



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**PAPEL DE LOS GENES HOMEBOX EN LA  
ODONTOGÉNESIS.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

GISELA RIVERO GARCÍA

TUTORA: DRA. SANTA PONCE BRAVO

MÉXICO D. F.

**2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Por este nuevo logro. Como una muestra de agradecimiento a todas aquellas personas que me ayudaron a través de estos años.

A ti mamá, por tu apoyo, tu cariño y comprensión, por guiar mi camino y estar junto a mi en los momentos más difíciles.

A ti papá, por ser un hombre grande y maravilloso y que siempre he admirado, te quiero.

A mis hermanos por esos momentos que hemos vivido y por todo lo que aprendí de ustedes.

A ti tía Carmen, por brindarme tu apoyo incondicional en todo momento.

A mis amigos por estar a mi lado y compartir tantas cosas juntos.

A toda mi familia que directa o indirectamente me apoyo para llegar hasta donde estoy.

A la Dra. Santa Ponce Bravo por su tiempo dedicado a este trabajo. Fue difícil pero lo logramos.

A todos mis profesores y doctores por lo que me enseñaron a lo largo de mi formación académica.

Por ello a Dios y a ustedes Gracias

*Orgullosamente UNAM 2008*

---

---

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	
<b>1. GENÉTICA</b>	3
<b>2. EL GENOMA HUMANO</b>	4
2.1. Mapa genético	4
2.2. Estructura y función del material genético	5
2.3. Duplicación del material genético	6
2.4. Función primaria del material genético	6
2.5. Traducción y síntesis de las proteínas	7
<b>3. ODONTOGÉNESIS</b>	9
3.1. Morfogénesis del órgano dentario	10
3.2. Estadio de brote o yema dentaria	11
3.3. Estadio de casquete	12
3.4. Estadio de campana	14
3.5. Estadio terminal o de folículo dentario	14
<b>4. HISTOFISIOLOGÍA DE LA MORFOGÉNESIS DENTARIA</b>	15
<b>5. PAPEL DE LOS GENES HOMEBOX</b>	21
5.1. Genes MSX1 y MSX2	23
5.2. Genes DLX	28
5.3. Genes PAX	31
<b>6. ALTERACIONES GENÉTICAS QUE PRODUCEN CAMBIOS EN EL DESARROLLO DENTAL</b>	35
<b>III. CONCLUSIONES</b>	38
<b>IV. BIBLIOGRAFÍA</b>	40

## I. INTRODUCCIÓN

La odontología como ciencia médica ha realizado investigaciones en el rubro de la genética humana, estos estudios han tratado de determinar a los genes que modulan la formación dental así como las estructuras donde se expresan.

Se ha podido establecer que no existe un gen específico para formar un determinado diente o estructura dental, sino que es la interacción de varios genes, bajo el influjo de gran cantidad de mecanismos reguladores. Estos dependen del estadio de formación dental y el tejido sobre el cual ejercen su efecto.

Dentro de estos genes tenemos los homeobox, los genes homeobox o genes homeóticos (Hox) son un grupo de genes que codifican para factores de transcripción encargados de regular la morfogénesis y de conferir la identidad axial para el desarrollo del embrión; dentro de sus características está el de poseer segmentos de 180 pares de bases conservados; se descubrieron en la mosca *drosophila melanogaster*. Los estudios evidenciaron que no solo se hallan en insectos sino también en las plantas y diversos animales incluyendo al hombre. Se asocian con la regulación espacial y temporal dentro del primer arco branquial. Esta característica los hace muy importantes en el desarrollo dental y craneofacial. MSX y DLX son grupos de genes que forman parte de genes homeóticos, que intervienen en la odontogénesis. Se expresan en las células que migran de la cresta neural y en regiones determinadas, dentro del primer arco branquial, siendo variable su expresión, como en el caso de Msx1 la cual es mayor a la de Msx2, en relación con la odontogénesis.

Otro grupo de genes que participan en la formación del diente son los genes PAX estos codifican para factores de transcripción nuclear que regulan procesos del desarrollo tanto en vertebrados como en invertebrados, estos genes son conocidos como reguladores de la organogénesis. El gen Pax 9 es

un miembro de la familia PAX y se ha encontrado en la región molar desde el día 10 hasta el 16 de la odontogénesis.

La odontogénesis está regulada, por diversos mecanismos dentro de los que destacan las proteínas morfogenéticas (BMP), las cuales pertenecen a una gran familia de proteínas diméricas dentro de la superfamilia de citoquininas, el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), y diversos genes homeobox (PAX, MSX, DLX), cada uno de estos factores inhiben o regulan al otro.

Las BMP están involucradas en un amplio rango de señales, que median interacciones de los tejidos durante el desarrollo. Los más involucrados en el desarrollo dental son BMP2 y BMP4 que interactúan con los productos de genes Msx1 y Msx2.

El FGF es una gran familia de proteínas unidas a la heparina, que intervienen en el crecimiento y diferenciación de células de una amplia variedad de órganos durante su desarrollo. Estudios de hibridación han demostrado que FGF4, FGF8 y FGF9 son expresados en células epiteliales de gérmenes dentales e intervienen en interacciones epitelio-mesénquimatosas. FGF8 y FGF9 son observados en el epitelio bucal primitivo, al inicio de la formación dental, mientras que el FGF4 y FGF9 ayudan a formar la corona y se relacionan con la formación del esmalte.

## II. MARCO TEÓRICO

### 1. GENÉTICA

La palabra genética deriva de “genes”. Es el estudio de los genes y la herencia de los rasgos específicos. Por su parte un Gen es la unidad de herencia que ocupa una posición concreta en el genoma (**locus**) y está constituido por una secuencia de DNA que codifica un RNA. El gen es la unidad física y funcional de la herencia caracterizada por una secuencia lineal específica de nucleótidos, siendo el material hereditario que se transmite de una generación a la siguiente, dictando las características propias de una especie.

La información esta codificada en el DNA en forma de una secuencia de subunidades químicas denominadas nucleótidos. Cada célula de un organismo contiene, típicamente, una o dos copias de la dotación completa de DNA, llamada genoma. El propio genoma esta constituido por moléculas de DNA extraordinariamente largas, empaquetadas cada una de ellas en una estructura denominada cromosoma siendo los genes las unidades funcionales. La mayoría de los genes determinan productos proteicos generando a los determinantes más importantes de las características de las células y los organismos, (Fig. 1). **(Guízar Vázquez JJ, 2001)**

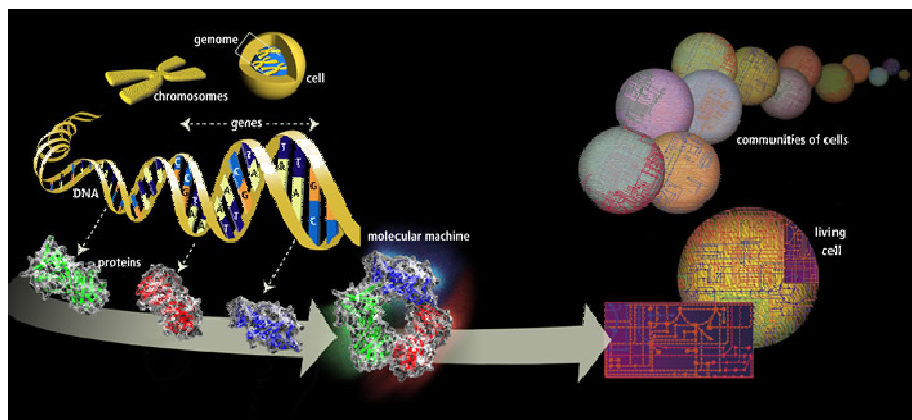


Fig. 1. Imagen donde se observa los diversos niveles estructurales del material genético en una célula, el cual va desde la presencia de la doble hélice de DNA, hasta

su empaquetamiento en cromosoma.  
<http://lopeordedios.blogspot.com/2006/04/1.html>

Imagen tomada de



## **1. EL GENOMA HUMANO**

El genoma humano es la suma de todo el material genético presente en los cromosomas de una célula tanto en cantidad como en disposición, generando una herramienta a futuro para la comprensión y tratamiento de enfermedades, es por ello que el llamado Proyecto Internacional del Genoma Humano 1999-2005 tuvo como objetivos principales localizar el sitio (mapa) que ocupa cada uno de los genes en cada cromosoma, empezando por los que producen enfermedades y averiguar la secuencia de los tres mil millones de pares de bases que integran el genoma humano. **(Lisker R, 2001)**

### **1.1. MAPA GENÉTICO**

Un mapa genético, conocido también como un mapa de vínculos, describe las posiciones de los marcadores genéticos a lo largo de una cadena de ADN. Los marcadores genéticos reflejan las secuencias de ADN que difieren entre los distintos individuos. Los marcadores genéticos se conocen también como polimorfismos, que van desde diferencias en la secuencia que produce fenotipos identificables hasta diferencias más inocentes en la secuencia, que no tienen un efecto notorio en un individuo.

Estas diferencias en la secuencia están esparcidas en nuestro ADN y sirven como base para construir mapas genéticos detallados del genoma. Estos mapas son importantes en estudios genéticos, por ejemplo para buscar genes asociados con una enfermedad o detectar variaciones entre individuos. **(Lisker R, 2001)**

## 2.2. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO

Desde un punto de vista estructural, los cromosomas están formados por ADN e histonas, las cuales son moléculas proteicas. El ADN contiene la información genética y las histonas juegan un papel importante en los mecanismos de regulación de la actividad genética. La función primaria de los genes es dirigir la síntesis de las proteínas. A nivel celular el flujo de información genética siguen estos pasos:

ADN →      ARN →      Proteína

Al primer paso se le llama **transcripción**, ya que se transcribe la información del ADN al ácido ribonucleico (ARN) y al segundo traducción, porque se traduce la información contenida en el ARN para formar las proteínas. **(Lisker R, 2001)**

El ADN está constituido por cadenas de nucleótidos y cada uno de ellos está formado por tres componentes químicos: ácido fosfórico, un azúcar (la desoxirribosa) y una base que puede ser púrica o pirimídica. Las bases púricas son la adenina (**A**) y la guanina (**G**) y las pirimídicas la timina (**T**) y la citosina (**C**). En todos los órganos vivos el ADN está formado por cadenas de los cuatro nucleótidos que difieren entre si según la secuencia de los mismos. Las dos cadenas que forman la doble hélice se mantienen unidas por puentes de hidrógeno colocados entre las bases de una cadena y las de la otra. Para mantener la estructura de la molécula la adenina siempre está unida a la timina y la citosina a la guanina. Otra característica fundamental del ADN es que la polaridad de sus cadenas complementarias es opuesta. Una cadena se orienta de 3' a 5' y la otra 5' a 3', refiriéndose los términos 3' y 5' a la posición que ocupa al átomo de carbono de la desoxirribosa (azúcar de 5 carbonos) involucrado en la estructura y queda siempre en los extremos 3' un radical hidroxilo (OH).

