



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

PAPEL DE GENES HOMEBOX EN LA ANODONCIA  
DENTAL. PREVALENCIA DE ANODONCIA EN LA  
CRED DE LA DEPeI FO UNAM (2007-2011).

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

NORMA ANGÉLICA ÁLVAREZ VALDIVIA

TUTORA: Esp. CAROLINA VEGA RAMÍREZ

MÉXICO, D.F.

2011



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.

---

## DEDICATORIAS

La vida es un regalo que hay que valorar y disfrutar a cada momento, aunque a veces es difícil siempre hay algo que nos motiva a seguir adelante.

Aun que aún hay mucho que seguir aprendiendo, la vida nos enseña muchas cosas y sé que nos tiene preparadas muchas sorpresas.

Gracias a mi **familia** que siempre ha sido un gran sustento, que ha confiado y creído en mí y que también han participado siendo nuestros primeros pacientes. A mis **padres** que han sido un gran apoyo, que han estado conmigo todo este tiempo y han tenido la paciencia para entender este importante y largo camino que elegí. A mí **hermano** que me ha soportado y acompañado siempre cuando lo he necesitado.

A todas mis **amigas** y **amigos** que aunque no los mencione saben que siempre están presentes, ya que juntos hemos compartido muchos trabajos, alegrías, penas, fracasos, éxitos y sobre todo que me han brindado su amistad y confianza.

A la **UNAM** por brindarme por muchos, muchos años, enseñanza, valores, libertad y sobre todo la oportunidad de seguir superándome a nivel profesional y personal. Me ha dado la oportunidad de conocer a través de ella a muchas personas sumamente valiosas. A comprometerme con ser una persona digna de ser egresada de esta gran institución.

---

## ÍNDICE

1. Introducción.....	5
2. Antecedes.....	7
3. Marco Teórico.....	11
I. Aspectos histológicos en la odontogénesis.....	11
II. Etapas del desarrollo dental.....	17
Estadio de brote.....	17
Estadio de casquete.....	18
Estadio de campana.....	19
Estadio terminal o folículo dentario.....	20
III. Desarrollo y diferenciación celular.....	22
IV. Genes Homeobox.....	24
Genes MSX.....	26
Genes PAX.....	28
Genes AXIN.....	34
Gen HE-ZHEO.....	36
V. Alteraciones del desarrollo dental.....	37
Anodoncia.....	38
Hipodoncia.....	38
Oligodoncia.....	38
Prevalencia.....	39
4. Planteamiento del problema.....	40
5. Justificación.....	40
6. Objetivos.....	40

---

7. Material y Método.....	40
A. Tipo de estudio.....	40
B. Población de estudio.....	40
C. Criterios de Inclusión.....	41
D. Criterios de exclusión.....	41
8. Recursos.....	41
9. Plan de análisis.....	42
10. Resultados.....	45
11. Conclusiones.....	46
12. Referencias bibliográficas.....	47

---

## 1. INTRODUCCIÓN

El hombre siempre ha buscado descifrar el porqué de su existencia, la forma en cómo se ha desarrollado y los procesos que lo han llevado a su evolución, es por medio de esa curiosidad y en conjunto con la tecnología que también ha avanzado, se ha podido dar cuenta de la complejidad y exactitud de cómo trabaja el cuerpo humano, esto lo ha logrado a través de la experimentación y observación de los diversos procesos que existen a nuestro alrededor.

Este trabajo inicia mencionando todos los factores que intervienen y que son necesarios para la formación y desarrollo de un órgano dental, debido a que es muy importante conocer cómo ocurre este proceso, si alguno de estos factores de señalización se llegara a suprimir, se produciría alguna alteración en su forma, su localización o inclusive llegar a no producirse uno o más dientes en la arcada dental.

Los aspectos genéticos, que están involucrados en la odontogénesis son sumamente extensos, pero trato de mencionar solo a los genes que se han presentado con mayor frecuencia y los que se han estudiado más, en las anomalías con ausencias dentales como son los **genes Homeobox** y que son los que participan directamente en la formación del diente.

Se han llevado a cabo una serie de investigaciones y analizado diversos estudios de experimentación sobre todo con ratones, los cuales nos muestran un panorama considerable en la forma de cómo los genes interactúan con los tejidos del mesénquima y ectomesénquima para la formación de los dientes. También se mencionan las pruebas realizadas en seres humanos que padecen de algunas de las formas de agenesia dental en donde existe la ausencia de uno o más órganos dentales.

Los estudios realizados e investigaciones publicadas en su mayoría se efectuaron sobre todo en las familias de los pacientes debido a que generalmente los pacientes asisten a consulta odontológica por algún problema específico en su oclusión, estética o fonética y al realizarse la inspección, se descubre que el problema no solo se encuentra en dicho paciente, sino que también en su familia y de esa forma se detecta este tipo de anomalía.

Es importante saber si este problema dental es frecuente en nuestro entorno, por ello se realizó un estudio de prevalencia en la CRED de la DEPeI de la Facultad de Odontología en un período que abarca del 2007-2011.

---

## 2. ANTECEDENTES

En 1859 el biólogo y científico británico Charles Darwin publica en su libro *El origen de las especies*, en donde señala la importancia de la naturaleza hereditaria, en la variabilidad de sus miembros y que las modificaciones acumuladas a través del tiempo en alguna especie es un factor importante para su evolución.

Tiempo después en 1865 Gregorio Mendel un monje austriaco, desarrolló postulados teóricos sobre la genética a partir de la hibridación con plantas.

Walter Flemming en 1878 observó los cromosomas y el mencionó que posiblemente estos tendrían una función significativa durante la fecundación. Ya en 1902 Sutton y Boveri descubrieron cómo funcionaban las células germinales, con los principios de la herencia propuestos por Mendel.

En 1912 Félix von Winiwarter publicó lo que había observado, indicando que existían 47 cromosomas en los seres humanos. Fue hasta 1956 en donde Joe Hin Tjio y Albert Levan señalaron que habían localizado 46 cromosomas en las células embrionarias.<sup>1</sup>

Mientras un biólogo norteamericano Thomas H. Morgan en 1933 se alejó de sus estudios de embriología para estudiar el ciclo vital y la herencia en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, demostrando así la existencia de la recombinación entre los genes, descubrió que los genes estaban colocados en un orden lineal, en cada cromosoma, la realización de los primeros “mapas de ligamiento” (ligamiento es la tendencia que tienen los genes de permanecer unidos cuando están localizados en el mismo cromosoma).



Es así que los trabajos que realizaron Morgan y colaboradores demostraron que los genes se encontraban localizados en los cromosomas, con lo que se estableció la teoría cromosómica de la herencia y que dio lugar al origen de la Citogenética.<sup>2</sup>

El descubrimiento e identificación del ácido desoxirribonucleico (ADN) fue hecho en 1940, el cual es el encargado de proporcionar la información genética, pero fue hasta 1953 que James Watson y Francis Crick descubrieron cómo funcionaba la estructura de ADN, la naturaleza bioquímica de los genes de los 46 cromosomas y cómo una molécula puede ser copiada por medio de la replicación.

La biología entiende cómo se organizan los genes y la forma en que se interpreta la información del ADN para guiar la síntesis de proteínas y lleva instrucciones para 30,000 proteínas distintas.

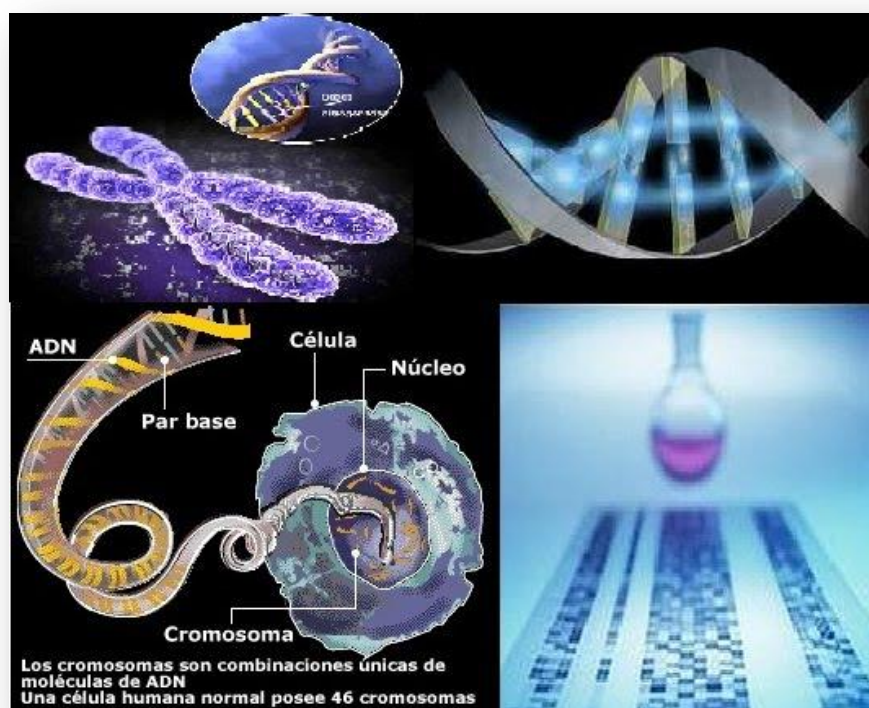


IMAGEN 1. LOS CROMOSOMAS <sup>3</sup>

---

Las proteínas son macromoléculas que desempeñan varias funciones, entre las cuales se destacan la producción de bloques de estructuras celulares, forman enzimas que catalizan reacciones químicas y principalmente regulan la expresión de los genes.<sup>4</sup>

El conocimiento de las estructuras bucodentales y su desarrollo siguen en constante evolución, en 1578 Monau estableció que existía una relación entre la estructura dental y la estructura ósea, Malphigi y Leewenhoek fueron los primeros en especificar que existían prismas del esmalte y túbulos dentinarios.<sup>5</sup>

A principios de 1970 la biología en ciencia molecular había iniciado la especulación en la transferencia de información a través del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), al otro lado de la membrana basal, ya que esta puede tener el control en las células de diferenciación odontogénica. En este mismo año estudios en el microscopio electrónico mostraron el contacto célula-célula primero entre preodontoblastos y preameloblastos durante la citodiferenciación en los estadios de la odontogénesis.<sup>6</sup>

Ferguson en 1994 menciona que otros autores habían postulado la ausencia de dientes como el resultado de una disminución de los tejidos del mesénquima requeridos para determinar el crecimiento normal del maxilar.

