



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**GENES INVOLUCRADOS EN LAS  
MALOCLUSIONES Y TERAPIA GÉNICA.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**PRESENTA:**

**MARA NAYELLY AGUILAR MORALES**

**TUTORA: ESP. DANIELA CARMONA RUIZ**

**MÉXICO, D.F.**

**2014**



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.

Bendito sea el Señor, que ha oído mi voz  
suplicante. El Señor es mi fuerza y mi escudo; mi  
corazón en él confía; de él recibo ayuda. Mi corazón  
salta de alegría, y con cánticos le daré gracias.

Salmos 28:6-7



## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. Introducción.....  | 5  |
| 2. Definición de oclusión .....   | 6  |
| 3. Clasificación de las maloclusiones .....   | 8  |
| 3.1 Clase I.....  | 9  |
| 3.2 Clase II.....   | 10 |
| 3.2.1 Clase II división 1 .....   | 10 |
| 3.2.2 Clase II división 2 .....   | 12 |
| 3.3 Clase III.....  | 13 |
| 4. Etiología de las maloclusiones .....   | 13 |
| 4.1 Factores generales .....  | 14 |
| 4.2 Factores locales.....   | 15 |
| 5. Bases moleculares de la herencia.....  | 15 |
| 5.1 Estructura del ADN .....  | 17 |
| 5.1.1 Replicación de ADN .....  | 18 |
| 5.2 Estructura de ARN .....   | 20 |
| 5.3 Síntesis de proteínas .....   | 21 |
| 5.4 Genoma .....  | 22 |
| 5.5 Proteoma .....  | 22 |
| 5.6 Fenoma.....   | 23 |
| 6. Papel de los genes homeóticos Msx en la morfogénesis craneofacial.....                     | 23 |
| 7. Herencia de las maloclusiones.....   | 39 |
| 7.1 Factores genéticos de la Maloclusión clase II.....  | 45 |
| 7.2 Factores genéticos de la Maloclusión clase III.....                                       | 46 |
| 8. Influencia genética en el número de dientes, tamaño, morfología, posición y erupción ..... | 55 |
| 8.1 Agenesia, anodoncia hipodoncia y oligodoncia .....  | 56 |
| 8.2 Dientes supernumerarios.....  | 59 |
| 8.3 Forma anormal de dientes .....  | 59 |
| 8.4 Dientes ectópicos .....   | 61 |
| 8.5 Molares primarios retenidos.....  | 62 |
| 9. Terapia génica.....  | 63 |



---

|  |    |
|--|----|
| 9.1 Tipos de terapia génica.....                           | 64 |
| 9.1.1 Tipo I .....   | 64 |
| 9.1.2 Tipo II .....  | 65 |
| 9.1.3 Tipos III y IV .....                                 | 65 |
| 10. Sistemas de transferencia genética .....               | 65 |
| 10.1 Vectores virales .....                                | 67 |
| 10.1.1 Retrovirus .....                                    | 67 |
| 10.1.2 Adenovirus .....                                    | 68 |
| 10.1.3 Virus Adeno-asociados .....                         | 69 |
| 10.1.4 Virus Herpes .....                                  | 69 |
| 10.2 Vectores no virales .....                             | 69 |
| 10.2.1 Bombardeo de partículas .....                       | 69 |
| 10.2.2 Inyección directa de ADN.....                       | 69 |
| 10.2.3 Liposomas catiónicos.....                           | 70 |
| 10.3 Transferencia de genes mediante receptores.....       | 70 |
| 11. Control de la expresión de los genes transferidos..... | 71 |
| 12. Conclusiones.....                                      | 73 |
| 13. Fuentes de información.....                            | 75 |



---

## 1. Introducción

Los conocimientos genéticos en odontología, como el Proyecto Genoma Humano son de gran ayuda para la identificación de las variables génicas y estudiar las funciones e interacciones de los genes relacionados a la función y a las enfermedades de las estructuras craneofaciales, incluyendo las interacciones con factores ambientales.

A partir de la concepción de estos conocimientos se ha fomentado la idea que si podemos entender la base genética de las enfermedades, o las pruebas genéticas para determinar el riesgo de las enfermedades, se podrán desarrollar mejores diagnósticos y tratamientos estratégicos.

Los avances tecnológicos y la culminación del Proyecto Genoma Humano permitirá crear una base de datos completa de la información genética de nuestra especie, se comprenderá cómo las variaciones génicas confieren el riesgo a padecer las enfermedades bucales más comunes, y cómo podremos predecir su probabilidad o riesgo antes de que aparezcan los signos o síntomas. Así, los objetivos de la adquisición de éste conocimiento será la prevención y la predicción de los padecimientos que implican las estructuras craneofaciales y de manera subsecuente la planeación de un tratamiento farmacogenético individualizado y más efectivo de acuerdo al perfil génico de un individuo o de una población específica.

El objetivo de este trabajo es indicar los genes involucrados en las maloclusiones y el aporte de la terapia génica como posible tratamiento.



---

## 2. Definición de oclusión

La oclusión comprende no sólo la relación y la interdigitación de los dientes, sino también las relaciones de éstos con los tejidos blandos y duros que los rodean<sup>1</sup>, refleja la interrelación entre el tamaño y alineamiento dental, la forma y tamaño de los arcos y de los maxilares.<sup>2</sup>

Hay que atribuir a Edward H. Angle, el desarrollo y concepto de la oclusión en la dentición natural y clasificación de las maloclusiones en 1890. Angle postulaba que los primeros molares superiores de la dentición permanente eran fundamentales en la oclusión y que estos debían relacionarse con los inferiores, la cúspide mesiovestibular del primer molar superior debe de ocluir en el surco vestibular del molar inferior<sup>3</sup>, a este concepto se le denominó normoclusión. (Figura 1)



**Figura 1. Normoclusión**

*Fuente: Méndez S. Tratamiento ortodóntico de un paciente clase I esquelética, con biprotrusión dental y crecimiento vertical. Rev. O. Méx. 2010, 1(14): 54-55*

El periodo de desarrollo del individuo está marcado por muchas variaciones en todos sus aspectos, no escapando los mismos de los cambios continuos



---

en la dentición y sus estructuras anexas, las cuales al igual que el resto del organismo pueden progresar normalmente o verse afectadas adversamente por influencias perjudiciales genéticas o del medio.<sup>4</sup>

Angle, basado en los estudios de cráneos e individuos vivos, logro establecer los principios de oclusión. Él consideraba que lo fundamental era la oclusión dentaria y que los huesos, músculos y ATM se adaptan a la posición y relación oclusal.<sup>5</sup>

El termino oclusión normal es arbitrario, pero generalmente se acepta la Clase I de Angle como la alineación correcta de todos los dientes.

Muchos componentes están involucrados en una oclusión normal, los más importantes son: (a) el tamaño de la maxila; (b) tamaño de la mandíbula, cuerpo y ambas ramas (c) los factores que determinan la relación entre las dos bases esqueléticas, como la base de cráneo y factores ambientales (d) forma del arco; (e) tamaño y morfología de los dientes; (f) número de dientes presentes; (g) comportamiento y morfología de los tejidos blandos, labios, lengua y músculos peribucles.<sup>6</sup>

El término maloclusión se puede definir como cualquier desviación en la disposición de los dientes fuera de los estándares de una oclusión normal<sup>7</sup>, la cual es causada por relaciones anormales entre los tejidos blandos sobre las estructuras óseas y dentales.<sup>8</sup>

La maloclusión es una afección de desarrollo, en la mayoría de los casos, la maloclusión y la deformidad dentofacial no se deben a procesos patológicos,



---

sino a una moderada distorsión del desarrollo normal, como resultado de una compleja interacción entre varios factores.<sup>9</sup>

La prevalencia de maloclusiones indica que aproximadamente un tercio de la población tiene una oclusión que puede considerarse como normal o casi normal, mientras que dos tercios tienen algún grado de maloclusión.<sup>10</sup>

### **3. Clasificación de las maloclusiones**

De acuerdo a Angle existen cuatro posiciones distintas de los dientes con maloclusión, las cuales son:

- Clase I
- Clase II división 1
- Clase II división 2
- Clase III

Estas clases están basadas en las relaciones mesiodistales de los dientes, arcos dentales y maxilares, los cuales dependen principalmente de las posiciones mesiodistales asumidas por los primeros molares permanentes en su erupción y oclusión.

Angle consideraba principalmente en el diagnóstico de la maloclusión las relaciones mesiodistales de los maxilares y arcos dentales indicadas por la relación de los primeros molares permanentes superiores e inferiores, así como también, las posiciones individuales de los dientes con respecto a la línea de oclusión.



---

### 3.1 Clase I

Está caracterizada por las relaciones mesiodistales normales de los maxilares y arcos dentales, los primeros molares se encuentran en normoclusión, la cúspide mesiovestibular del primer molar superior hace contacto con el surco vestibular del primer molar inferior.

Los arcos dentales están ligeramente colapsados y hay presencia de apiñamiento de la zona anterior. La maloclusión en esta clase está confinada principalmente a variaciones de la línea de oclusión en la zona de incisivos y caninos y como resultado encontramos dientes apiñados y fuera de arco. Los sistemas óseos y neuromusculares se encuentran balanceados. (Figura 2) Los pacientes clase I presentan un perfil facial recto, como se observa en la figura 3.



**Figura 2.** *Maloclusión clase I*

Fuente: Gupta. S. Retratamiento de una Maloclusión Clase I con Apiñamiento. The Ortho. C. J. [Serial online] Junio 2010. Disponible en: <http://orthocj.com>



Figura 3. *Paciente que presenta perfil facial recto.*

Fuente: Gupta. S. Retratamiento de una Maloclusión Clase I con Apiñamiento. The Ortho. C. J. [Serial online] Junio 2010. Disponible en: <http://orthocj.com>

## 3.2 Clase II

Los molares inferiores ocluyen distalmente a su relación normal con los primeros molares superiores en extensión de más de una mitad del ancho de una cúspide de cada lado, forzando a los demás dientes a una posición de oclusión distal.

Existen dos subdivisiones de la clase II, la diferencia entre estas dos divisiones se manifiesta en las posiciones de los incisivos, en la primera se encuentran protruidos y en la segunda retruidos.

### 3.2.1 Clase II división 1

Está caracterizada por la oclusión distal de los dientes en ambas hemiarquadas de los arcos dentales inferiores. Encontramos el arco superior angosto y contraído en forma de “V”, incisivos protruidos, labio superior corto e



---

hipotónico, incisivos inferiores extruidos, labio inferior hipertónico, el cual descansa entre los incisivos superiores e inferiores, incrementando la protrusión de los incisivos superiores y la retrusión de los inferiores. (Figura 4) No sólo los dientes se encuentran en oclusión distal sino la mandíbula también en relación a la maxila.



**Figura 4 Clase II subdivisión 1**

Fuente: <http://www.geodental.net/>

El sistema neuromuscular es anormal; dependiendo de la severidad de la maloclusión, puede existir incompetencia labial.

La curva de Spee está más acentuada debido a la extrusión de los incisivos por falta de función y molares intruídos.

Se asocia en un gran número de casos a respiradores bucales, debido a alguna forma de obstrucción nasal. El perfil facial puede ser divergente anterior, labial o convexo.



---

### 3.2.2 Clase II división 2

Caracterizada también por la oclusión distal de los dientes de ambas hemiarquadas del arco dental inferior, indicada por las relaciones mesiodistales de los primeros molares permanentes, pero con retrusión, en vez de protrusión, de los incisivos superiores. (Figura 5)



**Figura 5** Clase II subdivisión 2

Fuente: <http://www.geodental.net/>

Generalmente no existe obstrucción nasofaríngea, la boca generalmente tiene un sellado normal, la función de los labios también es normal, pero causan la retrusión de los incisivos superiores desde su brote hasta que entran en contacto con los ya retruidos incisivos inferiores, resultando en apiñamiento de los incisivos superiores en la zona anterior.

La forma de los arcos es más o menos normal, los incisivos inferiores están menos extruidos y la sobremordida vertical es anormal resultado de los incisivos superiores que se encuentran inclinados hacia adentro y hacia abajo.



---

### 3.3 Clase III

Caracterizada por la oclusión mesial de ambas hemiarcadas. Puede existir apiñamiento de moderado a severo en ambas arcadas, especialmente en el arco superior. Existe inclinación lingual de los incisivos inferiores y caninos, debido a la presión del labio inferior en su intento por cerrar la boca. El sistema neuromuscular es anormal encontrando una protrusión ósea mandibular, retrusión maxilar o ambas. (Figura 6) El perfil facial puede ser divergente posterior o cóncavo.<sup>11</sup> (Figura 7)



**Figuras 6 y 7.** Características de paciente con maloclusión clase III

Fuente: Fuente: <http://www.geodental.net/>

## 4. Etiología de las maloclusiones

La etiología de las maloclusiones es difícil de establecer, puesto que es de origen multifactorial; sin embargo, actualmente se sabe que está determinada



---

por dos factores: herencia y ambiente y que de la interacción recíproca de estos dependerá el desarrollo de una maloclusión.<sup>1</sup>

La presencia de las maloclusiones ha sido asociada con anomalías en crecimiento y desarrollo craneofacial y éstas con factores genéticos (anomalías heredadas) y ambientales generales y locales (anomalías adquiridas).<sup>7</sup>

De acuerdo a Graber los factores etiológicos de la maloclusión se dividen en:

#### **4.1 Factores generales**

- Herencia
- Defectos congénitos
- Medio ambiente
  - A. Prenatal, tales como trauma, dieta materna, metabolismo materno, enfermedades en el embarazo, etc.
  - B. Postnatal, como lesiones en el nacimiento, lesiones de la articulación temporomandibular.
- Problemas nutricionales
  - A. Desequilibrio endocrino.
  - B. Trastornos metabólicos.



