



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS  
EN LA ODONTOGÉNESIS.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

JOSÉ EBENEZER PÉREZ RENDÓN

TUTOR: Mtro. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

MAYO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres José y Alberta ya que sin su valioso apoyo, motivación y comprensión nada sería posible.

A mis amigos y compañeros que siempre estuvieron conmigo en los momentos buenos y en los más difíciles y siempre pude contar con ellos.

A mi hija Mariana que a sido el motor para seguir adelante y nunca rendirme ni claudicar hasta conseguir los objetivos.

Al Dr. Israel Morales por su colaboración y apoyo brindado en la elaboración de ésta tesina y por los conocimientos aprendidos en el seminario.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
CAPÍTULO 1	
ODONTOGÉNESIS	
1.1 Características histológicas de los órganos dentales.....	11
1.1.2 Morfogénesis.....	11
1.1.3 Histogénesis.....	11
1.2 Cresta neural.....	12
1.2.1 Cresta neural craneal.....	13
1.2.2 Cresta neural del tronco.....	13
1.2.3 Cresta neural vaga y sacra.....	13
1.2.4 Cresta neural cardiaca.....	13

## CAPÍTULO 2

### MORFOGÉNESIS DENTAL

2.1 Lámina vestibular.....	16
2.1.2 Lámina dental.....	16
2.2 Estadio de brote o yema.....	17
2.3 Estadio de casquete.....	19
2.3.1 Epitelio externo del órgano del esmalte.....	19
2.3.2 Epitelio interno del órgano del esmalte.....	19
2.3.3 Retículo estrellado.....	20
2.4 Estadio de campana.....	22
2.4.1 Epitelio dental externo.....	22
2.4.2 Retículo estrellado.....	22
2.4.3 Estrato intermedio.....	23
2.4.4 Epitelio dental interno.....	23
2.5 Estadio de folículo dental.....	26
2.5.1 Formación de la raíz.....	27

## CAPÍTULO 3

### PROCESOS MOLECULARES FUNDAMENTALES EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO Y DENTAL

3.1 Factores de transcripción.....	30
3.1.1 Genes homeobox.....	30
3.1.2 Genes Pax.....	31
3.1.3 Genes Dlx.....	31
3.1.4 Genes Msx.....	31
3.2 Moléculas señalizadoras.....	32
3.3 Moléculas receptoras.....	32

## CAPÍTULO 4

### HISTOFISIOLOGÍA DE LA MORFOGÉNESIS DENTAL

4.1 Familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ).....	35
4.2 Proteínas morfogenéticas óseas.....	35
4.2.1 Proteína morfogenética ósea-2.....	36
4.2.2 Proteína morfogenética ósea-3.....	36

4.2.3 Proteína morfogenética ósea-4.....	37
4.2.4 Proteína morfogenética ósea-5.....	37
4.2.5 Proteína morfogenética ósea-7.....	37
4.3 Regulación molecular del desarrollo dental.....	39
4.4 Nudos de esmalte.....	39

## CAPÍTULO 5

### CÉLULAS Y MOLÉCULAS DE ADHERENCIA A SUSTRATO

5.1 Integrinas.....	45
5.2 Sindecano.....	46
5.3 Fibronectina.....	47
5.4 Laminina.....	48
5.5 Tenascina.....	48
5.6 Nidogen.....	49
CONCLUSIONES.....	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52



## INTRODUCCIÓN

El proceso del desarrollo dental que conduce a la formación de los elementos dentales en los huesos maxilares recibe el nombre de odontogénesis. En el curso del desarrollo de los órganos dentales humanos aparecen sucesivamente dos tipos de dientes: los dientes primarios (deciduos) y los dientes permanentes o definitivos. Ambos se originan de la misma manera y presentan una estructura histológica muy similar.

Los dientes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que, normalmente, comienzan a formarse en la porción anterior de los maxilares y luego avanzan en dirección posterior. Aunque los esbozos poseen una forma determinada de acuerdo al diente al que van a dar origen y tienen una ubicación precisa en los maxilares, todos poseen un plan de desarrollo común que se realiza de forma gradual y paulatina. En este proceso de formación y desarrollo de los órganos dentales están involucradas dos capas germinativas: el epitelio ectodérmico, que origina el esmalte, y el ectomesénquima derivado del mesénquima o mesodermo y que dará origen a los restantes tejidos del órgano dental (dentina, pulpa, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar). (Figura. 1)

Son numerosos los mecanismos que guían y controlan el desarrollo dental, pero el fenómeno inductor es el esencial para el comienzo de la organogénesis dental. En la odontogénesis, el papel inductor desencadenante es ejercido por el ectomesénquima o mesénquima cefálico, denominado así por ser células derivadas de la cresta neural que han migrado desde la región cefálica. Este ectomesénquima ejerce su acción inductora sobre el epitelio bucal, de origen ectodérmico, que reviste al estomodeo o cavidad bucal primitiva. Interacciones inductivas recíprocas tempranas entre el epitelio bucal y el ectomesénquima subyacente, y las interacciones subsecuentes entre el órgano del esmalte

y la papila dental, coordinan los eventos secuenciales del desarrollo del diente.

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, conducen hacia una interdependencia funcional entre ambos tejidos que se conoce con la denominación de interacción epitelio-mesénquima. Este tipo de interacciones epitelio-mesénquima embrionarias ocurre también durante el desarrollo de otros tejidos del cuerpo tales como la piel y sus derivados, los tejidos del aparato respiratorio, digestivo, etcétera. En el desarrollo dentario, dicha interacción dará como resultado la determinación, diferenciación y organización de los tejidos dentales.

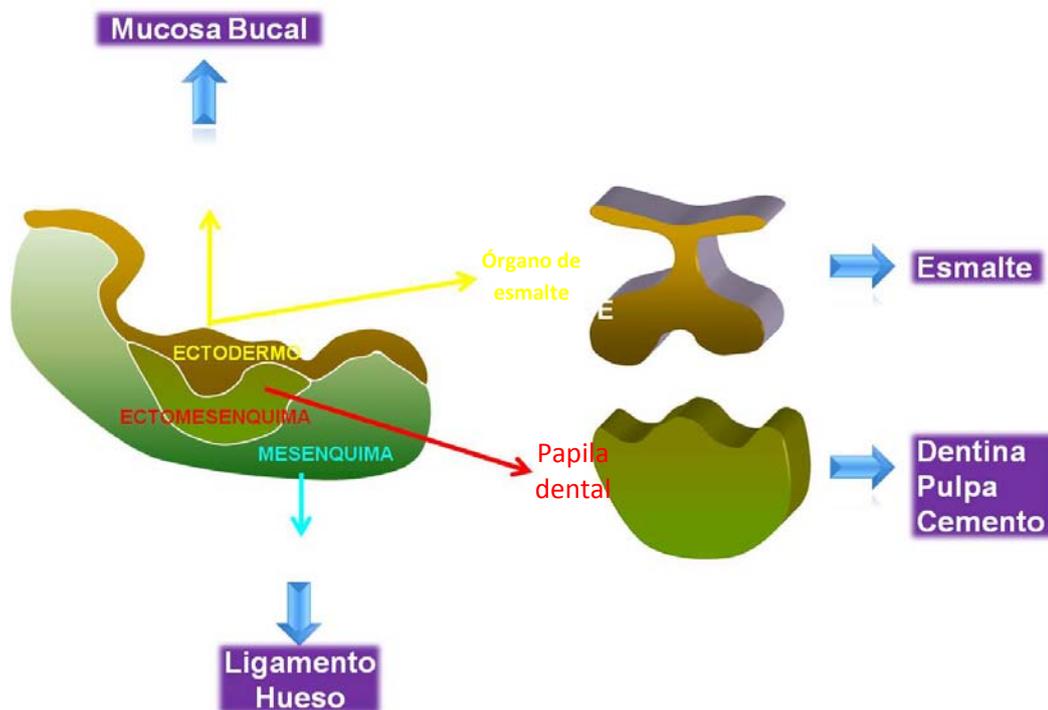


Figura 1. Esquematización de las capas embrionarias requeridas, así como de los tejidos que originan durante el proceso de odontogénesis, Imagen modificada de Garant et al.<sup>2</sup>



Con la aparición de la biología molecular y la ingeniería genética se ha abierto un gran horizonte acerca de la comprensión de muchos de los procesos fisiológicos e histológicos en todas las áreas del conocimiento médico y por supuesto la odontología es una de las disciplinas que ha contribuido a discernir el entendimiento de estos procesos.

La odontogénesis se identifica como una serie de procesos bioquímicos, citológicos, histológicos, fisiológicos y genéticos que conllevan al crecimiento y desarrollo de los tejidos dentales dando origen a los órganos dentales.

En el curso de la odontogénesis encontramos una gran cantidad de procesos e interacciones de tipo celular y molecular, que incluyen señalizaciones químicas y genéticas secuenciales específicas que darán la pauta para el futuro desarrollo de las estructuras dentales.

Dichos proceso de señalización son específicos espaciales y determinantes en cada etapa del desarrollo dental, así como son también los responsables de muchos otros procesos embrionarios que se desarrollan de manera paralela a la odontogénesis. Estos procesos de señalización están regidos al igual que los demás procesos embrionarios por una serie de factores genéticos y químicos de tipo celular, que debemos conocer para poder comprender los múltiples procesos embriológicos normales y patológicos que se presentan en nuestra profesión.

Uno de los muchos procesos de señalización que interviene en el desarrollo de los órganos dentales, y que es esencial para el inicio de la odontogénesis es la interacción epitelio-mesénquima que va a estar mediada entre otras por la presencia de factores de crecimiento en especial de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP's) pertenecientes a la superfamilia de factores de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ).



## OBJETIVO GENERAL

Describir la serie de procesos que dan origen a los órganos dentales, así como los principales mecanismos fisiológicos y de señalización molecular que conllevan a la odontogénesis; entre ellos los que corresponden a los factores de crecimiento y específicamente a las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs).

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la serie de etapas o estadios en el proceso de la odontogénesis y sus características histológicas.
- Conocer los principales procesos fisiológicos e histológicos que se llevan a cabo en estas etapas o estadios de la odontogénesis.
- Explicar los mecanismos de señalización molecular y celular que están presentes en el proceso embriológico de la dentición.
- Ampliar el conocimiento acerca de las proteínas morfogenéticas óseas y el papel que juegan en el crecimiento y desarrollo de los órganos dentales, así como sus futuras aplicaciones en la práctica clínica en diversas áreas de la odontología.