### **2.3. DUPLICACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO**

Los genes tienen la propiedad de duplicarse en forma idéntica a sí mismos. Cuando se dice que todas las células de un organismo tienen exactamente el mismo número y tipo de cromosomas, en realidad lo que se quiere decir es que la secuencia de bases en el ADN es idéntica. Como todas las células se originan de divisiones sucesivas del cigoto se genera la capacidad de que cada célula tenga una copia idéntica de los cromosomas originales. Cuando la doble cadena de ADN se abre al romperse los puentes de hidrógeno, sobre cada una de las cadenas sencillas se forma una nueva cadena complementaria. Se dice que es una replicación semiconservativa porque en cada nuevo segmento de ADN se conserva una cadena original. Este proceso garantiza que las dos moléculas hijas de ADN sean iguales a la original, porque la guanina no puede unirse más que a la citosina y la adenina a la timina. Las cadenas nuevas se sintetizan en la dirección 5' a 3' por la acción de las enzimas conocidas como polimerasas del ADN.

### **1.4. FUNCIÓN PRIMARIA DEL MATERIAL GENÉTICO**

La función primaria de los genes es dirigir la síntesis de las proteínas. Para entender este proceso es indispensable saber que así como el ADN es una secuencia de nucleótidos, las proteínas están formadas por la secuencia de aminoácidos y como las proteínas se sintetizan en los ribosomas que están en el citoplasma y los cromosomas se encuentran dentro del núcleo de las células, de alguna manera el ADN debe enviar el mensaje que especifica la secuencia de aminoácidos de las proteínas a través de la membrana nuclear hacia el citoplasma. Esto se da gracias a la existencia del ARNm cuyas diferencias fundamentales con el ADN son: el que está formado por una sola cadena y no por una doble hélice; el azúcar es la ribosa en lugar de la desoxirribosa, y en vez de timina tiene una base similar, el uracilo.

Para la generación de esta, lo primero que sucede es la separación de las dos cadenas del ADN y se forma una cadena complementaria de ARNm cuya secuencia de bases púricas y pirimídicas depende precisamente de la secuencia de las bases presentes en solo una de las cadenas sencillas del ADN. **(Lisker R, 2001)**

El ARNm primario o inmaduro es una gran molécula precursora que tiene la secuencia complementaria de todo el gen, incluyendo a los intrones. Antes de que el ARNm pase al citoplasma se eliminan los intrones mediante un proceso de “corte y empalme” (**splicing**) y sólo quedan unidos los exones (secuencias codificadoras), molécula que se conoce como ARNm maduro. Además de estos procesos, dentro del núcleo ocurren modificaciones en ambos extremos del ARN. En el lado 5' se añade una estructura llamada CAP que junta este extremo del ARN y del lado 3' se añade una cadena de ácidos adenílicos (poli A) que estabilizan a la molécula en su trayecto hacia el citoplasma. El sitio en donde se añade esta cadena de poli A se localiza a aproximadamente 20 nucleótidos 3' de la secuencia AATAAA.

## **1.5. TRADUCCIÓN Y SÍNTESIS DE LAS PROTEÍNAS**

Terminada la producción del ARNm, éste atraviesa la membrana nuclear para llegar a los ribosomas citoplasmáticos, donde es leída la secuencia encargada de codificar la síntesis de las proteínas, para lo cual es necesario la actividad de otro tipo de ARN, denominado Ácido Ribonucleico de Transferencia (ARNt), que en realidad es una familia de moléculas muy parecidas entre sí, cada una específica para un aminoácido. En un extremo de la molécula se acarrea al aminoácido y en el otro hay tres bases (anti-codones) cuya secuencia es complementaria a los codones del ARNm que permite colocarlos en el sitio preciso para lograr la

secuencia de correcta de aminoácidos, que es indispensable para el funcionamiento de las proteínas.

La síntesis de proteínas se inicia cuando el codón de iniciación del ARNm adenina-uracilo-guanina (AUG) se encuentra unido al ribosoma y se le aparea el ARNt con la secuencia complementaria (Fig.2). **(Lisker R, 2001)**

AUG es el codón para el aminoácido metionina y hay dos tipos de ARNm para este aminoácido, uno para la iniciación de la síntesis y el otro para colocar dicho aminoácido en los sitios adecuados de la molécula conforme va creciendo la cadena. Este crecimiento va en dirección de 5' a 3' y no termina hasta que se encuentra un codón de terminación uracilo-adenina-adenina, uracilo-adenina-guanina o uracilo-guanina-adenina (UAA, UAG o UGA). Las proteínas así sintetizadas deben pasar de la estructura lineal a otras más complejas para que funcionen y no es raro que sufran modificaciones postraduccionales para poder funcionar. **(Lisker R, 2001)**

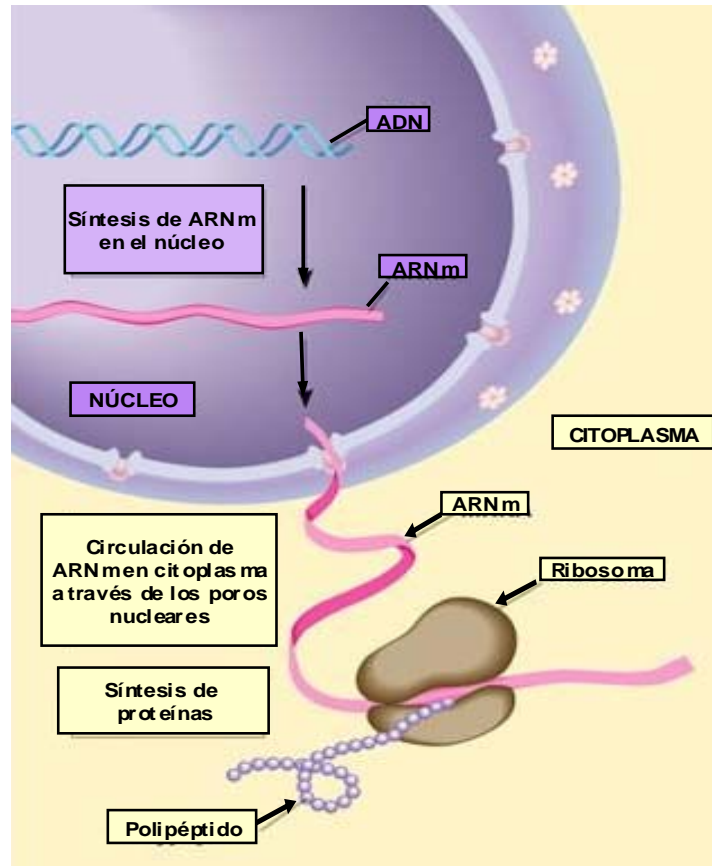


Fig. 2. Síntesis de proteínas. Tomada de Internet el día 16 de Octubre de 2008 en [www.biottek.com/paternidad.html](http://www.biottek.com/paternidad.html)  
<http://permian.wordpress.com/2007/06/13/la-sintesis-de-proteina>

## 1. ODONTOGÉNESIS

Los dientes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que, normalmente, empiezan a formarse en la porción anterior de los maxilares y luego avanzan en dirección posterior. Poseen una forma determinada de acuerdo con el diente al que darán origen y tienen una ubicación precisa en los maxilares, pero todos poseen un plan de desarrollo común que se realiza en forma gradual y paulatina.

Las dos capas germinativas que participan en la formación de los dientes son: el epitelio ectodérmico, que origina el esmalte, y el ectomesénquima que forma los tejidos restantes (complejo dentinopulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar). Son numerosos los mecanismos que guían y controlan el desarrollo dental, pero es el fenómeno inductor esencial para el comienzo de la organogénesis dental siendo ejercido por el ectomesénquima o mesénquima cefálico. Este ectomesénquima ejerce su acción inductora sobre el epitelio bucal que reviste al estomodeo o cavidad bucal primitiva **(Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**.

La acción inductora del mesénquima ejercida por diversos factores químicos en las distintas fases del desarrollo dentario y la interrelación, a su vez, entre el epitelio y las diferentes estructuras de origen ectomesenquimático (que surgen como consecuencia de la odontogénesis), conducen hacia una interdependencia tisular o interacción epitelio-mesénquima, mecanismo que constituye la base del proceso de formación de los dientes **(Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**.

En dicho proceso vamos a distinguir dos grandes fases: 1) La morfogénesis o morfodiferenciación que consiste en el desarrollo y la formación de los patrones coronarios y radicular, como resultado de la división, el desplazamiento y la organización en distintas capas de las poblaciones celulares, epiteliales y mesenquimatosas, implicadas en el proceso.

2) La histogénesis o citodiferenciación que conlleva la formación de los distintos tipos de tejidos dentarios: el esmalte, la dentina y la pulpa en los patrones previamente formados.

### **1.1. Morfogénesis del órgano dentario**

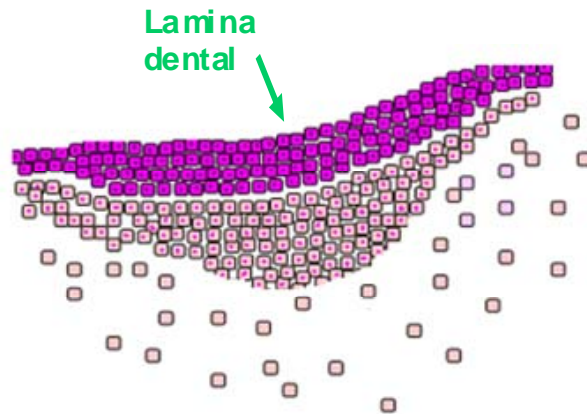
El ciclo vital de los órganos dentarios comprende una serie de cambios químicos, morfológicos y funcionales que comienzan en la sexta semana de vida intrauterina y que continua a lo largo de toda la vida del diente. La primera manifestación consiste en la diferenciación de la lámina dental o listón dentario, a partir del ectodermo que tapiza la cavidad bucal primitiva o estomodeo.

El epitelio ectodérmico bucal en este momento está constituido por dos capas: una superficial de células aplanadas y otra basal de células altas, conectadas al tejido conectivo embrionario o mesénquima por medio de la membrana basal. Inducidas por el ectomesénquima subyacente, las células basales de este epitelio bucal proliferan a todo lo largo del borde libre de los futuros maxilares, dando lugar a dos nuevas estructuras: la lamina vestibular y la lamina dentaria.

