–1473. https://doi.org/10.1590/s0100-879x200500100003
	16	Groeneveld, E. H., & Burger, E. H. (2000). Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. <i>European journal of endocrinology</i> , 142(1), 9–21. https://doi.org/10.1530/eje.0.1420009
	17	Heikinheimo, K., Bégué-Kirn, C., Ritzos, O., Tuuri, T., & Ruch, J. V. (1998). Activin and bone morphogenetic protein (BMP) signalling during tooth development. <i>European journal of oral sciences</i> , 106 Suppl 1, 167–173. https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1998.tb02171.x
	18	Herculano, J., Gonçalves Filho, J. C., & Cury, V. F. (2011). Moduladores biológicos e fatores de crescimento na regeneração periodontal. <i>Perionews</i> , 5(2), 151–156.
	19	Herford, A. S., Boyne, P. J., Rawson, R., & Williams, R. P. (2007). Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. <i>Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i> , 65(11), 2136–2141. https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.06.670
	20	Ike, M., & Urist, M. R. (1998). Recycled dentin root matrix for a carrier of recombinant human bone morphogenetic protein. <i>The Journal of oral implantology</i> , 24(3), 124–132. <a href="https://doi.org/10.1563/1548-1336(1998)024<0124:RDRMFA>2.3.CO;2">https://doi.org/10.1563/1548-1336(1998)024<0124:RDRMFA>2.3.CO;2
	21	Jadlowiec, J. A., Zhang, X., Li, J., Campbell, P. G., & Sfeir, C. (2006). Extracellular matrix-mediated signaling by dentin phosphophoryn involves activation of the Smad pathway independent of bone morphogenetic protein. <i>The Journal of biological chemistry</i> , 281(9), 5341–5347. https://doi.org/10.1074/jbc.M506158200

Quadro 3 - Artigos excluídos com respectivos critérios de exclusão (continuação)