---

### C. Enfermedades infecciosas.

- Hábitos de presión anormales y aberraciones funcionales
- Postura
- Trauma y accidentes

#### 4.2 Factores locales

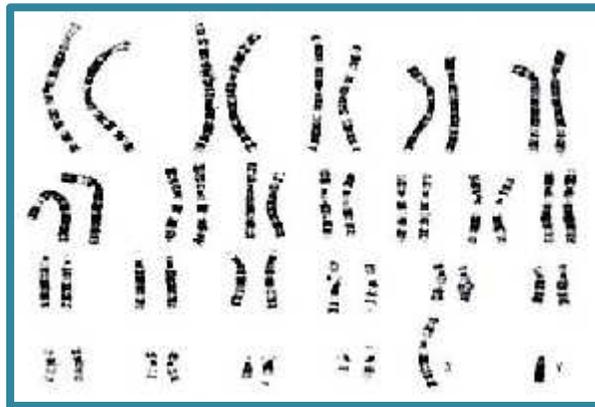
- Anomalías de número de los dientes
- Anomalías en el tamaño de los dientes
- Anomalías en la forma de los dientes
- Frenillo labial anormal o barreras mucosas
- Pérdida prematura de dientes
- Retención prolongada de dientes
- Erupción tardía de los dientes
- Vía de erupción anormal
- Anquilosis
- Caries dental
- Restauraciones dentales inadecuadas<sup>1</sup>

### 5. Bases moleculares de la herencia

Los genes son los portadores de toda la información genética: están



localizados en un 99% en los cromosomas dentro de los núcleos celulares y sólo un porcentaje muy pequeño en las mitocondrias del citoplasma de las células. La célula eucariótica consta de 46 cromosomas (dobles hélices de ácido desoxirribonucleico ADN), 22 pares autosómicos y 1 par de cromosomas sexuales.<sup>12</sup>(Figura 8)



**Figura 8.** *Cariotipo humano.*

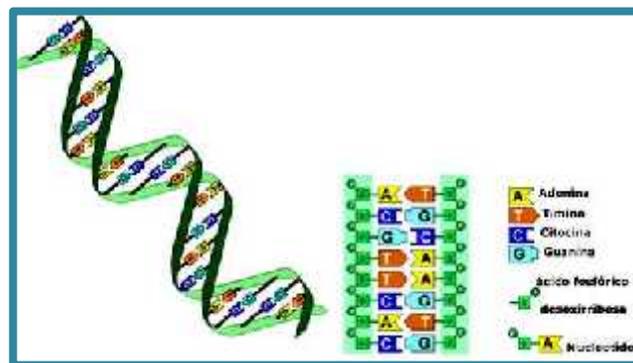
*Fuente: Curtis H. Biología. 7ª Ed. Buenos Aires. Medica Panamericana 2008.*

Los cromosomas son estructuras encargadas de almacenamiento, la duplicación y la transferencia de material genético. El ser humano tiene 23 pares de cromosomas, cada par de cromosomas tiene, normalmente, la misma secuencia de genes. Por lo tanto, actuando sobre cada característica genética, hay dos genes, o sea, dos alelos, uno en determinado cromosoma y el otro en el mismo lugar en su homólogo. Los genes forman una secuela lineal en los cromosomas y son unidades que determinan las huellas hereditarias.<sup>13</sup>



## 5.1 Estructura del ADN

El ADN es un polímero formado por nucleótidos. Cada nucleótido está compuesto por un grupo fosfato, el azúcar y una base nitrogenada. Las bases nitrogenadas puede ser de dos tipos: pirimidínicas (citosina y timina) y púricas (adenina y guanina). Estructuralmente, siempre una base adenina (A) sigue a una timina (T) y una citosina (C) siempre emparejados a una guanina (G). (Figura 9) La molécula de ADN consta de dos cadenas de nucleótidos que se enrollan, resultando en la doble hélice y se mantienen juntos por el puente de hidrógeno entre las bases nitrogenadas de nucleótidos opuestos.



**Figura 9.** Estructura del ADN

*Fuente: Devlin, T. M. Bioquímica, 4ª Ed. Editorial Reverté, España, Barcelona 2004*

Para que el ADN pueda ser comprimido en el núcleo de una célula es dispuesto en niveles, en primer lugar en rollos proteicos llamada histonas, para formar un nucleosoma. El grupo de seis nucleosomas forma el selenoide y el conjunto de selenoides forma el asa de cromatina, finalmente esta asa se enrolla y forma el cromosoma.<sup>14</sup> (Figura 10)



### 5.1.1 Replicación de ADN

El proceso de replicación de ADN es el mecanismo que permite al ADN duplicarse. De esta manera de una molécula de ADN única, se obtienen dos o más "clones" de la primera. Esta duplicación del material genético se produce de acuerdo con un mecanismo semiconservativo, lo que indica que las dos cadenas complementarias del ADN original, al separarse, sirven de molde cada una para la síntesis de una nueva cadena complementaria de la cadena molde, cada nueva doble hélice contiene una de las cadenas del ADN original.

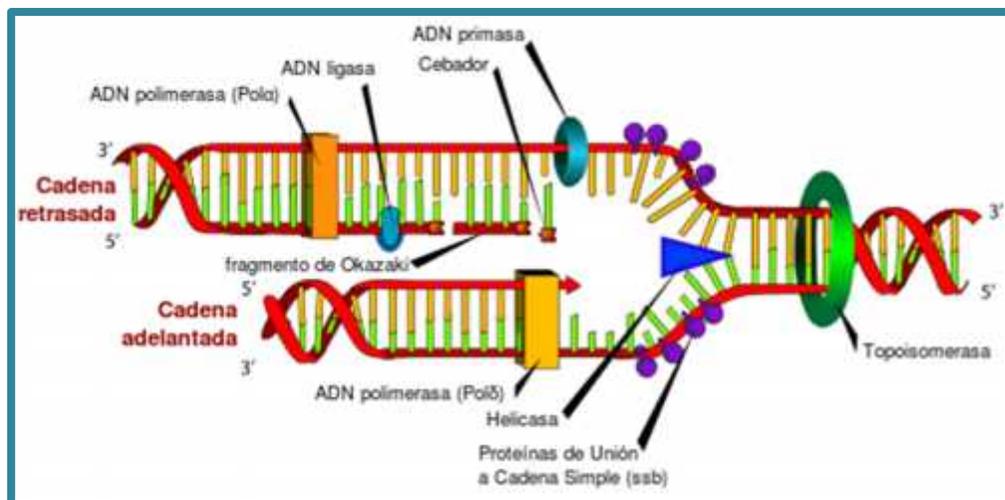


Figura 10. Replicación del ADN

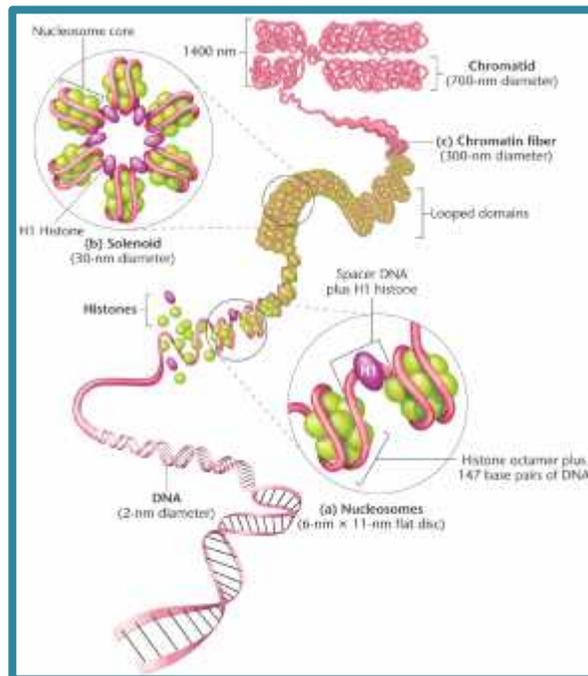
Fuente: <http://www.prenticehall.com>

Gracias a la complementación entre las bases que forman la secuencia de cada una de las cadenas, el ADN tiene la importante propiedad de reproducirse idénticamente, lo que permite que la información genética se



transmita de una célula madre a las células hijas y es la base de la herencia del material genético.

La molécula de ADN se abre como una cremallera por ruptura de los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias puntos determinados: los orígenes de replicación. (Figura 11) Las proteínas iniciadoras reconocen secuencias de nucleótidos específicas en esos puntos y facilitan la fijación de otras proteínas que permitirán la separación de las dos hebras de ADN formándose una horquilla de replicación. Un gran número de enzimas y proteínas intervienen en el mecanismo molecular de la replicación, formando el llamado complejo de replicación o replisoma.



**Figura 11.** Disposición del ADN

Fuente: <http://www.prenticehall.com>



## 5.2 Estructura de ARN

La molécula de ARN está compuesta de una sola cadena de nucleótidos. Sin embargo, el azúcar presente que es la ribosa y la base timina se sustituye en el ARN por la base uracilo (U).

Existen principalmente 3 tipos de ARN, cada uno de ellos sintetizado a partir de secuencias de ADN concretas y con una función específica (Figura 12):

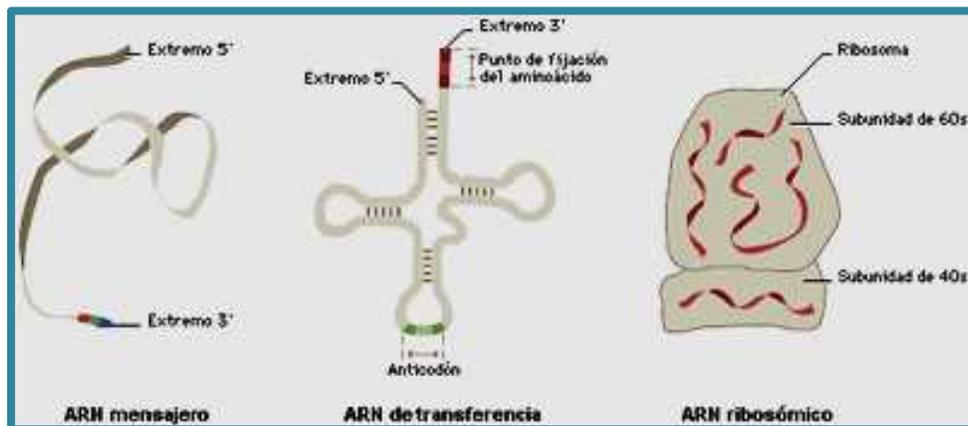


Figura 12. Tipos de ARN

Fuente: Curtis H. Biología. 7ª Ed. Buenos Aires. Medica Panamericana 2008.

- ARNm: ARN mensajero, es el encargado de transmitir la información genética desde el ADN hasta los ribosomas. El código de bases nitrogenadas de nuestro ARN pasará en los ribosomas a una secuencia de aminoácidos concreta.
- ARNt. ARN transferente, encargado de buscar los aminoácidos específicos en el citosol y llevarlos al ribosoma para proceder a la



---

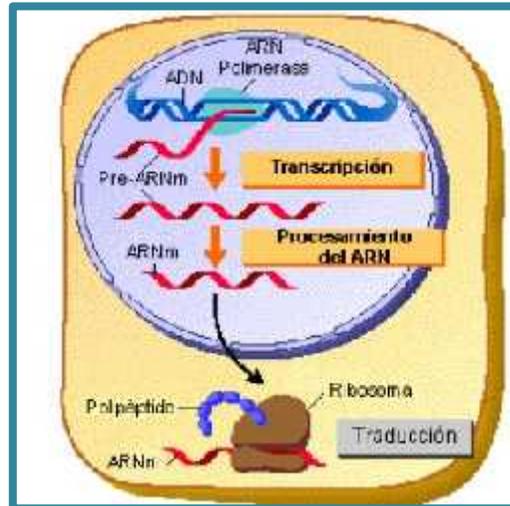
síntesis de proteínas.

- ARNr: ARN ribosómico, componente intrínseco de los ribosomas, con importantes funciones en el proceso de traducción de ARNm en proteínas.

A nivel funcional, el ARN juega un papel importante, ya que si el ADN contiene la información genética, el ARN hace posible que esta se exprese en términos de síntesis de proteínas.<sup>15</sup>

### **5.3 Síntesis de proteínas**

La biosíntesis de proteínas es el proceso anabólico mediante el cual se forman las proteínas. El proceso consta de dos etapas, la traducción del ARN mensajero, mediante el cual los aminoácidos del polipéptido son ordenados de manera precisa a partir de la información contenida en la secuencia de nucleótidos del ADN, y las modificaciones postraducción que sufren los polipéptidos así formados hasta alcanzar su estado funcional. Dado que la traducción es la fase más importante la biosíntesis de proteínas a menudo se considera sinónimo de traducción. (Figura 13)



**Figura 13. Síntesis de proteínas**

Fuente: Curtis H. *Biología*. 7ª Ed. Buenos Aires. Medica Panamericana 2008.

## 5.4 Genoma

El genoma es el conjunto de genes que integran el patrimonio biológico de cada individuo y que contiene las claves de la herencia. Su conocimiento hace posible entender los procesos de transmisión de todo tipo de características incluidas las patológicas.<sup>16</sup>

## 5.5 Proteoma

El término proteoma se usó por primera vez en 1995, para describir el conjunto de proteínas que se expresan a partir de un genoma. El proteoma es un elemento altamente dinámico, cuyos componentes varían en un organismo, tejido, célula o compartimiento subcelular, como consecuencia de cambios en



---

su entorno.

Estos factores incrementan de forma considerable la complejidad del proteoma, como consecuencia de la activación o supresión de la expresión de genes, las alteraciones en la intrincada pauta de interacciones intracelulares entre las proteínas o los cambios en sus modificaciones postraduccionales.<sup>17</sup>

### **5.6 Fenoma**

Es el conjunto de todos los fenotipos expresados por una célula, tejido, órgano, organismo, o especie. El fenoma incluye rasgos fenotípicos, ya sea debido a la genética o a las influencias del ambiente.

