



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INTERACCIÓN DE GENES HOMEBOX Y PAX9 EN LA
ODONTOGÉNESIS.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

TANIA ANGÉLICA RUIZ CRUZ

TUTOR: Esp. MARIO ALFREDO SANTANA GYOTOKU



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Al que merece toda honra y toda gloria Dios, gracias porque estuviste conmigo en cada etapa, ayudándome siempre en cada dificultad, batalla, derrota, aún cuando nadie creía en mí, volteaste esa mirada encantadora y me llenaste de victorias, sé que no fueron fáciles de superar pero heme aquí en este momento tan especial y esperado, no solo por mi si no por toda mi familia no podría pagar todo lo que me has bendecido.

Al mis padres por todo el amor, confianza, ayuda y regaños brindados durante todos los años de estudio. Siempre estaré agradecida ya que sin ustedes no hubiera podido llegar jamás a este gran momento tan importante y especial para mí, sé que el camino recorrido no ha sido nada fácil, pero lo hemos podido lograr juntos como familia.

Mami te amo con todo mi corazón y agradezco infinitamente todos las llamadas de atención y correcciones con amor que me hacías desde pequeña, eres una gran mujer y un gran ejemplo para mí, tú sabes que eres "la mamá más mala del mundo", y ahora entiendo lo que eso significa, estoy a un paso de obtener lo que siempre me pediste y este logro mami también es tuyo, es una victoria para ambas.

Papi; mi amado, amigo y héroe, gracias porque nunca perdiste la fe en mí, aún cuando te fallé, me ayudaste a seguir adelante hasta la meta, eres un varón ejemplar y admirable que siempre me demostró que el futuro de la vida es trazado por el esfuerzo y perseverancia de las personas, espero que nunca se te olvide que te amo y admiro.

Al mi amado hermano "Amoreho" tú eres el mejor del mundo, no sé qué haría sin ti en mi vida, siempre alentándome a seguir adelante, a luchar por mis sueños y superarme, hermanito eres mi gran orgullo aprendo tanto de ti, los mejores momentos son siempre que estoy a tu lado, sabes que te amo y admiro todo tu esfuerzo en cada situación que hemos vivido juntos, eres lo máximo.

Japo hermana agradezco tu motivación, entusiasmo cuando lo he necesitado, no dudas en ser mi confidente y mi amiga, gracias por el apoyo incondicional en los momentos de dolor y estrés que hemos pasado, te adoro pequeña, y este trabajo lleva también tiempo tuyo, gracias por el amor que me das aún cuando no lo merezco.

Juls tú has sido como una hermana mayor, siempre te has dado tiempo para estar conmigo, ayudándome en cosas que eran imposibles junto a ti se volvían posibles, te amo, y te doy gracias por cada momento de locura que vivimos juntas.

Isma cuando menos lo pensé, llegaste a cambiar mi vida por completo, gracias por todo tu amor y motivación a lo largo de toda la licenciatura, eres mi motor para superarme y no dejar que la enfermedad me haga decaer, te amo, eres el mejor amigo y doctor que puedo tener.

A mi mamá Julia, y a mis tíos; Rosalio, Conny, Rogelio, Isabel, Maru, Jesús, Miguel les agradezco que en los momentos más cruciales y difíciles de mi vida, siempre estuvieran apoyándome incondicionalmente les amo.

A mi amiga Yolanda Franco porque contigo aprendí el verdadero significado de la amistad, que la distancia no podrá separar el cariño, respeto, y admiración que tengo hacia a ti, te amo amiga.

Al Esp. Mario Alfredo Santana Gyotoku por guiarme desde el último año de la licenciatura hasta el trabajo final para la obtención del título, por compartir su tiempo y conocimientos para que este trabajo sea de excelencia, lo admiro, gracias por el tiempo y por toda la paciencia que me brindo.