	22	Kaur, S., Grover, V., Kaur, H., & Malhotra, R. (2016). Evaluation of bone morphogenic proteins in periodontal practice. <i>Indian journal of dentistry</i> , 7(1), 28–37. https://doi.org/10.4103/0975-962X.179379
	23	Kawai, T., & Urist, M. R. (1989). Bovine tooth-derived bone morphogenetic protein. <i>Journal of dental research</i> , 68(6), 1069–1074. https://doi.org/10.1177/00220345890680060301
	24	Laugel-Haushalter, V., Paschaki, M., Thibault-Carpentier, C., Dembelé, D., Dollé, P., & Bloch-Zupan, A. (2013). Molars and incisors: show your microarray IDs. <i>BMC research notes</i> , 6, 113. https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-113
	25	Leme, J. J., Rossi Junior, R., & Villa, N. (2004). Análise do potencial osteogênico do plasma rico em plaquetas no reparo de cavidades ósseas: estudo histológico em cães. <i>Revista Paulista de Odontologia</i> , 26(3), 8–15.
	26	Lianjia, Y., Yuhao, G., & White, F. H. (1993). Bovine bone morphogenetic protein-induced dentinogenesis. <i>Clinical orthopaedics and related research</i> , (295), 305–312.
	27	Nakashima, M., Iohara, K., & Zheng, L. (2006). Gene therapy for dentin regeneration with bone morphogenetic proteins. <i>Current gene therapy</i> , 6(5), 551–560. https://doi.org/10.2174/156652306778520665
	28	Nakashima, M., & Reddi, A. H. (2003). The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. <i>Nature biotechnology</i> , 21(9), 1025–1032. https://doi.org/10.1038/nbt864
	29	Nie, X., Luukko, K., & Kettunen, P. (2006). BMP signalling in craniofacial development. <i>The International journal of developmental biology</i> , 50(6), 511–521. https://doi.org/10.1387/ijdb.052101xn
	30	Niklinska, E. B., Lyons, E. M., Hicks, A., Zwerner, J. P., & Albers, S. E. (2021). Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome with gingival hyperpigmentation and facial papules. <i>Pediatric dermatology</i> , 38(5), 1351–1353. https://doi.org/10.1111/pde.14691
	31	Rohanizadeh, R., & Chung, K. (2011). Hydroxyapatite as a carrier for bone morphogenetic protein. <i>The Journal of oral implantology</i> , 37(6), 659–672. https://doi.org/10.1563/AJID-JOI-D-10-00005
	32	Jabbarifar, S. E., Khademi, A. A., & Ghasemi, D. (2004). Success rate of formocresol pulpotomy versus mineral trioxide aggregate in human primary molar tooth. <i>Journal of Research in Medical Sciences</i> , 6, 304–307.
	33	Salata, L. A., Franke-Stenport, V., & Rasmusson, L. (2002). Recent outcomes and perspectives of the application of bone morphogenetic proteins in implant dentistry. <i>Clinical implant dentistry and related research</i> , 4(1), 27–32. https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2002.tb00148.x
	34	Sasikumar, K. P., Elavarasu, S., & Gadagi, J. S. (2012). The application of bone morphogenetic proteins to periodontal and peri-implant tissue regeneration: A literature review. <i>Journal of pharmacy & bioallied sciences</i> , 4(Suppl 2), S427–S430. https://doi.org/10.4103/0975-7406.100320
	35	Sykaras, N., & Opperman, L. A. (2003). Bone morphogenetic proteins (BMPs): how do they function and what can they offer the clinician?. <i>Journal of oral science</i> , 45(2), 57–73. https://doi.org/10.2334/josnusd.45.57
	36	Wikesjö, U. M., Huang, Y. H., Polimeni, G., & Qahash, M. (2007). Bone morphogenetic proteins: a realistic alternative to bone grafting for alveolar reconstruction. <i>Oral and maxillofacial surgery clinics of North America</i> , 19(4), 535–vii. https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.07.004
	37	Wikesjö, U. M., Qahash, M., Huang, Y. H., Xiropaidis, A., Polimeni, G., & Susin, C. (2009). Bone morphogenetic proteins for periodontal and alveolar indications: biological observations - clinical implications. <i>Orthodontics & craniofacial research</i> , 12(3), 263–270. https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2009.01461.x
	38	Wozney, J. M. (1998). The bone morphogenetic protein family: Multifunctional cellular regulators in the embryo and adult. <i>European Journal of Oral Sciences</i> , 106(S1), 160–166. https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1998.tb02170.x
	39	Xie, X., Xu, C., Zhao, L., Wu, Y., Feng, J. Q., & Wang, J. (2022). Axin2-expressing cells in the periodontal ligament are regulated by bone morphogenetic protein signalling and play a pivotal role in periodontium development. <i>Journal of clinical periodontology</i> , 49(9), 945–956. https://doi.org/10.1111/jcpp.13666
	40	Yadalam, P. K., Kalaivani, V., Fageeh, H. I., Ibraheem, W., Al-Ahmari, M. M., Khan, S. S., Ahmed, Z. H., Abdulkarim, H. H., Baeshen, H. A., Balaji, T. M., Bhandi, S., Raj, A. T., & Patil, S. (2022). Future Drug Targets in Periodontal Personalised Medicine-A Narrative Review. <i>Journal of personalized medicine</i> , 12(3), 371. https://doi.org/10.3390/jpm12030371
	41	Elangovan, S., Srinivasan, S., & Aiyilarapu, S. (2009). Novel regenerative strategies to enhance periodontal therapy outcome. <i>Expert opinion on biological therapy</i> , 9(4), 399–410. https://doi.org/10.1517/14712590902778423
	42	Nakashima M. (2005). Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. <i>Cytokine & growth factor reviews</i> , 16(3), 369–376. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.02.011
Critério 3	1	Azari, K., Doll, B. A., Sfeir, C., Mu, Y., & Hollinger, J. O. (2001). Therapeutic potential of bone morphogenetic proteins. <i>Expert opinion on investigational drugs</i> , 10(9), 1677–1686. https://doi.org/10.1517/13543784.10.9.1677
	2	Bragdon, B., Moseychuk, O., Saldanha, S., King, D., Julian, J., & Nohe, A. (2011). Bone morphogenetic proteins: a critical review. <i>Cellular signalling</i> , 23(4), 609–620. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.10.003
	3	Carreira, A. C., Alves, G. G., Zambuzzi, W. F., Sogayar, M. C., & Granjeiro, J. M. (2014). Bone Morphogenetic Proteins: structure, biological function and therapeutic applications. <i>Archives of biochemistry and biophysics</i> , 561, 64–73. https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.07.011

Quadro 3 - Artigos excluídos com respectivos critérios de exclusão (conclusão)