De igual forma que el genoma y el proteoma significan todos los genes y de proteínas de un organismo, el fenoma representa la suma total de sus rasgos fenotípicos. Las diferencias fenotípicas entre individuos pueden deberse a influencias ambientales, variaciones genéticas tales como polimorfismos de nucleótido único (SNPs) o una combinación de ambas.<sup>18</sup>

## **6. Papel de los genes homeóticos Msx en la morfogénesis craneofacial**

Desde el punto de vista de la biología molecular, el genoma siempre se mantiene constante, por lo que todas las células de un mismo organismo debiesen contener el mismo número de cromosomas y genes, sin embargo no todas expresan todos los genes o bien no todas expresan los mismos genes a



---

la vez, por lo que se deduce que el control de la diferenciación ocurre a nivel de la transcripción, así que la diferenciación celular es el resultado de la actividad diferencial del mismo grupo de genes en células diferentes.

Producto de la mitosis, cada célula contiene una copia de genes iguales a las demás que constituyen ese mismo organismo sin embargo en el caso de los organismos multicelulares, existen notorias diferencias cuantitativas y cualitativas respecto de la batería enzimática contenida en un determinado tipo celular comparado con otro, por lo que las diferencias deben encontrarse por grupos de células.

De lo anterior se deduce que a pesar de que durante el desarrollo y en la etapa adulta el genoma permanece constante, la diferencia de la síntesis de distintas proteínas en distintos tipos celulares debe ser regulada en algún punto en la transcripción, porque cada célula es capaz de sintetizar distintos tipos de ARNm, los que una vez utilizados son degradados y sustituidos por otros. De esta forma, al crear nuevos ARNm's que reemplacen a los anteriores dependiendo de estímulos exógenos, las células producen otras proteínas.

La expresión diferencial de genes explica las diferencias cualitativas entre grupos de células. Dicho "programa genético" dirige:

- Las etapas del desarrollo.
- La estructuración del embrión.
- La diferenciación de distintos órganos.

Existen dos tipos de genes que "codifican" para los distintos órganos. Los



---

primeros codifican para la naturaleza del órgano (ojo, corazón, oído, etc.), mientras que otros, los genes homeóticos, determinan su localización en el diseño corporal, ya que antes de que las células comiencen con su especialización, se establece un plan corporal que define las regiones corporales (cabeza, tórax, abdomen, apéndices, etc.) La interacción de ambos tipos de genes da como resultado el fenotipo característico de cada individuo.

Aquellos genes que controlan el desarrollo de un plan corporal en el eje antero-posterior, dorso-ventral y derecha-izquierda y la posición de los órganos que se desarrollan a lo largo de estos ejes se denominan genes homeóticos y un cambio mínimo en estos genes específicos (mutación homeótica) puede determinar enormes cambios fenotípicos, como el desarrollo de órganos en sitios donde no corresponde.

Los genes homeóticos expresan su actividad en regiones diferentes del embrión, subdividiendo al embrión a lo largo de distintos ejes en campos celulares con diferentes potenciales de desarrollo, que se transformarán en miembros y otras estructuras. Esta subdivisión del cuerpo embrionario precede a la formación de órganos o estructuras específicos. Una mutación homeótica provoca la sustitución de una parte del cuerpo por una estructura cuya ubicación normal correspondería a otro sitio.

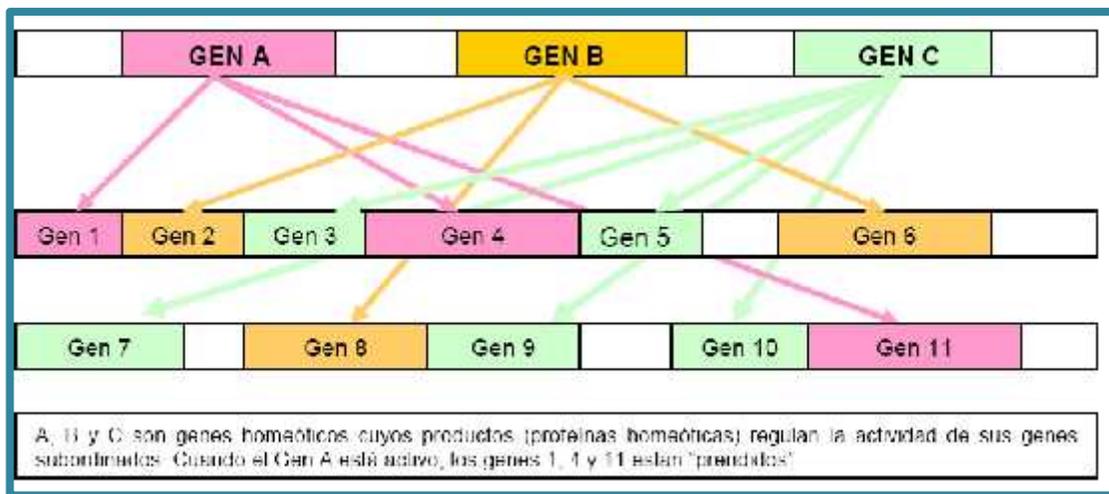
Se necesitan cientos de genes activos para formar órganos en lugares correctos. Los genes homeóticos actúan como genes “rectores” o “maestros”, ya que dirigen la actividad de varios genes subordinados.

Un solo gen homeótico funciona como un gen maestro capaz de controlar toda



la cascada de eventos necesarios para el desarrollo de determinada estructura. Por ejemplo el gen MyoD que tiene las instrucciones para fabricar la proteína MyoD. Esta proteína permite la transcripción de secuencias de ADN que codifican para proteínas musculares (actina, miosina, tropomiosina y troponina), es decir, activa a cada uno de dichos genes.

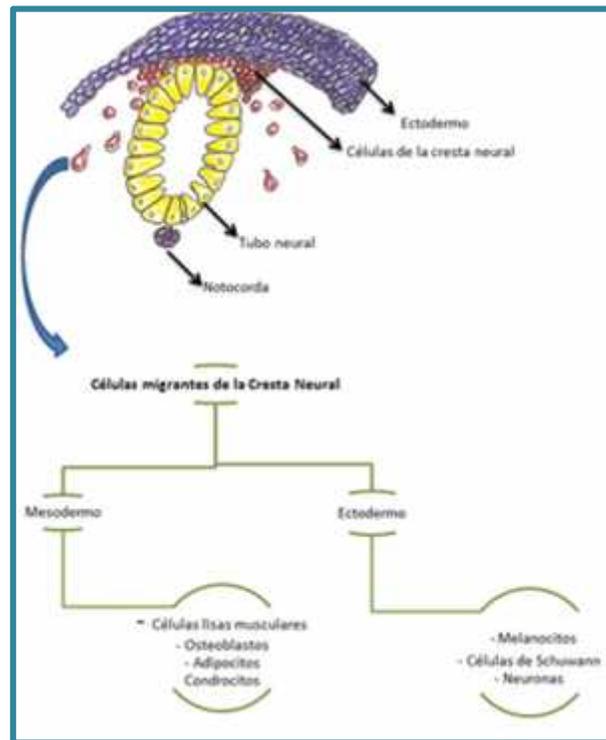
Si la proteína MyoD no está presente en la célula, estos genes permanecen “apagados” y no se desarrollarán las características de las células musculares. De la misma manera, existen otros genes homeóticos que determinan la diferenciación hacia otros tipos celulares (Figura 14).



**Figura14.** Los genes homeóticos controlan la actividad de otros genes.

Fuente: <http://www.prenticehall.com>

Los órganos craneofaciales se forman de múltiples tejidos embrionarios, incluyendo las células derivadas de la cresta neural, del mesodermo precordial y del ectodermo embrionario craneofacial. (Figura 15)



**Figura 15.** Migración de las células de la cresta neural

Fuente: Garciadiago D. El desarrollo del esqueleto y la osteoartritis. *Inv.en Disc.*2012;1(1):7-17

La morfología craneofacial normal se desarrolla como consecuencia de complejas interacciones entre estos tejidos embrionarios y requieren la regulación del movimiento celular, del crecimiento, del patrón y de la diferenciación de los tejidos craneofaciales.

El desequilibrio que resulta a nivel celular y molecular durante la embriogénesis, tiene repercusiones en el fenotipo de las estructuras craneomaxilofaciales y por consiguiente genera mutaciones en la expresión



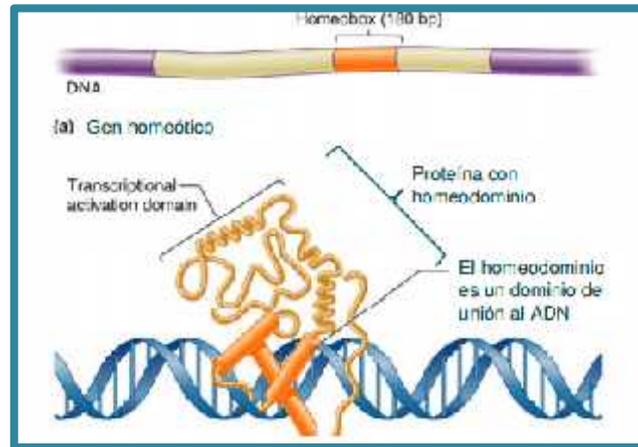
---

genética, que desencadenan diferentes anomalías relacionadas con dichas estructuras.

Los genes homeóticos se agrupan en complejos o grupos dentro de un cromosoma. La ubicación de uno de estos genes en un cromosoma tiene una correspondencia con el lugar donde se expresa en el cuerpo.

En la molécula lineal del DNA, estos genes con cajas homeóticas están dispuestos en un orden preciso de izquierda a derecha. Los genes con cajas homeóticas situados a la izquierda de un complejo de estos genes se expresan en las regiones posteriores del cuerpo mientras que los genes situados más hacia la derecha se expresan más cerca de la cabeza. Este es un principio general. Se observa en vertebrados y en la mosca de la fruta. Es decir, en el DNA cromosómico, los genes con cajas homeóticas se disponen en el mismo orden en el que se expresan a lo largo del eje antero-posterior del cuerpo.

El producto de los genes homeóticos son proteínas reguladoras de genes. Los genes homeóticos tienen una secuencia muy conservada llamada caja homeótica, que en la proteína da origen a una región llamada homeodominio (Figura 16), cuya función consiste en reconocer y unirse a secuencias de DNA en los genes subordinados.

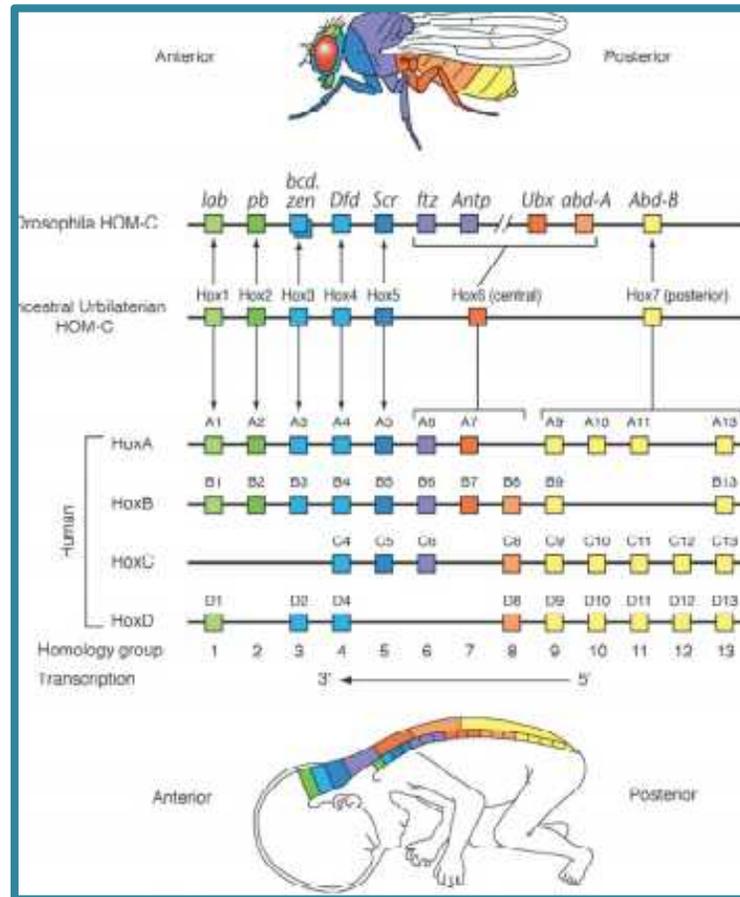


**Figura16.** Estructura de los genes homeóticos

Fuente: <http://www.prenticehall.com>

Las proteínas con homeodominios activan o reprimen la expresión de los genes subordinados. Los genes homeóticos inicialmente identificados en la drosophila han sido encontrados posteriormente en vertebrados y en numerosos otros invertebrados. Cuando se comparan los genes homeóticos de la mosca con los del ratón se encuentran grandes homologías de secuencias.

Esto hace pensar que durante la evolución los insectos y los vertebrados heredaron genes homeóticos desde un ancestro común. (Figura 17) Explicaría el patrón de organización que se observa en un gran número de especies, donde los órganos y los aparatos aparecen distribuidos en tres ejes de polaridad: el eje antero-posterior, el eje dorso-ventral y el eje derecha-izquierda.



**Figura 17.** Los genes homeóticos se expresan de manera antero-posterior  
Fuente: Garciadiego D. El desarrollo del esqueleto y la osteoartritis. *Inv.en Disc.*2012;1(1):7-17

Esta organización es compartida por todos los vertebrados: aves, anfibios, reptiles, peces y mamíferos. El hecho que estos genes compartan una secuencia llamada caja homeótica (homeobox) sugiere que el mecanismo que determina la cabeza, el tronco y la cola pueden haber surgido una sola vez en la evolución. Los genes homeóticos se agrupan en complejos o grupos dentro



---

de un cromosoma. La ubicación de uno de estos genes en un cromosoma tiene una correspondencia con el lugar donde se expresa en el cuerpo. <sup>19</sup>

La morfología craneofacial normal se desarrolla como consecuencia de complejas interacciones entre estos tejidos embrionarios y requieren la regulación del movimiento celular, del crecimiento, del patrón y de la diferenciación de los tejidos craneofaciales.<sup>20</sup>

El desequilibrio que resulta a nivel celular y molecular durante la embriogénesis, tiene repercusiones en el fenotipo de las estructuras craneomaxilofaciales y por consiguiente genera mutaciones en la expresión genética, que desencadenan diferentes anomalías relacionadas con dichas estructuras.