**Lamina vestibular.** Sus células proliferan dentro del ectomesénquima, se agrandan rápidamente, degeneran y forman una hendidura que constituyen el surco vestibular entre el carrillo y la zona dentaria.

**Lamina dentaria.** Posee una actividad proliferativa intensa y localizada, en la octava semana de vida intrauterina, se forman en lugares específicos 10 crecimientos epiteliales dentro del ectomesénquima de cada maxilar, en los sitios correspondientes a los 20 dientes deciduos. De esta lámina, también se originan los 32 gérmenes de la dentición permanente alrededor del quinto mes de gestación (futura papila dental Fig. 3).





**Fig. 3. Proliferación de la lámina dental.**

Los gérmenes dentarios siguen en su evolución una serie de etapas que, de acuerdo a su morfología, se denominan: estadio de brote macizo (o yema), estadio de casquete, estadio de campana y estadio de folículo dentario, terminal o maduro.

## **1.2. Estadio de brote o yema dentaria**

La estructura de los brotes es simple, en la periferia se identifican células cilíndricas y en el interior son de aspecto poligonal con espacios intercelulares muy estrechos. Las células del ectomesénquima subyacente se encuentran condensadas por debajo del epitelio de revestimiento y alrededor del brote epitelial.

Aunque las técnicas histoquímicas ponen de relieve la presencia de ARN y de fosfatasa alcalina en las células del estadio en brote, lo hacen en menor proporción e intensidad que en los restos de los estadios (Fig. 4).

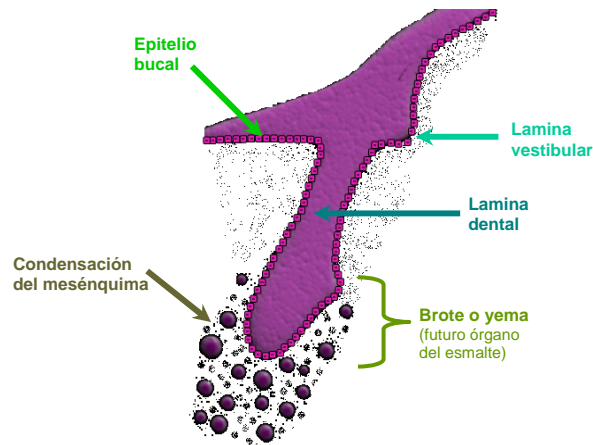


Fig. 4. Etapa de yema. Proliferación de la lámina dental (Proyecto PAPIME PE 207506)

### 1.3. Estadio de casquete

La proliferación desigual del brote (alrededor de la novena semana) a expensas de sus caras laterales o bordes, determina una concavidad en su cara profunda por lo que adquiere un aspecto de un casquete. Su concavidad central encierra una pequeña porción de ectomesénquima que lo rodea; es la futura paila dentaria, que darán origen al complejo dentinopulpar. Histológicamente podemos distinguir tres estructuras en el órgano del esmalte u órgano dental. **(Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**

- El **epitelio externo** del órgano del esmalte está constituido por una sola capa de células cuboides bajas, dispuestas en la convexidad que están unidas a la lámina dental por una porción del epitelio, llamada pedículo epitelial.
- El **epitelio interno** del órgano del esmalte se encuentra dispuesto en la concavidad y está compuesto por un epitelio simple de células cilíndricas bajas. El contenido de ARN y la actividad de las enzimas hidrolíticas y

oxidativas, determinados por medios histoquímicos se incrementan en el estadio de casquete a medida que las células preameloblasticas del epitelio interno se alargan.

- Entre ambos epitelios, por aumento del líquido intercelular, se forma una tercera capa: el **retículo estrellado**, constituido por células de aspecto estrellado cuyas prolongaciones se anastomosan formando un retículo. El tejido conectivo embrionario o mesénquima que hay en el interior de la concavidad, por influencia del epitelio proliferativo se condensa por división celular y aparición activa de capilares, dando lugar a la papila dentaria, futura formadora del complejo dentinopulpar (Fig. 5).

El tejido mesenquimático que se encuentra inmediatamente por fuera del casquete, rodeándolo casi en su totalidad, salvo en el pedículo (que une el órgano del esmalte con el epitelio originario o lamina dental), también se condensa volviéndose fibrilar y forma el saco dentario primitivo o folículo dental. **(Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**

El órgano del esmalte, la papila y el saco constituyen en conjunto el germen dentario. Al finalizar esta etapa comienza a insinuarse, en el epitelio interno del órgano del esmalte, un acumulo de células (nudo) de donde parte una prolongación celular llamada cuerda del esmalte, que termina en una muesca en el del epitelio externo, conocida como el ombligo del esmalte. El nudo del esmalte se considera centro regulador de la morfología dentaria a través de producción de factores que participan en la interrelación epitelio-mesénquima.

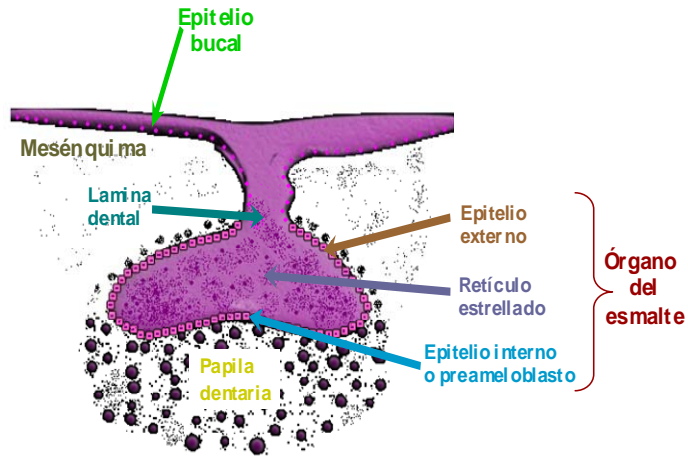


Fig. 5. Etapa de casquete. Formación del retículo estrellado como tercer capa del órgano del esmalte. (Proyecto PAPIIME PE 207506)

#### 1.4. Estadio de campana

Ocurre sobre las catorce o dieciocho semanas de vida intrauterina. Se acentúa la invaginación del epitelio interno adquiriendo el aspecto típico de una campana. En este estadio es posible observar modificaciones estructurales e histoquímicas en el órgano del esmalte, papila y saco dentario respectivamente. El desarrollo del proceso permite considerar en el estadio de campana una etapa inicial y otra más avanzada, donde se hacen más evidentes los procesos de morfo e histodiferenciación. En la etapa inicial, el órgano del esmalte presenta una nueva capa: el estrato intermedio, situado entre el retículo estrellado y el epitelio interno. De manera que en este periodo embrionario el órgano del esmalte está constituido por: epitelio externo, retículo estrellado, estrato intermedio y epitelio interno (Fig. 6).

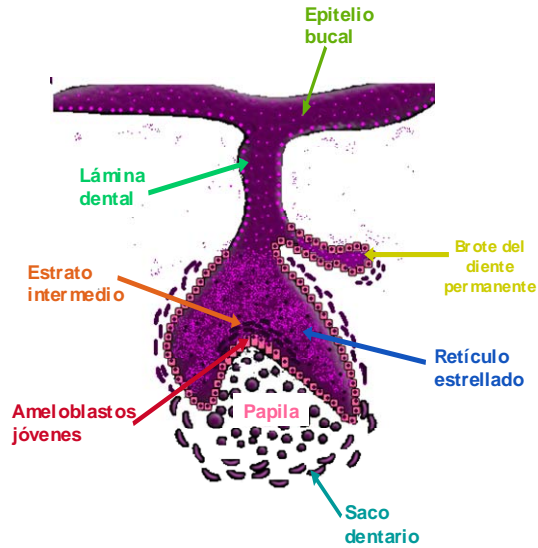


Fig. 6. Etapa de campana. Se encuentran en esta etapa desarrollados todos los estratos del órgano del esmalte. (Proyecto PAPIME PE 207506)

### 1.5. Estadio terminal o de folículo dentario

Esta etapa comienza cuando se identifica, en la zona de las futuras cúspides o borde incisal, la presencia del depósito de la matriz del esmalte sobre las capas de la dentina en desarrollo (Fig. 7).

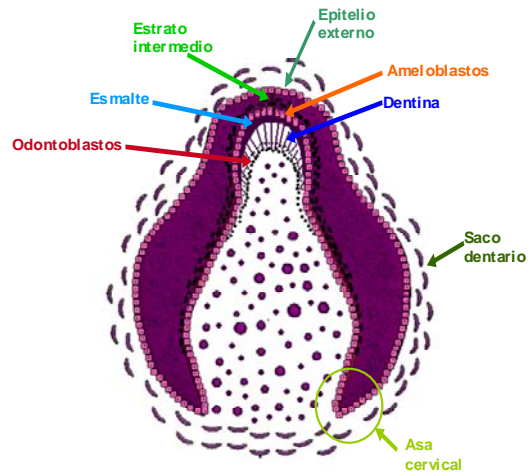


Fig. 7. Etapa de campana tardía. Presencia de depósito de matriz de esmalte (Proyecto PAPIME PE 207506)



## 1. HISTOFISIOLOGÍA DE LA MORFOGÉNESIS DENTARIA

Las interrelaciones existentes entre epitelio y mesénquima durante la organogénesis dentaria se han demostrado mediante experiencias de cultivo celulares y recombinación tisular. A partir de ellas se ha comprobado que el ectomesénquima posee las inducciones o mensajes primarios, para que un epitelio aún de origen no dentario (por ejemplo, el de la piel) al ponerse en contacto con el ectomesénquima de la papila dentaria, de lugar a la formación de un primordio dental. También este ectomesénquima es quien regula la morfología de los elementos dentarios, pues al combinar el epitelio (órgano del esmalte en etapa de casquete) de un incisivo con el ectomesénquima (papila) de un molar se forma un diente con el aspecto de un molar y no de un incisivo (**Gómez de Ferraris Ma. E, 2002**).

Los mecanismos de inducción son procesos muy complejos que involucran cambios químicos estructurales y ultraestructurales que tienen lugar antes, durante y después de la diferenciación y la especialización de los odontoblastos y los ameloblastos. Es por ello que determinar los mecanismos histofisiológicos esenciales que explican la morfogénesis dentaria y, por tanto,

la formación del patrón coronario y radicular, resulta sumamente difícil. Los datos que actualmente se conocen proceden de experiencias realizadas en cultivos de órganos y tejidos y en embriología experimental. A este respecto se han identificado numerosas moléculas y factores que intervienen en modo variable en las distintas fases del proceso. En este sentido en las células epiteliales y en las células del mesénquima, en las distintas etapas de la morfogénesis dentaria, se elaboran dichas moléculas y factores (Fig. 8). (**Gómez de Ferraris Ma. E, 2002**).