En 1995 se otorgo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a Edward Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard y Eric Wieschaus por su descubrimiento de genes que controlan el desarrollo embrionario, estos hallazgos nos permiten comprender por ejemplo las causas de las anomalías congénitas.

Vastardis y colaboradores en 1996, nos dice que el primer reporte de agenesia dental se relaciona con MSX1 y se produce al estar asociado con la hipoplasia del maxilar.<sup>7</sup>

Desde hace más de 20 años se ha realizado un progreso para entender la estructura y función molecular de los genes y los cromosomas, así también un profundo conocimiento acerca del genoma humano y la secuencia de ADN.

Estos avances se han llevado a cabo debido a la gran diversidad de aplicaciones que existen en la genética, en las múltiples situaciones clínicas y que ha aportado lo necesario para dar un enfoque nuevo a la genética médica.<sup>8</sup>

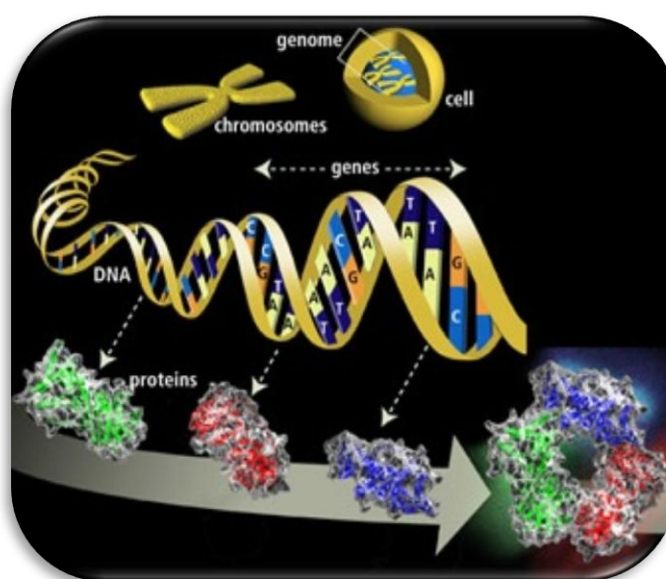


IMAGEN 2. CROMOSOMAS Y GENES <sup>3</sup>

Por primera vez comenzamos a comprender la forma en cómo actúan, se activan y expresan los genes durante el desarrollo embrionario, unos de los genes implicados son los genes HOX y otros factores moleculares para la regulación en el desarrollo embrionario.

El gen PAX se reportó como candidato en la agenesia dental no sindrómica por primera vez hace más de 7 años desde el descubrimiento inicial de otras mutaciones.<sup>9</sup>

---

### 3. MARCO TEÓRICO

#### I. ASPECTOS HISTOLÓGICOS EN LA ODONTOGÉNESIS

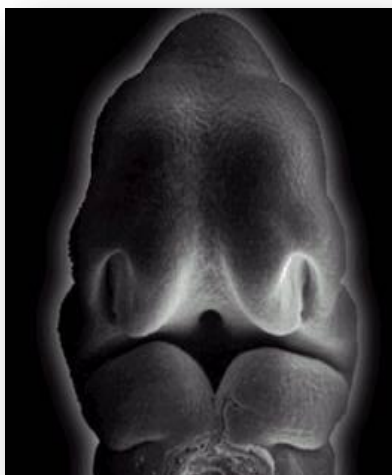
El desarrollo de los órganos dentales humanos, los dientes de la primera dentición (deciduos) y los dientes de la segunda dentición (permanentes), se originan de la misma manera y presentan una estructura histológica similar.<sup>5</sup>

La evidencia en embriología experimental, recombinación tecnológica en ADN e indicadores inmunohistoquímicos indican que el primer arco facial es esencial para la iniciación del desarrollo dental.<sup>6</sup>

El desarrollo de un diente inicia cuando aparece un engrosamiento con forma de herradura en el epitelio del primordio de maxilar embrionario, a comienzos de la séptima semana de vida fetal, los botones o gérmenes dentarios se extienden hacia el mesénquima subyacente y presentan el comienzo del desarrollo de los dientes deciduos.

Los botones dentarios de los dientes permanentes comienzan a aparecer alrededor de la décima semana de vida fetal y se forman de un crecimiento más profundo de la lámina dental. La mayor parte de los dientes permanentes se forman en la vida intrauterina, pero tanto los botones dentarios de los segundos premolares y segundos molares aparecen en el primer año de vida y los terceros molares se forman en el quinto año de vida.<sup>10</sup>

Los dientes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que normalmente, empiezan a formarse en la porción anterior de los maxilares y luego siguen avanzando 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.

IMAGEN 3 ESTOMODEO<sup>11</sup>

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 dentino-pulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar).

Son numerosos los mecanismos que guían y controlan la secuencia del desarrollo dental, pero es el fenómeno inductor el esencial para el comienzo de la organogénesis dentaria. El papel inductor desencadenante es ejercido por el ectomesénquima o mesénquima cefálico, denominado así debido a que son células derivadas de la cresta neural que han migrado hacia la región cefálica.

Este ectomesénquima realiza su función inductora sobre el epitelio bucal (origen ectodérmico) que reviste al estomodeo o cavidad bucal primitiva. La interacción epitelio-mesénquima, es el mecanismo que constituye la base del proceso de formación de los dientes (odontogénesis).

Los mecanismos que se producen para la estimulación en la odontogénesis, son procesos muy complejos que implican cambios químicos y estructurales, que tienen lugar durante la diferenciación, la especialización de odontoblastos y los ameloblastos.

Es por ello que determinar los mecanismos histológicos esenciales que explican la morfogénesis dentaria y la formación de los patrones coronarios y radiculares, resulta sumamente difícil.<sup>5</sup>

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.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) (especialmente BMP4) se involucran en la expresión de los genes *MSX1* y *MSX2* los cuales ayudan a determinar el desarrollo del órgano dentario por medio de la regulación de distintas moléculas de la superficie celular y matriz extracelular.<sup>12</sup> Se manifiesta primero en las células epiteliales y posteriormente en las células ectomesenquimatosas.

Los factores de crecimiento fibroblásticos (FGFs), regulan la morfogénesis epitelial y el proceso del mesénquima induciendo la proliferación celular local.

Las proteínas Hedgehog (Shh), organizan el crecimiento y determinación de la forma del diente, activa al órgano del esmalte y la diferenciación odontoblastos y ameloblastos.<sup>5, 6</sup>

Las proteínas Wnt intervienen en la regulación de la proliferación, la migración y la diferenciación celular.

Estos componentes y otros están implicados, como el factor transformador del crecimiento (TGF- $\beta$ ), la activina, 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 básicamente a nivel de la fase de campana.

El Factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ) es una proteína que funciona como activador o inhibidor del crecimiento, se vincula con la quimiotaxis con monocitos desde los capilares periféricos, seguido por los osteoclastos responsables de la reabsorción ósea que siguen a la erupción dental, también tiene un papel importante durante la formación del esmalte y la dentina.

Las moléculas y factores que participan en la interrelación epitelio-mesénquima no sólo regulan la expresión de los genes *MSX1* y *MSX2* también regularizan la expresión de varios factores de transcripción como el Lef1, el Pax9, el Barx,<sup>5</sup> así también la fibronectina, tenascina y sindecanos, están implicados por medio de señalizaciones en la matriz para el desarrollo de la odontogénesis.<sup>6</sup>

El Factor potenciador linfoide-1 (Lef1) es miembro del grupo de alta movilidad (HMG) familia de proteínas nucleares que incluyen al factor proteína celular-T (TCF) conocida como mediador de señalización Wnt. Lef1 es la primera expresión en el engrosamiento del epitelio dental y durante el cambio en la formación de brote se expresa en el mesénquima de condensación. La expresión ectópica de Lef1 en el epitelio oral da como resultado el desarrollo ectópico de la formación de un diente.<sup>12</sup>

La fibronectina está en un grupo de glicoproteínas extracelulares, compuesta por dos cadenas polipeptídicas iguales, con múltiples sitios de unión capaces de unir formas de células, colágeno, heparina y otros proteoglicanos, su función es estabilizar a las células y así poder realizar su diferenciación, un ejemplo de ello ocurre en la interacción durante la diferenciación de los preodontoblastos.