A mi amada Facultad de Odontología UNAM por todo el conocimiento y habilidades que me permitieron desarrollar en cada año que forme parte de esta.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
1 GENÉTICA	
1.1 Antecedentes	8
1.2 Definición.....	15
2 GENES HOX	18
3 GENES HOMEBOX	
3.1 Clasificación y función.....	20
3.2 MSX.....	21
3.3 PAX.....	26
3.4 DLX.....	28
4 PAX 9	30



5 GENES HOMEBOX EN LA ODONTOGÈNESIS	34
5.1 Estadio de brote	36
5.2 Estadio de casquete	38
5.3 Estadio de campana	40
CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44



INTRODUCCIÓN

En los humanos los dientes temporales y los dientes permanentes son desarrollados a partir de una interacción dada entre las células del epitelio bucal y las células mesenquimáticas, cada órgano dental se desarrolla como una unidad anatómicamente diferente, aunque el proceso de desarrollo sea similar para todos los dientes.

El desarrollo de la dentición es una serie de funciones sorprendentes que abarcan procedimientos e interacciones entre epitelio y mesénquima, que implican factores de crecimiento, factores de transcripción, y receptores de señales.

La genética dentro de la odontología no había tenido importancia ni conocimientos, que hubiéramos podido identificar en los genes para poder estudiar las interacciones y funciones de cada gen individualmente.

Sin embargo los avances que se han obtenido de los estudios en el aspecto molecular que se da en la odontogénesis, permiten confirmar que la formación de la dentición en los seres humanos está guiado por un estricto régimen genético, que indica específicamente el número de órganos dentarios que se desarrollan en la maxila y en la mandíbula, la posición exacta que va a tener cada uno, y la morfología característica que va a distinguir a cada diente.



La relación que manejan los genes directamente con el desarrollo, función, y enfermedades en las estructuras dentales y tejidos bucales, tiene una relación estrecha científicamente y ayuda a los odontólogos a poder determinar el riesgo de las enfermedades genéticamente en la cavidad bucal, teniendo como resultado mejores diagnósticos y tratamientos, basados en los genes.

Teniendo conocimiento de esta información se puede explicar fácilmente la relación que hay en algunas anomalías dentarias que caracterizan algunos síndromes como son: agenesia dentaria, retraso de la erupción, alteraciones en el número de dientes, en el tamaño, forma, y en la localización. Y como los genes no solamente actúan en el desarrollo bucal, sino que participan en el desarrollo de otros órganos, se puede explicar la presencia de malformaciones dentarias en los diferentes síndromes.

1 GENÉTICA

1.1 Antecedentes

Un gen es una estructura que está localizada dentro de los cromosomas que son moléculas únicas de ADN y contienen miles de unidades hereditarias, que controlan la mayoría de los aspectos relacionados con la estructura y función de una célula (figura1).¹