Entre los componentes más importantes que participan en la interacción epitelio-mesénquima están los pertenecientes a cuatro importantes familias:

- Proteínas morfogenéticas óseas (BMPs)

- Factores de crecimiento fibroblásticos (FGFs)
- Proteínas Hedgehog (Shh)
- Proteínas Wnt.

Los factores BMPs –especialmente el BMP-4- intervienen en la expresión de los genes Msx1 y Msx2 los cuales contribuyen a determinar el patrón microscópico del órgano dentario a través de la regulación de distintas moléculas de la superficie celular y de la matriz extracelular, que condicionan la adhesión entre las células y la remodelación de la membrana basal y de la matriz y que conducen a la condensación del mesénquima y a la morfogénesis epitelial. La expresión se produce primero en las células epiteliales y con posterioridad en las células ectomesenquimatosas (Fig 9). **(Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) pertenece a una gran familia de proteínas unidas a la heparina, que interviene en el crecimiento y diferenciación de células de una amplia variedad de órganos en desarrollo.

Estudios de hibridación han mostrado que FGF4, FGF8 y FGF9 son expresados en células epiteliales de gérmenes dentales e intervienen en interacciones epitelio-mesénquima. FGF8 y FGF9 son observados en el epitelio oral primitivo, al inicio de la formación dental, mientras que el FGF4 y FGF9 ayudan a formar la corona y se relacionan con la formación del esmalte. **(COBOURNE, 1998)**

Los factores FGFs regulan la morfogénesis epitelial y el desarrollo del mesénquima estimulando la proliferación celular local. Por su parte las proteínas Shh, regulan el crecimiento y determinan la forma del diente, su presencia no es, sin embargo necesaria para la diferenciación de los ameloblastos ni de los odontoblastos. **(Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**



Las proteínas Wnt intervienen en la regulación de la proliferación, la migración y diferenciación celular. Junto a estos componentes existen otros como el factor transformador del crecimiento (TGF $\beta$ ) y la actividad que intervienen en el estadio de brote o el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que lo hacen fundamentalmente a nivel del estadio de campana. **(Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**

Las moléculas y factores que intervienen en la interrelación epitelio-mesénquima no solo regulan la expresión de los genes Msx1 y Msx2 como se ha comentado a propósito de los BMPs sino que también regulan la expresión de otros muchos factores de transcripción como el Lefl, el Pax9, el Barx1, entre otros, los cuales participan en el desarrollo morfogénico de la pieza dentaria. **(Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**

Entre estas moléculas, en el mesenquima se destacan la sindecaina-1 (proteoglicano de la superficie celular) y la tenascina (glicoproteína de la matriz extracelular). Estimando que esta última, puede ser importante como estimulante de la diferenciación de los odontoblastos, asociada con cambios en la expresión de moléculas extracelulares. La tenascina es expresada por el

linaje de células mesenquimatosas estimuladas por el epitelio dental durante la odontogénesis. Este efecto es mimetizado por el factor de crecimiento transformante beta (TNF- $\beta$ ) y por el FGF. La tenascina se expresa durante la proliferación epitelial en la porción lingual del germen dental, en el mesénquima que rodea el brote y en la membrana basal dental.

En la etapa tardía del brote epitelial, la tenascina y el sindecana están localizados en el mesénquima condensado que es claramente demarcado por el mesénquima que le rodea, además, su expresión va acompañada de una rápida proliferación celular.

En la etapa temprana del estadio de casquete, la tenascina está presente en el mesénquima que rodea el tejido epitelial, particularmente en la región donde la lámina dental y el órgano del esmalte se conectan al epitelio bucal.

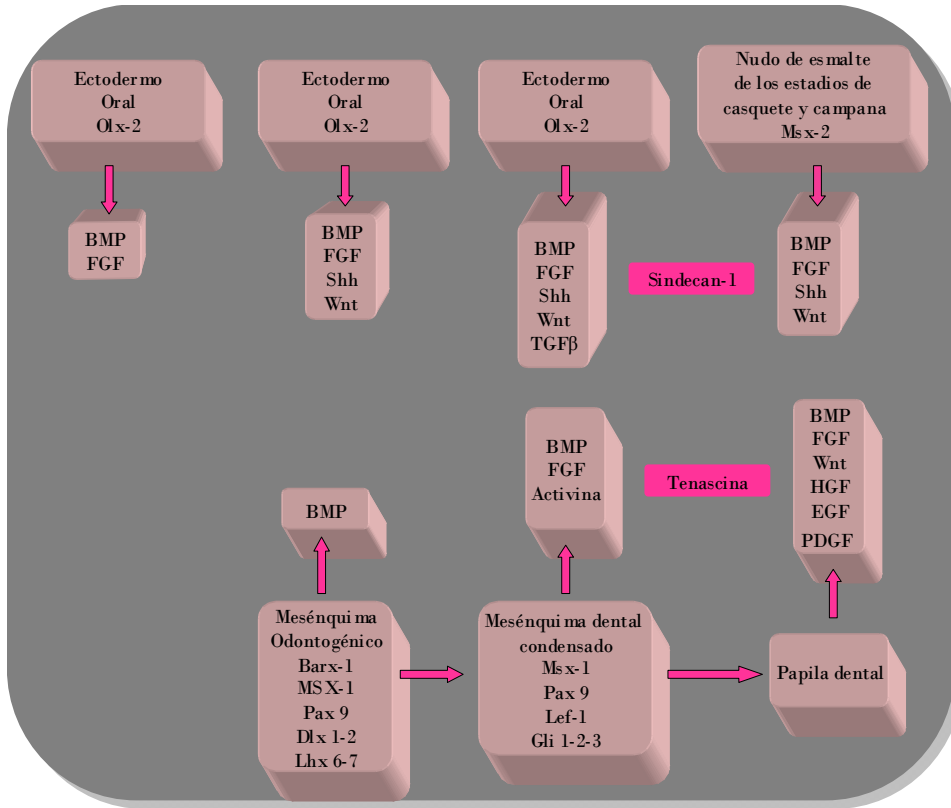
Durante la etapa tardía de casquete, la tenascina se reduce en la papila dental, pero se encuentra aumentada en la membrana basal, posiblemente por su relación con la polarización y diferenciación de los odontoblastos. **(Thesleff I., 1992)**

Durante el estado temprano de campana, aparece intensamente en la región cuspídea del mesénquima dental y presenta un gradiente de concentración que disminuye hacia cervical. No se expresa en el retículo estrellado ni durante la diferenciación de los ameloblastos, solo durante la fase avanzada, se esparce en la totalidad del tejido pulpar y permanece en éste aún después del desarrollo completo de la corona y de la erupción del diente.

Su distribución en la papila dental coincide con el proceso de diferenciación de los odontoblastos que inicia en las cúspides, además de estar asociada a la formación de dentina. Por esto, su presencia en tejido pulpar maduro, puede reflejar la naturaleza de las células pulpares indiferenciadas no terminales. Además, contribuye a la textura y remodelación del tejido fibroso que rodea al diente sin erupcionar. Cuando ocurren alteraciones durante la odontogénesis,

se ha observado que la tenascina presenta una distribución estructural en bandas que alternan con zonas de expresión y de no expresión, relacionadas a su incorporación periódica en el desarrollo de la matriz de dentina. **(Thesleff I., 1992)**

## Factores y moléculas reguladoras de la inducción y morfogénesis dentaria



**Fig. 8. Sitios de acción de los genes. (Gómez de Ferraris Ma. E, 2002)**

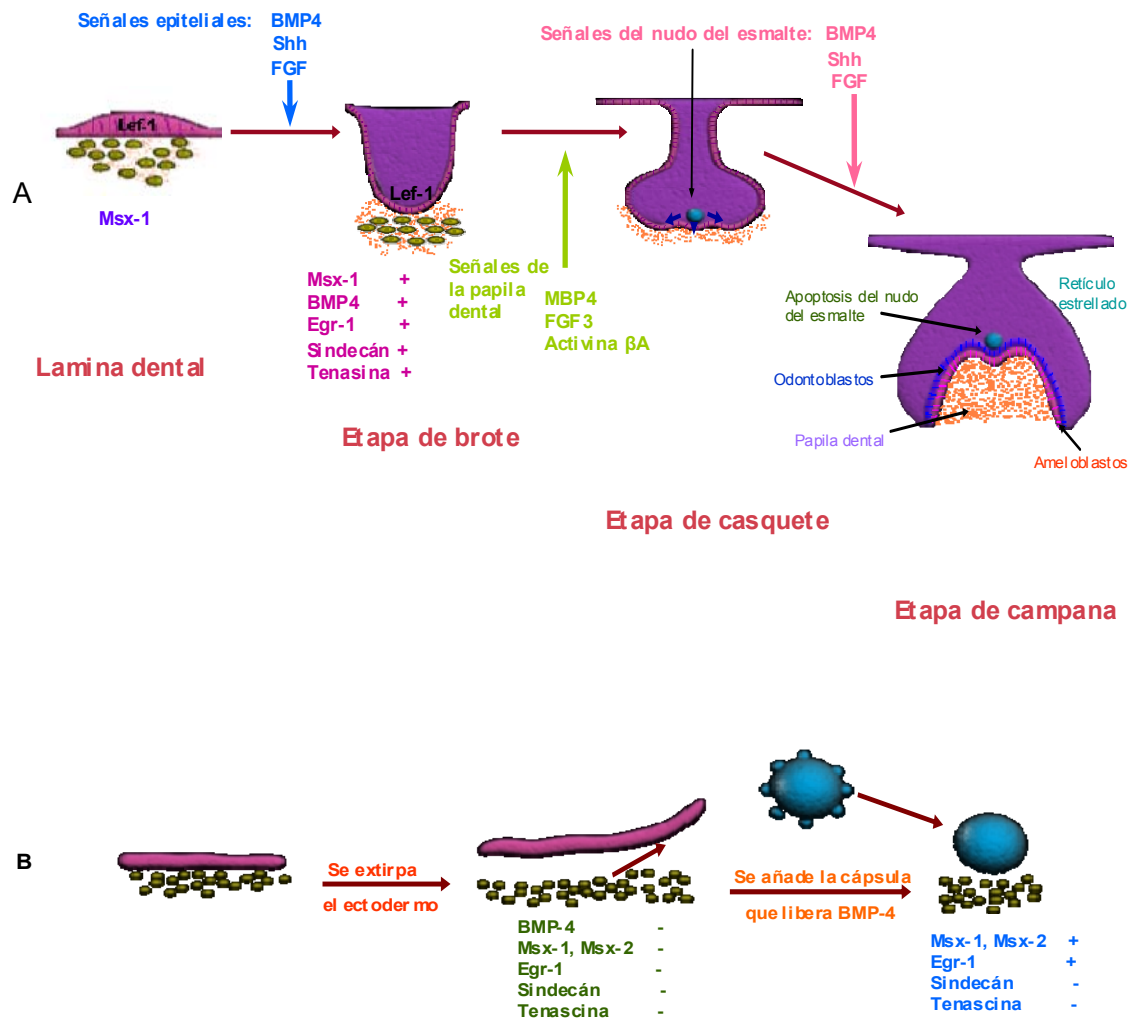


Fig. 9. A. Interacciones inductivas durante el desarrollo de los dientes. Las moléculas asociadas con la flecha azul representan componentes de la señal del ectodermo de la lámina dental al mesénquima subyacente de la cresta neural; las moléculas asociadas con la flecha verde son señales de la papila dental al ectodermo que la cubre; las moléculas asociadas con la flecha rosa son señales del nudo de esmalte a la papila dental. B. experimento in Vitro que muestra que una capsula que libera BMP-4 puede inducir al mesénquima a expresar marcadores específicos (Msx1, Msx2 y Egr-1). (Proyecto PAPIIME PE 207506).