## 1. ODONTOGÉNESIS

### 1.1 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LOS ÓRGANOS DENTALES

La odontogénesis es un proceso embrionario mediante el cual células ectodérmicas del estomodeo o boca primitiva, se invaginan para formar estructuras que junto con el ectomesénquima formarán los dientes. Este proceso empieza en la sexta semana en el embrión humano, cuando se forma la lámina dentaria. A la octava semana de vida intrauterina se forman los gérmenes dentarios de los dientes deciduos y posteriormente se va dando la morfodiferenciación de los dientes.<sup>1</sup>

En el proceso de la odontogénesis vamos a distinguir dos grandes fases:

1.1.2 La morfogénesis o morfodiferenciación que consiste en el desarrollo y la formación de los patrones coronario y radicular, como resultado de la división, el desplazamiento y la organización de distintas capas de las poblaciones celulares, epiteliales y mesenquimatosas, implicadas en el proceso.<sup>1</sup>

1.1.3 La histogénesis o citodiferenciación que conlleva la formación de los distintos tipos de tejidos dentarios: el esmalte, la dentina y la pulpa.<sup>1</sup>

El primer signo de la odontogénesis ocurre entre la sexta y la séptima semana de desarrollo embrionario, cuando prolifera el epitelio bucal derivado del ectodermo. El resultado de esta actividad mitótica es la formación de una banda de células epiteliales en forma de herradura, la lámina dental, rodeada por ectomesénquima derivado de la cresta neural de los arcos mandibular y maxilar. La lámina dental está bien separada del ectomesénquima por una lámina basal bien definida.<sup>1</sup>

## 1.2 Cresta Neural

La cresta neural, es una población de células migratorias y pluripotentes que se genera durante el desarrollo de los vertebrados. Esta población se origina en los bordes del tubo neural y la epidermis del embrión. Estas células migran colonizando buena parte del embrión poco después del fin de la neurulación (Figura 2). La cresta neural ha sido denominada en ocasiones como la cuarta capa germinal dada su gran importancia en el desarrollo. Posee una gran importancia puesto que sus células se diferencian en neuronas y glía del sistema nervioso periférico, simpático y sensorial, esqueleto, tejido conectivo y músculo liso, condrocitos, osteocitos, melanocitos, células cromafines y células de sostén de células endocrinas, como células productoras de adrenalina de la glándula suprarrenal. El destino de estas células de la cresta neural depende de hacia dónde estén migrando.<sup>2,3</sup>

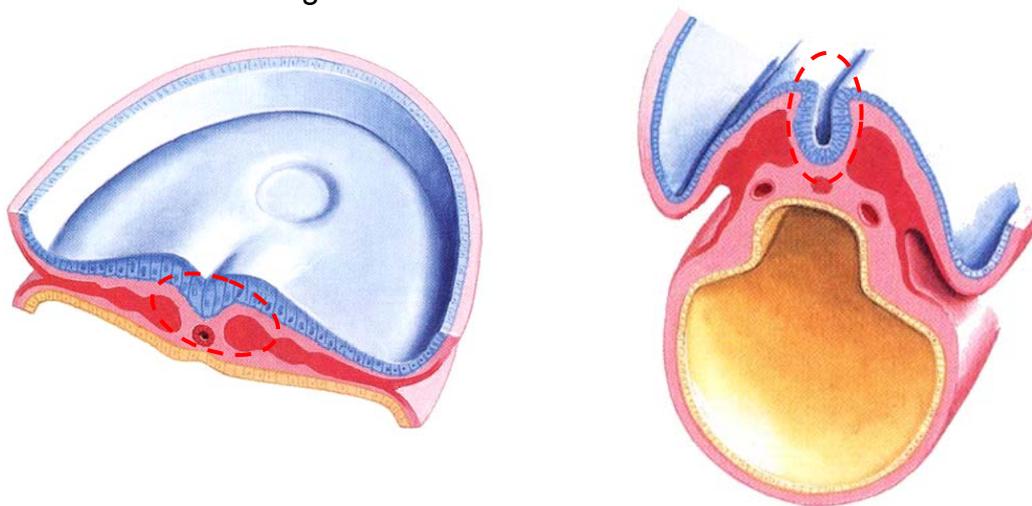


Figura 2. Esquematización del embrión en la tercer semana (día 18 y 19 +/- 1 respectivamente) donde se aprecia la relación de las tres capas germinativas, con la estimulación y proliferación de las crestas neurales (líneas rojas).Imagen tomada de Moore Et al.<sup>3</sup>

Factores génicos como BMP y Wnt6 son claves para la formación y migración de las células de la cresta neural, ya que estas se forman al



encontrarse niveles altos de BMP con niveles altos de Wnt6 en el epitelio presuntivo.<sup>2,3</sup>

Según su disposición a lo largo del embrión, la cresta neural puede dividirse en cuatro dominios principales que pueden ser superpuestos:

1.2.1 Cresta neural craneal o cefálica: se diferencia en cartílago, hueso, neuronas craneales, glía y tejido conectivo de la cara.<sup>2,3</sup>

1.2.2 Cresta neural del tronco: las células que migran poco se encargan de formar ganglios que forman neuronas sensoriales, mientras que las células que migran ventralmente forman ganglios simpáticos y la médula suprarrenal principalmente. Más tarde las células de este dominio se convierten en melanocitos que sintetizan pigmento.<sup>2,3</sup>

1.2.3 Cresta neural vaga y sacra: genera ganglios parasimpáticos del intestino.<sup>2,3</sup>

1.2.4 Cresta neural cardiaca: estas células pueden generar melanocitos, neuronas, cartílago y tejido conectivo. Origina la totalidad del tejido conectivo-muscular de paredes de arterias a medida que estas se generan desde el corazón.<sup>2,3</sup>

Las células de la cresta neural troncal siguen principalmente dos rutas migratorias: Ruta 1, la ruta ventral. las células migran en sentido ventral a través de la parte anterior del esclerotoma (que es la parte del somita que genera cartílago vertebral). En la ruta 2, ruta dorsolateral, las células migran un poco más tarde y viajan dorsoventralmente a través del ectodermo y llegan a ser melanocitos (Figura 3).<sup>2,3</sup>

Antes de migrar, las células de cresta neural, localizadas dentro del tubo neural, sufren cambios en el citoesqueleto y de adhesión celular

(transición epitelio-mesénquima) que permite que las células pierdan sus características epiteliales y convertirse en células mesenquimales. Algunas proteínas involucradas en este proceso son BMP4, BMP7, FGF y Wnt6. Finalmente las células de cresta neural emergen del tubo neural y migran hacia su destino final por medio de señales enviadas por matrices extracelulares que encuentran en su camino. Dentro de estas guías hay un grupo de proteínas encargado de atraer a las células y promover la migración como la fibronectina y algunas proteínas de colágeno principalmente. En contraste, existe un grupo de proteínas encargadas de inhibir la migración de las células de la cresta neural como las efrinas principalmente, que se expresan en la parte posterior de cada esclerotoma.<sup>2</sup>

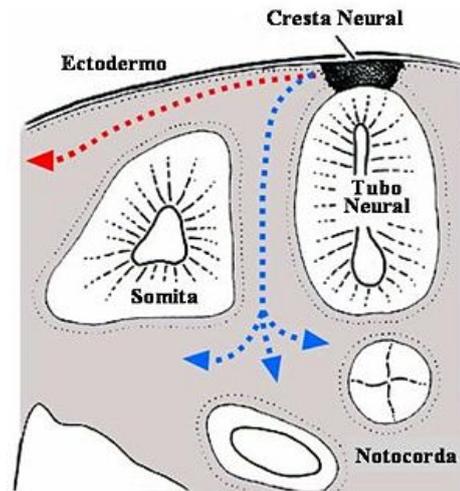


Figura 3. Esquematización de sección transversal donde se aprecian las rutas dorsolateral (rojo) y ventromedial (azul) de la migración celular. Tomada de Moore Et al.<sup>3</sup>

Al principio de la embriogénesis, poco después de la formación del tubo neural por invaginación del ectodermo suprayacente, células migratorias neuroepiteliales pluripotentes, las células de la cresta neural, migran desde la línea media de la región dorsal del tubo neural. Al salir del tubo neural, las células de la cresta neural pierden sus características epitelioideas y asumen un fenotipo mesenquimatoso capaz de migración celular dirigida. Células craneales de la cresta neural invaden los arcos branquiales en desarrollo y, en una serie de interacciones inductivas recíprocas tempranas con el epitelio bucal, forman el primordio del diente. El fracaso de las células de la cresta neural ectomesenquimal para migrar



normalmente a sitios apropiados durante el desarrollo craneofacial conduce a defectos serios del desarrollo, incluyendo ausencia de dientes (anodoncia) y huesos mandibulares subdesarrollados (micrognatia).<sup>1</sup>

Subconjuntos de células craneales de la cresta neural dan lugar a condrocitos, osteoblastos, fibroblastos de ligamentos periodontales, cementoblastos, y odontoblastos. La diferenciación final del fenotipo es regulada por interacción de las células ectomesenquimales con factores extrínsecos, como factores de crecimiento, y moléculas de adhesión a sustrato en el microambiente local. Se sugiere que pueden ser poblaciones separadas de células de la cresta neural para cada tipo de diente. El código molecular para cada tipo de diente al parecer reside en conjuntos específicos de genes homeobox.<sup>2</sup>



## 2. MORFOGÉNESIS DENTAL.

La primera evidencia de formación del diente en humanos se observa como un engrosamiento del epitelio bucal en los procesos mandibular, maxilar, y medial nasal en el feto de 1 mes de edad. Se sugiere que la zona de engrosamiento epitelial (la placa dental o placoda) contiene los determinantes genéticos para el inicio de señales que regulan el número y posición de las yemas de los futuros dientes. Esta 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, estructura importante ésta para la diferenciación celular y la organogénesis dental.<sup>1,2,4,5</sup>

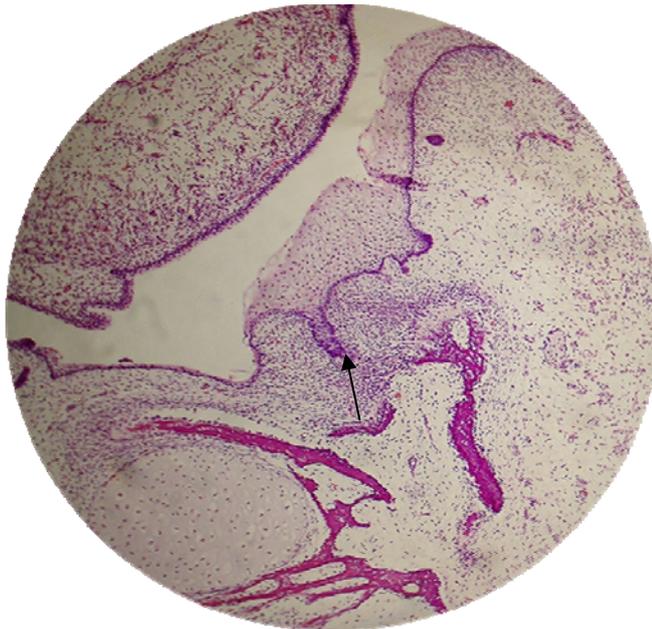
Inducidas por el ectomesénquima subyacente, las células basales de este epitelio bucal proliferan a todo lo largo del borde libre de los futuros maxilares, dando lugar a dos nuevas estructuras: la lámina vestibular y la lámina dentaria(Fig. 4).<sup>1,2,4</sup>

*2.1 Lámina vestibular.-* Sus células proliferan dentro del ectomesénquima aumentando de volumen rápidamente, degeneran y forman una hendidura que consiste en el surco vestibular entre el carrillo y la zona dental.<sup>1</sup>

*2.1.2 Lámina dental.-* Es a partir de ésta estructura que tiene una actividad proliferativa intensa y localizada, que se van a diferenciar los crecimientos epiteliales dentro del mesénquima que darán origen a los gérmenes dentales.<sup>1</sup>

Se sugiere que la zona de engrosamiento epitelial (la placa dental o placoda) contiene los determinantes genéticos para el inicio de señales que regulan el número y posición de las yemas de los futuros dientes.<sup>1-4</sup>

Los gérmenes dentarios siguen su evolución en una serie de etapas o estadios denominados de brote macizo, o yema, de casquete, de campana y de folículo dentario.<sup>1,2,4,5,7</sup>