Los genes homeóticos están caracterizados por la presencia de una secuencia de 180 pares de bases que codifican 60 aminoácidos de la doble cadena de ADN. Se expresan en múltiples sitios donde hay interacciones tejido-tejido, durante el desarrollo embriogénico de los vertebrados. Estas interacciones mediadas por los genes Msx son esenciales para la morfogénesis craneofacial, de las extremidades y de los órganos ectodérmicos.

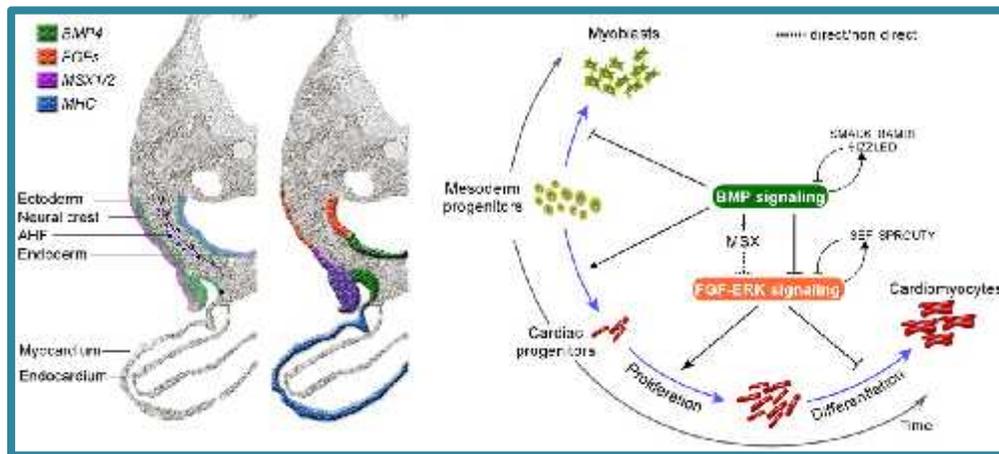
Cada gen homeótico produce pequeñas moléculas de proteínas que sirven para activar la transcripción de otros genes al unirse a sus loci promotores. Como resultado se da una cascada de acontecimientos químicos que conllevan a la formación de estructuras, como el sistema nervioso central, estructuras musculares, extremidades y el complejo craneofacial.



Los genes homeóticos codifican para proteínas que le informan a las células del embrión en desarrollo, la posición y la función que deben ejercer. Los genes homeóticos Msx, contribuyen a mantener un balance entre la proliferación y la diferenciación celular, durante la morfogénesis del cráneo en estados pre y postnatal, y están representados por los genes: Msx1, Msx2, Msx3.

Msx1 y Msx2 son ampliamente expresados en varias regiones tales como cráneo, cara, meninges, suturas, corazón, duramadre, dientes, especialmente en los sitios donde las interacciones epitelio-mesénquima toman lugar.

Msx1 se expresa durante el desarrollo dental en estadios tempranos, en el desarrollo del paladar y del miocardio (Figura 18).



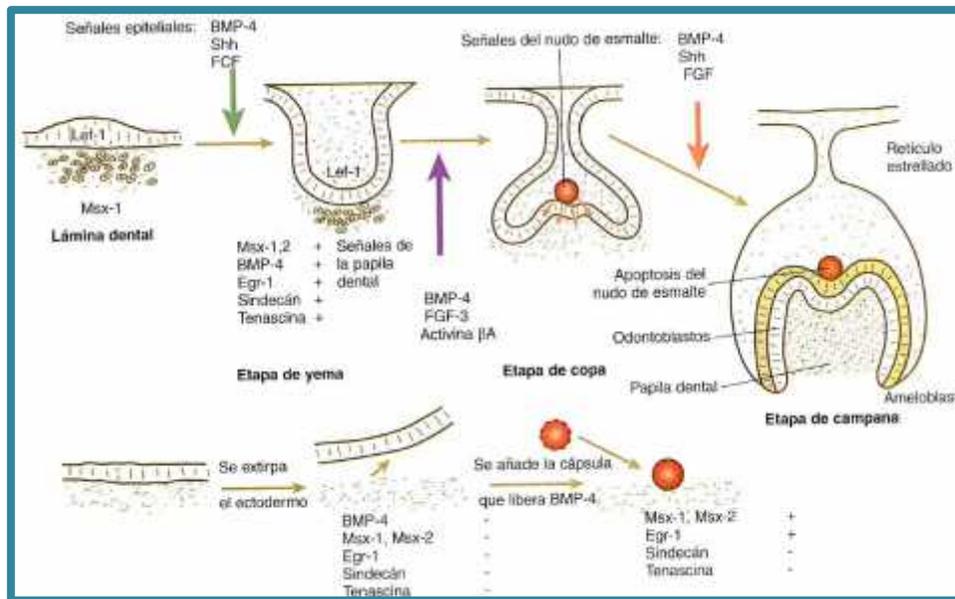
**Figura 18.** Red de señalización BMP- MSX1,2

Fuente: <http://dev.biologists.org/>

Msx2 se expresa en el esqueleto craneofacial, huesos del maxilar y de la mandíbula, cartílago de Meckel, gérmenes dentales, y células del miocardio.



Msx2 es detectable en el germen dental en la lámina vestibular, el epitelio, el mesénquima, el nudo del esmalte y el epitelio vestibular en el estadio de campana (Figura 19).



**Figura 19.** Interacciones de Msx1 y Msx2 en el desarrollo dental.

Fuente: Lagman S. Embriología con orientación clínica. 10° Ed. Buenos Aires. Medica Panamericana 2007.

Contrario a Msx1, que se expresa en el mesénquima de los gérmenes dentales únicamente. El gen Msx3 se expresa únicamente en el tubo neural dorsal. Los genes homeobox Msx1 y Msx2 también intervienen en el desarrollo inicial de los primordios faciales (porción distal del primordio mandibular y bifurcación del cartílago de Meckel).

Las proteínas Msx son importantes moduladores del desarrollo craneofacial, de los brazos, piernas y del sistema nervioso, estos genes se encuentran correlacionados con la formación del patrón del primordio facial desde el



---

mesénquima indiferenciado hasta la formación de cartílagos, músculos y nervios y con cambios en el desarrollo esquelético.

Las alteraciones en la función del gen *Msx1* parecen estar asociadas con hipoplasias mandibulares y maxilares, fisuras labiales con o sin fisura palatina, alteraciones frontonasales, anomalías en los ojos y en los dientes (hipodoncia) (Figura 20).



**Figura 20.** La hipodoncia está relacionada con la alteración del gen *Msx1*.

Fuente: Ansari T. Management of Peg shaped lateral incisors and missing mandibular incisors using a modified T-shaped implant.

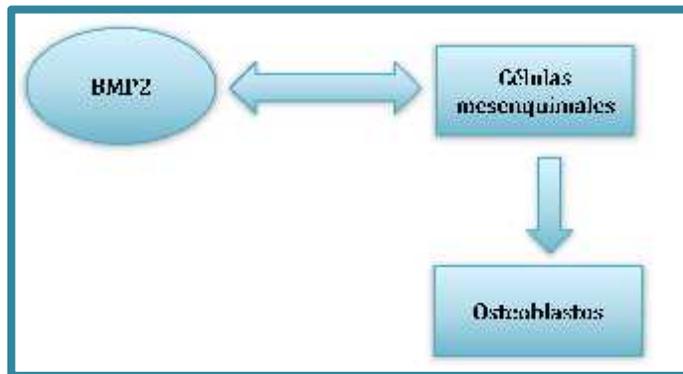
Los cambios en el desarrollo craneofacial y agenesia dental están relacionados no solo con el gen *Msx*, sino también con las BMP (proteínas morfogenéticas óseas BMP2 y BMP4). Estas proteínas se expresan en regiones discretas de las zonas distales del inicio del primordio facial, e interactúan con los genes *Msx* mediante las vías señalización en la regulación de las interacciones epitelio-mesénquima durante la organogénesis.

La aplicación de BMP4 puede inducir a la expresión de los genes *Msx1* y *Msx2*



en la sutura mesenquimal, resultando en un aumento concomitante del grosor del tejido. Se ha propuesto que la vía de señalización de BMP4 - Msx1 regula el balance de las células osteogénicas que se encuentran en el sitio de la sutura y participan en procesos de diferenciación en el mesénquima dental, porque cambios en la expresión de BMP4 preceden cambios en la expresión de Msx1. Por otra parte BMP4 también interactúa con tres factores de transcripción (Msx1, Msx2 y Egr 1) (Figura 21).

Otros genes que contienen homeobox, son expresados en el arco mandibular y maxilar y en el desarrollo del primordio facial, los cuales codifican dominios Homeobox que contienen factores de transcripción, incluidos, Msx1, Msx2, Dlx1 a 6 y Barx1, 2.



**Figura 21.** Proceso de diferenciación de células mesenquimales

Fuente: <http://bvs.sld.cu/>

Otro gen que juega un papel importante en el fenotipo mandibular, es conocido como Gooseoid. Se ha visto que la transcripción del gen gooseoid, es detectada en estadios tardíos del desarrollo del mesénquima osteogénico de la mandíbula, lengua y oído medio y está involucrado en las interacciones



---

inductivas de la formación de la cabeza.

La endotelina, también está relacionada con la embriogénesis craneofacial, es un péptido vasoactivo que se expresa en las células del endotelio vascular y juega un rol en la regulación de la presión sanguínea. La alteración de este gen en ratones, no muestra alteraciones en su sistema cardiovascular, pero presenta una marcada disminución de la medida de la lengua, micrognatismo y paladar hendido. La ET-A, es uno de los dos receptores de endotelina y su ligando primario ET-1, es expresado en el epitelio del arco branquial, endodermo de la bolsa faríngea, y mesodermo paraxial del núcleo del arco.

Esta relación ET-A/ET-1 es importante porque define patrones de la región caudal del primer arco y su mutación produce una condición humana denominada CATCH-22, caracterizada por estructuras faciales anormales y deformidades cardiovasculares. Al parecer algunos de los defectos encontrados en ratones mutantes ET-A guardan relación con la ausencia de la proteína goosecoid (GSC).

Los genes homeobox también, influyen en la expresión de otros grupos de genes como los Shh que intervienen en el fenotipo del sistema craneofacial. Es importante resaltar que esta familia de genes incluye genes más específicos, en el desarrollo de las estructuras del cráneo y la cara y en la determinación del fenotipo mandibular.

El sonic hedgehog (Shh) es un homólogo de la *Drosophila*. Esta proteína Shh es liberada desde la notocorda y es necesaria para la supervivencia y el desarrollo de células esclerosomales que expresan Pax1/Pax9, además, actúa



---

antagónicamente en BMP4 y BMP3, controla el patrón en el eje antero posterior y está implicada en el control de la apoptosis y proliferación celular en la extremidad del embrión en desarrollo.

Shh inhibe la expresión de BMP4, de los genes Msx y promueve la expresión de Pax1 por células somáticas in Vitro e in vivo. Shh codifica para un péptido de señalización que está involucrado en la regionalización de segmentos de corto y largo rango. La mutación de este gen genera profundas anomalías en la morfogénesis craneofacial. La pérdida de Shh produce defectos en el patrón de la placa neural, desencadenando prosencefalia, defectos análogos al hipertelorismo y labio-paladar hendido. Por el contrario la sobreexpresión de este gen, resulta en hipertelorismo, y en casos más severos en duplicación facial.

La familia de los genes FGF (factor de crecimiento fibroblástico), también actúa en la regulación del gen Msx1 y de Pax9 durante la morfogénesis dental, el desarrollo inicial de los primordios faciales, el desarrollo de la porción distal del primordio mandibular y la bifurcación del cartílago de Meckel. Estos genes también se expresan en las células del epitelio dental, estimulando la proliferación celular y la división dental.

La expresión de FGF-3 está confinada al mesénquima de la papila dental, mientras que FGF-4, FGF-8 y FGF-9 son expresados exclusivamente en las células de la papila dental. Los FGF utilizan proteoglicanos como receptores. FGF-8 induce la expresión de Pax 9, mientras que BMP2 y BMP4 previenen esta inducción.



---

En estudios experimentales se ha demostrado que la expresión de FGF-8 induce la expresión de Pitx 1 y Pitx 2, por el contrario la expresión de BMP4 reprime la expresión de Pitx 1 en el mesénquima mandibular y de Pitx 2 en el epitelio dental. Los patrones de Pitx1 y pitx2 en el desarrollo mandibular, son regulados por los efectos antagonistas de FGF-8 y BMP4, e intervienen en la expresión de los genes en el mesénquima y en el epitelio dental.

El gen Pax9 es un marcador para el desarrollo del mesénquima dental antes de la primera manifestación morfológica de la odontogénesis. Los sitios de expresión de Pax9 en el arco mandibular están representados por la actividad combinada de 2 señales provenientes de FGF-8 y de BMP2.

Otro grupo de genes que interactúa con los genes homeóticos durante la morfogénesis craneofacial está representado por los genes Wnt. Los genes Wnt3 y Wnt4, intervienen en las funciones de las comunicaciones intercelulares durante el desarrollo de los órganos y de los miembros del embrión, contribuyendo a la morfogénesis y organogénesis. En la morfogénesis craneofacial los genes Wnt interactúan con los genes Msx 1 y BMP4.

La expresión de Pitx 1 es detectada en el desarrollo temprano en el epitelio y en el mesénquima cubriendo la formación del diente en la mandíbula, y luego es mantenida en el epitelio dental desde el estado de botón hasta el estado de campana tardía. En contraste, la expresión de Pitx 2 está restringida al epitelio dental durante la organogénesis. <sup>13</sup>



## 7. Herencia de las maloclusiones

Hasta hace poco tiempo, se aceptaba que cada proteína (o producto proteico) era codificada por un gen. No obstante, se ha descubierto recientemente que el mismo gen puede servir como plantilla para diferentes proteínas. El contenido codificado dentro del ADN se expresa secuencialmente y se forma durante la embriogénesis.