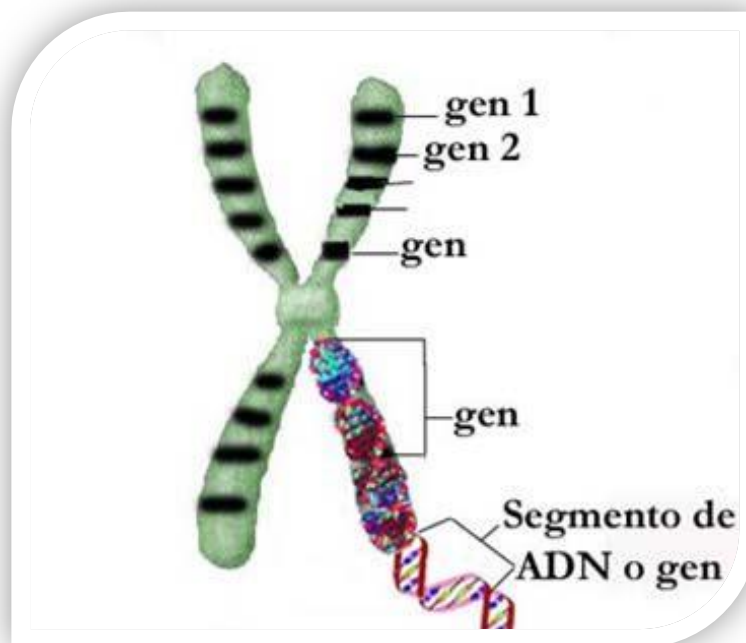


Figura 1 Gen¹

¹<http://definicion.de/gen/>



El DNA (ácido desoxirribonucleico) es un polímero compuesto por nucleótidos, y a su vez cada nucleótido está compuesto por un grupo fosfato, azúcar, y una base nitrogenada que puede ser de dos tipos pirimidínica como son citosina y timina, o púricas que son adenina y guanina. Es la molécula que contiene la información genética de cada uno de los seres vivos, y el método de traducción del ADN en proteínas es universal en todos los seres vivos.^{3,8}

El ADN se compone de dos cadenas de nucleótidos que se enrollan, y dan como resultado una estructura en doble hélice, unidos por puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas de nucleótidos opuestos. Fue descrito en 1953 por Francis Crick y James Watson, tomando como referencia los trabajos previos de R. Franklin y M. Wilkins. En 1961 Marshall Nirenberg esclareció el código genético.³

Charles Darwin continuó con los estudios sobre selección natural "Natura non facit saltum", que para su época fueran controversiales al exponer la teoría sobre la evolución y el origen de las especies. Y al pionero de la genética, Von Gregor J. Mendel, que propuso que cada característica era producida por una entidad y podría ser transmitida de una generación a otra (figura 2).²



Figura 2 Charles Darwin y Gregor J. Mendel.²

²<http://evolucionsla.blogspot.mx/2009/10/la-teoria-evolutiva.html>

Versucheüber Pflanzen-Hybriden en 1865 describió leyes, principios y factores que fueron los cimientos para la comprensión de la herencia monogénica y que continúan vigentes, ahora con sus bases moleculares.

Pero lo que conocemos hoy de manera universal fue por el biólogo danés Wilhelm Ludvig Johannes quien los llamó "Genes" (figura 3).³



Figura 3 Wilhelm Ludvig Johannes lo nombro "gen"³

Todos estos avances han sido esenciales para la demostración e importancia de la conservación de los genes que rigen el desarrollo dental en los seres humanos.⁴

³<http://izquotes.com/quote/307122>

El desarrollo de las piezas dentarias es un proceso complejo, en el cual hay interacciones recíprocas y secuenciales entre células epiteliales y mesenquimáticas que controlan actividades celulares como la proliferación, condensación, adhesión, migración, diferenciación y secreción que llevan a la formación de un órgano dental funcional (figura 4).⁵