La tenascina es una molécula de la matriz extracelular, que está compuesta por seis cadenas ensambladas que forman una estructura capaz de interactuar con gran variedad de células y moléculas de matriz

extracelular, se une a la superficie de los proteoglucanos y esta puede expresarse en el ectomesénquima dental y se concentra principalmente en la papila dental.

Los sindecanos son proteoglucanos de la membrana, ya se han identificado 4 tipos, el sindecano1 se localiza en áreas donde hay una interacción epitelio-mesénquima en el desarrollo dental, la interacción entre la unión de la tenascina-sindecano juega un rol importante para la condensación de células del ectomesénquima de la papila dental.<sup>6</sup>

En resumen podemos decir que para la formación de un órgano dentario se distinguen 3 etapas:

1. Iniciación es en donde un conjunto de células reciben e interpretan la información conforme a la posición en la cual se desarrollara, el lugar y el momento adecuado.
2. Morfogénesis, se realiza cuando las células se agrupan y organizan de forma que construyen el rudimentario órgano dental.
3. Diferenciación de las células, al distinguirse cada una de las células se forman las estructuras específicas de ese órgano.<sup>13</sup>

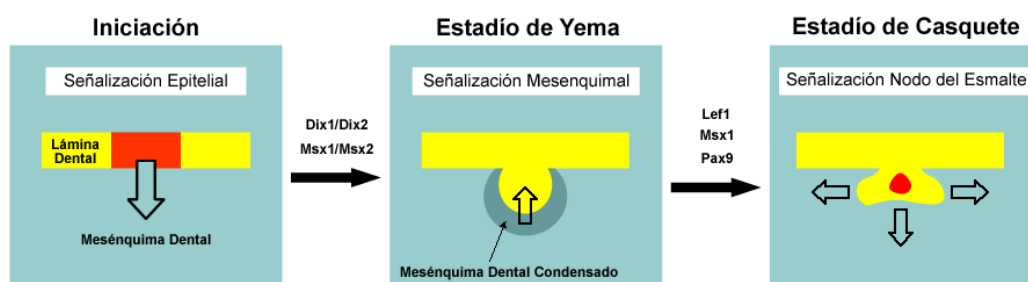


IMAGEN 4. CONTROL GENÉTICO DEL DESARROLLO DENTAL<sup>13</sup>



Es importante demostrar que al no desarrollarse la expresión de alguno de los distintos factores que intervienen en el proceso de la odontogénesis se contribuye a explicar la diversidad de alteraciones existentes.

Estos cambios o perturbaciones en las etapas de iniciación o morfogénesis temprana pueden afectar a los órganos dentarios, en cuanto al número, forma o estructura.<sup>2, 5</sup>

Los dientes tienen un centro de señalización llamado órgano del esmalte, es una región organizadora que se presenta para el proceso del desarrollo de los dientes y se localiza en una zona delimitada del epitelio dental, en los extremos de los brotes de los dientes.

Después, durante la fase de casquete, crece para formar un grupo de células pero experimenta apoptosis (muerte celular programada) y desaparece hacia el final de esta fase. Mientras está presente, expresa FGF4, SHH, BMP2 y BMP4.

Se cree que FGF4 regula la elevación de las cúspides, mientras que BMP4 regula el momento de la apoptosis en las células del órgano del esmalte.<sup>13</sup>

Numerosos y diferentes genes como *EDA*, *MSX1*, *REIG*, *PAX9*, *AXIN2*, suelen estar asociados con la agenesia dental en humanos, sin embargo el mecanismo molecular del desarrollo anormal de los dientes aun no está claro y se sigue investigando.<sup>14</sup>

## I. ETAPAS DEL DESARROLLO DENTAL

Los gérmenes dentales siguen su desarrollo a través de una serie de etapas que se determinan de acuerdo a la forma en la que se encuentran. Se identifican para su estudio en 4 etapas:

- ◆ Brote
- ◆ Casquete
- ◆ Campana
- ◆ Terminal o folículo dentario

### ESTADIO DE BROTE

En esta etapa de inicio, aparecen casi a la vez 10 brotes en cada maxilar, son engrosamientos de aspecto redondeado, después de la división mitótica de algunas células de la capa basal del epitelio en las que se asienta el crecimiento potencial del diente, los brotes darán origen a los futuros órganos del esmalte. Está constituida por células mesenquimatosas en proliferación, se identifican células cilíndricas, estas células se encuentran condensadas debajo del epitelio de revestimiento y alrededor del brote epitelial, lo que da lugar a un almacenamiento de glucógeno que caracteriza generalmente a los epitelios en proliferación, en las células superficiales de brote pueden detectarse algunos signos de apoptosis.



IMAGEN 5.FORMACION DEL BROTE DENTARIO <sup>5</sup>

---

## ESTADIO DE CASQUETE

Se determina así debido a que se forma una concavidad central, se origina alrededor de la novena semana de vida intrauterina y se encierra en una pequeña porción de lo que será la futura papila dentaria, que dará origen al complejo dentinopulpar, las estructuras que existen en este momento en el órgano del esmalte son epitelio dental externo, epitelio dental interno y retículo estrellado.

Epitelio dental externo, está constituido por una sola capa de células cuboideas, dispuestas en la convexidad que están unidas por la lámina dental en una porción llamada pedículo del epitelio dental.

Epitelio dental interno se localiza en la concavidad compuesto por un epitelio simple de células cilíndricas, las cuales aumentaran en tamaño y se diferenciaran en ameloblastos en la siguiente fase y suele denominarse por ello epitelio interno preameloblástico, así también se aumentara el número de las enzimas hidrolíticas y oxidativas.

Existe un aumento en el líquido intersticial, por lo cual se forma una tercera capa que será el retículo estrellado, que se encuentra entre el epitelio dental externo e interno, constituido por células de aspecto estrellado las cuales se anastomosan formando un retículo, estas células se encuentran unidas mediante desmosomas, conformando una red continua.

La papila dental se encuentra separada del epitelio interno del órgano del esmalte por medio de una membrana basal, que representa una localización de la futura unión amelodentinaria. Tiene origen en el ectomesénquima.

El tejido mesenquimático que se encuentra alrededor del casquete rodeándolo casi en su totalidad, se condensa y forma el saco dentario o folículo dental. Este saco o folículo dentario tiene origen en el ectomesénquima.

En resumen el órgano del esmalte, tiene un origen en el ectodermo y se encuentra constituido por el epitelio dental externo, retículo estrellado y el epitelio dental interno o preameloblástico.

El órgano del esmalte, la papila y el saco dentario constituyen el germen dentario.

### **ESTADIO DE CAMPANA**

Hay una mayor invaginación del epitelio dental interno adquiriendo el aspecto de una campana, esta etapa ocurre a las 14 a 18 semanas de vida intrauterina, en donde existen diferentes cambios e histodiferenciación.

El órgano del esmalte se encuentra constituido por epitelio externo, retículo estrellado, estrato intermedio y epitelio interno o preameloblástico. En el epitelio dental externo las células sufren cambios de forma ya que se vuelven aplanadas y al final de esta etapa presentaran pliegues debido a las invaginaciones del saco dentario, que aportaran la nutrición al órgano del esmalte.

En el retículo estrellado existe un aumento en su espesor debido al líquido intracelular pero conforme vaya avanzando la etapa este espesor se reducirá en las zonas que formaran cúspides o bordes incisales, ya que comenzaran a aparecer las primeras laminillas de dentina, se interrumpe la fuente de nutrientes del órgano del esmalte proveniente de la papila, debido a que al segregarse el esmalte existe un aumento en la demanda de nutrientes, el retículo se reduce para permitir el libre flujo de elementos nutricionales desde los vasos sanguíneos del saco dentario hacia las células principales o ameloblastos que se formaron a partir del epitelio dental interno.

Ocurre una apoptosis de células del retículo estrellado, los macrófagos que provienen de los vasos periféricos penetran en la estructura epitelial y fagocitan los restos celulares apoptóticos.

Se presenta un nuevo estrato, el estrato intermedio que aparece entre el epitelio interno y el retículo estrellado, se hace evidente por el mayor número de capas celulares en los sitios en donde se formaran las futuras cúspides o bordes incisales, estas células tiene una actividad enzimática de la fosfatasa alcalina. Se piensa que este estrato participa indirectamente en la mineralización del esmalte durante la amelogénesis, las células son ricas en ATPasa dependientes del calcio.

Las células superficiales ectomesenquimáticas indiferenciadas, se diferencian en odontoblastos que comienzan a sintetizar dentina. El epitelio dental interno se diferencia en ameloblastos.

El epitelio dental interno comienza a sintetizar matriz del esmalte una vez que se hayan formado las primeras capas de dentina calcificada. En esta etapa se diferencia la morfología del patrón coronario, se identifica la forma, el número y distribución de las cúspides, según el órgano dentario al que se dará origen.

### **ESTADIO TERMINAL O FOLÍCULO DENTARIO**

En esta etapa ya se ha identificado la formación de las cúspides o borde incisal, una vez que ya se ha formado el patrón coronario el órgano del esmalte se atrofia y comienza la formación del patrón radicular.