**Fig 4. Fotomicrografía a bajo aumento donde se aprecia la proliferación de la lámina dental. Flecha, iniciando el proceso de odontogénesis. Fuente propia.**

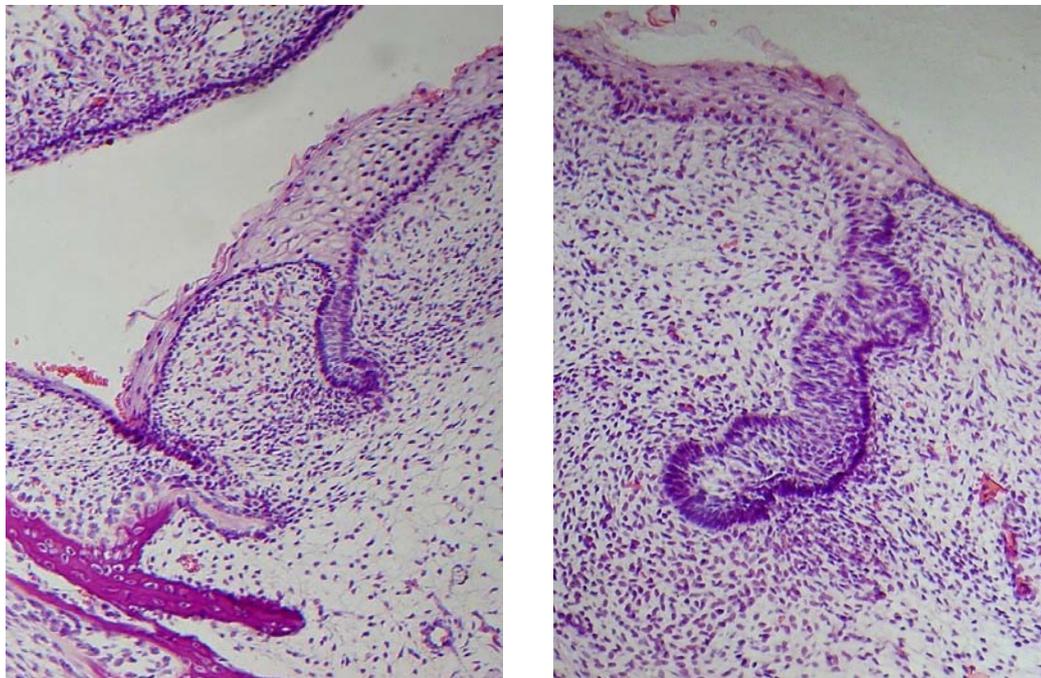
## 2.2 Estadio de Brote o yema.

El desarrollo de los órganos dentarios comienza cuando aparece un engrosamiento en forma de herradura en el epitelio del primordio del maxilar embrionario aproximadamente a la séptima semana de vida fetal. Dicho engrosamiento forma rápidamente dos crestas, de las cuales la externa origina al vestíbulo oral, mientras que la interna o lámina dentaria, más cercana a la lengua va a dar lugar a los órganos dentales.<sup>1,4,5,7</sup>

El epitelio de la lámina dentaria prolifera en las zonas locales y forma varios engrosamientos redondos o alargados, los botones o gérmenes dentarios que se extienden hacia el mesénquima subyacente y que representa el inicio del desarrollo de los dientes deciduos. Dichos

engrosamientos son de aspecto redondeado surgen como resultado de la división mitótica de algunas células de la capa basal del epitelio. Se trata de una población de células madres que más adelante darán origen a los órganos del esmalte y posteriormente al único tejido de naturaleza ectodérmica del diente, el esmalte (Figs. 5 y 6).<sup>1,2,4</sup>

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. Químicamente e histológicamente en las células intermedias del brote se identifica mayor actividad biosintética que en las células basales. La actividad sintética en las células intermedias es de tipo del glucógeno característico de los epitelios en proliferación; y en las células más superficiales del brote pueden detectarse algunos signos de muerte celular o apoptosis.<sup>1,2,4,5</sup>



**Figuras 5 y 6. Fotomicrografías de dos gérmenes dentales en etapa de yema o brote, se puede observar la delimitación del epitelio en proliferación, diferenciándose del epitelio en su interior y que en conjunto formaran el órgano del esmalte. Fuente directa**



## 2.3 Estadio de Casquete.

A medida que proliferan las células de la yema, esta estructura no solo aumenta de tamaño sino que también cambia su forma para tomar su configuración en tres capas, epitelio externo del esmalte (EEOE), epitelio interno del esmalte (EIOE) y el retículo estrellado (RE), conocida esta etapa como de casquete o coronilla(Fig. 7).<sup>1,4,5</sup>

### 2.3.1 *Epitelio externo del órgano del esmalte*

El epitelio externo del órgano del esmalte está constituido por una sola capa de células cuboideas bajas, dispuestas en la convexidad que están unidas a la lámina dental por una porción del epitelio, llamada pedículo epitelial. El tejido mesenquimático que se encuentra inmediatamente por fuera del epitelio externo del órgano del esmalte (excepto en el pedículo) se condensa volviéndose fibrilar para formar el saco dentario primitivo o folículo dental. El órgano del esmalte, la papila y el saco constituyen en conjunto el germen dentario.<sup>1-5,7</sup>

### 2.3.2 *Epitelio interno del órgano del esmalte*

Este se encuentra dispuesto en la concavidad y está compuesto inicialmente por un epitelio simple de células más o menos cilíndricas bajas. Estas células aumentarán en altura, en tanto su diferenciación se vuelve más significativa. Posteriormente se diferenciarán en ameloblastos en la fase de campana, de ahí que suele denominarse epitelio interno, preameloblástico o epitelio dental interno. Las enzimas hidrolíticas y oxidativas se incrementan en el estadio de casquete a medida que se alargan las células preameloblásticas del epitelio interno. En el epitelio interno del órgano del esmalte se desarrolla en esta etapa un acumulo de células que reciben en nombre de nudo primario de esmalte (NE). Estas estructuras son temporales, ya que más tarde sufren una involución,



están relacionadas con la con la morfogénesis coronaria. Este nudo de esmalte se considera como centro regulador de la morfología dentaria a través de producción de factores de crecimiento y de señalización que participan en la interacción epitelio-mesénquima. En los dientes multicuspidados existen nudos de esmalte secundarios que regulan la formación de cada una de las cúspides. Cuando estos han cumplido con su actividad secretora y reguladora desaparecen por apoptosis de las células que los forman.<sup>1,2,4,5</sup>

### 2.3.3 *Retículo estrellado*

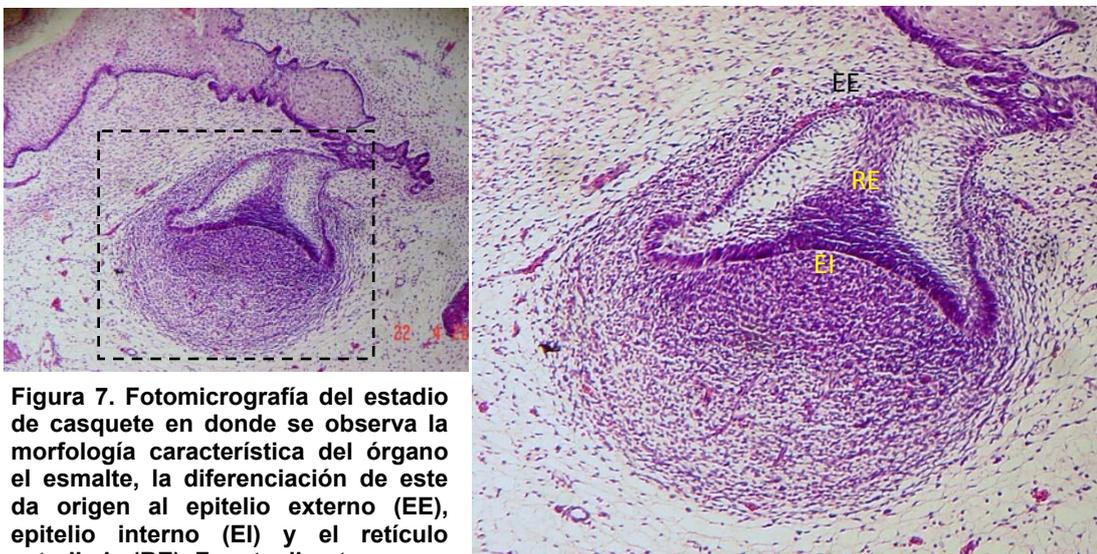
Este se encuentra entre ambos epitelios, por un aumento del líquido intercelular y es la tercera capa que se forma, constituido por células de aspecto estrellado cuyas prolongaciones se anastomosan formando un retículo. Las cuales están unidas por desmosomas, conformando una red celular continua. Los espacios intercelulares están ocupados por un líquido de aspecto mucoso. Químicamente esta matriz extracelular hidrófila es rica en glucosaminoglicanos, principalmente de ácido hialurónico y es a ésta capa que se le asigna función metabólica y morfogenética.<sup>1,2,4,5,7</sup>

La proliferación desigual del brote a expensas de sus caras laterales o bordes, determina una concavidad en su cara profunda por lo que adquiere el aspecto de un verdadero casquete. Su concavidad central encierra una pequeña porción del ectomesénquima que posteriormente corresponderá a la papila dental, que dará origen al complejo dentinopulpar. La papila se encuentra separada del epitelio interno del órgano del esmalte por una membrana basal, que representa la localización de la futura conexión amelo-dentinaria.<sup>1,2,4,5,7</sup>

Los botones dentarios se invaginan en el mesénquima, este penetra en la invaginación y se denomina papila dentaria, de donde se desarrollarán la

dentina y la pulpa. En la invaginación el botón dentario epitelial adopta gradualmente la forma de casquete, denominado en este momento como órgano del esmalte, pues este es el que dará origen al esmalte.<sup>1,4,5</sup>

La capa celular externa del órgano del esmalte se denomina ahora epitelio externo del esmalte, mientras que la capa interna se denomina epitelio interno del esmalte. Las células epiteliales del interior del órgano del esmalte están separadas por una sustancia intercelular compuesta por glucosaminoglucanos producidos por las células epiteliales que se diferencian hasta formar un retículo celular, el retículo estrellado. Las células del epitelio externo del esmalte son cúbicas, mientras que las del epitelio interno del esmalte se transforman en cilíndricas, dado que se diferencian a ameloblastos. Las células mesenquimáticas de la papila dentaria cercanas al epitelio interno del esmalte se diferencian poco después del desarrollo de los ameloblastos a una capa de células cilíndricas altas, los odontoblastos, que forman una capa densa semejante a un epitelio.<sup>1,2,4,5,7</sup>



**Figura 7.** Fotomicrografía del estadio de casquete en donde se observa la morfología característica del órgano del esmalte, la diferenciación de este da origen al epitelio externo (EE), epitelio interno (EI) y el retículo estrellado (RE). Fuente directa.