## 5. PAPEL DE LOS GENES HOMEBOX

Se llaman genes homeóticos del griego *homeo* que significa parecido y el término homeótico fue acuñado por Bateson en 1894 y se refiere al desarrollo de estructuras normales en lugares del cuerpo que no les corresponde, como por ejemplo la presencia de patas en lugar de antenas en la cabeza de la *Drosophila melanogaster* (mosca del vinagre) como consecuencia de una mutación de uno de estos genes.

La identificación y caracterización de algunos genes homeóticos han mostrado una secuencia muy conservadora del ADN la cual se ha denominado homeobox. Cuando las sondas designadas para detectar las secuencias de los homeobox de la *Drasophila* se emplearon para buscar secuencias de ADN similares en otras especies, se descubrió que organismos tan diferentes como las ranas, los ratones y los humanos tenían esos genes.

En los vertebrados hay 39 genes homeóticos y tienen en común una secuencia de ADN de aproximadamente 180 pares de bases que codifican para una proteína de 60 aminoácidos (factores de transcripción) capaces, al unirse a ciertas zonas reguladoras del ADN, de activar o reprimir la actividad de los genes que controlan. Estas proteínas tienen tres regiones: una variable que es diferente en cada uno de esos factores de transcripción, una región de bisagra que conecta la región variable con la tercera región denominada homeodominio que es la que está formada por los 60 aminoácidos y es la que codifica los genes homeóticos. **(Lisker R, 2001)**

Estudios recientes de la función de los genes homeobox indican que la expresión de estos genes en los tejidos ectomesenquimales puede controlar el desarrollo y la forma final del diente.

Los genes homeobox constituyen una gran familia de genes que especifican la posición correcta de las partes del cuerpo durante el desarrollo embrionario. Estos genes están implicados en la determinación axial, como el desarrollo anteroposterior de las extremidades. **(Garant PR., 2003).**

A la fecha se sabe que existen aproximadamente 250 genes involucrados en el desarrollo del diente, cuya formación está genéticamente determinada mediante la migración de las células de la cresta neural. La migración de éstas y su especificación para formar diferentes tipos de dientes, se da bajo el control de una familia de genes conocida como genes homeobox, específicamente el MSX1, MSX2 y PAX9. Desde décadas pasadas se han identificado mutaciones responsables de distintos patrones de agenesias sindrómicas y no sindrómicas. Entre los genes actualmente identificados están el MSX1 y PAX9, los cuales codifican para factores de transcripción. **(Priam F, 2005)**

Los genes homeobox (DLX, PAX, MSX) se expresan ampliamente en tejidos craneofaciales del embrión. Durante la embriogénesis, estos genes no se expresan exclusivamente en la cabeza y pueden también ser detectados en el tronco y en el esqueleto apendicular.

Sin embargo, MSX1, PAX9, DLX2, DLX5 juegan un papel crucial en desarrollo dental, como se infiere por los fuertes defectos fenotípicos observados cuando son inactivados en vivo. **(Priam F., 2005)**

Estudios del desarrollo de dientes en ratones que tienen genes homeobox mutantes apoyó la idea de que la expresión regional de diversos genes homeobox puede proporcionar la información sobre la posición para el tipo de diente que se forma. Los resultados de estos estudios indican que la mutación en los genes Dlx1 y Dlx2 impide el desarrollo del molar en el maxilar, pero no tienen efecto negativo sobre el desarrollo del incisivo en el maxilar.

El desarrollo del incisivo está regulado por los genes homeobox MSX1 y MSX2. Por lo tanto, de acuerdo a Thomas et al, el patrón odontogénico (es decir, el tipo de diente y la posición en el arco) esta determinada por la región principal y la expresión restringida de varias combinaciones de genes homeobox. Una vez que se forma el brote del diente, los genes homeobox son activados en un patrón más generalizado. La presencia de MSX1 se requiere para la progresión del desarrollo del diente molar más allá de la etapa de brote. **(Garant PR., 2003)**

### **5.1 GENES MSX1 Y MSX2**

El gen MSX1 está ubicado en el cromosoma 4p16, regula la señalización e interacción de tejidos durante las etapas tempranas del desarrollo dental, este gen sugiere un papel en la expresión de derivados del ectodermo; es el responsable de un patrón específico de herencia de agenesia dental autosómica dominante y así mismo parece ser el responsable de la agenesia de segundos premolares y terceros molares. La ausencia de uno o dos dientes es explicada por mutación del MSX1, o sea que este se relaciona en casos de oligodoncia. **(Priam F, 2005)**

La expresión de MSX1 y MSX2 son vistos en varios sitios de interacciones de tejido-tejido incluyendo la región craneofacial.

A través del curso del desarrollo craneofacial murino, tanto MSX1 y MSX2 se detectan en la formación de cráneo y meninges, la parte distal de los aspectos primordios faciales, los órganos de los sentidos asociados, y los dientes (Fig. 10). En el desarrollo del cráneo, MSX1 y MSX2 se expresan en el mesénquima de sutura y duramadre **(Alappat S., 2003)**.

La primera distribución restringida de MSX1 durante el desarrollo dental es evidente alrededor del E11.0 en el mesénquima dental en la etapa de lámina, y

la expresión aumenta en el mesénquima dental condensado en la etapa de brote.

En la morfogénesis de la etapa de casquete tanto en la papila dental como en el folículo dental MSX1 se expresa al máximo. La expresión comienza a descender antes de la diferenciación de los odontoblastos y ameloblastos. En las últimas etapas de la morfogénesis dental, la expresión de MSX1 es claramente ausente en la vaina epitelial de la raíz y bastante débil en la pulpa dentaria (**Alappat S., 2003**).

Por extrapolación, parece que MSX1 no sigue en la morfogénesis de la raíz en el desarrollo dental.

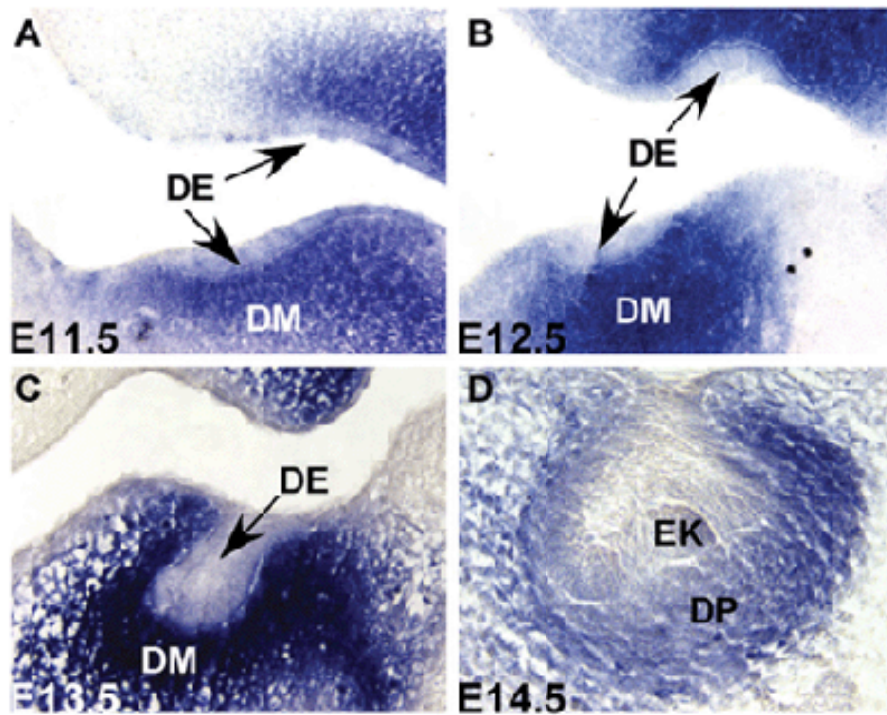


Fig. 10. La expresión de MSX1 en los gérmenes de los primeros molares murinos. La expresión de MSX1 se limita al mesénquima dental en E11.5 (A), E12.5 (B), E13.5 (C) y E14.5 (D). La máxima expresión se considera en la etapa de brote en E12.5 y E13.5. Abreviaturas: DE, epitelio dental; DM, mesénquima dental, DP, papila dental; EK, nudo del esmalte. (Msx homeobox gene family and craneofacial development).



La expresión de MSX2 es detectable en 7,5 semanas del desarrollo embrionario humano. En los seres humanos, los precursores del esqueleto orofacial, como la mandíbula y los huesos maxilares, el cartílago de Meckle, y los gérmenes dentales todos expresan MSX2. En la etapa de brote en desarrollo germinal del diente, MSX2 es detectable en la lámina vestibular, y tanto en el epitelio dental como en el mesénquima. Más adelante en el desarrollo, la expresión de MSX2 se pierde para el mesénquima dental, pero se ve en el nudo del esmalte y el epitelio vestibular de la etapa de casquete del diente. En ratones, la expresión de MSX2 es continua en los gérmenes de molares y los dientes incisivos.

A diferencia de los incisivos en desarrollo, el germen del diente molar muestra distribución asimétrica de MSX2 en todas las etapas del desarrollo. Contrariamente a MSX1, cuya expresión se limita al mesénquima en todo el desarrollo de dientes, la expresión de MSX2 puede ser detectada en los compartimientos epiteliales y mesenquimales en el desarrollo del germen dental.