La mineralización de los dientes deciduos se inicia entre el quinto y sexto mes de vida intrauterina.<sup>5</sup>

Cada diente se compone de la corona dentaria que es la parte visible que se encuentra cubierta de esmalte y de una o varias raíces dependiendo del diente y permanece en un alvéolo, se compone de tejido duro que es la dentina, esmalte, cemento y por tejido blando que contiene a la pulpa, membrana periodontal y encía.<sup>10</sup>

### Genes Expresados durante el Desarrollo dental <sup>12</sup>

Gli	Glioma-asociado oncogén homólogo “proteína de zinc” (Factor de Transcripción)
Lef	Factor potenciador linfoide-1 (Factor de Transcripción)
Pax	Gen homeótico cajas apareadas (Factor de Transcripción)
Fgf	Factor de crecimiento fibroblástico (Proteína secretora)
Msx	Genes en vertebrados Unión Msh (Factor de Transcripción)
Dlx	Homólogos distales en vertebrados (Factor de Transcripción)
Wnt	Homólogos Wingless en vertebrados (Proteína secretora)
Lhx	Dominio de genes miembros (Factor de Transcripción)
Bmp	Proteínas de hueso morfogenético (Proteína secretora)
Shh	Sonic Hedgehog (Proteína secretora)
Hgf	Factor de crecimiento hepático (Proteína secretora)
Ptc	Células receptoras de superficie para SHH
Smo	Co-receptor de SHH
Pitx	Factor de transcripción para la expresión de la glándula pituitaria
Slit	Homólogo <i>Drosophila</i> corte de proteína (Proteína secretora)
Barx	Homólogo BarH1 en vertebrados (Factor de Transcripción)
Otlx	Gen homólogo relación ortodenticulo (Factor de Transcripción)

## II. DESARROLLO Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

Al desarrollarse la vida de un organismo, se produce el desarrollo de las células y estas se dividen múltiples veces produciendo un número de células diferentes hasta estructurar un patrón de complejidad y exactitud en cada ser vivo.

El genoma es semejante en todas las células, debido a la información que contienen y se expresan en distintos grupos de genes, esta expresión genética es selectiva y se controla mediante 4 procesos principales por los que se constituye el embrión:

1. Proliferación celular: en la cual se crean varias células a partir de una sola célula.
2. Especialización celular: se producen células con múltiples características en distintas posiciones.
3. Interacciones celulares: organiza la forma en cómo debe ser la célula y coordina la forma de comportarse con las demás.
4. Movimiento celular: asigna a cada célula ya sea para formar algún tejido o un órgano estructurado.

Estos procesos suceden al mismo tiempo en distintas partes del cuerpo. Los genes son células que tienen una memoria que se expresa y el destino que presenta es de acuerdo a su pasado y al entorno de su presente.

Algunas veces las proteínas homólogas son intercambiables entre especies diferentes, por ejemplo: una proteína de un ratón producida artificialmente en una mosca puede ejercer la misma función de dicha proteína y viceversa. Es así como se ha evolucionado hacia la comprensión del desarrollo humano.

El embrión del ratón es entre los mamíferos, el que más beneficios han dado al realizarse estudios de tipo genético, debido a algunas ventajas como su tamaño y que se reproduce rápidamente, es por ello que se ha convertido en el principal modelo para experimentación genética.

Su genoma tiene un tamaño igual que el nuestro y existe una correlación muy estrecha entre los genes del ratón y el de los humanos, las secuencias de aminoácidos de nuestras proteínas son idénticas a las suyas en un 80 a un 90% y es por ello que el ratón se ha convertido en una fuente importante de información acerca de la genética molecular del desarrollo.

Nos ha proporcionado información fundamental para el conocimiento de los genes HOX, asimetría izquierda-derecha, el control de la muerte celular.<sup>4</sup>

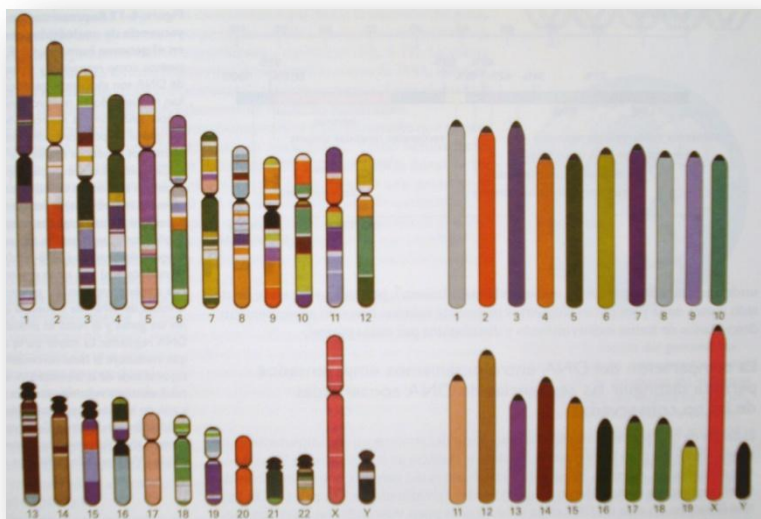


IMAGEN 6. Sintonía (orden de los genes) conservada entre los genomas del hombre y del ratón.<sup>4</sup>



### III. GENES HOMEBOX

Estos genes se llaman HOX por su homología con la región llamada “homeocaja” (homeobox) de los genes homeóticos de la mosca del vinagre o de la fruta *Drosophila melanogaster*. Los genes homeóticos en los que se descubrió la homeocaja son los que en la mosca determinan el programa de diferenciación de cada segmento, por ejemplo: hacia el desarrollo de una antena o una pata.<sup>15</sup>

La mosca *Drosophila melanogaster* ha modificado la comprensión de cómo los genes controlan el patrón corporal, tiene alrededor de 14.000 genes, es un modelo perfecto para los estudios genéticos, debido a que son fáciles de mantener, útiles para causar mutaciones y rápidas en su ciclo reproductor aunque lo más importante es que contienen genes homólogos. Nos ha mostrado cómo proyectar una serie de acontecimientos causa-efecto desde las instrucciones genéticas codificadas en el ADN de los cromosomas hasta la estructura del cuerpo del ser humano.<sup>4</sup>

La homeocaja es una secuencia de 180 pares de bases (pb) altamente conservada en el curso de la evolución, que codifica un sector de proteína denominado “homeodominio”, que tiene 60 aminoácidos, forma 3  $\alpha$ -hélices y es la parte que reconoce y se relaciona con una secuencia determinada de ADN.<sup>15</sup>



IMAGEN 7. MOSCA DEL VINAGRE *DROSOPHILA MELANOGASTER*<sup>4</sup>

Los genes HOX humanos se encuentran en cuatro familias génicas, las familias HOX1-HOX4 (HOXA-HOXD), que están localizadas respectivamente en las regiones cromosómicas 7p, 17q, 12q, 2q.<sup>15</sup>

En el orden de los genes HOX de los vertebrados, así como el complejo HOX de este insecto es sustancialmente el mismo, lo que propone que los 4 complejos de los vertebrados se han originado por las duplicaciones de un solo complejo principal y han preservado su organización básica.

En donde se localizan y se observa primordialmente este tipo de patrón es en el tubo neural, aunque también es evidente en otros tejidos, como el mesodermo, así mismo los 4 complejos HOX los genes correspondientes tienen dominios de expresión antero-posterior casi iguales.

La eliminación de la función de los genes Hox en el ratón, producen un defecto en la región del cuerpo al que pertenece ese dominio de expresión, a veces cuando la región del cuerpo esta mutada, esta muere o no crece, las alteraciones que se observaron al examinar ratones con mutaciones en el gen Hox son incompletas, tal vez por una redundancia entre los genes de los 4 grupos.

La regulación de la estructuración de los dientes, desde incisivos a molares, se genera por una expresión combinada de genes HOX que se expresan en el mesénquima. Por lo que respecta al desarrollo individual de cada diente, el epitelio dirige la diferenciación hasta la fase de brote, momento en el que la función reguladora se transfiere al mesénquima.<sup>17</sup>

Los genes homeóticos codifican las proteínas que son factores de transcripción, es decir, que se fijan a secuencias de ADN específicas, de este modo estimulan o inhiben la transcripción de otros genes de importancia para el desarrollo embrionario.<sup>10</sup>

## GENES MSX

*MSX1* determina la posición y forma del diente (se relaciona con el patrón de tipos de diente, limitando la expresión del espacio de genes homeobox en el mesénquima dental).<sup>16</sup>

La expresión anticipada de *Msx1* y *Msx2* basada en algunas observaciones se inicia la formación de los gérmenes dentales delimitados hacia la línea media en la región del ectomesénquima (incisivos y caninos en humanos) y *Dlx1* y *Dlx2* en el ectomesénquima donde son expresados dientes con múltiples cúspides.<sup>12</sup>

El gen *MSX1* está asociado a procesos biológicos como: Apoptosis, debido a que la expresión en conjunto de *MSX1* y *MSX2* se anticipa a activar la apoptosis a través de la señalización por la vía de BMP4, la señalización en relaciones epitelio-mesénquima, ya que *MSX1* se acumula en grandes concentraciones, en este tipo de contactos, la relación es importante en el desarrollo del primordio facial, extremidades, glándulas y en particular sobre los gérmenes dentarios y en el control del ciclo celular. El papel del *MSX1* es impedir la diferenciación celular a través del mantenimiento de niveles de ciclina D1 en las células progenitoras.