En el año de 1830 Mendel pensaba que los rasgos y los trastornos podían heredarse sólo en 4 patrones, llamados autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado a los cromosomas sexuales y modelo poligénico.<sup>12</sup>

En el caso de la dominancia autosómica como se muestra en la figura 22 el fenotipo es determinado solamente por el efecto de un gen localizado en uno de los alelos en el mismo locus.

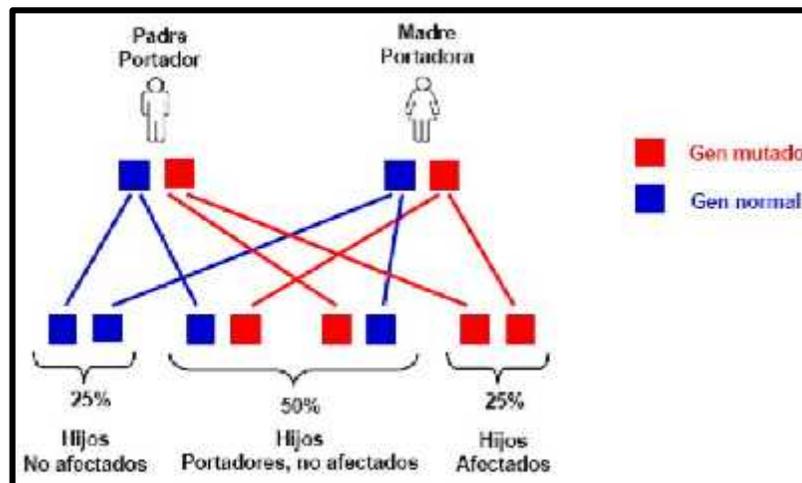


Figura 22. Patrón de herencia autosómica recesiva

Fuente: <http://www.pgdcem.com/>



El carácter está presente en el fenotipo en la situación heterocigótica. En el caso de la herencia recesiva, el gen del carácter debe estar presente en ambos alelos antes de que pueda aparecer en el fenotipo. De modo que el fenotipo sólo estará presente en la situación homocigótica. En esta situación podemos tener portadores de condiciones recesivas.<sup>21</sup>

En el tipo dominante, la probabilidad de que la condición esté presente en la descendencia es del 50%, esta probabilidad es del 25% en caso de un gen recesivo presente en los 2 portadores. En este último caso, sin embargo, el 50% de la descendencia también será portadora de la condición recesiva, el esquema de la figura 23 ejemplifica esta condición.

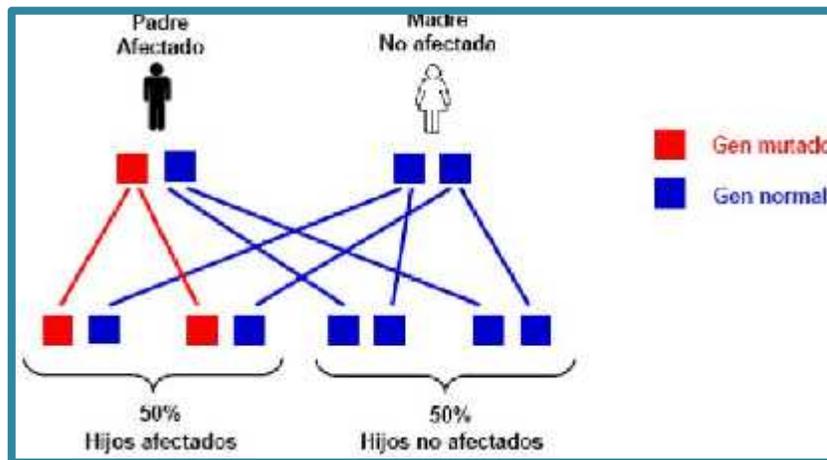


Figura 23 .Patrón de herencia autosómica dominante

Fuente: <http://www.pgdcm.com/>

Los rasgos poligénicos o las enfermedades son causados por el efecto aditivo o la interacción de muchos genes diferentes. Más que en las 3



---

primeras categorías, este efecto poligénico puede ser modulado por factores ambientales. La categoría poligénica implica que, dentro de una familia, algunos individuos que son portadores del factor de riesgo genético para el trastorno o enfermedad no mostrarán síntomas de la enfermedad (penetrancia incompleta) debido a un entorno favorable.<sup>6</sup>

Además, los factores genéticos de riesgo para esos trastornos serán probablemente diferentes en familias diferentes (heterogeneidad) y dentro de una familia varios factores genéticos pueden colaborar para causar un riesgo aumentado (poligenicidad). Existen rasgos genéticos que no son suficientes ni necesarios para desarrollar la enfermedad, pero que aumentan considerablemente la vulnerabilidad o la susceptibilidad de padecerla. Ciertas formas de labio y paladar hendido son determinadas multifactorialmente por condiciones que incluyen la herencia poligénica y un ambiente favorable.<sup>22</sup>

La herencia como principal factor en el desarrollo de las maloclusiones es de vital importancia, existen diversas investigaciones que demuestran la similitud de las características craneofaciales entre padres e hijos. Hay evidencia antropológica dental de la cual se puede deducir que las poblaciones que son genéticamente homogéneas tienden a tener oclusión normal. En las poblaciones raciales puras, la maloclusión es casi inexistente. Sin embargo, en poblaciones heterogéneas la incidencia de discrepancia entre maxila y mandíbula, así como la desarmonía oclusal, es significativamente mayor.<sup>6</sup>



---

En 1941 Stockard llevó a cabo experimentos de reproducción con perros produciendo deformidades orofaciales y maloclusiones asociadas, llegó a la conclusión de que las características individuales del complejo craneofacial podrían ser heredadas de acuerdo con principios mendelianos de manera independiente de otras partes del cráneo, y que el tamaño de la mandíbula y de los dientes podría ser heredada independientemente, y como rasgos genéticamente dominantes. Sin embargo la evidencia de estudios en familias humanas y estudios en gemelos se consideran más verosímiles.

Un estudio realizado por Suárez en 1974, examinó la etiología de la variación en la forma de la corona del primer premolar inferior, indicando que está determinado por una infinidad de genes. Esto apunta a la teoría poligénica de la morfogénesis craneofacial y dental.<sup>19</sup>

La forma clásica de determinar en que grado una característica viene determinada por la herencia, consiste en comparar a gemelos monocigotos con dicigotos. Los monocigotos son el resultado de la división precoz de un cigoto fecundado, de forma que ambos individuos poseen el mismo ADN cromosómico y son genéticamente idénticos. También pueden producirse gemelos cuando se liberan dos óvulos y son fecundados simultáneamente por espermatozoides diferentes.<sup>10</sup> Comparando a gemelos idénticos, gemelos disimilares y hermanos corrientes, se puede calcular la heredabilidad de cualquier característica; es decir, se puede estimar el grado de variabilidad de dicha característica.<sup>3</sup>

Los gemelos monocigotos, aunque muestran cierta variación en el tamaño, forma y disposición espacial de los componentes óseos del esqueleto



---

craneofacial, se parecen mucho más entre sí que los gemelos que no comparten el mismo material genético como se observa en las pacientes gemelas de las figuras 24 y 25.

King y col. proponen que la similitud entre hermanos gemelos para los rasgos oclusales refleja una respuesta similar a los factores ambientales que son comunes a ambos hermanos. Esto es, que dados unos tipos faciales influidos genéticamente, en los hermanos gemelos es probable que respondan a los factores ambientales de manera similar.<sup>10</sup>

El análisis de variables craneométricas (esqueléticas) entre parejas de hermanos muestra que las estructuras del esqueleto craneofacial tienen una alta heredabilidad. Los factores genéticos también tienen un impacto importante en la amplitud y longitud de arcada.<sup>23</sup> Por su parte, el tamaño dentario, la morfología dentaria y la formación radicular están, en gran medida, bajo control genético. Las dimensiones bucolinguales y mesiodistales de la corona dental son más discordantes entre gemelos dicigotos en comparación con los monocigotos, lo que refuerza las evidencias de un control genético.<sup>13</sup>

En cambio, las variables basadas en la posición y relación de los dientes (apiñamiento, rotaciones, desplazamientos dentarios) tienen una heredabilidad muy baja. Estos resultados parecen indicar que las variaciones en la posición dentaria se deben casi enteramente a causas ambientales y no genéticas.<sup>24</sup>



**Figura 24 y 25** Maloclusión en gemelas homocigóticas

Fuente: Directa



---

La herencia de las maloclusiones no suele ser monogénica, sino poligénica; en otras palabras, el gen del esbozo hereditario que interviene en la expresión de la característica genética, apenas contribuye a las malformaciones fenotípicas. Únicamente tiene lugar la manifestación, cuando se añade el efecto de otros genes: "Poligenia Aditiva".

Excepto en las situaciones en las que la etiología es clara (defectos en el desarrollo embriológico, traumas e influencias ambientales), la mayoría de las maloclusiones esqueléticas moderadas suelen ser el resultado de un patrón heredado. Así sería el caso de la mayoría de las Clase II, en las que suele existir un patrón heredado de déficit mandibular; de Clase III, en las que existe una clara tendencia familiar y racial, y en los problemas de excesos verticales que también tienen un importante componente hereditario. Sin embargo, estas maloclusiones esqueléticas heredadas, pueden ser más severas por la presencia de factores ambientales.<sup>10</sup>

### **7.1 Factores genéticos de la Maloclusión clase II**

Ésta ha sido estudiada tanto en gemelos como en familias y se le ha atribuido una herencia multifactorial poligénica con una alta correlación entre el paciente y su familia.<sup>13</sup>

La maloclusión clase II división 2 es una entidad clínica particular, dado que presenta un conjunto de rasgos morfométricos bien definidos en la morfología mandibular. Los estudios en gemelos monocigotos muestran 100% de concordancia y en dicigotos 90% de discordancia, siendo una evidencia fuerte



---

para mencionar que los factores genéticos son la principal causa etiológica en el desarrollo de esta maloclusión. Ésta ha sido explicada por un modelo poligénico con expresión simultánea de varios rasgos morfológicos actuando aditivamente más que uno solo controlando toda la maloclusión. Sin embargo, hay controversia respecto a su etiología, dado que algunos autores consideran que la línea labial alta junto con una morfología y comportamiento muscular labial particular son los principales factores etiológicos. Según lo menciona Mossey, la controversia podría deberse a una falla en la apreciación de los efectos sinérgicos de los factores genéticos y medioambientales sobre la morfología facial.<sup>2</sup>

Los autores de un pequeño estudio sobre cuatro familias colombianas con hipoplasia de la mandíbula, encontraron que todos los individuos afectados eran homocigotos para el alelo de polimorfismo rs 1348322 dentro del gen NOGGIN el cual es esencial para la formación de la mandíbula en ratones. Ninguna mutación etiológica ha sido encontrada aún.<sup>25</sup>

## **7.2 Factores genéticos de la Maloclusión clase III**

La mandíbula se forma a partir del primer arco braquial. El mesénquima de los procesos mandibulares se deriva de las células que provienen de la cresta neural y del mesodermo paraxial. Al parecer la forma, el patrón y la localización de esta estructura están controlados por diferentes genes, entre los cuales están *Dlx*, *Otx*, *Gsc*, *Shh*, *Msx1*, *Msx2*. Los genes *Msx1* y *Msx2*, son genes



---

homeóticos que se expresan en las células derivadas de la cresta neural en el primer arco branquial, antes durante y después de su migración.<sup>2</sup>

El prognatismo mandibular característico de la maloclusión clase III, resulta de una discrepancia en el crecimiento esquelético de las bases del maxilar y de la mandíbula sumado a un tamaño pequeño de la base craneal anterior.<sup>26</sup> La maloclusión clase III está fuertemente influenciada por factores genéticos y múltiples factores ambientales han mostrados afectar el crecimiento mandibular. Aunque el carácter hereditario de esta maloclusión ha sido ampliamente demostrado, el modo como se transmite aún no ha podido ser establecido.

Si bien la desarmonía morfológica y espacial de los componentes craneomaxilares y mandibulares de la maloclusión clase III, se reflejan en un aparente prognatismo mandibular, esta maloclusión puede presentarse con un gran número de alteraciones esqueléticas, dentales y faciales. La complejidad de esta maloclusión está representada por características esqueléticas fenotípicas en la base de cráneo (tamaño pequeño de la base de cráneo anterior y ángulo de la base de cráneo agudo), en el maxilar (hipoplasia del tercio medio facial y retrognatismo del maxilar) y en la mandíbula (prognatismo mandibular, desviaciones mandibulares, hiperplasia condilar).<sup>23</sup>

Estos cambios esqueléticos conducen a compensaciones dentales (inclinación vestibular de los incisivos superiores e inclinación lingual de los incisivos inferiores, mordida cruzada anterior y/o posterior unilateral o bilateral). Las matrices de tejidos blandos (músculos faciales y masticatorios) también se



---

encuentran alterados, pero los estudios realizados al respecto, aún no han podido establecer si las alteraciones en la función muscular son las responsables de los cambios esqueléticos, o si las anomalías esqueléticas se reflejan en los tejidos blandos (perfil cóncavo, mentón prominente, surco mentolabial disminuido, asimetrías).<sup>27</sup>

Las alteraciones faciales (perfil cóncavo, asimetrías) y funcionales (deficiencias masticatorias, sintomatología en la articulación temporomandibular), son las principales razones por las cuales los pacientes que presentan esta maloclusión, buscan ayuda profesional.