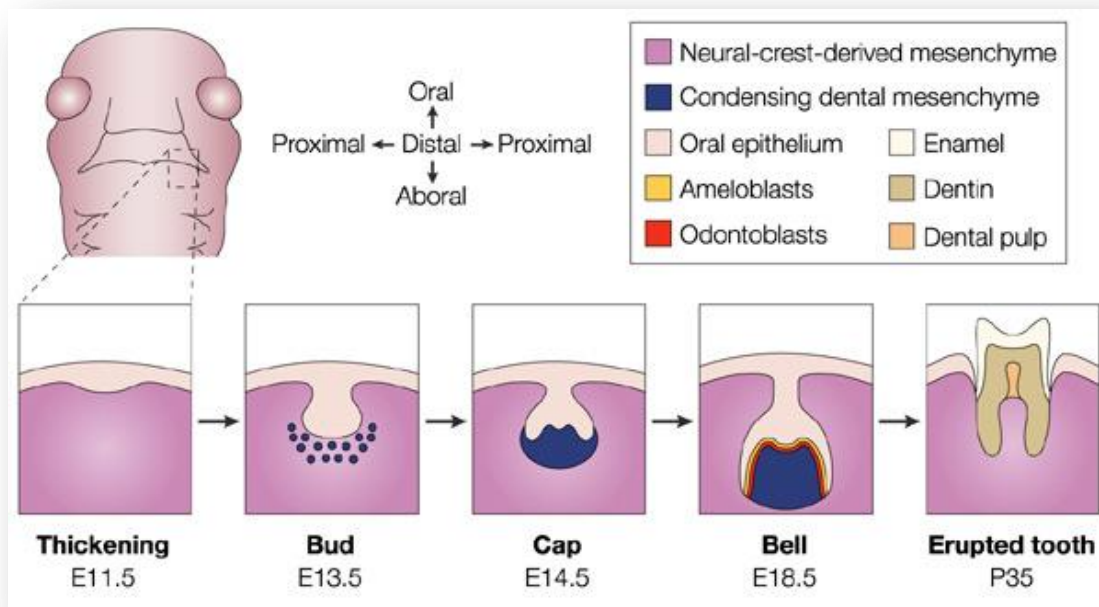


Figura 4 Desarrollo de las piezas dentarias.⁴

El descubrimiento de los genes que están incluidos en el desarrollo dentario y la identificación de mutaciones que producen malformaciones craneofaciales, nos ha permitido comprender la etiología y la patogenia de estas afecciones.⁵

⁴http://www.nature.com/nrg/journal/v5/n7/fig_tab/nrg1380_F2.html

El funcionamiento de determinados grupos de genes específicos que participan en las primeras etapas del desarrollo dio un cambio radical e importante para su estudio y este descubrimiento suponía la simplificación, al menos parcial, de un problema angustiante en el área odontológica. Estos genes son los llamados HOX, y son parte de una familia de genes que codifican los factores de transcripción, que su característica principal es que poseen un dominio común de 60 aminoácidos, el llamado «homeodominio», a través del cual las proteínas interaccionan con el ADN.⁶

Los genes HOX ayudan al establecimiento de un patrón espacial a lo largo del eje anteroposterior del ser humano. Es decir, determinan lo que será anterior, medio o posterior (figura 5).⁶

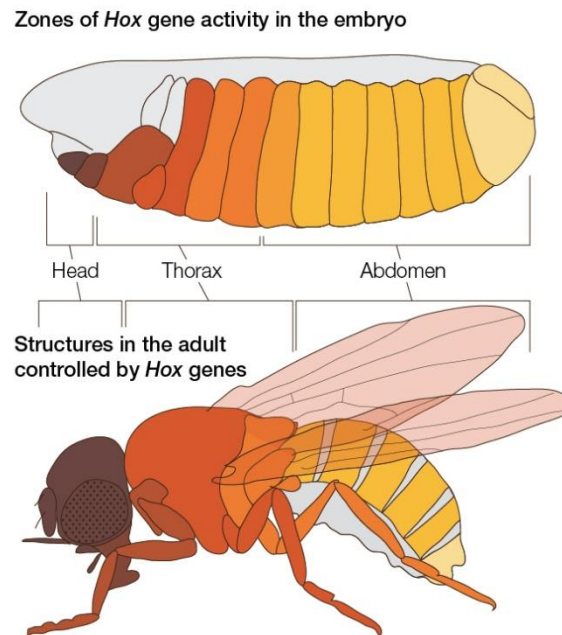


Figura 5 Los genes HOX.⁵

⁵<http://learn.genetics.utah.edu/content/variation/hoxgenes/>

Los genes HOMEBOX fueron identificados por primera vez en el año de 1983 por Ernst Hafen, Michael Levine, y William McGinnis en el laboratorio de Jakob Walter Gehring en la universidad de Basilea, Suiza, y por Matthew P. Scott y Amy Weiner, fueron descubiertos en una serie de *Drosophila*, que corresponde a un insecto pequeño de 1mm de largo y aproximadamente un millón de células, con un ciclo biológico de 9-10 días (figura 6).⁸

Incluso a pesar de los descubrimientos y la caracterización de muchos genes importantes en el desarrollo de los seres humanos, el marco de referencia para entender el desarrollo embrionario todavía procede en gran medida de los estudios genéticos desarrollados en la *Drosophila*.⁴