## 2.4 Estadio de Campana.

La etapa de campana se reconoce por que el órgano de esmalte está compuesto por cuatro capas, el epitelio externo del esmalte, retículo estrellado, estrato intermedio y epitelio interno del esmalte. Esta etapa transcurre entre las 14 y 18 semanas del desarrollo embrionario. Se acentúa la invaginación del epitelio dental interno adquiriendo un aspecto típico de una campana (Fig. 8).<sup>1,2,4,5</sup>

Las constantes modificaciones que sufre el órgano dental en esta etapa de campana los vamos a dividir en 2 etapas una inicial y otra avanzada en la cual los cambios de morfo e histodiferenciación van a ser mucho más evidentes que en la etapa de campana inicial.<sup>1,2,4,5</sup>

De tal manera que en este período embrionario el órgano del esmalte está constituido por:

**2.4.1 Epitelio dental externo:** las células cúbicas se han vuelto aplanadas tomando el aspecto de un epitelio plano simple. Al final de esta etapa el epitelio presenta pliegues debido a invaginaciones o brotes vasculares provenientes del saco dentario, que proveen la nutrición del órgano del esmalte, que como todos los epitelios es avascular. La invasión vascular es más evidente en la fase previa al comienzo de la secreción de esmalte.<sup>1,2,4</sup>

**2.4.2 Retículo estrellado:** las células que lo constituyen tienen un aspecto estrellado y es notable el aumento de espesor debido al incremento del líquido intercelular, aunque al avanzar el desarrollo su espesor se reduce a nivel de las cúspides o bordes incisales. En dichas zonas, en donde comenzarán a depositarse las primeras laminillas de dentina, se interrumpe la fuente de nutrientes del órgano del esmalte provenientes de la papila. Esta reducción del aporte nutricio ocurre más adelante, justo en



el momento en que las células del epitelio interno segregan el esmalte, por lo que hay una demanda aumentada de nutrientes. Para satisfacerla, el retículo estrellado se adelgaza permitiendo un mayor flujo de elementos nutricionales desde los vasos sanguíneos del saco dental hacia las células principales o ameloblastos (formadas a partir del epitelio dental interno) que sintetizarán la matriz del esmalte.<sup>1,2,4</sup>

**2.4.3 Estrato intermedio:** entre el epitelio interno y el retículo estrellado, aparecen varias capas de células planas; el estrato intermedio. En general, está formado por cuatro o cinco hileras de células planas con núcleos centrales alargados y ultraestructuralmente las organelas están poco desarrolladas y no presentan polaridad funcional. Las relaciones intercelulares presentan uniones desmosómicas y ocluyentes. Las células planas del estrato intermedio mantienen relaciones intercelulares, a través de desmosomas, tanto con las células del retículo estrellado, como con los ameloblastos. Por otra parte, las células del estrato intermedio en el estadio de campana tienen una marcada actividad enzimática fosfatasa alcalina positiva, mientras que las ameloblásticas carecen de esta enzima, por lo que se piensa que el estrato intermedio participan indirectamente en la mineralización del esmalte durante la amelogénesis.<sup>1,2,4</sup>

**2.4.4 Epitelio dental interno:** las células del epitelio dental interno o preameloblastos son células cilíndricas bajas y sus organelas no presentan una orientación definida en esta etapa. Después de la diferenciación de los odontoblastos de la papila dentaria, las células del epitelio dental interno se diferenciarán en ameloblastos.<sup>1,2,4</sup>

La proliferación de las células del germen dental se incrementa y la acumulación de líquido en el órgano del esmalte acentúa su aspecto abultado. Además se profundiza su concavidad y se desarrolla otra capa de células entre el retículo estrellado y el epitelio interno del esmalte del órgano del esmalte. Esta nueva capa de células se llama estrato



intermedio y su aparición caracteriza a la etapa de campana del desarrollo dental. A esta etapa también se le conoce como etapa de morfodiferenciación e histodiferenciación en virtud a los cambios de la morfología del órgano de esmalte y de las células que están involucradas en este proceso.<sup>1,2,4</sup>

En este período de campana se determina, además, la morfología de la corona por acción o señales específicas del ectomesénquima subyacente o papila dental sobre el epitelio interno del órgano dental. Ello conduce a que esta capa celular se pliegue, dando lugar a la forma, número, y distribución de las cúspides, según el tipo de elemento dentario a que dará origen. Es decir, que el modelo o patrón coronario se establece antes de comenzar la aposición y mineralización de los tejidos dentales.<sup>1,2,4,8,9</sup>

A medida que se reabsorbe la mayor parte del líquido dentro del órgano del esmalte, se colapsa una buena parte del epitelio externo del esmalte sobre el estrato intermedio llevando el saco dental vascularizado cerca de esa capa. La proximidad de vasos sanguíneos da lugar a que el estrato intermedio induzca a las células escamosas simples del epitelio interno del esmalte a que se transformen en células cilíndricas productores de esmalte, llamadas ameloblastos. Como respuesta a la histodiferenciación de las células epiteliales internas del esmalte, las células más periféricas de la papila dental, que se encuentran en contacto con la lámina basal, también se diferencian para transformarse en células productores de dentina, que se denominan odontoblastos (Fig.9).<sup>1,4</sup>

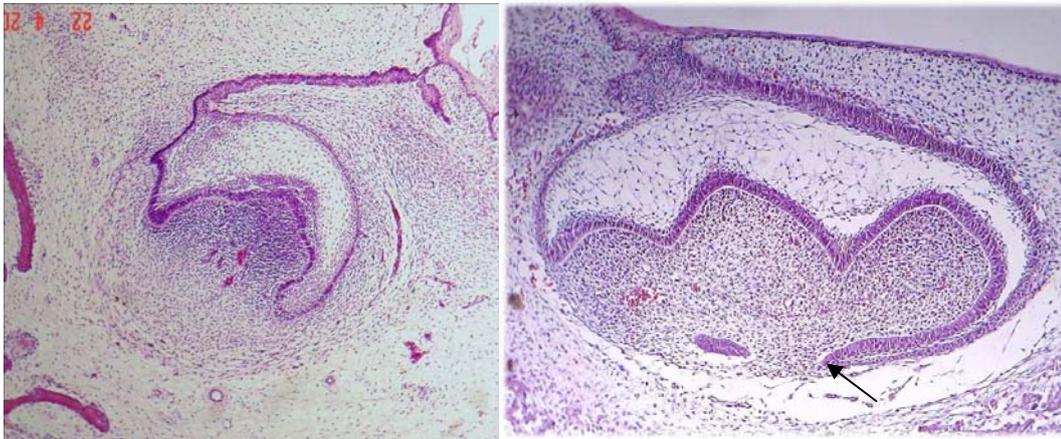


Figura 8. Fotomicrografías de órganos dentales en estadio e campana temprano y tardío, nótese el grado de diferenciación y desarrollo en la morfología de la corona, así como la extensión del mismo en el asa cervical (Flecha). Fuente directa

Es en este momento que tanto los odontoblastos como los ameloblastos inician la elaboración de la matriz para formar sus respectivos tejidos, dentina elaborada por los odontoblastos y esmalte por los ameloblastos; se dice que el germen dental está en la etapa aposicional de la odontogenia (Fig 10).<sup>1,2</sup>

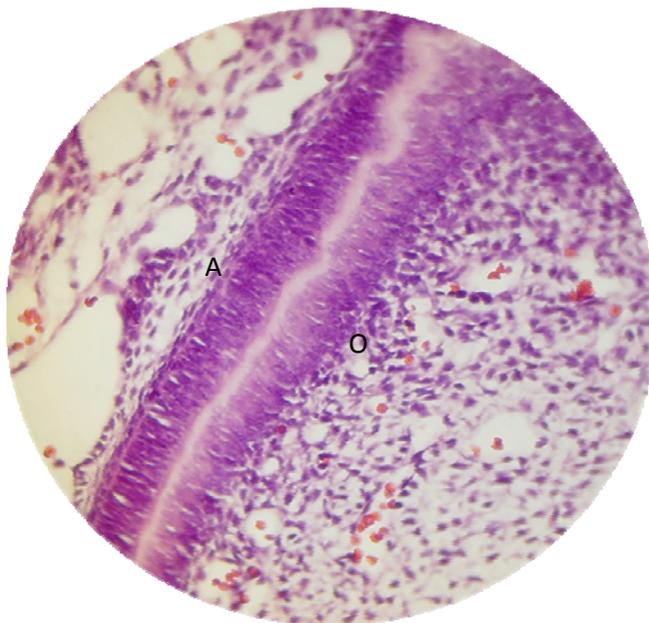


Figura 9. Fotomicrografía H&E del órgano dental donde se aprecia las dos “bandas”, tanto de ameloblastos (A) como de odontoblastos (O) los cuales ya han iniciado la aposición de una matriz para su posterior mineralización (predentina). Fuente directa.

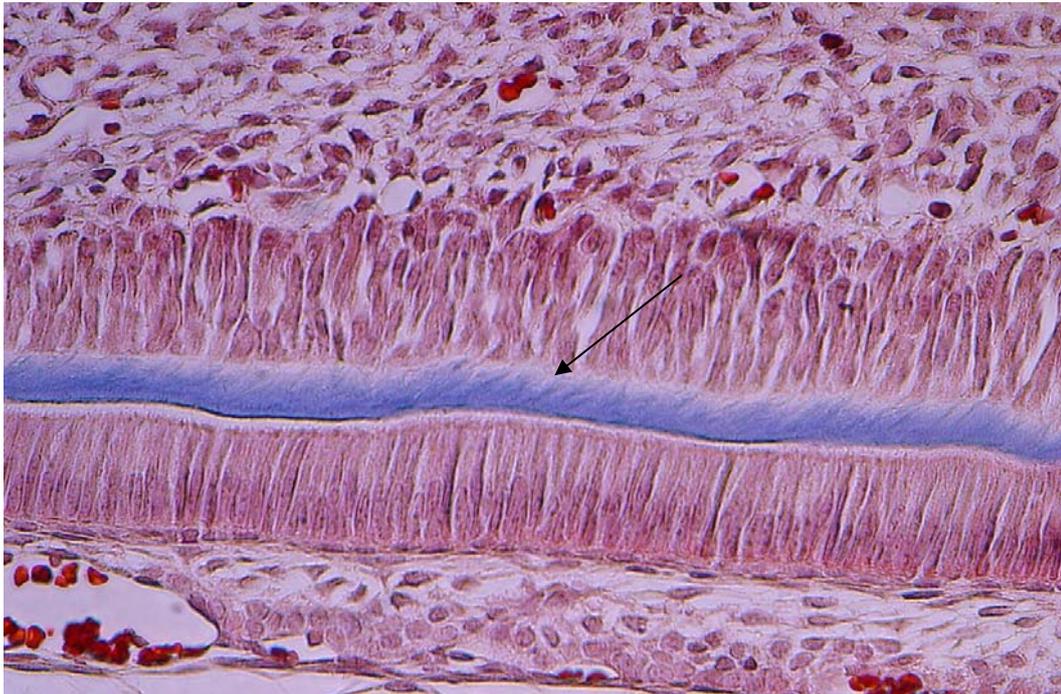


Figura 10. Fotomicrografía teñida con tricromica de Masson a mayor magnificación donde se aprecia la matriz producida por la empalizada de odontoblastos, manteniendo una estrecha relación a su superficie de secreción (flecha), así como un espacio entre esta y la capa ameloblástica, la cual corresponde a la unión amelodentinaria. Fuente directa

## 2.5 Estadio de folículo dentario o formación de la raíz.

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. este es un proceso que se lleva a cabo de forma regular y rítmica alternándose períodos de actividad y reposo a intervalos definidos. La elaboración de la matriz orgánica, a cargo de los odontoblastos para la dentina y de los ameloblastos para el esmalte es inmediatamente seguida por sus respectivas fases iniciales de mineralización.<sup>1,2,4,5</sup>

Posterior a la formación de la corona dentaria comienza la formación de la raíz.<sup>1,2,4</sup>