El cartílago condilar está categorizado como cartílago secundario, el cual tiene distintas características biológicas y es considerado como precursor del crecimiento de la mandíbula. McNamara y Carlson hipotetizaron que el cartílago del cóndilo de la mandíbula es responsable de los cambios ambientales biofísicos y es muy probable que la maloclusión clase III pueda ser precipitada bajo estas condiciones biomecánicas por la herencia de los genes que predisponen al fenotipo clase III.<sup>28</sup>

En 1961 Suzuki estudió 1362 personas de 243 familias japonesas y notó que el prognatismo mandibular tuvo una alta incidencia familiar (34.3%) en comparación con otras maloclusiones (7.5%).<sup>29</sup>

Por otra parte la presencia de prognatismo mandibular, como característica patognomónica de diversos síndromes craneofaciales, también sugiere el carácter genético de esta maloclusión.<sup>30</sup>



---

Este fenotipo puede aparecer en una edad temprana y se hace progresivamente más evidente con el crecimiento.<sup>31</sup>

Aunque la forma como se transmite la clase III, aún no está totalmente determinada, se han sugerido varios modelos de herencia: Downs en 1928, propuso un modelo de herencia simple recesiva, Strohmayer en 1937 concluyó que el prognatismo mandibular fue transmitido como una característica autosómica dominante. En el año de 1959 Krauss y col. encontraron una herencia variable en expresividad y penetrancia, con diferencias en las poblaciones raciales. Stiles y Luke, (1953) Mah, (2001) y El-Gheriadni (2002), proponen un modelo autosómico dominante con penetrancia incompleta, mientras que Wolf en el año de 1993, sugiere un modelo de herencia poligénica.

Pese a que al parecer existe una fuerte tendencia familiar en el desarrollo de las maloclusiones clase III, existe también un alto porcentaje de pacientes sin antecedentes familiares. Por lo tanto, la prevalencia de esta maloclusión podría estar relacionada con la expresión de varios genes que interactúan con el medio ambiente, lo cual determinaría la manifestación y severidad de las características fenotípicas que componen esta entidad.

La heterogeneidad fenotípica de la maloclusión clase III ha sido definida, mediante análisis cefalométrico, evaluación de la relación interincisiva y relación molar, descripción de componentes dentales y esqueléticos y determinantes morfológicos faciales, dentales y esqueléticos.<sup>2</sup>



---

Se ha investigado en diferentes estudios diversos tipos de maloclusión clase III esquelética. Sanborn distinguió 3 grupos esqueléticos en adultos con clase III: 45.2% con protrusión mandibular, 33% con retrusión maxilar y 9.5% con una combinación de ambas.

De manera similar, Jacobson y col. encontraron que el mayor porcentaje de adultos (46%) con maloclusión clase III tiene protrusión mandibular con un maxilar en posición normal, 26% tiene retrusión maxilar con posición normal de la mandíbula y el 14% tiene protrusión tanto en mandíbula como en maxila.<sup>25</sup>

Horowitz y col. demostraron mediante estudios con gemelos un importante componente hereditario para la base craneal anterior, longitud de la mandíbula y altura facial anterior. Fernex y col. encontraron que el tamaño de las estructuras esqueléticas faciales fue transmitido con mayor frecuencia de madres a hijas. Hunter y col. reportaron una fuerte relación genética entre padres e hijos, especialmente en las dimensiones de la mandíbula.

Nakata y col. demostraron la heredabilidad para ocho variables cefalométricas y reportaron que la relación padre-hijo fue más fuerte que la relación madre-hijo, lo cual nos hace pensar que dichas variables podrían transmitirse mediante herencia ligada al sexo.

La maloclusión clase III muestra una baja prevalencia en las poblaciones Europeas-Americanas (4% según Van Vuuren, 1991), mientras que la prevalencia en la raza negra Nigeriana es dos veces más alta (8%; Isiekwe, 1983). Pero al parecer, las más altas tasas de prevalencia reportadas para



---

esta maloclusión, pertenecen a la población asiática. En 1990 Yang demostró que el 50% de los coreanos necesita tratamiento ortodóncico para la maloclusión clase III. Lew y col. en 1993, encontraron una alta incidencia de maloclusión clase III en los niños de China, y Kao y col., (1995) encontraron también esta incidencia en los adultos de Taiwan.

El enfoque terapéutico de la maloclusión clase III está dirigido en edades tempranas redirigiendo el crecimiento de la mandíbula y a estimular el crecimiento del maxilar, mediante aparatología ortopédica.<sup>2</sup>

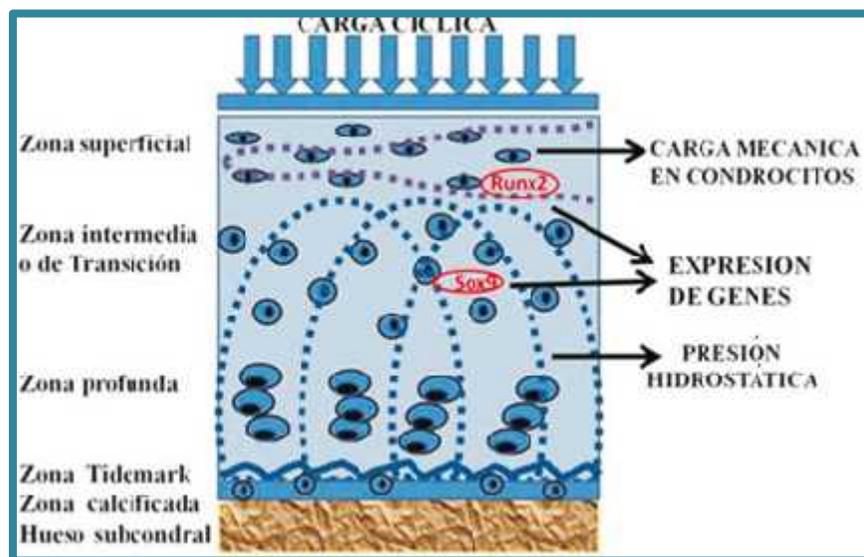
Algunas investigaciones recientes se han centrado en la expresión específica de factores de crecimiento y otras moléculas señalizadoras que están involucradas con el crecimiento condilar. Los factores de crecimiento y citoquinas son mediadores locales que pueden ser secretados como respuesta a un estrés mecánico. Estos mediadores regulan la proliferación celular y la expresión de diferentes productos por vías de activación de señales en células diana.<sup>32</sup>

Diversos estudios en animales han mostrado que el factor de crecimiento insulínico tipo 1(IGF-1) se encuentra localizado en 12q23 e incrementa significativamente cuando la mandíbula es reposicionada mediante aparatología ortopédica, además, juega un papel importante en el sistema GH/GHR/IGF1 (hormona del crecimiento/ receptor de la hormona del crecimiento/ factor de crecimiento insulínico tipo 1), el cual es vital para el crecimiento esquelético y metabolismo óseo.<sup>33</sup>



Los genes MATRILIN-1, MYO1H y el colágeno tipo II alfa 1 (COL2A1) también han sido asociados en la determinación de la longitud mandibular ya que se encuentran implicados en las vías moleculares del desarrollo de hueso y cartílago.<sup>34</sup>

Un incremento en la transcripción de factores como el determinante del sexo en el cromosoma Y y Runx2 fue observado durante la carga mecánica de la mandíbula. Estos factores inducen diferenciación de los condrocitos.<sup>25</sup> (Figura 26)



**Figura 26** Las cargas mecánicas desencadenan la expresión de Runx2

Fuente: Landínez N. Acercamiento a la mecanobiología del cartílago articular a través de un modelo computacional  
*Rev Cubana Invest Bioméd.* 2010;29(1):79-104

Rabie y col. indicaron que el posicionamiento de la mandíbula hacia adelante desencadena la expresión del péptido de la hormona paratiroidea (Pthlh) así



---

como también de las familias de ligandos Hedgehog (Ihh) que promueven la diferenciación y proliferación de las células mesenquimales y actúan como mediadores de mecanotransducción para promover el crecimiento del cartílago.<sup>35</sup> Las variaciones en los niveles de expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y los factores de transcripción que determinan el sexo en el cromosoma Y (SRY)- box9, también juegan un papel importante en la etiología de la maloclusión clase III.<sup>27</sup>

El descubrimiento de los genes implicados en el crecimiento condilar provee la posibilidad de identificar los genes que hacen a un individuo susceptible a una maloclusión de clase III.<sup>36</sup>

Algunos investigadores han usado razas puras de ratones para confirmar la hipótesis de que el segmento D12mit7 del cromosoma 12 determina el crecimiento de la mandíbula, mientras que otros han hecho estudios de locus de un carácter cuantitativo (QTL) en ratones endogámicos, específicamente de los cromosomas 10 y 11, los cuales son correlacionados a determinar la longitud anteroposterior de la mandíbula.<sup>37</sup>

En diferentes estudios de crecimiento craneofacial en ratones se ha encontrado que muestran una región en el cromosoma 12 que es biológicamente relevante para el desarrollo craneofacial y tiene relación con el fenotipo clase III. En un SMXA los cromosomas 10 y 11 determinaron ser responsables del tamaño longitudinal de la mandíbula y corresponden a las regiones 12q21 y 2p13, respectivamente en cromosomas humanos.<sup>25</sup>



---

Un estudio realizado por Yamaguchi revela una relación de familias japonesas y coreanas con el cromosoma 6q25 y 19q13.2.<sup>27</sup>

Múltiples locis (1p22.1, 3q26.2, 11q22, 12q13.13 y 12q23) demostraron evidencia que vincula a familias Colombianas.<sup>38</sup>

Aunque existe heterogenicidad en el fenotipo de la case III, diferentes poblaciones revelan subtipos de clase III relacionados con el loci del cromosoma 1, este punto en común revela una regulación que afecta el desarrollo de ambos maxilares, específicamente en 1p36.<sup>39</sup>

Se ha encontrado evidencia vinculada para el locus 14q24.3-q31.2 en el grupo étnico Han en China, donde el TGB3 (Factor de crecimiento transformante B-3) y el LTBP2 (Factor de crecimiento transformante beta latente) fueron considerados como genes candidatos que influyen el crecimiento de la mandíbula.<sup>40</sup>

La región 1p36 alberga genes candidatos de interés, tales como el proteoglicano heparan sulfato 2 (HSPG2) Matrilin 1 proteína de la matriz de cartílago (MATNI) y fosfatasa alcalina (ALPL), son considerados marcadores para la formación de cartílago y hueso respectivamente.<sup>24</sup>

Siguiendo varios estudios de la relación de la región 1p36, Jang y col. en el año 2010 determinaron en la población coreana que MATN1 confiere susceptibilidad al prognatismo mandibular, Xue y col en el año 2010 en un estudio en la población china EPB41 confiere la susceptibilidad. En contraste no hay evidencia en relación a 6 posibles regiones candidatas que fueron observadas en familias brasileñas, lo cual sustenta la existencia de locus



---

heterogéneos en el desarrollo de esta característica fenotípica (Cruz y col. 2011).

Nikopensius y col. identificaron la mutación p.Ser182Phe en DUSP6 (proteína fosfatasa dual específica 6) siendo atribuido al desarrollo de la maloclusión clase III en una familia estoniana. El gen DUSP6 mide 4.46kb del ADN y se encuentra en el cromosoma 12q22-q23, éste muestra relación con el estudio previo realizado en una población hispana en el año 2009 por Fraizer-Browsers y col.<sup>27</sup>

FGFR2 y FGFR3 pueden estar relacionados con el retrognatismo y/o hipoplasia mandibular como se evidencia por su participación en la biología de la sutura craneal, lo cual implica que una sutura anormal de la maxila y puede resultar en una maloclusión clase III.<sup>41</sup>

## **8. Influencia genética en el número de dientes, tamaño, morfología, posición y erupción**

Las dimensiones de la corona del diente están determinadas por la herencia (Osborne y col., 1958). La genética molecular de la morfogénesis del diente con Msx1 y Msx2, los genes que son responsables de la estabilidad en el patrón dental, es la confirmación de la teoría de campo de Butler expuesta en 1963, la cual se refiere al desarrollo de los dientes en la evolución de los primates con la estabilidad de la morfología, patrón de erupción y el número de dientes en los incisivos, caninos, premolares y molares. Los hábitos alimenticios en los humanos se adaptaron de un cazador o recolector a una



---

cultura de la comida definida por patrones de selección evolutivos los cuales indujeron a reducir el volumen de los dientes, el ejemplo más claro es el tercer molar.

### **8.1 Agenesia, anodoncia hipodoncia y oligodoncia**

La agenesia se clasifica en hipodoncia: 1 a 6 dientes perdidos, oligodoncia: más de seis dientes perdidos y anodoncia: ausencia completa de dientes.

La evidencia clínica sugiere que la ausencia congénita de dientes y la reducción de tamaño de los dientes están asociadas, por ejemplo, la hipodoncia e hipoplasia de los incisivos laterales superiores se presentan con frecuencia al mismo tiempo. (Figura 27). Se han publicado numerosos artículos que unen las dos características, lo cual implica que son diferentes manifestaciones de la misma enfermedad. Gruneberg sugirió que un germen de diente debe alcanzar un tamaño crítico durante una fase determinada de desarrollo o la estructura retrocederá; Suaraz y Spence mostraron que la hipodoncia y reducción del tamaño de los dientes son controlados por los mismos genes. Es evidente a partir de todas las pruebas que el tamaño del diente se ajusta al modelo de multifactorial poligénico.