En el estadio de campana *Msx2* es activado secundariamente al órgano del esmalte y la papila dental.<sup>6</sup>

A través de modelos animales y estudios de mutación genética se ha establecido su participación en el proceso de odontogénesis en el cual participa para el control de la formación del órgano del esmalte y en el paso del estadio de brote a casquete. Su participación se hace cuando se concentra en las mutaciones que generan fenotipos de hipodoncia.<sup>13</sup>

En el gen *MSX1* se han observado mutaciones que implican problemas como: labio fisurado, paladar hendido o incluso ambos problemas.<sup>9,13</sup>

El análisis genético reveló cambios en nucleótidos de arginina a prolina en el aminoácido 239 son una mutación en el homeodominio de ADN de *MSX1* que está asociado a la ausencia de segundos premolares y terceros molares, esta mutación es el resultado de la pérdida de función de *MSX1* por medio de un mecanismo de haploinsuficiencia (mutación de pérdida de la mitad de la actividad normal de una proteína) otra familia mostro tener una mutación en los nucleótidos de serina en el aminoácido 104 y una mutación en el exón 1 de *MSX1*.<sup>8</sup>

Existe un estudio de la Universidad Medical Lodz donde se realizó la secuencia del gen *MSX1*, con la participación de tres pacientes con oligodoncia en donde se identificó la eliminación homocigota de 11 nucleótidos solo en dos casos, localizados de 18 nucleótidos, por lo cual existe una disminución en el nivel de expresión de la proteína *MSX1*, el afectar la unión de componentes involucrados en el corte y empalme de ARNm que busca el codón de inicio puede reaccionar de manera distinta en los sitios mutados, desde la información que se genera para producir una estructura primaria, para determinar cómo será la estructura secundaria y puede afectar toda la producción de proteínas.<sup>18</sup>

Lidral y colaboradores realizaron un estudio en la Universidad del estado de Ohio, en el cual se revisaron a 92 pacientes afectados con agenesia dental de un diente permanente sin incluir terceros molares y 40 personas de control sin agenesia dental, se confirmó la secuencia de timina a adenina y se presentó una mutación en el nucleótido 620 resultando en una sustitución metionina a lisina en el aminoácido 61 (met61lys), se tomaron muestras de ADN y se realizaron pruebas de PCR (Reacción en cadena de la polimerasa).

En los pacientes de control no se encontró ningún tipo de mutación, es posible que la mutación met61lys pueda interferir con la dimerización de *DLX* reprimiendo esta proteína de dominio.

Se observó que en 2 hermanos, los segundos molares no tenían una cúspide disto-lingual y en los primeros molares inferiores solo tenían 4 cúspides faltando la cúspide disto-vestibular, esto demostró que *MSX1* tiene un papel importante en la morfogénesis de la dentición, a pesar de no tener cambios significativos como la ausencia total de un diente.<sup>7</sup>

## GENES PAX

Otros genes homeóticos similares a ciertos genes de la segmentación son los genes humanos PAX, que se asocian con ciertas malformaciones. Los genes reguladores llamados “PAX” han sido identificados por contener una secuencia característica, la “caja apareada” (paired box) originalmente descrita en un gen de segmentación de *Drosophila*, es una secuencia que codifica el dominio “apareado” de 130 aminoácidos, que contiene una  $\alpha$ -hélice.<sup>15</sup>

Los genes *PAX* codifican una secuencia específica de unión al ADN, que consiste en subdominios estructurales independientes N-terminal y C-terminal.<sup>6</sup>

*PAX9* pertenece a una familia de factores de transcripción, tiene un homeodominio adicional, son reguladores considerables de la organogénesis, pueden actuar como desencadenantes de la diferenciación celular. Estudios en ratones han revelado funciones de *Pax9* que se manifiestan en el mesénquima derivado de la cresta neural, implicado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidas las de los órganos dentarios.<sup>2</sup>

En un estudio que realizaron Wang y colaboradores en la Universidad de Pekín se estudiaron a pacientes con agenesia de un diente permanente no incluidos los terceros molares y pacientes control sin enfermedades sistémicas, se encontraron dos mutaciones en el gen *PAX9*.

Cambios de nucleótidos de glicina a arginina en el aminoácido 6 (G6A) y de serina a lisina en el aminoácido 43 (S43K) en pacientes chinos, este hallazgo se relacionó con la capacidad de unión al ADN de la mutación de *PAX9* que es el responsable por el defecto genético.

En este reporte se analizaron los efectos de las mutaciones de los aminoácidos, mediante inmunofluorescencia e inmunoblot, estos indicaron que las proteínas mutadas tienen una capacidad inferior de unirse al ADN que una proteína normal, tanto G6A y S43K son proteínas mutadas que han disminuido su actividad transcripcional, los portadores de la mutación en S43K pueden dar la ausencia de dientes molares y premolares en el maxilar y caninos en la mandíbula, mientras que los portadores de la mutación en G6A provocan la falta del segundo premolar en el maxilar y el incisivo central mandibular, con excepción de los terceros molares que no se vieron afectados. Así se demostró que *PAX9* juega un papel importante en el desarrollo de dientes posteriores.<sup>9</sup>

Estudios en ratones que mostraron una delección en *PAX9* revelan la importancia en el desarrollo de dientes posteriores, y que carecen de órganos derivados de la bolsa faríngea, ya que aparecen alteraciones como paladar hendido, alteraciones en el desarrollo esquelético, carecen de timo, paratiroides y no se forman los dientes más allá de la fase de brote.<sup>2,9</sup>

En otro estudio realizado en la Universidad de Helsinki en participación con un programa de Biología Molecular, hicieron una comparación entre una familia Finlandesa y una Americana.

Nieminen y colaboradores identificaron una mutación del gen *PAX9* en donde hay cambios de nucleótidos de adenina y timina en el aminoácido 340 (A340T) y creó un codón en el aminoácido de lisina 114 y frena la codificación de la proteína *PAX9*.

La terminación prematura de la traducción crea una proteína mutada que carece de los últimos  $\alpha$ -hélice ( $\alpha$ -6) de la región C-terminal, la falta de la región C-terminal que sigue la mayoría de los pared box probablemente alteran la función normal de las proteínas mutadas.

También existe un cambio en citosina a timina en el aminoácido 717 (C717T) en el codón de Histidina 238, la translocación de guanina a citosina en el aminoácido 718 (G718C) provoca un cambio de alanina a prolina en el aminoácido 240 (Ala240Pro). Las 2 familias tenían la ausencia de los segundos premolares solo cuando el diente contiguo faltaba, existían similitudes y diferencias por ejemplo en la familia finlandesa se presentó la pérdida de incisivos maxilares mientras en la familia americana la falta de los incisivos se presentó en la mandíbula, estas diferencias se atribuyen a una modificación de factores genéticos el efecto puede ocurrir por patrones de variación de la pérdida de dientes.<sup>19</sup>

Lammi y colaboradores analizaron la secuencia del gen *PAX9* y encontraron una mutación en una familia con distintos fenotipos de Oligodoncia se tomaron muestras de sangre para identificar el ADN mediante PCR.

El caso es de un niño de 6 años que presentaba todos los dientes de la dentición primaria, pero la radiografía reveló que varios dientes permanentes estaban ausentes, al realizar el estudio se encontró que el padre presentaba una ausencia de 14 dientes permanentes, su abuelo y hermano del abuelo así como de sus 2 hijos, presentaban la ausencia de los segundos premolares y terceros molares maxilares y mandibulares. En 3 de ellos también estaban ausentes de 1 a 2 incisivos inferiores, 1 a 2 caninos superiores permanentes y ambos incisivos laterales superiores.

El niño mostró una disminución en el tamaño de los dientes, ancho mesio-distal y buco-lingual. La secuencia de *PAX9* reveló la transición (C76T) de nucleótidos citocina a timina, en la sustitución del triptófano para una arginina en el exón 2 de *PAX9*, lo que representa el cambio de sentido y así aparecían en todos los casos de los pacientes afectados.

Es característico que cuando un diente por ejemplo un premolar o molar falta todos los dientes posteriores de la misma hemiarcada también estén ausentes, la reducción del tamaño del diente permanente es común en pacientes con Hipodoncia u Oligodoncia.<sup>20</sup>

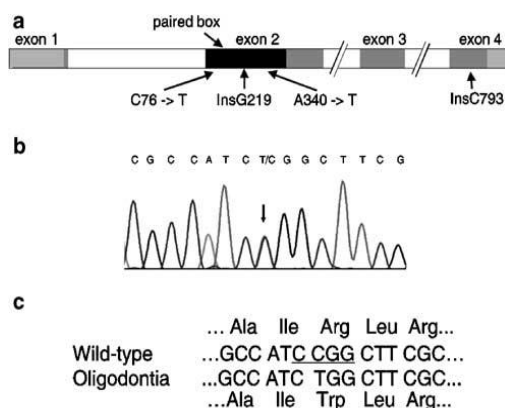


IMAGEN 8. LA DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN *PAX9*. (a) GENES *PAX9* Y ESTRUCTURA DE PROTEÍNAS. CAJAS GRISES INDICAN LOS EXONES Y MÁS OSCURO CASILLAS INDICAN LA SECUENCIA DE CODIFICACIÓN. EL CUADRO NEGRO SON LOS PARES DE CAJA. TODOS INFORMARON MUTACIONES *PAX9* SE REPRESENTAN. (b) CROMATOGRAMA DE SECUENCIACIÓN DEL EXÓN 2, LA FLECHA INDICA LA MUTACIÓN. (c) LA COMPARACIÓN DE SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y AMINOÁCIDOS DE GENES Y LAS PROTEÍNAS MUTADAS<sup>20</sup>





IMAGEN 9. ORTOPANTOMOGRAFÍA DE LA PERSONA AFECTADA A LA EDAD DE 6 AÑOS, 11 MESES. \* ESTRELLAS INDICAN PÉRDIDA CONGÉNITA DE DIENTES <sup>20</sup>

Las mutaciones en *PAX9* y los factores de transcripción *MSX1* provocan agenesia dental selectiva en humanos, en la fase de brote del mesénquima de ratones menciona que ambas proteínas son requeridas para la expresión de *Bmp4*, este es el factor clave de señalización para la progresión del desarrollo dental. <sup>21</sup>

La mutación de cualquiera *PAX9* y *MSX1* pueden iniciar un defecto proteína-proteína, disminuye las interacciones en las funciones en la morfología dental. <sup>16</sup>

Mensah y colaboradores en la Universidad de Texas realizaron varios estudios en los cuales descubrieron una mutación en el marco de lectura 219InsG pérdida de la función de *PAX9* resultado de una haploinsuficiencia.