En la etapa de casquete, la expresión de MSX2 es prominentemente visto en los componentes del órgano del esmalte (el ombligo del esmalte, septums y nudo), así como en el interior del epitelio del esmalte **(Alappat S., 2003)**.

Con el inicio de la fase de campana, la expresión de MSX2 se pierde desde el interior del epitelio del esmalte cuando se diferencian en ameloblastos. Por el contrario, la fuerte expresión de MSX2 se detecta en los odontoblastos y el subodontoblasto alrededor de la papila dental. De este modo, la espacial y temporal expresión de los genes MSX1 y MSX2 parecen estar en correlación con aspectos cruciales de la morfogénesis craneofacial **(Alappat S., 2003)**.

MSX1 es común a varios factores de crecimiento en las vías de señalización y actúa en la orquestación de eventos de inducción esencial para la organogénesis. BMP2, BMP4, FGF2, FGF4, FGF8 y FGF9 representan

factores de crecimiento de la fase oral y/o los epitelios dentales que son capaces de inducir la expresión MSX1 en el mesénquima subyacente de la mandíbula y maxilar superior. Entre E9.5 y E13.5 MSX1 muestra una amplia distribución distal, en la superposición de las presuntas regiones de incisivos, en la mandíbula y maxilar superior. Posteriormente se convierte la expresión de MSX1 localizada en el mesénquima condensado en los gérmenes dentales molares y los incisivos. Curiosamente este cambio en la expresión de MSX1 está precedido por un cambio en el patrón de expresión de Bmp4.

Una vez inducida por un circuito de retroalimentación positiva entra en juego MSX1 y Bmp4 en el mesénquima dental, mantener los niveles de ambos genes a lo largo de la morfogénesis del diente.

MSX1 también es requerido por el Fgf8 en la vía de señalización para la inducción de Fgf3 en el mesénquima dental. Las dos vías parecen ser independientes entre sí y se producen de forma paralela en los primeros meses de odontogénesis. **(Alappat S., 2003).**

Aunque las BMPs pueden inducir tanto MSX1 y MSX2 en mesénquima dental, FGFs sólo puede inducir MSX1. La presencia de Shh específicamente en el epitelio dental no altera la expresión de MSX1 o Msx2. Esto demuestra que MSX1 y MSX2 no son objetivos de señalización de Shh. **(Alappat S., 2003).**

Durante el desarrollo del diente múltiples señales moleculares se expresan en el epitelio de la lámina dental e inducen el mesénquima dental. Una señal, BMP4, se ha demostrado que induce cambios morfológicos en el mesénquima dental y la

expresión génica a través de MSX1, pero BMP4 no puede sustituir a todas las funciones inductoras del epitelio dental. BMP4 como FGF8 constituyen una señal inductiva epitelial capaz de inducir la expresión de una

corriente de señales moleculares en el mesénquima dental a través de MSX1. De cualquier manera, las vías de señalización BMP4 y FGF8 son diferentes. BMP4 no puede inducir Fgf3 y Fgf3 no induce BMP4 en la expresión del mesénquima dental, aunque ambas señales moleculares pueden inducir MSX1 y MSX1 es necesario para la expresión de Fgf3 y BMP4 en el mesénquima dental (Fig. 11) (Bei M., 1998)

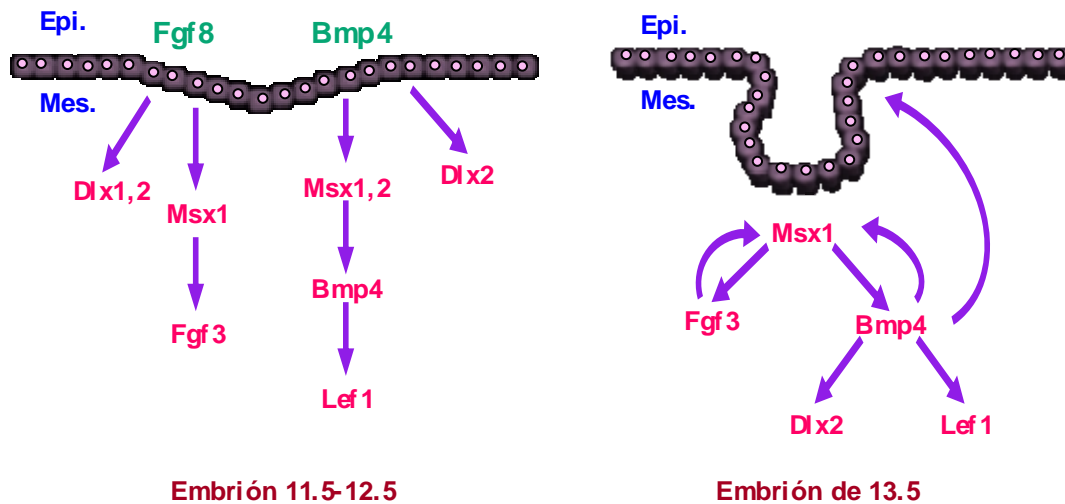


Fig. 11. Vía genética para la morfogénesis temprana de dientes. En el epitelio de E11.5 BMP4 y FGF3 requieren de MSX1 para inducir a miembros de sus propias familias de genes en el mesénquima dental. Mientras tanto BMP4 y FGF3 pueden inducir MSX1, sólo BMP4 puede inducir la expresión de Msx2 (Vainio et al., 1993; Kettunen y Thesleff, 1998). Además, mientras que BMP4 y FGF3 inducen la expresión de Dlx2 en el mesénquima dental, FGF8 sólo puede inducir la expresión Dlx1. Además, BMP4 no puede inducir Fgfs, y FGFs no puede inducir Bmp4, lo que sugiere que BMP4 y FGF3 actúan por separado a través de MSX1. (Proyecto PAPIME PE 207506)

MSX1 se expresa exclusivamente en el mesénquima, tanto en la papila como en el folículo dental. MSX2 se expresa en el epitelio dental y solo en el mesénquima de la papila dental. Para investigar algunos aspectos de la expresión de MSX1 y MSX2 "in vivo" se llevo a cabo un estudio limitado de la expresión genética

durante el desarrollo del diente molar, de embriones de murino de 10 a 18 días del desarrollo del molar. En el E10 el primer signo de desarrollo dental, se observa un engrosamiento del epitelio. Tanto MSX1 como MSX2 se expresaron en el mesénquima adyacente pero antes del engrosamiento del epitelio.

Esto en el primer arco faríngeo. La expresión de MSX1 o MSX2 fue insignificante en esta etapa en la región anterior del segundo arco faríngeo. McKenzie, reporto que la expresión de MSX2 en el mesénquima de la papila dental aumento durante la progresión del diente de la etapa de brote a la de casquete.

Se observo la expresión de MSX2 en el mesénquima dental en todas las fases posteriores del desarrollo. La expresión de MSX2 en el mesénquima fue más alto durante la etapa de casquete tardía y se limitaba en todo el mesénquima condensado o en el interior del órgano del esmalte, por el contrario, la expresión de MSX1 en el mesénquima era más generalizado y siempre incluido en el mesénquima del folículo dental. Durante la etapa de casquete y de campana, encontramos expresado el MSX1 dentro de todo el mesénquima dental y Msx2 en el mesénquima de la papila dental y en el epitelio del órgano del esmalte. **(Jowett AK.,1993)**

Los estudios de mutaciones en los genes que intervienen en el desarrollo de los dientes han mostrado que causan defectos tanto en el humano como en los ratones **(Priam F, 2005)**

## **5.2 GENES DLX**

Los genes homeobox Dlx son homólogos mamíferos del gen Drosophila menos distal (DLL) y consisten en seis genes, Dlx1/2, Dlx5/6, y Dlx3/7. Los genes Dlx de vertebrados se expresan en el primordio facial, desarrollando el cerebro, incluyendo la cresta ectodérmica apical (CEA).

Dlx5 y Dlx6 son considerados también como reguladores directos de la osteogénesis o de la diferenciación de los osteoblastos. Hay evidencia de que Dlx5 promueve la activación de Osteocalcina formando heterodímeros con Msx2, que antagonizan la represión de Msx2-mediado de Osteocalcina.

La sobreexpresión de Msx2 previene la diferenciación de osteoblastos, mientras que la inhibición de la traslación de Msx2 acelera la diferenciación.

El papel de Dlx5/6 en el control del desarrollo craneofacial. Estudios en ratones demuestran que la expresión de Dlx5/6<sup>-/-</sup> tiene una multiplicidad de defectos craneofaciales y del oído incluyendo la falta del cartílago de Meckel y mandíbula.

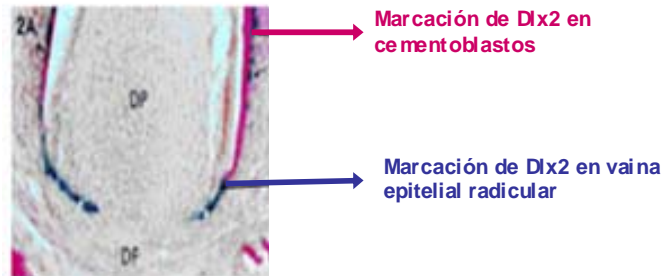
Estudios anteriores de la sobreexpresión de Dlx5 muestran que Dlx5 puede inducir la diferenciación de osteoblastos en cultivos celulares osteoblásticos y que los genes Dlx5 son mediadores de la inducción BMP2 de genes reguladores de osteoblastos incluyendo Runx2 y Osterix. **(Lezot F, 2000)**

Los ratones Dlx inactivados padecieron defectos esqueléticos de la capsula sensorial y craneofaciales mientras que las alteraciones simultaneas de Dlx5 y Dlx6 en ratones dio lugar a fenotipos craneofaciales más severos.

Aunque muchos de los efectos de los genes Dlx inactivados sobre el esqueleto son defectos modeladores, este estudio propone que los genes Dlx juegan un papel importante en la diferenciación de osteoblastos. Los efectos de los genes Dlx individuales tal vez se compensan por la expresión de otros genes Dlx en la diferenciación osteoblástica. El gen Dlx-3 funciona como un factor de transcripción que regula la expresión de otros genes y es importante en la formación de dientes y hueso.

Durante la formación de cemento acelular el Dlx2, se ha encontrado en la mayoría de los cementoblastos ya diferenciados desde la región apical hasta la zona eruptiva. Durante la formación de cemento celular, se localiza en los cementoblastos más internos y en cementocitos. Esto sustenta la hipótesis de un origen y destino complejo de las células formadoras de cemento, sugerida por la expresión de un grupo de marcadores epiteliales y mesenquimales.