	4	Hao, J., Varshney, R. R., & Wang, D. A. (2008). TGF-beta3: A promising growth factor in engineered organogenesis. <i>Expert opinion on biological therapy</i> , 8(10), 1485–1493. https://doi.org/10.1517/14712598.8.10.1485
	5	Ji, W., Wang, H., van den Beucken, J. J., Yang, F., Walboomers, X. F., Leeuwenburgh, S., & Jansen, J. A. (2012). Local delivery of small and large biomolecules in craniomaxillofacial bone. <i>Advanced drug delivery reviews</i> , 64(12), 1152–1164. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.03.003
	6	Katagiri, T., & Watabe, T. (2016). Bone Morphogenetic Proteins. <i>Cold Spring Harbor perspectives in biology</i> , 8(6), a021899. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021899
	7	Shah, P., Keppler, L., & Rutkowski, J. (2012). Bone morphogenic protein: an elixir for bone grafting--a review. <i>The Journal of oral implantology</i> , 38(6), 767–778. https://doi.org/10.1563/AJID-JOI-D-10-00196
	8	Edelmayer, M., Wehner, C., Ulm, C., Zechner, W., Shafer, D., & Agis, H. (2020). Which substances loaded onto collagen scaffolds influence oral tissue regeneration?—an overview of the last 15 years. <i>Clinical oral investigations</i> , 24(10), 3363–3394. https://doi.org/10.1007/s00784-020-03520-0
Critério 4	1	Zhang, Y., Hu, T., Ye, G., Xiang, X. R., & Hu, N. (2018). Shanghai kou qiang yi xue = Shanghai journal of stomatology, 27(6), 596–601.
	2	Li, L., & Lian, W. W. (2023). Shanghai kou qiang yi xue = Shanghai journal of stomatology, 32(6), 583–589.
	3	Wang, Y.-E. (2020). Low-frequency pulsed electromagnetic fields enhance bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. <i>Academic Journal of Second Military Medical University</i> , (12), 855–863.
Critério 5	1	Kusuyama, J., Nakamura, T., Ohnishi, T., Eiraku, N., Noguchi, K., & Matsuguchi, T. (2017). Low-Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) Promotes BMP9-Induced Osteogenesis and Suppresses Inflammatory Responses in Human Periodontal Ligament-Derived Stem Cells. <i>Journal of orthopaedic trauma</i> , 31(7), S4. https://doi.org/10.1097/01.bot.0000520897.92470.70
	2	Melo, M. A. (Ed.). (2024). Dental biomaterials: From fundamental principles to clinical applications. MDPI. https://doi.org/10.3390/books978-3-0365-7724-1
	3	Wang, F., Jiang, Y., Huang, X., Liu, Q., Zhang, Y., Luo, W., Zhang, F., Zhou, P., Lin, J., & Zhang, H. (2017). Pro-Inflammatory Cytokine TNF- α Attenuates BMP9-Induced Osteo/ Odontoblastic Differentiation of the Stem Cells of Dental Apical Papilla (SCAPs). <i>Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology</i> , 41(5), 1725–1735. https://doi.org/10.1159/000471865 (Retraction published <i>Cell Physiol Biochem</i> . 2022 Jun 30;56(3):316. doi: 10.33594/000000540.)

Quadro 4 - Resumo dos estudos incluídos que comparam a atividade biológica ou a expressão de BMP2 e BMP9 (continua)

Autor/Ano	Sítio Anatômico	Metodologia	Agente biológico	BMP2 x BMP9
Yang Z et al., 2014	LIGAMENTO PERIODONTAL	hPDLCs com/sem LIPUS. Avaliação da expressão de proteínas osteogênicas RT-PCR, WB e coloração para ALP.	Proteína endógena	Sem expressão BMP-9. LIPUS aumentou expressão de BMP2 e BMP6; BMP9 não foi detectada no controle e grupos experimentais, indicando que BMP9 não existia nessas células.
Fuchigami S et al., 2016	LIGAMENTO PERIODONTAL	hPDLFs tratadas com rhBMP2 ou rhBMP9. Ensaios de coloração para ALP e vermelho de alizarina, RT-PCR e WB. Análise da expressão de marcadores osteogênicos.	Recombinante humano (rh)	Atividade BMP9 > BMP2. rhBMP9 demonstrou indução osteogênica superior à rhBMP2. BMP2 foi inibida por Noggin; BMP9 não.
Kusuyama J et al., 2019	LIGAMENTO PERIODONTAL	hPDLFs tratadas com rhBMP2 ou rhBMP9, com/sem ultrassom pulsado e estímulo inflamatório (LPS). Ensaios de ALP, coloração mineral, RT-PCR, WB e inibição farmacológica.	Recombinante humano (rh)	Atividade BMP9 > BMP2. LIPUS, pouco efeito sobre calcificação celular e indução de marcadores osteogênicos nos experimentos com rhBMP2. Em contraste, mineralização matriz induzida por rhBMP9 em hPDLFs e expressão de marcadores osteogênicos significativamente aumentadas pela estimulação c/ LIPUS. Noggin (antagonista BMP2) expressão aumentada após estimulação com LIPUS. LIPUS não afetou expressão de Activina A (antagonista BMP9).
Tantilertnant Y et al., 2019	LIGAMENTO PERIODONTAL	hPDLCs submetidas à força de tração cíclica (CTF). Avaliação da expressão de BMP9 endógeno e de marcadores osteogênicos via RT-PCR e WB.	Proteína endógena	Expressão BMP9 < BMP2; Atividade BMP9 > BMP2. A expressão de Noggin e de BMP2, BMP6 e BMP9 foram aumentadas nas hPDLCs em resposta à CTF. A expressão de BMP2 foi a maior, porém o efeito funcional mais significativo sobre a diferenciação osteogênica e mineralização da matriz foi atribuído à BMP9.
Alden TD et al., 2000	OSSO MANDIBULAR	Animais tratados com AdBMP2 ou AdBMP9. Avaliação da regeneração óssea craniofacial por análises histológicas e tomográficas.	Adenovírus (Ad)	Atividade BMP9 < BMP2. AdBMP2 e AdBMP9 ambos demonstraram osteogêneses e cicatrização óssea. AdBMP2 resultou em melhor reparo.
Huang CC et al., 2016	POLPA DENTÁRIA	hDPSCs tratadas com exossomos derivados de células da papila apical. Expressão de BMPs e genes odontogênicos via RT-PCR e WB. Mineralização por coloração com vermelho de alizarina.	Proteína endógena	Expressão BMP9 > BMP2. Após o tratamento com exossomos, tanto expressão de BMP2 quanto de BMP9 foram aumentadas hDPSCs. Apenas a BMP9 apresentou um aumento estatisticamente significativo e substancial. Dados de significância para a BMP2 não reportados individualmente.
Cao Y et al., 2020	PAPILA APICAL DENTÁRIA	Pré-odontoblastos imortalizados (iPDBs) tratados com AdBMP2, AdBMP6 ou AdBMP9. Realizados ensaios de ALP, coloração mineral, RT-PCR e WB.	Adenovírus (Ad)	Atividade BMP9 > BMP2. AdBMP9 induziu maior atividade de ALP, mineralização mais acentuada e formação de trabéculas ósseas organizadas, superando efeitos promovidos por AdBMP2 e AdBMP6. iPDBs transduzidas com AdBMP9 apresentaram menos depósitos cartilaginosos em comparação aos demais grupos.