2.5.1 Formación de la raíz. A la altura del futuro cuello dental se pliegan los epitelios externo e interno del esmalte (asa cervical) para formar la denominada vaina radicular epitelial o vaina epitelial radicular de Hertwig que va a dar origen a la raíz. La vaina radicular crece y penetra en el mesénquima donde induce el desarrollo de odontoblastos productores de la dentina radicular (Fig.11). Cuando se deposita la primera capa de dentina radicular, la vaina epitelial radicular de Hertwig pierde su continuidad, es decir, que se fragmenta y se forman los llamados restos epiteliales de Malassez que en el adulto persisten cercanos a la superficie radicular dentro del ligamento periodontal. Si bien los restos de Malassez no parecen tener una función importante durante la odontogénesis, son la fuente del origen del revestimiento epitelial de los quistes radiculares. La ausencia del estrato intermedio impide que las células del epitelio interno del esmalte se diferencien en ameloblastos; por consiguiente, no se forma esmalte en la superficie de la raíz en desarrollo. A medida que se forma la dentina de la raíz desaparece la vaina radicular epitelial y da lugar a la formación de una capa de cemento alrededor de la dentina. El cemento es producido por cementoblastos que se diferencian del mesénquima circundante y se pueden considerar odontoblastos modificados.<sup>1,4,5</sup>

La mineralización de los dientes se inicia entre el quinto y sexto mes de vida intrauterina; es por eso que al momento del nacimiento existen tejidos dentarios calcificados en todos los dientes primarios y en los molares permanentes.<sup>1</sup>

Cuando se ha formado la corona el órgano del esmalte se atrofia y constituye el epitelio reducido, que sigue unido a la superficie del esmalte como una membrana delgada. Cuando el diente hace erupción, algunas células del epitelio reducido de las paredes laterales de la corona se unen a la mucosa bucal y forman la fijación epitelial o epitelio de unión. Dicho epitelio de unión fija o une la encía con la superficie del diente y establece, además, un espacio virtual que se denomina surco gingival.<sup>1</sup>

El mesénquima circundante se ha diferenciado ahora en una estructura semejante a una cápsula que rodea todo el primordio dentario, el saco dental o dentario y, además de los odontoblastos también va a dar origen a la membrana periodóntica.<sup>1,2,4</sup>



**Figura 11. Fotomicrografía del inicio de la formación de vaina epitelial radicular de Hertwig (HERS), en el estadio de formación de la raíz dental. Tomada de Genesser Et al.<sup>7</sup>**



### **3. PROCESOS MOLECULARES FUNDAMENTALES EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO Y DENTAL**

Desde el punto de vista funcional, muchas de las moléculas relevantes que controlan el desarrollo embrionario se pueden agrupar en un número relativamente pequeño de categorías, algunas de las cuales permanecen en las células que las producen y actúan como factores de transcripción. Estos son proteínas con dominios que se unen al ADN de la regiones promotoras o potenciadoras de genes específicos.<sup>3,6</sup>

Un grupo diferente actúa como moléculas señalizadoras. Estas salen de las células que las producen y ejercen sus efectos sobre otras células, que pueden estar cerca o a gran distancia de las primeras. Muchas de estas moléculas pertenecen a grandes familias de proteínas similares, denominadas factores de crecimiento. Para inducir su efecto, las moléculas señalizadoras normalmente se unen como ligandos a moléculas receptoras, que suelen ser proteínas transmembrana que protruyen a través de la membrana plasmática de las células sobre las que actúan. Cuando estas moléculas receptoras forman complejos con las moléculas señalizadoras, inician una cascada de fenómenos en una vía de transducción de señal, que transmite dicha señal molecular hasta el núcleo de la célula diana. La señal influye en la naturaleza de los productos génicos elaborados por dicha célula y a menudo también en su desarrollo futuro.<sup>3</sup>



### 3.1 FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Muchas familias moleculares actúan como factores de transcripción. Algunos de ellos son factores generales que existen en casi todas las células de un organismo. Otros son específicos de ciertos tipos celulares o de fases concretas del desarrollo. Los factores de transcripción específicos suelen ser fundamentales en la iniciación de los patrones de expresión génica que dan lugar a los cambios principales en el desarrollo. Normalmente, la iniciación es llevada a cabo actuando sobre regiones promotoras o potenciadoras, que activan o reprimen la transcripción de genes específicos.<sup>3,6</sup>

#### 3.1.1 Genes homeobox

Uno de los tipos principales de factores de transcripción es el que representan las proteínas homeodominio (*homeodomain*). Estas proteínas contienen un homeodominio con un elevado grado de conservación constituido por 60 aminoácidos. Los 180 nucleótidos que codifican en el gen el homeodominio se denominan en conjunto homeosecuencia u *homeobox*. Los genes homeobox constituyen una extensa familia de genes que especifican el posicionamiento correcto de las partes del cuerpo durante el desarrollo embrionario. Estos genes están implicados en la determinación de patrones axiales, como el desarrollo anteroposterior de las extremidades. Todos los miembros de esta familia comparten un código común para una secuencia de 60 aminoácidos unidos por DNA (el homeodominio) que permite actuar a la proteína como un factor regulador de genes. Los genes homeobox (*Dlx*, *Pax*, *Msx*, etc.) se expresan ampliamente en tejidos craneofaciales embrionarios.<sup>6</sup>



### 3.1.2 Genes Pax

La familia de genes Pax, compuesta por nueve miembros conocidos, es un grupo significativo de genes implicados en muchos aspectos del desarrollo de los mamíferos. Todas la proteínas Pax contienen un dominio *paired* de 128 aminoácidos que se unen al ADN. Los genes Pax desempeñan varias funciones relevantes en los órganos de los sentidos y el sistema nervioso en desarrollo, y fuera del sistema nervioso participan en procesos de diferenciación celular que implican transiciones epitelio-mesenquimatosas.<sup>6</sup>

### 3.1.3 Genes Dlx

La familia de genes Dlx es un grupo de genes con alto grado de conservación filogenética y desempeñan funciones importantes en los procesos de establecimiento del patrón corporal. Además de estar implicados en el desarrollo de los miembros, los productos del gen Dlx intervienen en la morfogénesis de los maxilares y el oído interno.<sup>6</sup>

### 3.1.4 Genes Msx

Los genes Msx constituyen una pequeña, pero altamente conservada, familia génica que contiene homeobox. Las proteínas Msx desempeñan importantes papeles en el desarrollo embrionario, especialmente en las interacciones epitelio-mesénquima de los miembros y la cara. Las proteínas Msx son inhibidores generales de la diferenciación celular en el desarrollo prenatal y mantienen la capacidad proliferativa de los tejidos en la vida postnatal. Los genes Msx son " segmento de músculo" miembros de los genes homeobox (reguladores de segmentación) que se han implicado como reguladores del eje mesiodistal en la colocación de la yema del diente. Se cree que los productos del gen Msx son activadores

de transcripción que regulan la expresión de BMPs, sindecano, y factores de crecimiento en el ectomesénquima en condensación (Fig.12).<sup>6</sup>

### 3.2 MOLÉCULAS SEÑALIZADORAS

Muchos procesos embrionarios están basados en señales químicas, que enviadas por un grupo de células son capaces de alcanzar e interactuar con otros grupos celulares. Durante el proceso de formación del embrión, una misma molécula señalizadora puede actuar en diferentes lugares y en diferentes momentos del desarrollo. La mayoría de las moléculas señalizadoras son miembros de varios grupos familiares extensos. La secuencia específica molécula señalizadora (ligando) →receptor→vía de la señal de transducción es a menudo denominada vía de señalización.<sup>6</sup>

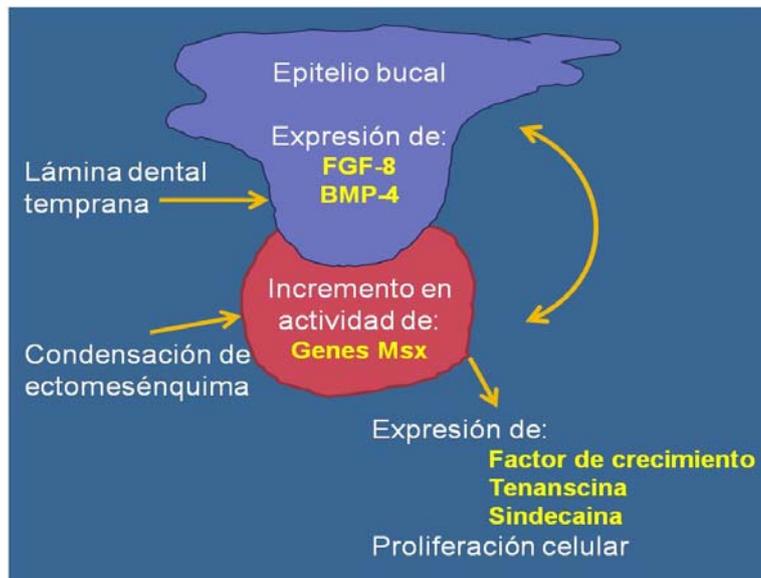


Figura12.  
Esquematización de la señalización inicial para la odontogénesis. Modificada de Garant Et al.<sup>2</sup>

### 3.3 MOLÉCULAS RECEPTORAS

Para que las moléculas señalizadoras intercelulares ejerzan su efecto sobre la célula diana, normalmente deben interactuar con receptores



situados en estas células. La mayor parte de estos receptores se localizan en la superficie celular. Los receptores de membrana son generalmente proteínas transmembrana con regiones extracelular, transmembrana y citoplásmica. La región extracelular contiene una zona de unión para el ligando, que suele ser una hormona, una citocina o un factor de crecimiento. Cuando el ligando se une al receptor, da lugar a un cambio de conformación en la región citoplasmática de la molécula receptora. Los receptores de membrana son de dos tipos principales: 1) receptores que presentan actividad intrínseca de proteincinasa y 2) receptores que utilizan un sistema de segundo mensajero para activar las proteincinasas citoplásmicas.<sup>3,6</sup>



#### 4. HISTOFISIOLOGÍA DE LA MORFOGÉNESIS DENTARIA.

Las interacciones existentes entre el epitelio y el mesénquima durante la organogénesis dental se han demostrado mediante cultivos celulares y técnicas de recombinación tisular. De este modo se ha podido comprobar que el ectomesénquima posee las inducciones o mensajeros primarios, para que un epitelio aún de origen no dental al ponerse en contacto con el ectomesénquima de la papila dentaria, dé lugar a la formación del primordio dental. También es este ectomesénquima quien regula la morfología de los elementos dentarios, pues al combinar el epitelio (órgano del esmalte) 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.<sup>2,4</sup>

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 ameloblastos.<sup>1,2</sup>

Para que dichos procesos se lleven a cabo encontramos numerosas moléculas que intervienen de modo variable en las distintas fases del proceso de la odontogénesis.<sup>2</sup>

Entre los componentes más importantes que participan en la interacción epitelio-mesénquima están los pertenecientes a cuatro importantes familias: las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), los factores de crecimiento fibroblásticos (FGFs), las proteínas Hedgehog (Shh) y las proteínas Wnt.<sup>9-11,17</sup>