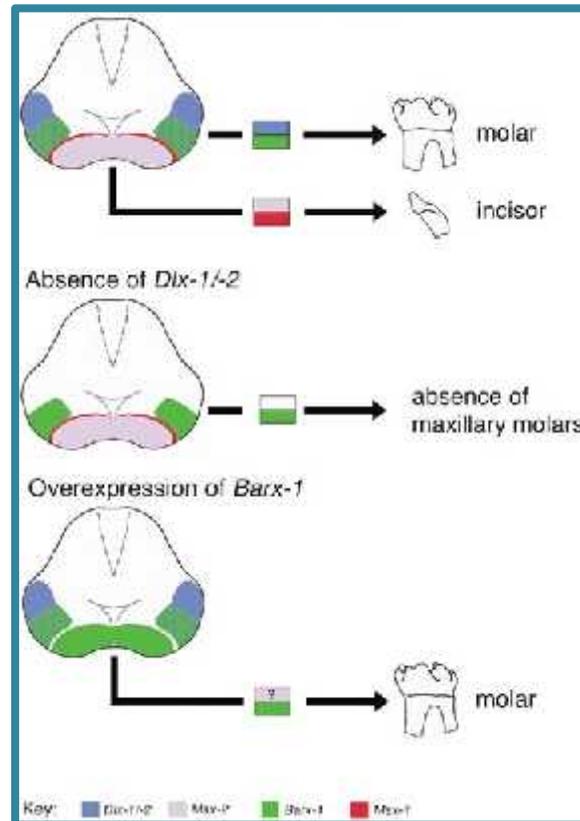


**Figura 27** *Agnesia de incisivos laterales*

*Fuente: Schwabe G. Molecular Mechanisms of Tooth Development and Malformations. Oral Biosci Med [Serial online] Febrero 2004. Disponible en: <http://obm.quintessenz.de>*

En cuanto al entendimiento del control genético en la morfogénesis dental, se conoce recientemente la identificación de genes, cuyas mutaciones causan hipodoncia: MSX1 para la forma autosómica dominante, MSX1 se expresa en el mesénquima dental y regula la expresión de Bmp4 y FGF3 en la etapa de brote. PAX 9 asociada a oligodoncia, sin embargo la asociación del gen MSX-1 a la hipodoncia sigue siendo controversial, razón por la cual se considera de gran importancia determinar posibles mutaciones en él y establecer la eventual participación de otros genes en el mecanismo. (Figura 28)

Gracias a los avances de la genética molecular humana y su aplicación en la odontogénesis, se ha podido establecer un locus para la agnesia (hipodoncia) dental familiar. Con el uso de herramientas como el análisis de ligamiento, RFLP, clonación y secuenciación, se han identificado a nivel molecular mutaciones en MSX1 y PAX9 como responsables de la falta de segundos premolares/ terceros molares y laterales



**Figura 28** Código homeobox odontogénico

Fuente: <http://www.pgdcem.com/>

En el año de 1982 Markovic encontró una alta tasa de concordancia para hipodontia en parejas de gemelos monocigotos, mientras que los pares de gemelos dicigotos que observó fueron discordantes. Estos y otros estudios previos concluyeron que el modo de transmisión podría ser explicado por un único gen dominante autosómica con penetrancia incompleta.



---

## 8.2 Dientes supernumerarios

Brook reportó que la prevalencia de dientes supernumerarios en escolares británicos es del 2.1% en la dentición permanente con una razón hombre: mujer de 2:1. En Hong Kong, sin embargo, la prevalencia es de alrededor de 3%, con una razón hombre, mujer de 6:1 (Davis, 1987). El tipo más común de supernumerario es el mesiodens y es más común en los padres y los hermanos de los pacientes que lo presentan, a pesar de la herencia no sigue un patrón mendeliano simple. (Brook, 1984; Mercuri y O'Neill, 1980; Mason y la Regla 1995). La evidencia de los gemelos con supernumerarios también apoya esta teoría (Jasmin et al., 1993).

Los dientes supernumerarios se ven con mayor frecuencia en la región premaxilar y con una predilección al sexo masculino, estas situaciones parecen estar determinadas genéticamente. Niswander y Sugaku analizaron los datos de estudios de familias y han sugerido que, la hipodoncia y dientes supernumerarios se encuentran bajo el control de diferentes locis. <sup>42</sup>

## 8.3 Forma anormal de dientes

Alvesalo y Portin aportaron pruebas que apoyan la idea de que los incisivos laterales con alguna alteración de forma pueden ser el resultado de un defecto genético común, siendo el más predominante la microdoncia (figura 29), se acepta que las alteraciones de forma tienen tendencias familiares, preponderancia femenina y la asociación con otras anomalías dentales, como



---

la anodoncia, dientes ectópicos y la transposición, lo que sugiere una etiología poligénica. Aspectos de la morfología de los dientes, como el tubérculo de Carabelli también parece estar fuertemente influido por los genes como lo demuestra un estudio de gemelos en Australia. <sup>19</sup>

DLX3 se expresa en las células mesenquimales que forman los dientes que dan lugar a la dentina y la pulpa (Robinson y Mahon, 1994). En la etapa de campana tarde, la expresión DLX3 se desplaza al epitelio del esmalte interior que da lugar a los ameloblastos, responsable de la formación del esmalte, además, el epitelio interno forma a vaina radicular Hertwitz, necesarios para establecer morfología de la raíz. La falta de vaina radicular de Hertwitz a invaginar en el momento apropiado conduce a taurodontismo.



**Figura 29** *Microdoncia del incisivo central.*

*Fuente: Schwabe G. Molecular Mechanisms of Tooth Development and Malformations. Oral Biosci Med [Serial online] Febrero 2004. Disponible en: <http://obm.quintessenz.de>*

Dens invaginatus es una anomalía del desarrollo que se caracteriza por una invaginación superficie profunda de la corona o la raíz que está recubierto por



---

esmalte. La malformación muestra un amplio espectro de variaciones morfológicas y frecuentemente da lugar a necrosis de la pulpa temprana. Pocos casos familiares de dientes evaginado se han reportado, sin embargo, hasta ahora no hay hallazgos moleculares que se hayan reportado para este tipo de malformaciones. <sup>42</sup>

#### 8.4 Dientes ectópicos

Varios estudios en el pasado han indicado una tendencia genética para los dientes ectópicos (Zilberman y col., 1990). Peck y col. concluyeron que los caninos superiores ectópicos eran un rasgo heredado, siendo una de las anomalías en un complejo de alteraciones dentales relacionadas genéticamente<sup>42</sup>, que se producen a menudo en combinación con la anodoncia, la reducción de tamaño de los dientes y dientes supernumerarios.



**Figura 30** Caninos ectópicos en paladar.

Fuente: Schwabe G. *Molecular Mechanisms of Tooth Development and Malformations*. *Oral Biosci Med [Serial online]* Febrero 2004. Disponible en: <http://obm.quintessenz.de>



---

En estudios anteriores también se ha mostrado una asociación entre los caninos superiores ectópicos (Figura 30) y la maloclusión Clase II división 2, Peck y col. en 1997 clasificó diferentes tipos de transposición de dientes en la maxila y en la mandíbula, también se mostró evidencia de un componente genético importante en la causa de este tipo de transposición en que no había incidencia familiar, la aparición bilateral en un alto porcentaje de casos, predominio del sexo femenino y la diferencia en los distintos grupos étnicos. También se informó de una mayor frecuencia asociada con agenesia dental y los incisivos laterales superiores en forma de pala.

### **8.5 Molares primarios retenidos**

Los primeros molares primarios retenidos se presentan con mayor frecuencia en el arco mandibular con una amplia variación en la prevalencia en población general reportada, pero esto se espera que sea inferior al 10% (Kurol, 1981). Los hermanos de niños afectados es probable que también se vean afectados alrededor del 18% de los casos y en los gemelos monocigotos hay un alto índice de concordancia (Helpin y Duncan, 1986) lo que indica un importante componente genético en la etiología.

Otros estudios proporcionan evidencia de fallo primario genéticamente determinado de la erupción como las de Kurol en 1981, Koyoumdjisky-Kaye y Steigman en 1982 y Brady en 1990. También es de interés que una variedad de anomalías están asociadas con los dientes retenidos con una sugerencia de que esto puede abarcar diferentes manifestaciones de un síndrome, cada manifestación con penetrancia incompleta y expresividad variable. Bjerklin y



---

col. y Winter y col. en 1992 y 1997 respectivamente sugirieron que el taurodontismo puede formar parte de este síndrome.<sup>19</sup>

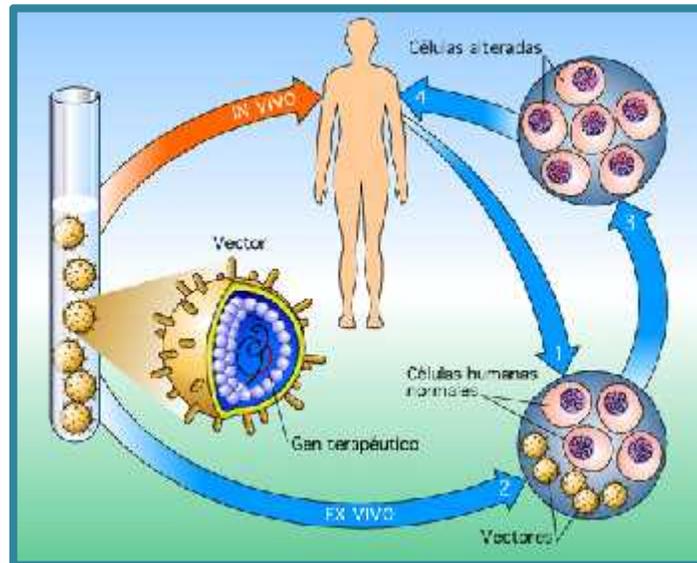
## 9. Terapia génica

La ortodoncia contemporánea se interesa en la genética como un medio para comprender mejor porqué un paciente tiene una oclusión en particular, con el objetivo de determinar el tratamiento ideal.

Es esencial tener en cuenta los factores genéticos en el diagnóstico de la causa de las anomalías orofaciales y variaciones en el desarrollo y es de importancia crítica en la práctica clínica para entender la manera en que los factores genéticos y su interacción con el medio ambiente pueden afectar el crecimiento facial.

La terapia génica es un nuevo procedimiento para tratar, curar y prevenir la enfermedad cambiando los genes de un individuo. La investigación en este campo está enfocada a conocer la forma por la cual los genes controlan la función celular para que cuando alguno de ellos falle, se puedan introducir al organismo nuevos genes que funcionen de manera normal.<sup>2</sup>

Esta terapia consiste en modificar genéticamente las células para producir un efecto terapéutico. Esto se refiere a una copia normal de genes con desordenes genéticos.<sup>43</sup> (Figura 31)



**Figura 31** Terapia génica

Fuente: <http://recursos.cnice.mec.es/>

## 9.1 Tipos de terapia génica

Según los propósitos y tipos de células blanco se distinguen 4 categorías de terapia génica:

### 9.1.1 Tipo I

Es la terapia génica de células somáticas; esta terapia involucra la corrección de defectos genéticos en cualquiera de las células somáticas del organismo.



---

### 9.1.2 Tipo II

Es la corrección de una deficiencia genética a través de la transferencia de genes funcionales dentro de las células germinales o gametos, reemplazando un gen defectuoso. A diferencia de la anterior, no se recomienda la adición de genes en la línea germinal, debido a los efectos biológicos que producirían la mezcla del gen normal y mutado sobre las señales reguladoras necesarias para el crecimiento y desarrollo celular normales.

### 9.1.3 Tipos III y IV

Involucran el uso de células somáticas y de células germinales, seleccionando una o varias características fenotípicas particulares, con el propósito de hacer mejoramiento genético. Estas terapias están dirigidas a personas normales en quienes no hay evidencia de alteración genética alguna. El tipo IV pretende asegurar que las modificaciones genéticas pasen a las futuras generaciones.

## 10. Sistemas de transferencia genética

La inserción del gen terapéutico en las células blanco se puede hacer mediante el uso de métodos químicos, físicos y biológicos.



---

## Viral

Adenovirus

Retrovirus

Virus adenoasociados (AAV)

Herpes Virus

## Químico

Fosfato Cálcico

Medios Catiónicos

Polietilenglicol

## Físico

Electroporación

Disparo de micropartículas de oro.

## Fusión

Lisosomas cargados con ADN

Los métodos químicos comprenden el uso de sales como el fosfato de calcio, DEAE dextrano o de liposomas dentro del cual se introduce el gen o segmento de ADN que se quiere transportar al interior de las células. En cuanto a los métodos físicos, se puede usar la electroporación, procedimiento por el cual se usa la corriente eléctrica para formar poros en la membrana celular que permite el paso del ADN hacia el interior de las células, la microinyección de material genético directamente en la célula o la micro balística.



## 10.1 Vectores virales

De manera clara, los virus pueden ser utilizados como vectores en la terapia génica, al menos bajo circunstancias ideales. (Figura 32)



**Figura 32** Terapia génica mediante el uso de virus

Fuente: Mérida I. Terapia génica como coadyuvante en la ortodoncia. *Rev. Lat. Ortodoncia y Odontopediatría*. [Serial online] Marzo 2011. Disponible en: <http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2011/art4.asp>

### 10.1.1 Retrovirus

Los retrovirus comprenden una gran clase de virus desarrollados que contienen ARN de cadena sencilla como genoma viral. Durante el ciclo de vida vírico normal, el ARN vírico se transcribe a la inversa para producir ADN de cadena doble (gracias a la acción de la enzima transcriptasa reversa) que se integra en el genoma de la célula huésped y se expresa en periodos prolongados. Como resultado, las células infectadas vierten virus de forma



constante sin daño aparente en la célula hospedadora como se observa en la figura 33.

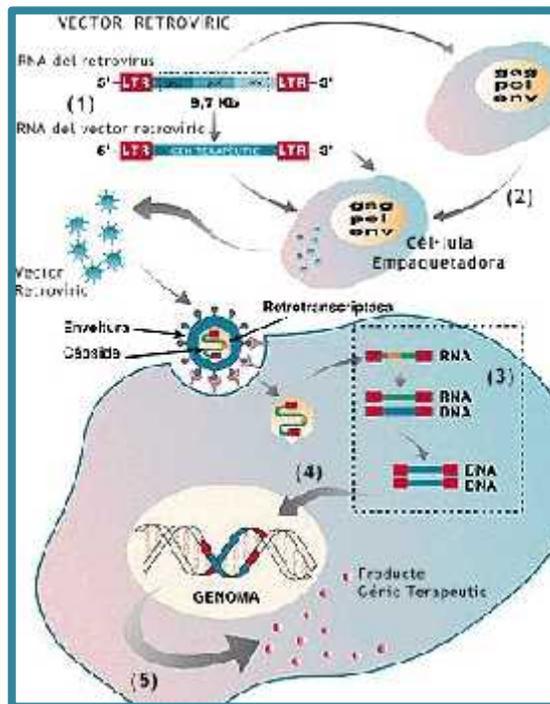


Figura 33 Terapia génica mediante el uso de retrovirus

Fuente: <http://recursos.cnice.mec.es/>

### 10.1.2 Adenovirus

Los vectores de adenovirus son capaces de transferir el gen de forma eficiente en una amplia cantidad de células y tejidos, y son fáciles de producir en grandes cantidades. La principal desventaja de este vector es que la respuesta del huésped al virus parece limitar la duración de la expresión y la capacidad de repetir la dosis.