Se realizó el análisis de una proteína de *PAX9* y el gen producto de una mutación, es la inserción de guanina en el nucleótido 219 que produce una alteración en el marco de lectura (219InsG) y altera a los aminoácidos de glicina 73, una parada prematura creada en 243 codones del sitio de la inserción de guanina genera una transcripción anormal de *PAX9* con 25 aminoácidos menos.

El procedimiento que se realizó fue analizar un modelo estructural y una secuencia primaria con la construcción de plásmidos, las mutaciones en los factores de transcripción pueden afectar su localización celular y posteriormente dar lugar a una localización en el sitio perinuclear o en citoplasma. La inmunofluorescencia mostró que la proteína mutada 219InsG se localiza en el citoplasma, y solo un mínimo localizado en el núcleo, estos resultados demuestran que la pérdida de función que lleva a la agenesia dental y el fenotipo podría deberse al transporte inadecuado de la proteína mutada nuclear.

Se sugiere que el aumento de los niveles de *PAX9* son necesarios para mostrar una mayor frecuencia en el complejo patrón de la dentición permanente en seres humanos, los diversos experimentos que se dirigen para la comprensión de la naturaleza de las nuevas mutaciones en los genes responsables como *PAX9* y otros para las formas sindrómicas y no sindrómicas de la agenesia dental se avanza en gran medida a nuestra comprensión de la patogénesis de esta anomalía.<sup>22</sup>

Al tomar en cuenta a los ratones como el modelo de estudio en los distintos experimentos que se realizaron debemos recordar que en ellos se desarrollan solo los dientes molares e incisivos y que estos se encuentran siempre en continuo crecimiento debido a que al ser roedores la dentina y esmalte se va desgastando cuando comen, tienen una sola dentición (heterodonta), mientras que en los humanos se forman un conjunto de dientes incisivos, caninos, premolares y molares y existen dos denticiones (difiodonta), a pesar de estas diferencias en el desarrollo, anatómicas y morfológicas, la evidencia molecular indica que el control genético de la formación de dientes está altamente conservada entre los vertebrados.

Kist y colaboradores llevaron a cabo un estudio en donde dieron origen a ratones mutados con el gen *PAX9*.

La formación de un diente en el embrión de un ratón se inicia en Estadio 10.5 (E10.5) y progresa hasta el Estadio 12.5 (E12.5) se condensa en el mesénquima para formar la papila dental en esta etapa aumenta el potencial de control de desarrollo de dientes posteriores se expresa *PAX9* en el Estadio 14.5 (E14.5).

Para el estudio se tomaron muestras de los embriones en E10.5 y se crearon 2 ratones con modificaciones de *PAX9* pero en uno de ellos se insertaron Oligonucleótidos y el otro solo tenía la mutación que era el de control, se encontró en los ratones mutados diferentes tipos de ausencias dentales en 1 de ellos solo se vieron afectados los primeros y segundos molares (no más de 3 dientes) y en el otro se desarrollaron todos los dientes pero con hipoplasia en los incisivos inferiores y terceros molares. Esto nos indica que *PAX9* no solo es necesario para el inicio temprano de los dientes, sino que también está involucrado en la diferenciación del diente en crecimiento y que la reducción de *PAX9* aunque aún no se sabe con exactitud a que niveles esto provoca en los ratones hipodoncia y Oligodoncia.<sup>23</sup>

## GENES AXIN

El *AXIN2* un regulador negativo de la vía de señalización Wnt. Otros patrones sugieren que el papel de *AXIN2* está involucrado comúnmente en formas esporádicas en la agenesia de incisivos. *Axin2* se expresa en los ratones, durante la odontogénesis (mesénquima dental, órgano del esmalte, papila dental, odontoblastos mesenquimales). También hay amplias pruebas de la expresión de *AXIN2* en los tejidos de colon que lleva a carcinomas.

Callahan y colaboradores, realizaron un estudio aprobado por la Universidad de Pittsburgh con la participación de 167 personas, 116 de Rio de Janeiro, Brasil y 51 de Turquía, donde se evidenció que la agenesia dental fue el único trastorno que afectaba a estos pacientes, se llevó a cabo un análisis con hisopos (sangre o saliva), se utilizó un marcador para un cambio de codificación del aminoácido prolina a serina para predecir el posible impacto de la sustitución de un aminoácido en la estructura y función de la proteína *AXIN2*.

Se encontró una asociación entre *AXIN2* aminoácido de prolina 50 serina (P50S), es posible que esta variante funcional contribuya a la agenesia dental. La evidencia sugiere que *AXIN2* juega un papel importante en la ausencia congénita de dientes en seres humanos, debido a los cambios en los sitios de corte y empalme de la proteína 2.

Hay diversos reguladores en el desarrollo y genes que se expresan de forma independiente, numerosos genes se expresan por la vía Wnt estudios realizados en ratones muestran la función de Lef1 como factor de transcripción que pueden ser activado por las proteínas Wnt muestran que LEF1 (Factor potenciador linfoide1) en humanos son un factor promotor del desarrollo de incisivos y molares.<sup>24</sup>



IMAGEN 10. ORTOPANTOMOGRAFÍA DE PACIENTE ATENDIDA EN LA CRED DE LA DEPEI FO

## GEN HE-ZHEO

La deficiencia de He-Zheo es una afección hereditaria que se encontró al noreste de China, ha sido asociada al desarrollo de dientes permanentes encontrado en el gen 10q 11.2<sup>2,14</sup>

Estos trastornos pueden ocurrir con diversas anomalías en la forma, espacio, color, ubicación en al número y raíz del diente.

Se realizó un estudio en la provincia del noroeste de China en 23 pacientes. Se comprobó el mecanismo por el cual se manifiesta la agenesia mediante pruebas de PCR, donde se encontró que DKK1 es considerado un potente antagonista de Wnt, una molécula de señalización del epitelio jugando un papel importante en el desarrollo de la epidermis y órganos dentales sobre todo en la dentición permanente, se demostró que existe un patrón de herencia de tipo autosómica dominante<sup>14</sup>



IMAGEN 11. NIÑOS DE CHINA<sup>29</sup>

## IV. ALTERACIONES DEL DESARROLLO DENTAL

Las Alteraciones del desarrollo dental pueden ser primarias generalmente de tipo genético o presentarse secundariamente por una influencia ambiental. Entre ellas están las siguientes:

### ANODONCIA

Se define como la ausencia clínica y radiológica de dientes por alteraciones genéticas aisladas o sindrómicas; <sup>25</sup> es la ausencia total de dientes en la cavidad bucal.<sup>5</sup>

En humanos la agenesia dental es clasificada clínicamente como una condición heterogénea que afecta a varios dientes.<sup>8</sup>

### HIPODONCIA

A la ausencia de 1 hasta 6 dientes, se llama a esta anomalía hipodoncia.<sup>2</sup> La hipodoncia asociada a genes como por ejemplo: MSX1 en 4p 16.1 generalmente afectan a los segundos premolares, a los primeros y terceros molares,<sup>2</sup> porque la mutación afecta la cascada de BMP4, además son los últimos dientes en desarrollarse y por lo tanto son más susceptibles a alteraciones.<sup>17</sup>

Se encontró que los caninos superiores permanentes en forma ectópica tienen una frecuencia 3 veces mayor en personas con hipodoncia que individuos sin hipodoncia.<sup>26</sup>

### OLIGODONCIA

Cuando el número de dientes que carecen es de 6 o más, excluyendo el tercer molar es llamado oligodoncia.<sup>18</sup>

Se han identificado varias mutaciones en el gen PAX 9 en 14q 12q 13 para Oligodoncia por ausencia en molares.<sup>2</sup>

## PREVALENCIA

La agenesia dental es una enfermedad comúnmente genética que afecta a más del 20% de la población mundial.<sup>24, 25</sup> Se reporta que ocurre entre el 2% y 10% de la población sin incluir a los terceros molares.<sup>7</sup>

La agenesia dental se observa muy poco en la primera dentición con una prevalencia de 0.5% generalmente afecta a los incisivos, la prevalencia de la hipodoncia afecta en promedio al 2-3% de la población, la mayoría de las personas con hipodoncia tienen mayor frecuencia en el maxilar con 59% y en la mandíbula un 55%.<sup>26, 27</sup>

Este problema dental es una anomalía comúnmente de base genética, se han identificado una serie de señales epiteliales y del mesénquima de más de 300 genes involucrados en el proceso de odontogénesis.<sup>9, 28</sup>

La agenesia de dientes primarios es el incisivo lateral es más frecuente se encontraron en el 60% de los casos.