## 4.1 FAMILIA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA (TGF- $\beta$ )

La superfamilia del factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) está constituida por numerosas moléculas que desempeñan una amplia variedad de funciones durante la embriogénesis y la vida postnatal. El primer miembro de esta familia en ser descubierto fue el TGF $\beta$ <sub>1</sub>. Más tarde se demostró que muchas moléculas señalizadoras con muy diversas funciones, tanto en el desarrollo embrionario como en la vida postnatal, presentan una gran similitud estructural con esta molécula. Sin embargo el TGF-  $\beta$ , es una citocina cuya acción es únicamente mitógena, puede inducir a células mesenquimales a convertirse en fibroblastos, importantes en la reparación de los tejidos blandos, pero no es capaz de formar hueso, pues su función primaria es la de inducir a las células mesenquimales a mitosis no a cambios morfogénéticos.<sup>11</sup>

Una de las subfamilias más importantes de la familia TGF- $\beta$  son las proteínas morfogénicas óseas (BMPs). Originalmente la familia BMP fue descrita como un factor activo en la inducción ósea durante la consolidación de las fracturas, los 15 miembros de este grupo desempeñan importantes funciones en el desarrollo de la mayoría de las estructuras del embrión. Las proteínas BMP, a menudo, ejercen sus efectos en el embrión mediante la inhibición de otros procesos del desarrollo.<sup>10-14</sup>

## 4.2 PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMP's)

Las proteínas morfogénicas de hueso son un grupo de péptidos, que pertenecen a la gran familia de los factores de crecimiento transformante beta (TGF-  $\beta$ ), con excepción de la BMP-1.<sup>11,12,14</sup>



Las proteínas morfogenéticas óseas están incluidas dentro de la familia de los TGF- $\beta$ . Estas proteínas son capaces de conseguir la transformación de tejido conjuntivo en tejido óseo, por lo que se consideran osteoinductivas. Así mismo, son capaces de estimular la diferenciación de células pluripotenciales hacia diferentes líneas celulares (tejido adiposo, cartílago y hueso). También se caracterizan por ser moduladores de la proliferación y diferenciación celular y como reguladores del desarrollo en muchos procesos embriológicos. Son muy abundantes en el tejido óseo y durante la embriogénesis participan en la formación de hueso y cartílago. Actualmente se las considera como los factores más potentes de la diferenciación osteoblástica (Tabla 1).<sup>10-16</sup>

#### 4.2.1 Proteína Morfogenética Ósea-2 (BMP-2)

De ellas, la más estudiada es la BMP-2, la cual muestra un alto poder morfogenético con pequeña actividad mitógena. BMP-2 actúa en embriogénesis, localizada en el puente ectodérmico apical, formación de patrones, también en la diferenciación de osteoblastos, adipositos y condrocitos, puede influenciar la actividad osteoclástica, diferenciación neuronal, influye en la reparación de huesos largos, paladar hendido, fusión de espina bífida y se ha utilizado en elevación de seno maxilar. Está localizada en hueso, hígado, bazo, cerebro, riñón, corazón y placenta.<sup>15,16</sup>

#### 4.2.2 Proteína Morfogenética Ósea-3 (BMP-3)

Otras BMPs estudiadas son la BMP-3, llamada también osteogenina, la cual es osteoinductiva, promotora del fenotipo condrogénico, además se encuentra implicada en el desarrollo del patrón radicular y está localizada en pulmón, riñón, intestino y cerebro.<sup>15,16</sup>



#### 4.2.3 Proteína Morfogenética Ósea-4 (BMP-4)

La BMP-4, se ha encontrado que influencia en embriogénesis: gastrulación y formación de mesodermo sobre todo en ratones, producida por la aorta dorsal, dirige la diferenciación de neuronas simpáticas. Localizada en puente ectodérmico apical, meninges, pulmón, riñón e hígado. También la localizamos en el epitelio bucal de la lámina dental.<sup>12,15,16</sup>

#### 4.2.4 Proteína Morfogenética Ósea-5 (BMP-5)

La BMP-5 , igualmente osteoinductiva, actúa en embriogénesis y se ha localizado en pulmón, riñón e hígado.<sup>15,16</sup>

#### 4.2.5 Proteína Morfogenética Ósea-7 (BMP-7)

La BMP-7, llamada también proteína osteogénica-1 (OP-1), es osteoinductiva, actúa en reparación de huesos largos, hueso alveolar, fusión de espina bífida, diferenciación de osteoblastos, condroblastos y adipositos, está localizada en glándula adrenal, vejiga, cerebro, ojo, corazón, riñón, pulmón, placenta, bazo y músculo esquelético.<sup>10,15,16</sup>

La señal más temprana del factor de crecimiento emanando del epitelio de la presunta lámina dental es la proteína morfogenética ósea-4 (BMP-4). Las células epiteliales forman BMP-4 hasta la etapa de corona, cuando la producción de BMP-4 cambia a las células mesénquimales condensadas. Pronto, a partir de entonces, aparece una nueva proteína morfogenética ósea (BMP-2) en las células epiteliales. Estos cambios en la expresión de BMP pueden explicar la transferencia de la actividad emisora de instrucciones del epitelio al ectomesénquima de la papila dental en la etapa de corona. Se ha propuesto que BMP-4 activa genes Msx en células mesénquimales adyacentes.<sup>10, 12-14.</sup>



NOMBRE	CARACTERÍSTICAS	LOCALIZACIÓN	EXPRESIÓN EN ODONTOGÉNESIS	EXPRESIÓN OTROS TÉJIDOS	CODIFICACIÓN GENÉTICA
<b>BMP-1</b>	No pertenece a los TGF- $\beta$	Esta presente en tejido óseo	No induce la formación de tejido óseo	-	Cromosoma 8
<b>BMP-2</b>	Alto poder morfogenético con pequeña actividad mitógena Regula la dif. del fenotipo osteoblástico de células Stem Dif. de células pulpares en odontoblastos	Hueso hígado bazo cerebro riñón corazón placenta	Expresada en ectodermo bucal, lámina dental en etapa de casquete y nudo de esmalte	Dif. osteoblastos adipositos y condrocitos, actividad osteoclástica, dif. neuronal reparación de huesos largos, paladar hendido fusión de espina bífida y elevación de seno maxilar	Cromosoma 20
<b>BMP-3</b>	Osteoinductiva promotora del fenotipo condrogénico llamada también osteogenina Estimula a fosfatasa alcalina en el periostio y osteoblastos	Pulmón riñón intestino cerebro	Se expresa en la etapa de formación radicular	Regula la expresión del fenotipo osteoblástico en células Stem se une a colágeno tipo I, IV y IX	Cromosoma 4
<b>BMP-4</b>	Interviene en embriogénesis: gastrulación y formación de mesodermo producida por la aorta dorsal, dirige la diferenciación de neuronas simpáticas Dif. células pulpares en odontoblastos	Puente ectodérmico apical meninges pulmón riñón hígado	Epitelio bucal, lámina dental temprana etapa de brote	Se une a colágeno tipo IV Estimula la condrogénesis en mesodermo Señala la posición y los patrones durante la dif. celular	Cromosoma 14
<b>BMP-5</b>	Osteoinductiva actúa en embriogénesis	Pulmón riñón hígado	Se expresa en el epitelio ameloblástico	Aumenta la capacidad de BMP-2 para formar hueso in vivo	
<b>BMP-7</b>	Llamada también proteína osteogénica-1 (OP-1) osteoinductiva presente en membrana basal induce la dif. condroblástica y osteoblástica de cel. osteoprogenitoras	Glándula adrenal vejiga cerebro ojo corazón riñón pulmón placenta bazo músculo esquelético	Se expresa en nudos de esmalte y en etapa de casquete y campana y en el ectomesénquima dental	Reparación de huesos largos, hueso alveolar, fusión de espina bífida, diferenciación de osteoblastos, condroblastos y adipositos	

Tabla 1. Principales proteínas morfogenéticas expresadas durante la odontogénesis y en diversos procesos embrionarios.



### 4.3 Regulación molecular del desarrollo dental

El desarrollo de los dientes representa un ejemplo clásico de la interacción entre el epitelio y el mesénquima, en este caso, entre el epitelio superior y el mesénquima inferior derivado de la cresta neural. La regulación de la estructuración de los dientes, desde incisivos hasta molares, se genera por una expresión combinada de genes homeobox (*Hox*) que se expresan en el mesénquima. Por lo que representa el desarrollo individual de cada diente, el epitelio dirige la diferenciación hasta la fase de yema, momento en el cual la función reguladora se transfiere al mesénquima. Las señales para el desarrollo del diente son factores de crecimiento, entre ellos, WNT, BMP y FGF; el factor secretado sonic hedgehog (*Shh*), y factores de transcripción como *MSX1* y *MSX2*, que interactúan en una vía compleja para producir la diferenciación celular y la estructuración de cada diente. Al parecer los dientes también tienen un centro de señalización que representa el organizador del desarrollo de los dientes, esta región organizadora se llama nudo de esmalte y se localiza en una zona delimitada del epitelio dental, en los extremos de las yemas de los dientes.<sup>8,9,12</sup>

### 4.4 Nudos de Esmalte.

Un descubrimiento de especial importancia fue la identificación de los nudos de esmalte (EK) como un centro de señales dentro del órgano del esmalte. El nudo de esmalte, un componente del órgano del esmalte, previamente considerado sin importancia, ha alcanzado gran importancia como un centro regulador potencial de la proliferación de células involucradas en la formación de la cúspide (Fig.13). El nudo de esmalte es un pequeño grupo de células estrechamente empaquetadas, no en división, localizadas adyacentes al epitelio interno de órgano del esmalte



y, en una sola cúspide de diente, próximo al centro del órgano del esmalte.<sup>8</sup>

El signo más temprano de formación del nudo de esmalte parece localizarse en la expresión de BMP-2 y BMP-7 en células epiteliales de la lámina dental y el órgano del esmalte. Técnicas de hibridación in situ demuestran que las células nudo de esmalte producen el factor de crecimiento fibroblástico-4 (FGF-4), varias proteínas morfogénicas óseas (BMP-2, BMP-4, y BMP-7), y la proteína sonic hedgehog (Shh). El FGF-4 es un potente estimulante de la proliferación de células epiteliales y mesenquimales. Las células epiteliales y mesenquimales adyacentes al nudo de esmalte continúan en división en respuesta al FGF-4, en tanto que las células del nudo de esmalte, que producen FGF-4, permanecen sin dividirse. Las células del nudo de esmalte son retenidas en la fase G1 del ciclo de la célula por un alto nivel de expresión de la cinasa inhibidora ciclo independiente, p21. La proteína morfogénica ósea-4 puede regular la actividad del nudo de esmalte a través de su capacidad para sostener niveles elevados de expresión p21.<sup>8-14</sup>

Mediante la secreción de factores de crecimiento, el nudo de esmalte promueve la proliferación de células a lo largo de un eje proximodistal, llevando a la formación de una cúspide. En este sentido, el nudo de esmalte es semejante a la cresta apical ectodérmica que controla el desarrollo de la yema de un miembro. Al establecer la forma coronal, los tejidos dentales embrionarios siguen un patrón de crecimiento polarizado. Las células en el asa cervical proliferan y se desplazan alejándose de las células más antiguas en diferenciación localizadas más próximas a la punta de la cúspide. El mejor ejemplo de crecimiento polarizado se encuentra en un miembro en desarrollo.<sup>8</sup>