La expresión de Dlx2 constituye un marcador de subpoblaciones de cementoblastos de origen epitelial (Fig. 12). **(Lezot F, 2000)**



**Fig.12. Marcación de Dlx2 en cementoblastos y vaina epitelial radicular**

El gen Msx1 controla muchos aspectos del desarrollo craniofacial, ya que se ha evidenciado anomalías craniofaciales cuando hay ausencia de Msx1 en ratones, incluyendo el atraso del desarrollo dental y la ausencia de hueso alveolar.

Estudios previos han demostrado que la expresión ectópica de BMP-4, de Msx1 en el mesénquima dental rescata la formación de hueso alveolar. De esta manera se confirma el requerimiento temprano de la actividad de BMP para la formación de del hueso alveolar. La expresión genética de Cbfa1 y Dlx5, genes que codifican para factores de transcripción y que son muy importantes para la diferenciación ósea, se entrecruza con la expresión de los genes Msx1 y Bmp4 en el desarrollo dental y del proceso alveolar. Se ha demostrado que la expresión de Dlx5 y Cbfa1 está regulada por Msx1 en el mesénquima dental y la expresión de Msx1 y BMP4 está inalterada en ausencia de Cbfa1 en ratas. Esta documentación

sitúa a Dlx5 y Cbfa1 en la cascada del Msx1/BMP4 en la vía genética que regula el desarrollo dental.

La expresión ectópica de BMP4 en Msx1 mutantes rescata la expresión de Dlx5, pero no de Cbfa1 en el mesénquima dental y rescata la expresión de ambas en el desarrollo del hueso alveolar. Por lo tanto, la expresión temprana de Cbfa1 en el mesénquima dental parece prescindible para el desarrollo del

hueso alveolar. Estudios “*in Vitro*” de inducción genética, demuestran que BMP4 controla la expresión Dlx5 en el mesénquima dental, y las funciones de Dlx5 y Cbfa1 en la regulación de la formación del hueso alveolar durante el desarrollo del diente. **(Hassan MQ, 2004)**

### **5.3. GENES PAX**

El PAX9, es otro de los genes implicados, pertenece a una familia de factores de transcripción presentes en los mamíferos. Es un regulador importante de la organogénesis; puede actuar como desencadenante de la diferenciación celular o como mantenedor de la pluripotencialidad de las poblaciones de células madre durante el desarrollo.

El PAX9 se expresa ampliamente en el mesénquima derivado de la cresta neural, involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidas las piezas dentarias.

Sus mutaciones se asocian con la agenesia dental aislada familiar y con defectos en el desarrollo, que principalmente involucran los dientes posteriores más distales. Anteriormente se sugirió que la agenesia se caracterizaba como herencia autosómica recesiva, pero en la actualidad la mayoría de los autores la consideran con un patrón de herencia autosómica dominante. **(Arboleda L A, 2006)**

Los genes PAX son componentes de una familia de nueve reguladores de transcripción separados a través de secuencias homologas del dominio par de unión al ADN del gen apareado de segmentación Drosophila. Ellos codifican proteínas que forman 128 aminoácidos de un dominio par de unión al ADN (box apareados) y son importantes reguladores de numerosos procesos del desarrollo. El dominio apareado, el cual muestra niveles mayores de secuencias de conservación entre proteínas PAX, se compone estructuralmente por dos partes distintas hélice-vuelta-hélice que regula la

interacción secuencia-específica con ADN, sobre todo con los genes diana que contienen la parte GTTC de las bases (Tabla 1).

Además del dominio apareado, la proteína posee otro dominio funcionalmente distinto que funciona probablemente como el dominio de transactivación. Pax9 parece integrarse con Msx1 en un lazo de retroalimentación para regular la expresión de Bmp4 en el mesénquima. Esto es importante para el avance del brote del diente desde que Bmp4 se involucra en los eventos de señalización de activación que se requieren para la formación del nódulo del esmalte, un centro de señalización ambulante del epitelio que dirige el progreso de la siguiente etapa del desarrollo (etapa de casquete).

Se presume que una función importante de Pax9 y Msx1 es el mantenimiento y regulación de la expresión en el mesénquima de Bmp4 y que esta regulación involucra, no solo la actividad del factor de transcripción de ADN de unión a PAX9 sino también una interacción sobre el nivel de proteína de Pax9 con Msx1 y otras proteínas homeo-dominantes que se expresan en el mesénquima dental. **(Kapadia H, 2007)**

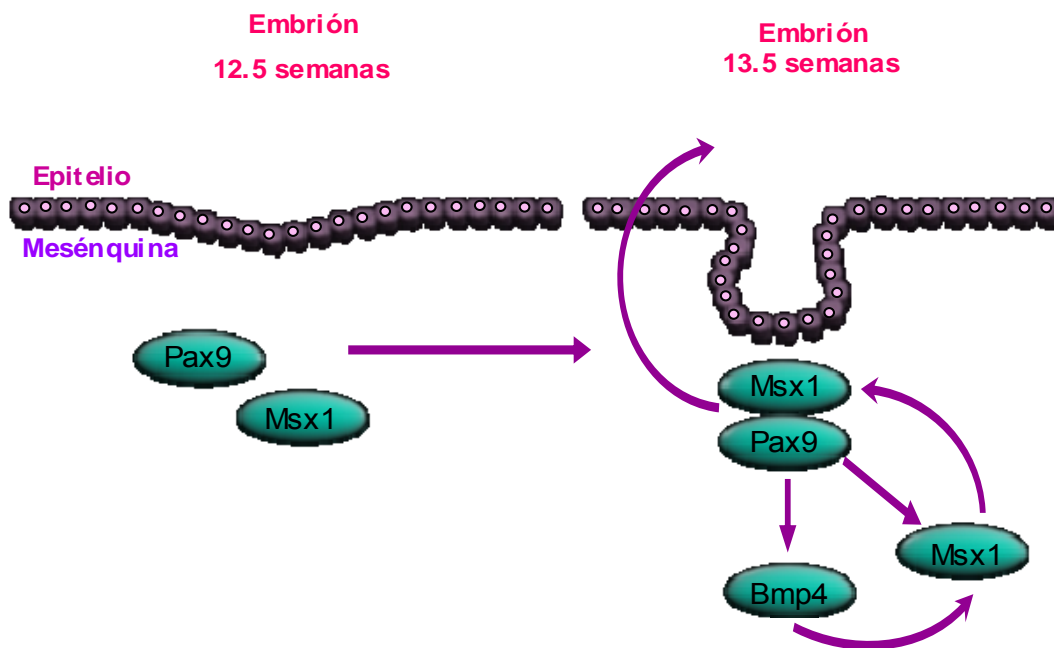
Los datos obtenidos de los estudios genéticos de humanos y ratones así como los análisis moleculares indican que PAX9 ejerce directa o indirectamente control



sobre los eventos iniciales en el desarrollo dental especialmente la transición de la etapa de brote a la etapa de casquete (**Kapadia H, 2007**).

Esto abarca: a) la compleja interacción de PAX9 con otros factores de transcripción los cuales están co-expresados en el mesénquima dental, b) la regulación transcripcional directa de moléculas que son activadas en disminución de PAX9 en los órganos dentales y c) la regulación de la molécula efector diana Bmp4 a través de las interacciones PAX9 con factores de transcripción candidatos. Las funciones de Pax9 y Msx1 son esenciales para establecer el potencial odontogénico del mesénquima a través del mantenimiento de la expresión de Bmp4 en el mesénquima (Fig. 12).

Sin embargo la relación entre los 3 genes a nivel molecular permanece desconocido. (**Kapadia H, 2007**)



**Fig. 12. Vista esquemática de los papeles de Pax9, Msx1 y Bmp4 en la morfogénesis dental inicial. PAX9 no es un regulador transcripcional de Msx1 en el momento del origen dental, pero la presencia de Msx1 es importante para el avance de la morfogénesis dental. En E12.5 Pax9, no puede inducir Msx1 en el mesénquima dental en E13.5 Pax9 comienza a inducir la expresión de Msx1 y el heterodimero de PAX9 silvestre y las proteínas de Msx1 pueden inducir y aumentar la expresión de Bmp4 en el mesénquima dental. (Proyecto PAPIME PE 207506)**

**Tabla. 1 Genes más estudiados involucrados en el desarrollo dental**

<b>Gen</b>	<b>Mapeo cromosómico</b>	<b>Expresión durante el desarrollo dental</b>	<b>Ratones knockout con anomalías dentarias</b>	<b>Otra razón para seleccionarlo como gen candidato</b>
<b>DSPP</b> (dentin sialophosphoprotein)	<b>4q21.3</b>	+	+	Mutaciones en DSPP originan dentinogénesis imperfecta y displasia dentinal tipo II
<b>IRF6</b> (interferon regulatory factor 6)	<b>1q32.3-q41</b>	+	No disponible	Mutaciones en IRF6 originan síndrome Van der Woude, que incluye agenesia dental como parte de su fenotipo
<b>FGFR1</b> (fibroblast growth factor receptor 1)	<b>8p11.2-p11.1</b>	+	-	Mutaciones en FGFR1 originan síndrome de Kallmann, que incluyen agenesia dental como parte de su fenotipo
<b>Msx1</b> (muscle segment homeobox homolog 1- Drosophila)	<b>4p16</b>	+	+	Msx1 está asociado a agenesia dental en humanos
<b>Msx2</b> (muscle segment homeobox homolog 2- Drosophila)	<b>5q34-q35</b>	+	+	-
<b>Pax9</b> (paired-box 9)	<b>14q12-q13</b>	+	+	Pax9 está asociado a agenesia dental en humanos
<b>PRDM16</b> (PR-domain zinc finger proteína 16)	<b>1p36.23-p33</b>	+	No disponible	-
<b>TGFA</b> (transforming growth factor alpha)	<b>2p13</b>	+	-	TGFA está asociado a agenesia dental en humanos

## 6. ALTERACIONES GENÉTICAS QUE PRODUCEN CAMBIOS EN EL DESARROLLO DENTAL

El avance realizado en los últimos años en el conocimiento de los aspectos moleculares de la odontogénesis permite afirmar que el desarrollo de la dentición está bajo un estricto control genético, que determina las posiciones, número y formas de las diferentes piezas dentarias. La mayor parte de los estudios se han realizado con ratones, que son el principal modelo utilizado por los biólogos para investigar el desarrollo en los mamíferos. Los escasos conocimientos directos de las bases moleculares de la odontogénesis humana derivan del estudio de la patología. Se han identificado más de doscientos genes que participan en la odontogénesis entre ellos los genes homeobox. Las proteínas codificadas por éstos pueden actuar de muchas maneras, siendo algunas de las más importantes para el desarrollo los factores de transcripción, las moléculas de señalización, los receptores para éstas y las moléculas de la matriz extracelular. Las alteraciones en cualquiera de estas proteínas podrían producir, consecuentemente, alteraciones en la odontogénesis. Como en los estudios realizados en ratones con *MSX1* *-/-* presentan fisura del paladar secundario, agenesia de todos los dientes (cuyo desarrollo se detiene en estado de brote) y defectos en el cráneo, mandíbula y oído medio. Muchas proteínas tienen funciones diferentes, tanto en las distintas etapas de la organogénesis como en la formación de distintas piezas dentarias o en el desarrollo de las denticiones primaria y permanente. Cuanto antes cumplen estas moléculas su función en la organogénesis, más grave puede ser la malformación que produce su alteración. Una alteración en una proteína necesaria en las etapas de iniciación o morfogénesis temprana puede producir una agenesia. **(Kolenc-Fusé FJ, 2004)**

Estudios en ratones han revelado las funciones de *PAX9* en el desarrollo. Los ratones *PAX9* *-/-* presentan fisura del paladar secundario junto a otras alteraciones del desarrollo esquelético, carecen de timo, paratiroides y de todos los dientes.