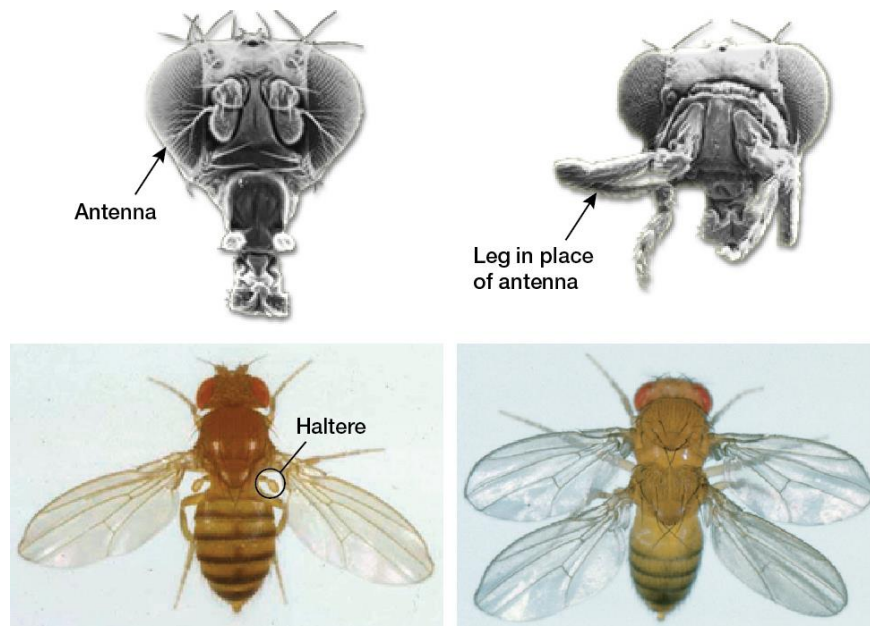


FIGURA 6 *Drosophila*.⁶

⁶http://thebrain.mcgill.ca/flash/capsules/outil_rouge05.html

1.2 Definición

Las características físicas del ser humano están determinadas por los genes y el ambiente, a la totalidad de la información genética es lo que se conoce como “genoma” (figura7). Los genes residen en los cromosomas. La información genética se encuentra codificada en la molécula llamada “ácido desoxirribonucleico” o ADN y se caracteriza por una secuencia específica de miles de bases nitrogenadas que son: Adenina, Timina, Guanina y Citosina representadas por la primera letra en mayúscula: A, T, G y C. Dentro de los genes humanos hay de 1500 a 2000000 de bases nitrogenadas, el gen corresponde a una secuencia definida que determina a su vez una función específica para el desarrollo.⁹



Figura 7 El genoma.⁷

⁷<http://www.yoinfluyo.com/yi20/int-familia/vida?start=20>



Los genes HOMEBOX determinan el patrón en el cual los embriones se desarrollan, dirigiendo la formación de regiones especializadas del cuerpo, desde simples segmentos del cuerpo hasta de las estructuras complejas, tales como la cabeza, el tórax, el abdomen, los miembros y los dedos.¹⁰

Este importante hallazgo es una de las evidencias primordiales de que un gen HOMEBOX controla el patrón dental en número, tamaño y forma del diente (figura8).¹⁰

El gen PAX9, es un gen que pertenece a la familia de factores de transcripción que en los seres humanos tiene nueve miembros, la característica principal de este gen es que posee un dominio par (“paired domain”) que presenta unión al ADN.¹¹

Son reguladores importantes de la organogénesis, actúan como desencadenantes de la diferenciación celular, o como mantenedores de las poblaciones de células madre durante el desarrollo.¹¹

Los genes PAX están relacionados y comprometidos con el desarrollo neurológico, incluyendo la migración de las células de la cresta neural.¹⁰