## La expresión de EK determina la localización de las cúspides

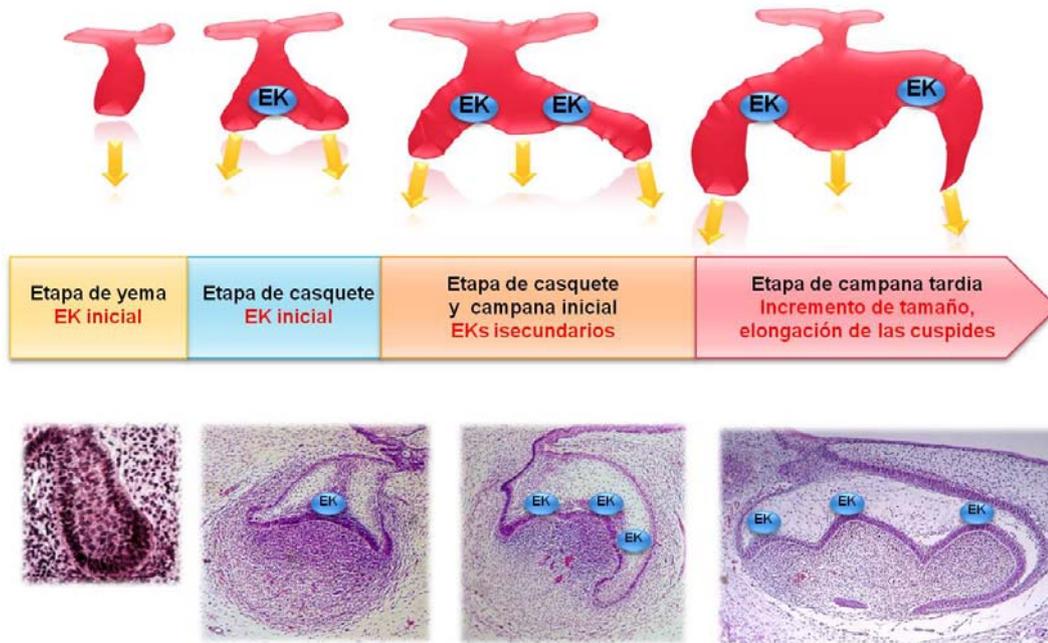


Figura 13. Esquema y fotomicrografía donde se aprecia la evolución secuencial de los nudos de esmalte (EK), en las diferentes etapas de la odontogénesis.

Los genes específicos participantes en la determinación del eje anteroposterior de los miembros en desarrollo también se expresan en las yemas dentales en la etapa de corona a campana. El gen *Shh* encargado de la actividad polarizante de los miembros en desarrollo es activo en el nudo de esmalte y en odontoblastos y ameloblastos diferenciándose. La prueba de que los genes regulando el crecimiento polarizado, como *Shh*, son activos en las yemas dentales se obtuvo cuando se injertaron las yemas dentales a miembros en desarrollo. La yema dental injertada induce la formación de cúspides adicionales, revelando una capacidad para polarizar el crecimiento en un eje anteroposterior. En dientes multicúspide, se forman nudos de esmalte secundarios sobre las puntas de las futuras cúspides.<sup>8</sup>

A continuación, durante la fase de casquete, crece para formar un grupo de células muy juntas pero experimentan apoptosis (muerte celular) y desaparecen hacia el final de esta etapa. Mientras está presente, expresa FGF-4, SHH, BMP-2 y BMP-4. El FGF-4 regula las protuberancias de las cúspides y también participa en el crecimiento de las protuberancias de las extremidades producidas por la cresta ectodérmica apical, mientras que la BMP-4 regula el momento de la apoptosis en las células del nudo. Este nudo de esmalte determina la localización de los vértices de las cúspides de los dientes en desarrollo pudiendo desarrollar nudos secundarios para el caso de molares, que poseen varias cúspides. La localización y secuencia de los nudos secundarios está determinada por moléculas inducidas por BMP como p21 que se expresa en los lugares de formación de los nudos y de ectodina en los espacios intermedios.<sup>2,8-14</sup>

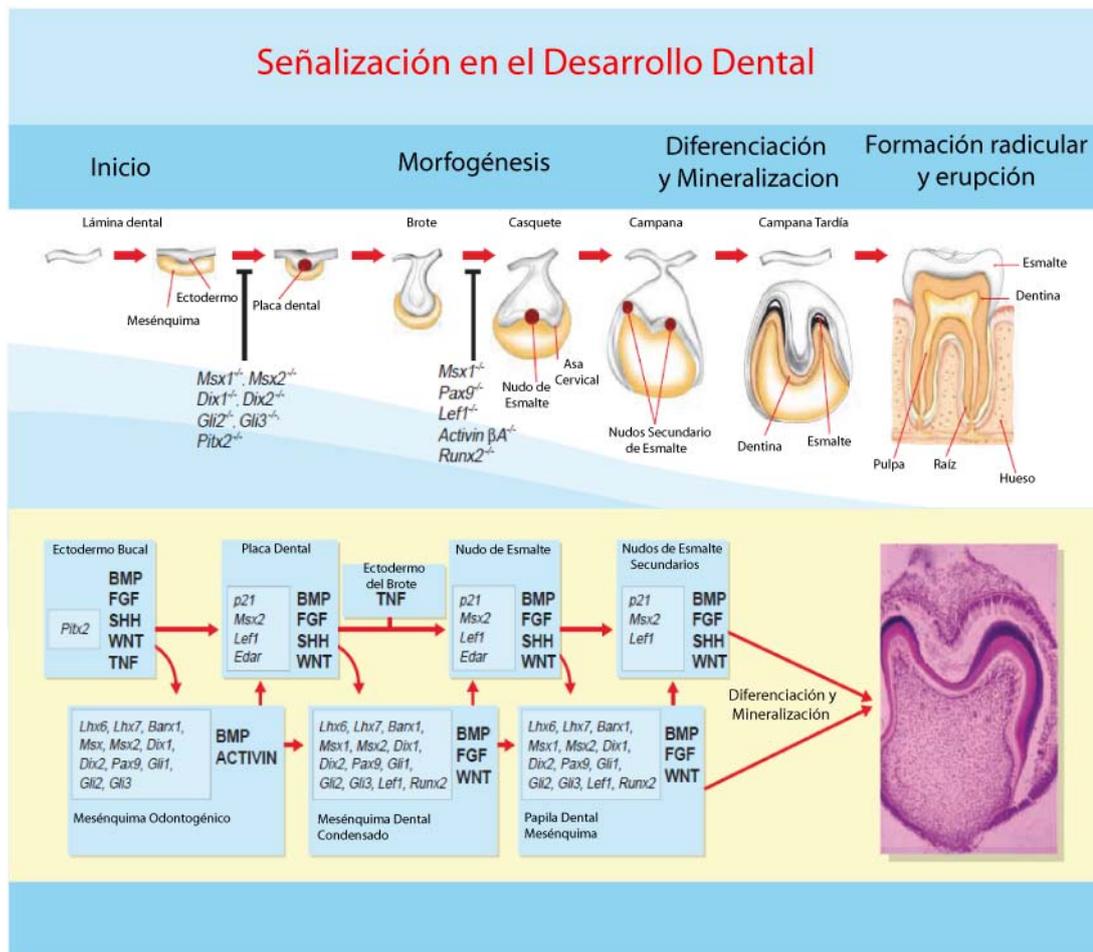


Tabla 2. Esquemización de las principales moléculas señalizadoras que participan en las diferentes etapas del proceso de la odontogénesis. Tomada de Irma Thesleff Et al.<sup>9</sup>



En la formación de los dientes participan diversas señales inductivas. Se ha demostrado que la formación del diente se inicia a partir del ectodermo engrosado de la lámina dental. En las etapas iniciales del desarrollo, el ectodermo dental puede inducir al mesénquima no dental de la cresta neural para que participe en la formación de un diente, pero el mesénquima predental de la cresta neural no puede inducir al ectodermo no dental para que constituya un diente. El factor de transcripción Lef-1 puede inducir la secreción de FGF-8 por parte del ectodermo de la superficie predental. El FGF-8, a su vez, estimula la expresión de Pax-9 por parte del mesénquima subyacente. La falta de expresión de Pax-9 se traduce en que el desarrollo del diente no pasa de la etapa de yema. El ectodermo superficial también produce BMP-2 y BMP-4, que inhibe la acción del FGF-8. El Msx-1 es otro factor de transcripción característico inducido por el mesénquima que se encuentra a la lámina dental engrosada (Tabla 2).<sup>2,8,12,13</sup>

En etapas un poco más tardías del desarrollo dental BMP-4, en vez de funcionar como un inhibidor actúa junto a FGF-8 y Shh estimulando al mesénquima de la yema del diente para que exprese diversas moléculas características, entre ellos los factores de transcripción Msx-1, Msx-2 y EGR-1; las moléculas de la matriz extracelular tenascina y sidecán; y BMP-4. Si el ectodermo superficial se separa del mesénquima de la cresta neural, el mesénquima predental no formará la papila dental y el diente no se desarrolla. El papel inductivo de la BMP-4 ha demostrado que su presencia en el mesénquima predental de la cresta neural lo induce a que exprese Msx-1, Msx-2, EGR y BMP-4. Sin embargo para alcanzar una expresión inductiva completa se necesitan de otras moléculas como tenascina y sidecán no solamente BMP-4.<sup>2,8,12,13</sup>

El mesénquima dental, tras su inducción inicial, se convierte en el nuevo factor que promueve el desarrollo dentario. Las señales inductivas que



emanan del mesénquima dental actúan a continuación sobre el ectodermo del borde dental. Para continuar con los siguientes pasos de la odontogénesis que ya explicamos anteriormente.<sup>2,8</sup>



## 5. CÉLULAS Y MOLÉCULAS DE ADHERENCIA A SUSTRATO

Cadherinas dependientes de calcio, integrinas, selectinas, proteoglicanos de la membrana plasmática, y miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, como la molécula de adherencia a la célula neural, participan en la formación de adherencias célula-a-célula y célula-a-matriz. Los miembros de estas proteínas transmembrana desempeñan papeles indispensables en la organización celular de tejidos y órganos y en la migración de células en tejidos embrionarios y adultos.<sup>2</sup>

### 5.1 Integrinas

Las integrinas son una familia de proteínas transmembrana de la superficie de la célula que se desarrollaron muy temprano en la evolución. Las integrinas son heterodímeros constituidos de subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ . Se han identificado al menos 14 subunidades  $\alpha$  y ocho  $\beta$ .<sup>2</sup>

Ambas subunidades de integrina son proteínas transmembrana. Los dominios globulares extracelulares son más grandes que los segmentos citoplásmico e intramembrana. Algunas integrinas se unen más que un tipo de ligando; por ejemplo, la integrina  $\alpha 1\beta 1$  se une a ambos, colágeno y laminina. También es aparente que ligandos individuales, como fibronectina, son reconocidos por varias integrinas.<sup>2</sup>

Las células usan integrinas para adherirse a una variedad de moléculas de la matriz extracelular y para comunicarse químicamente en una vía bidireccional con su ambiente. La información de la matriz extracelular se reúne cuando los ligandos se unen a la porción extracelular de las integrinas, produciendo cambios conformacionales en la porción citoplásmica de las moléculas y alterando por lo tanto su interacción con moléculas citoplásmicas adyacentes. La unión del ligando a integrinas



también puede ejercer un efecto intracelular a través de la activación de tirosina cinasas.<sup>2</sup>

Por el contrario, la unión de ciertas proteínas citoplásmicas al dominio citoplásmico puede inducir cambios conformacionales en la parte externa de las moléculas de integrina, afectando su afinidad por ligandos extracelulares. A través de este proceso, la célula puede interactuar con su ambiente, creando contactos adherentes y/o activando cascadas de diferenciación específica.<sup>2</sup>