La agenesia en dientes permanentes hay distintos patrones siendo el orden de: los terceros molares, premolares maxilares y mandibulares e incisivos laterales. La hipodoncia del tercer molar tiene una prevalencia de 9 y 37% Existen varios datos sobre la relación conforme a género indicando que se encuentra una frecuencia mayor en mujeres respecto a los hombres con una relación 3:2.<sup>16, 25</sup>

Este trastorno es más a menudo simétrico bilateral y es interesante mostrar que el diente de menor tamaño frecuentemente también es el incisivo lateral ya que este puede aparecer en forma de clavija o ser de forma cónica, la agenesia dental puede ser no sindrómica o adquirida, puede ser esporádica o familiar.

La familia con agenesia dental es dada por una herencia autosómica dominante generalmente en la mayoría de los casos y de forma autosómica recesiva y ligada al cromosoma X en una menor proporción.<sup>2,</sup>

8

---

La penetrancia se ha considerado tradicionalmente como incompleta, algunos autores consideran las alteraciones de forma como parte de la expresión variable del gen afectado.<sup>2</sup>

De acuerdo con Kim y colaboradores un individuo con una mutación MSX1 es más probable que pierda un incisivo central inferior que un incisivo central superior en un 75%, y es más frecuente una ausencia del primer y segundo premolar en el maxilar que el segundo premolar mandibular.

Para PAX9 son más propensos a la ausencia de un segundo premolar, al primer y segundo molar maxilar que a incisivo central y al segundo molar mandibular.<sup>30</sup>



#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a que la anodoncia dental no es un problema frecuente por el cual acuden los pacientes para su atención es difícil establecer y detectar el número de casos existentes en nuestro entorno, es por ello que se realizó este estudio, para mostrar la prevalencia de los pacientes que acudieron y fueron detectados en la CRED de la DEPel de la Facultad de Odontología.

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

La anodoncia dental es una anomalía que no es de fácil detección a simple vista ya que es necesario utilizar métodos de diagnóstico como son los rayos X y así emitir un diagnóstico correcto y detectar los casos reales de alguna anomalía en el número de dientes ausentes y no solo se trate de un retraso en la erupción dental.

#### **6. OBJETIVOS**

- Determinar la prevalencia de anodoncia dental que existe en la población de la CRED de la DEPel de la Facultad de Odontología durante Agosto 2007- Junio 2011
- Mostrar si existe un problema en anodoncia dental en la población que asistió a la CRED de la DEPel de la Facultad de Odontología

#### **7. MATERIAL Y METODO**

##### **A. Tipo de estudio**

Retrospectivo

##### **B. Población de estudio y muestra**

Pacientes que asistieron a la CRED de la DEPel de la Facultad de Odontología.

---

### **C. Criterios de inclusión**

- Pacientes que asistieron a la CRED de la DEPeI de Facultad de Odontología de agosto del 2007 – junio del 2011

### **D. Criterios de exclusión**

- Pacientes con extracciones dentales
- Pacientes que tengan algún tipo de síndrome

### **E. Variables de estudio**

#### **Independiente**

- ◆ Anodoncia dental
- ◆ Hipodoncia
- ◆ Oligodoncia

#### **Dependientes**

- ◆ Cantidad de dientes afectados

## **8. RECURSOS**

### **Materiales, Humanos**

- Obtener datos radiográficos mediante estudios como la Ortopantomografía
- Revisión de Historias Clínicas
- Exploración dental de cada uno de los pacientes

## 9. PLAN DE ANÁLISIS

Los datos fueron tabulados en Microsoft Excel 2007.

TABLA 1

GÉNERO	No CASOS
FEMENINO	47
MASCULINO	32
TOTAL	79

GRAFICA 1

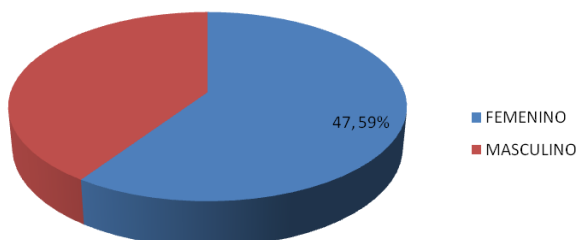
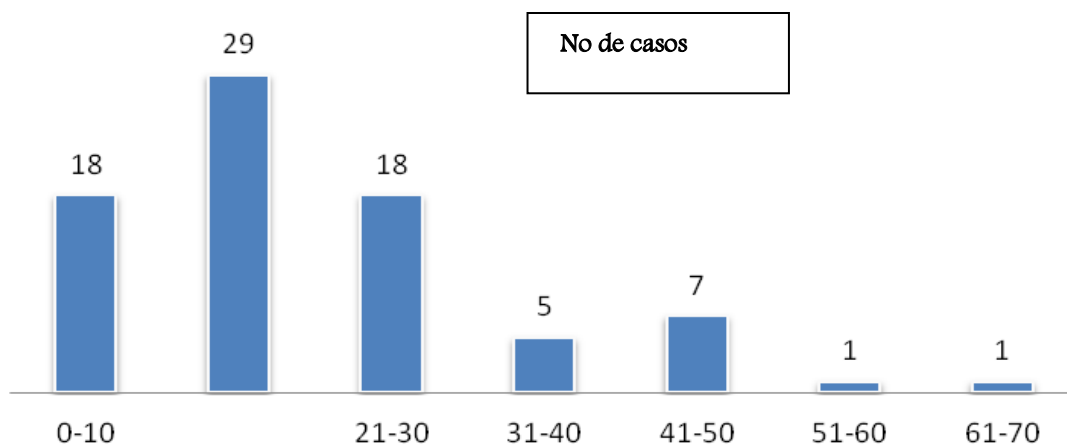


TABLA 2

DECADAS DE LA VIDA	No CASOS	%
0-10	18	23
11-20	29	37
21-30	18	23
31-40	5	6
41-50	7	9
51-60	1	1
61-70	1	1
TOTAL	79	100

GRAFICA 2



GRAFICA 2.1

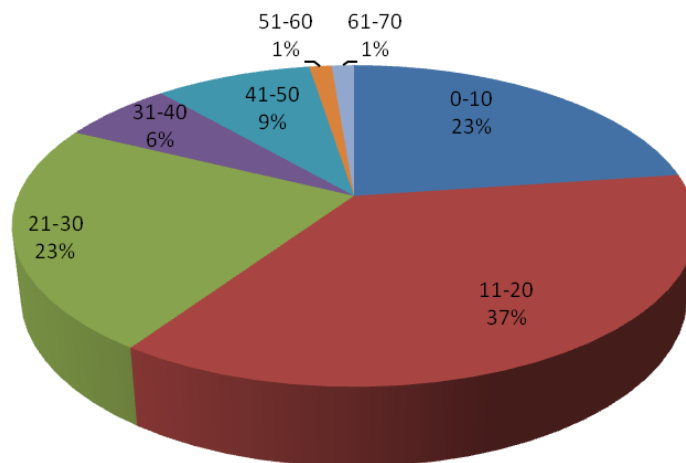


TABLA 3 Clasificación de la Sociedad Americana Anestesiología (ASA)

ASA	No CASOS	%
1	52	66
2	27	34
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>100</b>

ASA 1 Pacientes sanos  
 2 Pacientes con enfermedad sistémica controlada

GRAFICA 3

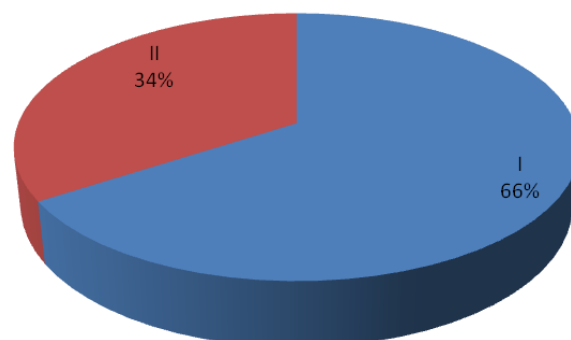


TABLA 4

ASA 1	No casos	%
1	45	76
2	3	5
3	4	7
4	4	7
5	5	5

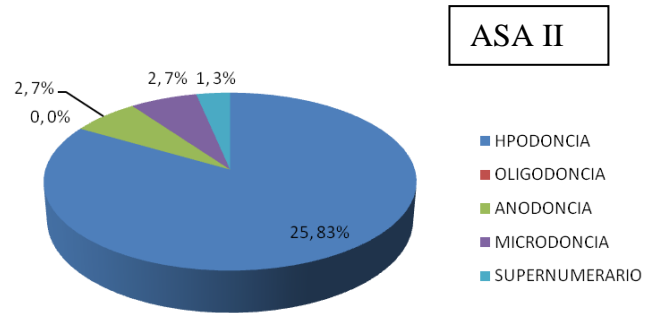
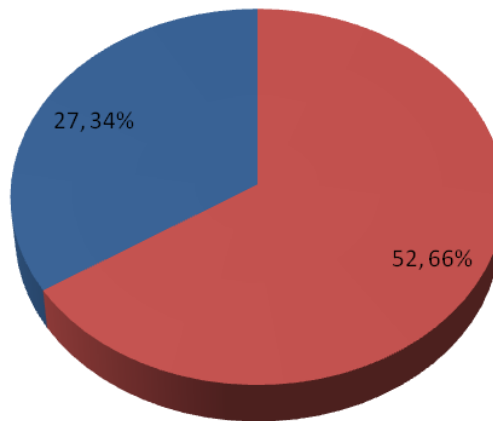
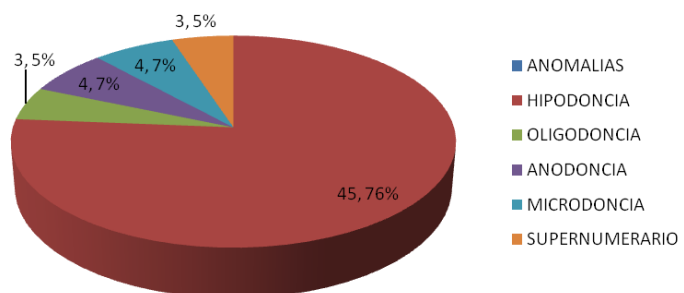