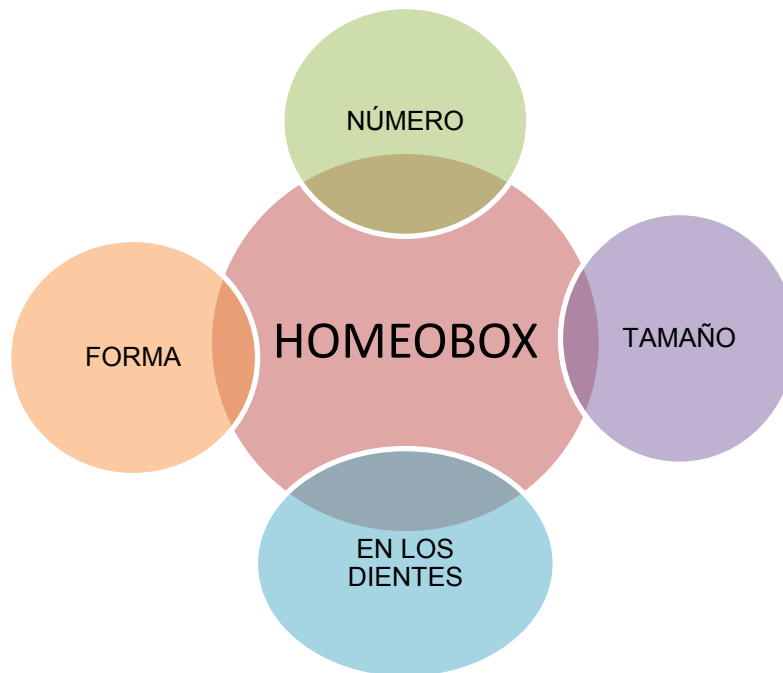


FIGURA 8 Genes HOMEBOX.



2 GENES HOX

Los genes HOX se organizan en clusters distribuidos en diferentes cromosomas, donde el orden de localización dentro del cromosoma se correlaciona con su expresión espacial y temporal durante el desarrollo embrionario, participan en el control, formación y organización dentro del embrión. En mamíferos hay 4 clusters de genes HOX, en humano se denominan HOXA, HOXB, HOXC y HOXD (FIGURA 9).¹⁹

Estos genes se activan de acuerdo a una secuencia ya establecida en dirección 3'- 5' y siguiendo su posición en los cromosomas.

Puede observarse su expresión y secuencia en órganos o lugares en desarrollo que son tan diversas que podemos encontrarlas en el intestino, las células de la sangre, en las extremidades superiores e inferiores y en genitales externos e internos. La expresión de estos genes aislados individualmente la podemos diferenciar en folículo piloso y espermatozoides en desarrollo.⁴

El funcionamiento específico de estos genes está basado en el establecimiento de las estructuras en el eje corporal anteroposterior, pero determinados grupos de genes HOX pueden ser utilizados nuevamente para la formación de diferentes estructuras específicas que no pertenecen al eje axial del cuerpo humano.⁴