Quadro 4 - Resumo dos estudos incluídos que comparam a atividade biológica ou a expressão de BMP2 e BMP9 (conclusão)

Autor/Ano	Sítio Anatômico	Metodologia	Agente biológico	BMP2 x BMP9
Li X et al., 2021	POLPA DENTÁRIA	hDPCs tratadas com rhBMP9 e transduzidas com AdBMP9, com/sem β -catenina. Ensaios de coloração para ALP e vermelho de alizarina, RT-PCR e WB. Análise expressão endógena de BMP9 e marcadores odontogênicos. Modelos <i>in vivo</i> de transplante subcutâneo e capeamento pulpar em ratos.	Proteína endógena, Ad e rh	Expressão/Atividade BMP9 > BMP2. BMP9 teve habilidade superior para induzir genes de diferenciação odontogênica e matriz de dentina, comparado com BMP2.
Kawecki F et al., 2022	OSSO ALVEOLAR	Substitutos ósseos humanos tratados com rhBMP9 implantados em alvéolos de ratos. Avaliação da regeneração óssea por micro-CT e histologia. Comparação da resposta entre biomateriais com e sem rhBMP9.	Recombinante humano (rh)	Atividade BMP9 > BMP2. A rhBMP9 apresentou maior expressão gênica de RUNX2, OSX e ALP do que o tratamento com rhBMP2. A rhBMP9 indutor mais eficaz da osteogênese em hASCs e na produção de substitutos ósseos semelhantes ao osso comparada à rhBMP2.
Ma Y et al., 2022	AO REDOR DOS DENTES	Análise genômica e expressão de membros da família BMP em peixe <i>Oplegnathus</i> . Avaliação transcriptômica e expressão tecidual por RT-PCR.	Proteína endógena	Expressão BMP9 < BMP2. BMP2 é altamente expressa na formação dentária; BMP9 está menos envolvida. A BMP2 participa diretamente da diferenciação dentária, proliferação de células mesenquimais e fases iniciais formação do dente em forma de bico, enquanto BMP9 parece exercer papel mais geral no desenvolvimento.
Saulacic N et al., 2018	OSSO ALVEOLAR	Modelo <i>in vivo</i> em cães Beagle. Implantes alveolares tratados com rhBMP2 ou rhBMP9+DBBM. Micro-CT e análise histológica (após 8 semanas). Comparação formação óssea e volume regeneração.	Recombinante humano (rh)	Atividade BMP9 > BMP2. RhBMP9 apresentou maior volume ósseo, de medula e de aumento do que a rhBMP2. Defeitos tratados com rhBMP9 (4/20 μ g) valores mais altos de osso, medula óssea e volume total de aumento do que sítios tratados com rhBMP2 (20 μ g) ou controles. rhBMP9 (4 μ g) demonstrou maior densidade de substituto ósseo e menor nível de densidade de tecido mole/conjuntivo. Densidade volumétrica da medula óssea foi mais alta grupo rhBMP9 (20 μ g).