TABLA 5

ASA 2	No casos	%
1	25	83
2	0	0
3	2	7
4	2	7
5	1	3



ASA I



## 10. RESULTADOS

Del total de la muestra de pacientes que solicitaron su atención en la CRED de la DEPeI en el periodo 2007–2011 fueron revisados 5977 expedientes, en los que se encontraron 79 casos de anomalías en ausencias dentales, con una prevalencia de 1.3%.

Del cual se sabe que existe una mayor predisposición para el género femenino, en la tabla 1 se muestra que se encontraron 47 casos afectados siendo un 59%. Correspondiente al grupo de edad como se muestra en la tabla y gráfica 2, se presenta con mayor frecuencia en pacientes de la segunda década de la vida con 29 casos en un 37% seguida por una gráfica 2.1 donde se encuentran los porcentajes correspondientes a cada grupo de edad en la cual se señala que existe una menor proporción en la quinta y sexta década de la vida con tan solo 1 caso, es decir 1%.

La distribución de las anomalías dentales en relación a la clasificación de la Sociedad Americana Anestesia ASA, se presenta en la tabla y gráfica 3, en donde se puede apreciar que de los 79 pacientes, 52 casos son para ASA I con un 66% y ASA II con 27 casos en un 34%.

También se muestra en las tablas 4 y 5 respectivamente la distribución de las anomalías dentales que para ASA I se indica que se encontró mayoritariamente la hipodoncia en un 76%, seguida de la anodoncia y microdoncia con 7% cada uno. En cuanto al ASA II la mayor proporción se encuentra de igual forma en la hipodoncia con el 83% presentando una distribución similar al grupo antecesor.

## 11. CONCLUSIONES

En conclusión podemos decir que la genética es sumamente importante, en nuestro caso en eventos como la formación y desarrollo de los órganos dentarios, ya que al haber una mutación, una delección o una translocación existirá un cambio que se exprese, ya sea en el fenotipo o en el genotipo.

Los genes que están involucrados con el desarrollo dental tienen diversas mutaciones que conllevan no solo a la falta de dientes, sino también se crean anomalías como labio fisurado, paladar hendido, síndromes como la displasia ectodérmica hipohidrótica y otros síndromes con ausencias de dientes en los cuales no solo está involucrado un solo gen, pueden estar varios genes implicados en la ausencia dentaria.

También es importante mencionar que como se señaló en la literatura existen casos no solo de ausencias dentales sino que hay una relación entre este tipo de anomalías y casos con otro tipo de anomalías dentarias como son las microdoncias y dientes supernumerarios donde incluso se dan cambios en estos mismos genes que provocan ausencias dentales.

Hasta el momento no se ha encontrado el mecanismo exacto por el cual suceden este tipo de anomalías ya que existen en cada grupo que se investiga una nueva mutación que se encuentra y es por ello que aún se sigue investigando.

Aunque no se realizaron este tipo de pruebas como las mencionadas en este trabajo, debido a que se necesita de material y equipo especializado solo se llevo a cabo la prevalencia de los casos que se presentaron en la CRED y así observar que a pesar de no ser muy frecuente este tipo de anomalías si existe una relación entre las ausencias dentales y las anomalías de forma como la microdoncia aunque en una menor proporción pero está presente y la presencia de dientes supernumerarios.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Moore KL, Persaud TVN Embriología clínica 8ª ed. España Elseiver 2008 Pp 11,12
2. Kolecn Fusé FJ. Agencias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo, Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004; 9:385-95
3. <http://elmercaderdelasalud.blogspot.com/2011/09/la-vida-interior-del-genoma.html>
4. Albert B, Johnson A, Lewis J, Roff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell 4ª ed. Omega 2004 Pp 192-195
5. Gómez de Ferraris ME, Campos MA. Histología y embriología bucodental 2ª ed. Madrid Médica Panamericana 2009 Pp.85-109
6. Garant PR, Oral Cells and Tissues Canada ed. Quintessence books 2003 Pp 2-5,9,17-19
7. Lidral AC, Reising BC The Role of MSX1 in Human Tooht Agenesis J Dent Res 2002 April;81(4)274-278
8. Nussbaum RL, McInnes RR, Williard FH. Genética en Medicina 5ª ed. Masson 2004 Pp 17
9. Wang Y, Wu H, Wu J, Zhao H, Zhang X, Mues G, Identification and Functional Analysis of Two Novel PAX9 Mutations Cell Tissues Organs 2009;189:80-87
10. Geneser F. Histología sobre bases biomoleculares 3ª ed. España Editorial Médica Panamericana 2003 Pp. 112, 477-479
11. <http://elincisivo.blogspot.com/2008/05/odontologa-estomatologa.html>
12. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function 6ª ed. Mosby 2003 Pp 83-85, 96-97
13. Ortiz MA, Mejía CA. Actividad de los genes tipo MSX-1 durante el desarrollo craneofacial Revista Estomatología 2007;15(1):34-38



14. Liu W, Wang S, Zhao S, Zhao W, Bai S, Zhao Y, et al. The Novel Gene of Permanent Teeth (He-Zhao deficiency) Maps to Chromosome 10q11.2 J Dent Res 2001 80 (8)1716-1720
15. Solari JA. Genética Humana Fundamentos y aplicaciones en Medicina 3ª ed. Médica Panamericana 2004 Pp 91-92
16. De Coster PJ., Marks LA, Martens LC, Huysseune A. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives, J Oral Pathol Med 2009;38:1-17
17. Sadler TW. Langman Embriología médica 11ª ed. España Interamericana 2010 Pp.5-7
18. Pawlowska E, Janik-Papis K, Jarosinska WM, Szczepanska J, Blasiak J. Mutations in the Human Homeobox MSX1 Gene in the Congenital Lack of Permanent Teeth, Tohoku J. Exp. Med. 2009, 217, 307-312
19. Nieminen P, Arte S, Tonner D, Paulin L, Alaluusua S, Thesleff I, Pirinen S. Identificación of anonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia European Journal of Human Genetic 2001,9,743-746
20. Lammi L, Halonen K, Pirinen S, Thesleff I, Arte S, Nieminen P., A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia, European Journal of Human Genetic (2003) 11,866-871
21. Wang Y, Kong H, Mues G, D'Souza R, Msx1Mutation: How Do They Cause Tooth Agenesis? J Dent Res 90(3):311-316,201
22. Mensah JK, Ogawa T, Kapadia H, Cavender AC, D'Souza RN. Funtional Analysis of Mutation in PAX9 Associated with Familial Tooth Agenesis in Humans Journal of Biological Chemistry 2004 vol.279 No7 February 13 pp 5924-5933

23. Kist R, Watson M, Wang X, Cairns P, Miles C, Reid DJ, Peter H. Reduction of PAX9 gene dosage in a allelic series of mouse mutants causes hypodontia and oligodontia Human Molecular Genetic 2005 Vol.14 No23, 3605-3617
24. Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F, Patir A, Vieira AR. Axis Inhibition Protein 2 (AXIN 2) Polymorphisms and Tooth Agenesis 2009 January; 54(1): 45–49.
25. García HF, Toro YO, Vega VM, Verdejo MM. Agenesia del Tercer Molar en Jóvenes entre 14 y 20 años de Edad, Atofagasta, Chile. Int. J. Morphol. 2008; 26(4):825-832
26. Arte S, Nieminen P, Apajalahti S, Haavikko K, Thesleff I, Pirinen S. Characteristics of Incisor-Premolar Hypodontia in Families J Dent Res 80(5):1445-1450
27. Tallon V, Artells R, Navarro A, Carvalho P, Belmonte AM, Serra I, et al. Trastornos genéticos asociados a las alteraciones del número de dientes. Estado en cuestión Dentum 2004; 4(3)88-94
28. Almeida VC, Andrade CS, Saito BP, Ramenzoni LL, Line PS, Transcriptional Analysis of the human PAX9 promoter J Appl Oral Sci 2010; 18(5): 482-6
29. <http://www.comunica.co.cr/servicios-de-traduccion-chino.html>
30. Kim JW, Simmer JP, Lin BPJ, Hu JCC, Novel MSX1 Frameshift Causes Autosomal-dominant Oligodontia, J Dent Res 2006 March;85(3):267-271