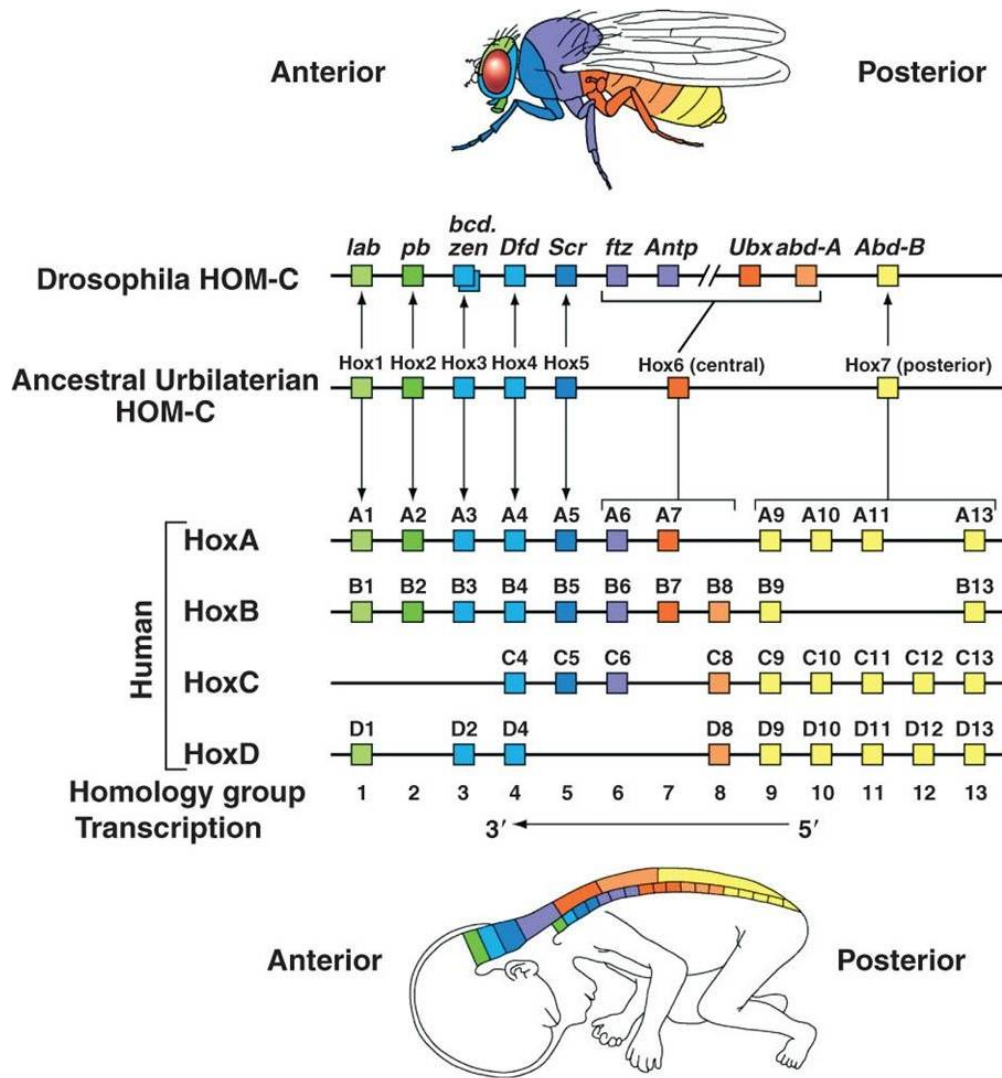


Figura 9 Genes HOX A, B, C, D.⁸

⁸<http://eweb.furman.edu/~wworthen/bio111/evodevo.htm>

3 GENES HOMEBOX

3.1 Clasificación y función

Los genes HOMEBOX, tienen una función importante en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, además de codificar para las proteínas que llevan información a las células del embrión en desarrollo, la función y posición que deben de tener (figura 10).³



FIGURA 10 Desarrollo de estructuras craneofaciales.⁹

⁹<http://www.spk.la/2012/07/el-desarrollo-de-la-cara-de-un-feto/>

3.2 Genes MSX

Estos genes mantienen un balance entre la proliferación y la diferenciación celular, durante la morfogénesis del cráneo en estadios pre y postnatales, y están representados por los genes: MSX1, MSX2, MSX3. Los genes MSX codifican factores de transcripción y se observan en las diferentes etapas del desarrollo dental, dando como resultado un diseño, morfología e histología diferente para cada diente, y actúan también como represores de la transcripción. (Figura 11).^{3,5}