---

### **10.1.3 Virus Adeno-asociados**

El AAV es un virus muy pequeño, muy simple, no autónomo, que contiene ADN lineal de cadena sencilla. El virus requiere la co-infección con otros virus como el adenovirus para replicarse.

### **10.1.4 Virus Herpes**

El potencial de estos virus como vectores génicos recae en la habilidad de llevar grandes secuencias insertadas de ADN extraño y su habilidad para establecer infecciones latentes de larga duración en las cuales el genoma del virus existe aparentemente sin efectos en la célula hospedera.

## **10.2 Vectores no virales**

### **10.2.1 Bombardeo de partículas**

Este se ha mostrado como un método efectivo de transferir genes tanto in vitro como in vivo. En este método físico el plásmido de ADN es primero revestido sobre su superficie, con gotas de 1 a 3 micras de diámetro de oro o tungsteno. Estas partículas son aceleradas por una descarga eléctrica de un aparato o por un pulso de gas y son disparadas hacia el tejido.

### **10.2.2 Inyección directa de ADN**

Por este método el ADN o ARN puro circular y cerrado covalentemente es directamente inyectado dentro del tejido deseado. El mecanismo de captura



---

del ácido nucleico a través de la membrana celular muscular, es el resultado de una serie de características estructurales favorables de las células multinucleadas: el retículo sarcoplasmático y un extenso sistema tubular transverso. Gracias a éste el contenido extracelular es penetrado profundamente en la célula facilitando la transferencia del ADN. Así el método de inyección de ADN directamente es simple, económico, y no es tóxico, comparado con la entrega mediante virus

### **10.2.3 Liposomas catiónicos**

La técnica recae en las propiedades de carga eléctrica del ADN (negativo debido a la cadena de fosfatos en la doble hélice), lípidos catiónicos (carga positiva) y la superficie celular (una red de cargas negativas debido a los residuos del ácido siálico).

Así, lo mismo que hacen las histonas (proteínas ricas en aminoácidos cargados positivamente que compactan el ADN), los lípidos catiónicos interaccionan con las cargas negativas del ADN condensándolo. El exceso de cargas positivas permite a los transportadores catiónicos interaccionar mediante enlaces electrostáticos con las cargas negativas que presenta la membrana celular.

### **10.3 Transferencia de genes mediante receptores**

Las células absorben los elementos del medio exterior por endocitosis: su



---

membrana se repliega hasta formar una vesícula, el endosoma. Los complejos de transfección aprovechan este mecanismo para penetrar en sus objetivos celulares. El Receptor de Asialoglicoproteínas (ASGPr) es específico para hepatocitos. El hígado es de gran importancia en el metabolismo del cuerpo, por tanto es obvio que sea diana para la terapia génica, también muchas enfermedades son debidas a deficiencias en enzimas hepáticas.

## **11. Control de la expresión de los genes transferidos**

Uno de los puntos centrales de la terapia génica es lograr la expresión del gen corrector específicamente en el tejido alterado. Este objetivo debe incluir como requisito la existencia de promotores de tejido específico regulables. Recientemente se ha reportado la construcción de los cromosomas artificiales que contienen elementos de la expresión y estabilización mitótica en humanos. Un cromosoma artificial es un elemento genético complejo compuesto, por lo menos, de las siguientes partes: un elemento de inicio de replicación (ori); un elemento de replicación mitótica (regiones centroméricas) que permita su estabilización como elemento genético durante la división celular; secuencias teloméricas; un promotor de tejido específico, que es una parte muy importante de este complejo y que sirve para asegurar la expresión del gen corrector en ciertas células. Normalmente, estos cromosomas artificiales son muy útiles para transportar genes de gran tamaño, como los mega-genes, que tienen más de 200Kb.



---

Los genes celulares se pueden clasificar en dos grupos principales: aquellos que se expresan en todas las células, que corresponden a los denominados genes domésticos (Housekeeping genes), y los que se expresan en un tejido o en un conjunto de ellos, denominados genes histo-específicos. Algunos ejemplos de estos últimos son las globina, que se expresan solo en las células eritroblásticas.

Un factor adicional importante en la expresión de un gen en una célula es el estado de la cromatina. La porción relajada de la cromatina es transcripcionalmente activa, por lo que se debe entregar el gen corrector en esta zona de la cromatina. <sup>13</sup>



---

## 12. Conclusiones

Los genes Homeobox Msx actúan como proteínas reguladoras y represores transcripcionales, en la modulación del desarrollo craneofacial, coayudados de moléculas como BMP3, 4 y 5; IGF-1, 2 3 y 8.

Los genes Dlx, Otx, Gsc, Shh, Msx1, Msx2 Barx1, 2, Wnt3 y 4 tienen consideración especial por su relevancia en la morfogénesis craneofacial ya que ellos definen la forma, patrón y localización de estas estructuras.

Msx2 se requiere para mantener la población de osteoblastos progenitores. Y también es importante en las etapas tardías de la organogénesis dental.

Los genes Wnt3 y Wnt4, intervienen en las funciones de las comunicaciones intercelulares durante el desarrollo de los órganos y de los miembros del embrión, contribuyendo a la morfogénesis y organogénesis

En cuanto a los genes involucrados en la maloclusión clase I y II se sabe por estudios sobre gemelos homocigotos que el componente genético es importante, pero existe falla en la apreciación entre factores genéticos y medioambientales. Por su parte la maloclusión clase III ha sido objeto de más estudios y se han encontrado alteraciones en los locis 1p22.1, 3q26.2, 11q22, 12q13.13 y 12q23 los cuales expresarán características propias de esta maloclusión.

La genética constituye un campo de conocimientos de gran valor en el ámbito de la ortodoncia ya que permite entender la etiología de las maloclusiones



---

desde su inicio. Un mejor conocimiento de cómo responderán al tratamiento los pacientes con problemas ortodóncicos cuyos orígenes de componentes genéticos sean conocidos nos ofrece una mejor perspectiva.

Establecer los marcadores fenotípicos nos da la posibilidad de establecer definitivamente las correlaciones con los modos hereditarios y es necesario para los estudios de los eslabones que clarifiquen las bases genéticas del problema.

En un futuro a largo plazo la terapia génica podrá utilizarse como coadyuvante en el tratamiento de los problemas ortodóncicos, también aportara información sobre el abordaje ante pacientes con maloclusiones severas.

.....



---

### 13. Fuentes de información

---

<sup>1</sup>Graber T. M. Ortodoncia. Principios y técnicas. 4a.ed. España. Editorial Elsevier. 2006.

<sup>2</sup> Otero M. Inheritance of craniofacial features in Colombian families with class III malocclusion. Appl Clin Genet. 2010;3:1-6.

<sup>3</sup> Proffit W. Ortodoncia Contemporánea. 4a. Ed. España. Editorial Elsevier. 2009.

<sup>4</sup> Rojas G. Tipo de Maloclusiones dentales más frecuentes en los pacientes del Diplomado de Ortodoncia Interceptiva de la Universidad Gran Mariscal de Ayacucho 2007-2008. Rev. Lat. Ortodoncia y Odontopediatría. [Serial online] Enero 2010. Disponible en :  
<http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2010/art4.asp>

<sup>5</sup> Novo M.J. Relación de las alteraciones plantares y las maloclusiones dentarias en niños. Rev. Lat. Ortodoncia y Odontopediatría.[Serial online] Junio 2013.Disponible en:  
<http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2013/art32.asp>

<sup>6</sup> Mossey PA. The heredability of malocclusion: Part 1, Genetics - principles and terminology. British Journal of Orthod.1990;26:103-113.

<sup>7</sup>Thilander B. Introduction to Orthodontics. 2a Ed. Editorial Gothia.Sweden,Goteborg,1995.

<sup>8</sup> Referencias electrónicas consultadas en agosto 2014 en:  
<https://www.icts.uiowa.edu/content/characterization-malocclusion-phenotypes-genetic-studies>

<sup>9</sup> Canut, J. Ortodoncia Clínica y Terapéutica. 2da Ed. Editorial Masson. Barcelona, España. 2004.

<sup>10</sup> Sakal R. Importancia de la interacción genética-ambiente en la etiología de las maloclusiones.Rev. Lat. Ortodoncia y Odontopediatría. [Serial online]



---

Octubre 2003. Disponible en:  
<http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2004/art4.asp>

<sup>11</sup> Ugalde F. Clasificación de la maloclusión en los planos anteroposterior, vertical y transversal. Rev. ADM, 2007;54(3):97-109.

<sup>12</sup> Carels C. Genética y ortodoncia. Rev. Esp. Ortod. 2003;32:285-295.

<sup>13</sup> Mérida I. Terapia génica como coadyuvante en la ortodoncia. Rev. Lat. Ortodoncia y Odontopediatría. [Serial online] Marzo 2011. Disponible en:  
<http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2011/art4.asp>

<sup>14</sup> Referencias electrónicas consultadas en agosto 2014 en:  
<http://www.fcv.unlp.edu.ar>

<sup>15</sup> Devlin, T. M. Bioquímica, 4ª Ed. Editorial Reverté, España, Barcelona 2004

<sup>16</sup> Vidal M.C. El proyecto genoma humano, sus ventajas, sus inconvenientes y sus problemas éticos. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. 2001.

<sup>17</sup> Sandoval M.C. La proteómica en la era postgenómica. Acta biol. Colomb. 2010;14(3):19-30.

<sup>18</sup> Referencias electrónicas consultadas en agosto 2014 en:  
<http://www.fenotipo.com/fenoma>

<sup>19</sup> Referencias electrónicas consultadas en septiembre 2014 en:  
<http://ghr.nlm.nih.gov>

<sup>20</sup> Alappat S. Msx homeobox gene family and craniofacial development. Cell Res. 2003;13(6):429-442.

<sup>21</sup> Mossey PA. The heredability of malocclusion: Part 2, The influence of genetics in malocclusion. British Journal of Orthod. 1999;26(3):196-203.



---

<sup>22</sup>Cassidy K M, Genetic influence on dental arch form in orthodontic patients. *Angle Orthod* 1998;68(5):445-454.

<sup>23</sup>Harris E.F. Occlusion and arch size in families. A principal component analysis. *Angle Orthod* 1982;52(2):135-42.

<sup>24</sup>Harris E.F. Heritability of craniometric and occlusal variables: A longitudinal study sib analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991;99(3):258-68.

<sup>25</sup> Gutiérrez S. Polymorphisms of the noggin gene and mandibular micrognathia: a first approximation. *Acta Odontol. Latinoam.* 2010;1(23):13-19

<sup>26</sup>Singh GD. Localization of deformations of the midfacial complex in subjects with Class III malocclusions employing thin-plate spline analysis. *J Anat.* 1997;191(4):595–602.

<sup>27</sup>Siriwat PP. Malocclusion and facial morphology: Is there a relationship? An epidemiologic study. *Angle Orthod.* 1985;55:127–138.

<sup>28</sup>Xue F. Genes, genetics, and Class III malocclusion. *Orthod Craniofac Res.* 2010;13(2):69-74.

<sup>29</sup> Chaturvedia S. Class III malocclusion. Rol of nature and nurture. *Virtual J. of Orthod.* [serial online] Marzo 2011: Disponible en: [www.vjo.it](http://www.vjo.it)

<sup>30</sup>Reyneke JP. Nasomaxillary osteotomy for the correction of Binder's syndrome (nasomaxillary dysplasia). *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg.* 1996;11(2):117-126.

<sup>31</sup>Nikopensius T. A missense mutation in DUSP6 is associated with Class III malocclusion. *J Dent Res.* 2013;92(10):893-898.

<sup>32</sup> Delatte M. Growth stimulation of mandibular condyles and femoral heads of newborn rats by IGF-I. *Arch Oral Biol.* 2004;49(3):165-175.



- 
- <sup>33</sup> Von der Hoff JW. Interplay of Mechanical loading and growth factors in the mandibular condyle. *Arch Oral Biol* 2008;53(8):709-715.
- <sup>34</sup> Jang JY. Polymorphisms in the Matrilin-1 gene and risk of mandibular prognathism in Koreans. *J Dent Res*. 2010;89(11):1203-1207.
- <sup>35</sup> Hajjar D. Propulsive appliance stimulates the synthesis of insulin-like growth factors I and II in the mandibular condylar cartilage of young rats. *Arch Oral Biol*. 2003;48(9):635-642.
- <sup>36</sup> Cruz RM. Major gene and multifactorial inheritance of mandibular prognathism. *Am J Med Genet A*. 2008;146(1):71-77.
- <sup>37</sup> Dohmoto A. Quantitative trait loci on chromosomes 10 and 11 influencing mandible size of SMXA RI mouse strains. *J Dent Res*. 2002;81(7):501-504.
- <sup>38</sup> Frazer- Bowers S. Evidence of linkage in a Hispanic cohort with a Class III dentofacial phenotype. *J Dent Res*. 2009;88(1):56-60.
- <sup>39</sup> Yamaguchi T. Genome-wide linkage analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients. *J Dent Res*. 2005;84(3):255-259.
- <sup>40</sup> Li Q. The identification of a novel locus for mandibular prognathism in the Han Chinese population. *J Dent Res*. 2011;90(1):53-57.
- <sup>41</sup> Ruan WH. Induced premaxillary suture fusion: class III malocclusion model. *J Dent Res*. 2008;87(9):856-60.
- <sup>42</sup> Schwabe G. Molecular Mechanisms of Tooth Development and Malformations. *Oral Biosci Med* [Serial online] Febrero 2004. Disponible en: <http://obm.quintessenz.de>
- <sup>43</sup> Kaji E. Gene and Stem Cell Therpies. *JAMA*. 2001;285(5):545-550.