Así, se podría explicar la asociación de varias anomalías dentarias como las agenesias con retrasos en la erupción y alteraciones en el tamaño, la forma y posición de las otras piezas dentarias **(Peters H, 1998)**.

El desarrollo de los gérmenes dentarios se detiene en el estadio de brote, en el cual PAX9 es necesario para la expresión de Bmp4, Msx1 y Lef por el mesénquima; por lo que su función sería fundamental para establecer la capacidad inductiva de dicho tejido. En conjunto, estos datos parecen indicar que PAX9 posee una función dependiente de la concentración en los humanos, y que, de alguna forma, es más importante en el desarrollo de las piezas dentarias más distales (principalmente de aquellas derivadas de la proliferación de la lámina dentaria que da origen a los molares permanentes).

Los genes MSX codifican factores de transcripción con homeodominio que participan en las distintas etapas del desarrollo (en el diseño, morfogénesis e histogénesis), y funcionan como represores de la transcripción. Se expresan en células indiferenciadas multipotenciales que están proliferando, confieren información posicional y regulan la señalización epitelio-mesénquima en el desarrollo craneofacial. **(Bendall AJ, 2000)**

Se ha demostrado que MSX1 inhibe la diferenciación celular al mantener elevados los niveles de la ciclina D1 y la actividad de Cdk4, necesarios para evitar la salida del ciclo celular y mantener a las células con capacidad de responder a los factores proliferativos. Las mutaciones con pérdida de función permitirían a las células diferenciarse tempranamente y dejar de proliferar, con la consiguiente falla en la morfogénesis. **(Hu G, 2001)**

La mutación identificada por Vastardis et al. implica una sustitución de un residuo clave en el homeodominio y produce una proteína menos estable, con poca o nula capacidad de unirse al ADN y que pierde su función biológica; por lo cual el mecanismo de patogenicidad sería la haploinsuficiencia. **(Vastardis H, 1996)**

La selectividad para producir su efecto en determinadas piezas dentarias puede explicarse: por una distinta sensibilidad a la concentración de la proteína en los tejidos de las distintas piezas en desarrollo; por la cronología de la expresión del gen y del desarrollo de las distintas piezas (en combinación con la presencia o ausencia de redundancia con otros genes durante la morfogénesis dentaria); o por mecanismos genéticos de la odontogénesis no necesariamente idénticos en los distintos grupos dentarios en los primates. **(Hu G, 2001)**

Las mutaciones encontradas hasta ahora pueden explicar sólo un pequeño porcentaje de la prevalencia observada. El hecho de que mutaciones en un solo gen, como se observa en MSX1, puedan producir agenesias aisladas o una forma sindrómica como extensión del fenotipo, permite suponer que el descubrimiento del defecto génico responsable de los síndromes que incluyen anomalías dentarias llevaría a identificar genes que expliquen las formas aisladas. **(Kolenc-Fusé FJ, 2004)**

Es indiscutible que estos adelantos en biología molecular y genética nos están introduciendo en la era de la odontología molecular y que estos adelantos tienen implicaciones en la clínica diaria. Defectos del desarrollo, como las hipodoncias y los supernumerarios, han mostrado claramente su etiología genética. **(Kolenc-Fusé FJ, 2004)**

La combinación de los estudios genéticos y clínicos podría, en el futuro, permitir elaborar clasificaciones satisfactorias de estas anomalías que combinasen los fenotipos con los defectos genéticos subyacentes. Esto traería nuevas posibilidades de diagnóstico temprano y previsión del tratamiento ortopédico/ortodóncico, quirúrgico o protésico. Los avances en la ingeniería de órganos y tejidos y la terapia génica podrían llegar incluso a permitir la implantación de gérmenes de cultivo o a subsanar el defecto genético tempranamente y permitir un desarrollo normal.



### III. CONCLUSIONES

- Los genes homeobox son responsables del desarrollo del diente.
- Los genes homeobox MSX1, MSX2, PAX9, DLX y las proteínas que interactúan con estos genes como el BMP4, el FGF y tenasina intervienen en la odontogénesis.
- La expresión del gen MSX1 se da en el mesénquima dental en la etapa de lámina, y la expresión aumenta en el mesénquima dental condensado en la etapa de brote de los gérmenes dentales molares y los incisivos. En la etapa de casquete tanto en la papila dental como en el folículo dental MSX1 se expresa al máximo.
- En los seres humanos, la expresión del gen MSX2 se observa en los precursores del esqueleto orofacial, como la mandíbula y los huesos maxilares, el cartílago de Meckle, y los gérmenes dentales. En la etapa de brote en desarrollo germinal del diente, MSX2 es detectable en la lámina vestibular, y tanto en el epitelio dental como en el mesénquima. En el germen del diente molar se muestra una distribución asimétrica de MSX2 en todas las etapas del desarrollo.
- Los genes Dlx de vertebrados se expresan en el primordio facial, desarrollando el cerebro, incluyendo la cresta ectodérmica apical. Durante la formación de cemento acelular el Dlx-2, se ha encontrado en la mayoría de los cementoblastos.
- El PAX9 se expresa ampliamente en el mesénquima derivado de la cresta neural. PAX9 ejerce directa o indirectamente control sobre los eventos



iniciales en el desarrollo dental especialmente la transición de la etapa de brote a la etapa de casquete

- Los factores BMPs –especialmente el BMP-4- intervienen en la expresión de los genes Msx1 y Msx2. La expresión se produce primero en las células epiteliales y con posterioridad en las células ectomesenquimatosas.
- El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) pertenece a una gran familia de proteínas unidas a la heparina. FGF8 y FGF9 son observados en el epitelio oral primitivo, al inicio de la formación dental, mientras que el FGF4 y FGF9 ayudan a formar la corona y se relacionan con la formación del esmalte.
- La tenascina se expresa durante la proliferación epitelial en la porción lingual del germen dental, en el mesénquima que rodea el brote y en la membrana basal dental.

**I. BIBLIOGRAFÍA**

1. Alappat S, Zhangyi ZY, Ping Ch. Msx homeobox gene family and craniofacial development. *Cell Research* 2003; 13:429–442. PubMed
2. Arboleda LA, Echeverri J, Restrepo LA, Marín ML, Vásquez G, Gómez JC, et al, editores. Agenesia Dental. *Rev Fac Odontología Univ de Antioquia* 2006;18 N.º 1
3. Bei M, Maas R. FGFs and BMP4 induce both Msx1-independent and Msx1-dependent signaling pathways in early tooth development. *The Company of Biologists Limited* 1998 125, 4325-4333. PubMed
4. Bendall AJ, Abate-Shen C. Roles for Msx and Dlx homeoproteins in vertebrate development. *Gene* 2000; 247:17-31. PubMed
5. Cobourne MT. The genetic control of early odontogenesis. *British Journal of Orthodontics*, Vol. 26, No. 1, 21-28, March 1999 PubMed
6. Garant PR. *Oral Cells and Tissues*. Editorial Quintessence Publishing. New York 2003.
7. Gómez de Ferraris Ma. E. *Histología y embriología bucodental*. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. 2002
8. Guízar-Vázquez J. *Genética clínica. Diagnostico y manejo de las enfermedades hereditarias*. Editorial Manual Moderno 3ª Edición. 2001.
9. Hassan MQ, Javed A, Morasso MI, Karlin J, Montecino M, Wijnen AJ. Dlx3 Transcriptional Regulation of Osteoblast Differentiation: Temporal Recruitment of Msx2, Dlx3, and Dlx5 Homeodomain Proteins to Chromatin of the Osteocalcin Gene, *Mol Cell Biol*. 2004 October; 24(20): 9248–9261. doi: 10.1128/MCB.24.20.9248-9261.2004. PubMed
10. Hu G, Lee H, Price SM, Shen MM & Abate-Shen C. Msx homeobox genes inhibit differentiation through upregulation of cyclin D1. *Development* 2001; 128:2373-84. PubMed
11. Jowett AK, Seppo V, Ferguson MWJ, Sharpe PT, Thesleff I. Epithelial-mesenchymal interactions are required for MSX1 and MSX2 gene expression in the developing murine molar tooth. *The Company of Biologist Limited* 1993 117, 461-470. PubMed

12. Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthodontics and Craniofacial Research* 2007 Jun 21;10(3):105-13. PubMed
13. Kolenc-Fusé FJ. Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9:385-95
14. Lezot, F. Epithelial Dlx-2 homeogene expression and cementogenesis. *J. of Histochemistry and Cytochemistry*, 2000 Feb 48:277-284 PubMed
15. Lidral AC, Reising BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis. *J Dent Res* 2002;81:274-8 PubMed
16. Lisker R, Armendares S. Introducción a la genética humana. 2ª ed. Ciudad de México. Editorial Manual Moderno. 2001. Pp. 24-30
17. Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 1998;12:2735-47 PubMed
18. Priam F, Ronco V, Locker M, Bourd K, Bonnefoix M, Duchêne T. Studies on Pax9–Msx1 protein interactions. *Archives of Oral Biology*. 2005 Feb ;50(2):271-27 PubMed
19. Thesleff I. Syndecan and tenascin expression in induce by epithelial-mesenquimal interactions in embrionic tooth mesenchyme. *Diferentiatiion* 1992 Jun 50(2): 97-105 PubMed
20. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet* 1996;13:417-21 PubMed

#### **BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA**

1. <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v9i5/medoralv9i5p390.pdf>. 8 de septiembre de 2008, 01:21 pm.
2. <http://permian.wordpress.com/2007/06/13/la-sintesis-de-proteinas> 16 de Octubre de 2008