Se ha demostrado que la expresión de receptores integrina para laminina oscila entre EIOE y ectomesénquima papila dental durante la formación del diente. Si la integrina laminina señalando vías tiene un papel significativo en la diferenciación del ameloblasto aún debe ser determinado.<sup>2</sup>

## 5.2 Sindecano

Los sindecanos son proteoglicanos integrales de la membrana. Se han identificado cuatro tipos basados en diferencias en la proteína central. Cada molécula sindecano consiste de un corto dominio citoplásmico, un dominio helicoidal hidrófobo insertado en la membrana plasmática, y un dominio extracelular grande que contiene varias cadenas laterales glicosaminoglicano.<sup>2</sup>

Sindecano 1 se localiza en epitelios y en tejidos embrionarios mesenquimales, en especial en áreas de interacción epitelial-mesenquimal, como en dientes en desarrollo. Debido a su interacción de unión con tenascina, puede desempeñar un papel en la condensación de células mesenquimales para formar la papila dental. Además de la unión a tenascina, sindecano 1 también une fibronectina, y colágeno tipos I, III, y V.<sup>2</sup>



Sindecano 4 es el tipo más pequeño y más ampliamente distribuido de sindecano. Se localiza conjuntamente con integrinas en adherencias focales a fibronectina extracelular. Los sindecanos no sólo son receptores de matriz sino también correceptores para factores de crecimiento y citocinas, capaces de potenciar eventos de transducción de señales.<sup>2</sup>

### 5.3 Fibronectina

La fibronectina es una glucoproteína extracelular grande con múltiples sitios de unión capaces de formar uniones a células, colágeno, heparina, fibrina, tenascina, bacterias, y otros proteoglicanos. Fibronectina posee una estructura dimérica compuesta de dos cadenas polipéptido iguales unidas cerca de su C-terminal por uniones disulfuro. Se han identificado sitios de unión en cada cadena para integrinas de la membrana celular y una variedad de moléculas matriz extracelulares. La fibronectina es un componente significativo de membranas basales en el desarrollo sistemas de órganos, donde estabiliza células y por tanto les permite establecer polaridad y sufrir diferenciación adicional.<sup>2</sup>

Un buen ejemplo de este tipo de interacción ocurre durante la diferenciación de los preodontoblastos. La interacción de células con fibronectina es importante no sólo durante el desarrollo embrionario sino también en la migración y estabilización de células en el organismo adulto. La fibronectina desempeña un papel importante en la cicatrización de heridas interactuando con fibrina para crear un armazón para la migración de fibroblastos. La fibronectina estimula la invasión de fibroblastos a geles de colágeno.<sup>2</sup>

Se ha identificado el sitio de reconocimiento del dominio unión a célula de fibronectina que consiste en el tripéptido, arginina-glicina-ácido aspártico (la secuencia RGD). Esta secuencia une a la célula integrinas de membrana (receptores fibronectina). La integrina  $\alpha 5\beta 1$  es el principal



receptor fibronectina. La asociación de receptores integrina fibronectina a fibronectina extracelular desencadena el reclutamiento de moléculas del citoesqueleto y de señalamiento al sitio de unión de la membrana plasmática para formar adherencias focales. Fibronectina se concentra en la lámina basal EIOE y a lo largo de la superficie citoplásmica de preodontoblastos.<sup>2</sup>

## 5.4 Laminina

Laminina es un constituyente mayor del complejo lámina basal. Es una glicoproteína grande con un peso molecular alrededor de 800 000 d. La molécula laminina es un heterotrímero de subunidades  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ , y  $\alpha$ . Las tres cadenas se ensamblan para formar una molécula en forma de cruz.<sup>2</sup>

Laminina se une al colágeno tipo IV, a los proteoglicanos sulfato de heparan (perlecan) de la lámina basal, y a receptores en la membrana celular de varias células, en especial células epiteliales. Las subunidades laminina 5 se expresan en el órgano del esmalte, y la proteína se localiza en la lámina basal debajo de la EIOE.<sup>2</sup>

Estudios inmunocitoquímicos revelan cambios temporoespaciales en la expresión de la subunidad laminina durante la diferenciación de odontoblasto y ameloblasto. Los resultados de experimentos de recombinación de tejidos sugiere que el ectomesenquima dental controla la expresión de laminina en el epitelio dental.<sup>2</sup>

## 5.5 Tenascina

Tenascina, una molécula matriz extracelular grande, también conocida como citotactina y hexabraquion, está formada de seis cadenas polipéptido ensambladas para formar una estructura de seis ramas capaz de interactuar con una variedad de células y moléculas matriz



extracelular. Debido a que las seis cadenas de polipéptido parecen representar productos de gen separados, se ha sugerido que las moléculas tenascina pueden tener especificidad tisular.<sup>2</sup>

Tenascina es un proteoglicano (sindecano) a la superficie de la célula. La expresión de tenascina en el ectomesenquima dental coincide con la concentración de la papila dental. Se ha demostrado que tenascina evita la migración de ciertas células de la cresta neural, causando que asuman una forma redonda característica de células estáticas.<sup>2</sup>

## 5.6 Nidogen

Nidogen (también llamado entactina) es una proteína en forma de bastón consistente de una sola cadena polipéptido, aproximadamente 30 nm de longitud, con dominios globulares en cada extremo y un dominio localizado centralmente. Puesto que nidogen se une con elevada afinidad a colágeno IV y laminina, desempeña un papel organizador en el ensamblado de la lámina basal. Nidogen también es un perlecan, el proteoglicano grande sulfato de heparan de la lámina basal.<sup>2</sup>

La coexpresión de laminina 1 y nidogen da por resultado una lámina basal relativamente estable. En general, laminina se produce en células epiteliales y nidogen por células mesenquimales. Se piensa que las diferencias temporoespaciales en la expresión de laminina y nidogen tienen significancia en la remodelación de tejido epitelial-mesenquimal debido a los cambios resultantes en la estabilidad de las membranas basales.<sup>2</sup>



## CONCLUSIONES

Con la aparición de los nuevos conceptos y técnicas de ingeniería genética y molecular hemos ampliado nuestro panorama en muchas áreas del conocimiento tanto médico como odontológico. Estas técnicas nos permiten comprender más ampliamente los procesos fisiológicos, bioquímicos e histológicos en muchas de las áreas odontológicas, sobre todo en el proceso de la odontogénesis.

La odontogénesis es un proceso esencial en la embriología dental y es fundamental conocer a la perfección todas las series de mecanismos que la regulan y conllevan al crecimiento y desarrollo de los órganos dentales para poder identificar muchas de los procesos patológicos a los cuales nos enfrentamos en nuestra práctica profesional.

Desde que Marshall Urist publicó en 1965, en la Revista Science, el descubrimiento de una familia de proteínas con capacidad osteoinductiva, y Wozney y colaboradores la clonación de las primeras proteínas morfogenéticas con técnicas de ADN recombinante en 1988, la comunidad científica no ha dejado de investigarlas, en vista de sus promisorias posibilidades, como la de inducir a células mesenquimales a diferenciarse en células osteoproductoras, las cuales pueden regenerar tejidos perdidos. Es, por lo tanto, posible su utilización, como una opción terapéutica esperanzadora en muchas disciplinas biomédicas. Con los resultados de las investigaciones, se espera promover una mejor cicatrización y formación ósea, especialmente en sitios de difícil osificación, como en las no uniones de tibia después de fracturas, en cirugía de corrección de espina bífida, en defectos óseos grandes en los que se ha perdido estructura ósea por trauma o por cáncer y también en oseointegración, para aumentar altura, ancho de rebordes, aumento de la calidad y cantidad del hueso, en sitios en los que se van a colocar implantes dentales. Por otro lado, el Proyecto Genoma Humano ha



introducido a la Odontología en una nueva era, en la cual la comprensión del funcionamiento de los procesos de reparación y regeneración van a ser la pauta de tratamiento en el futuro. Estos procesos son muy complejos y multifactoriales, y son un campo de constante investigación, por lo que la información es abundante y cambiante. Las proteínas morfogenéticas son parte de esta tecnología de punta, que al descifrar el genoma humano se comprenderán y aplicarán mejor.

Actualmente los mecanismos de señalización molecular y celular en el proceso de la odontogénesis se conocen a mayor profundidad, y es posible establecer nuevas hipótesis y líneas de investigación enfocadas a la regeneración y reparación de tejidos dentales perdidos o afectados; ya sea por enfermedad periodontal o caries dental, y que nos darán más y mejores opciones para la terapéutica en odontología.



## Referencias Bibliográficas

1. Gómez de Ferraris, ME. Campos Muñoz A. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental 3ª ed Madrid España Editorial Médica Panamericana; 2009.
2. Garant Philius R. Oral Cells and Tissues. Illinois USA. Editorial Quintessence Books; 2003.
3. Moore Keith L. Persaud T.V.N. Embriología Clínica 8ª ed. Barcelona España Editorial Elsevier España; 2008.
4. Ten Cate AR. Oral Histology; Development, Structure, and Function Sixth ed. Philadelphia PA, USA. Editorial Elsevier Mosby; 2003.
5. Gartner Leslie P, Hiatt James L. Texto Atlas de Histología 3ª ed. México D.f, Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2008.
6. Carlson Bruce M. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 4ª ed. Barcelona España, Editorial Elsevier España; 2009.
7. Geneser F. Histología 3ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2000.
8. Irma Thesleff, Soile Keranen, Jukka Jernvall. Enamel Knots as Signaling Centers Linking Tooth Morphogenesis and Odontoblast Differentiation. Adv Dent Res 15: 14-18, August, 2001.
9. Irma Thesleff. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. Journal of Cell Science 116, 1647-1648, 2003.



10. T. Yamashiro, M. Tummers and I. Thesleff. Expression of Bone Morphogenetic Proteins and Msx Genes during Root Formation. *J Dent Res* 82 (3): 172-176, 2003.
11. T. Toyono, M. Nakashima, S. Kuhara, and A. Akamine. Expression of TGF- Superfamily Receptors in Dental Pulp. *J Dent Res* 76(9): 1555-1560, September, 1997.
12. Marianna Bei, Klaus Kratochwil, and Richard L. Maas. BMP4 rescues a non-cell-autonomous function of Msx1 in tooth development. *Development* 127, 4711-4718 2000.
13. Keiko Miyoshi, Hideya Nagata, Taigo Horiguchi, Kaori Abe, Ivan Arie Wahyudi, Yoshinobu Baba, Hidemitsu Harada, and Takafumi Noma. BMP2-induced gene profiling in dental epithelial cell line. *Journal of Medical Investigation* Vol. 55: 216-226 August 2008.
14. Young-Dan Cho, Won-Joon Yoon, Kyung-Mi Woo, Jeong-Hwa Baek, Gene Lee, Je-Yoel Cho, and Hyun-Mo Ryoo. Molecular Regulation of Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein Expression by Bone Morphogenetic Protein-2. *Journal of Biological Chemistry* Vol. 284, No. 37, pp. 25230–25240, September 11, 2009.
15. Henostroza N. Gómez P. Proteínas Morfogénéticas. *Rev Estomatol Herediana* 1999; 9 (1-2): 32-37.
16. Patricia Lorz Ulloa. Proteínas Morfogénéticas de Hueso en oseointegración: Revisión sistémica de la literatura. *Publicación Científica Facultad de Odontología UCR* N°7 2005.



17. Jianquan Chen, Yu Lan, Jin-A Baek, Yang Gao, Rulang Jiang. Wnt/beta-catenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development. *Developmental Biology* 334 (2009) 174–185.