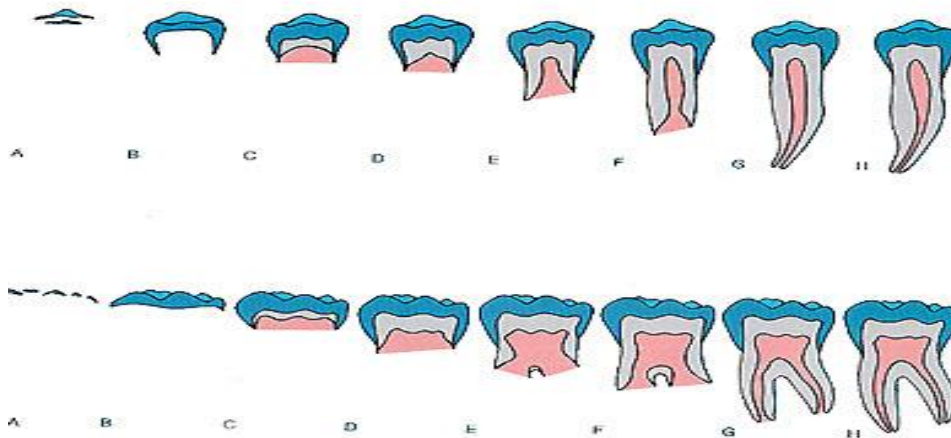


FIGURA 11 Morfogénesis.¹⁰

Codifican información posicional y regulan la señalización epitelio-mesénquima en el desarrollo craneofacial.⁵

¹⁰<http://www.odontologia-online.com/publicaciones/ortopedia-maxilar/19-asimetria-mandibular-y-occlusion.html>

MSX1 y MSX2 son totalmente expresados en varias regiones como en el cráneo, cara y dientes especialmente en los sitios donde las interacciones epitelio-mesénquima tienen lugar. Estos dos genes se manifiestan de manera activa durante el desarrollo craneofacial (figura 12).^{3, 12}

MSX1 es expresado durante el desarrollo dental en estadios tempranos, manifestándose en el desarrollo del paladar y del miocardio.³

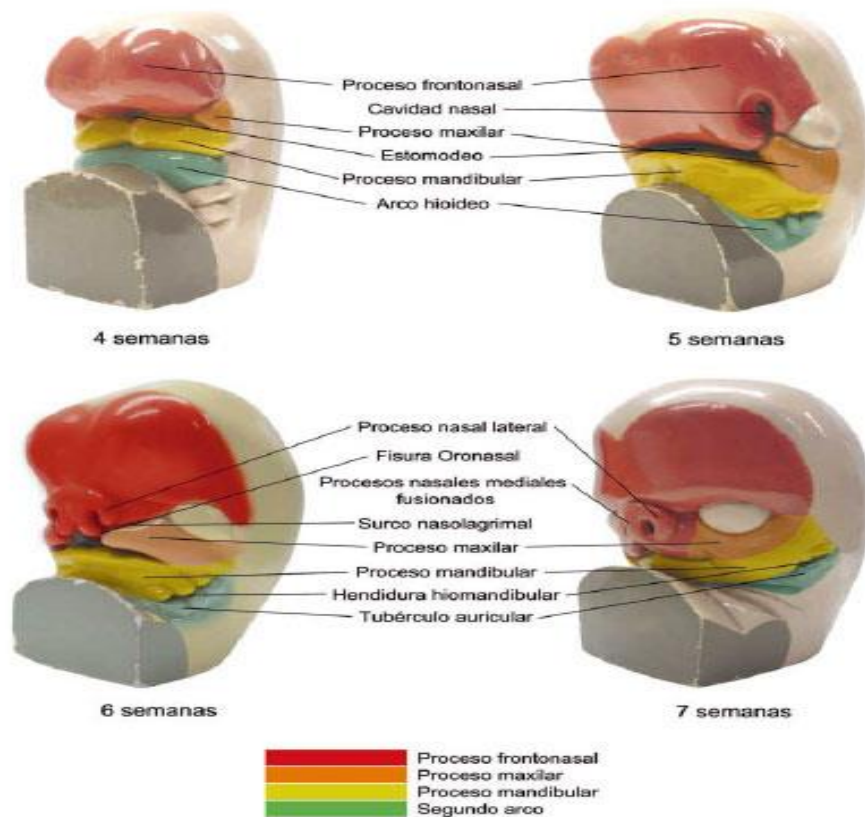


FIGURA 12 Desarrollo craneofacial.¹¹

¹¹http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022012000400020&script=sci_arttext



La función y actividad de los genes MSX-1 se ha encontrado que es muy importante durante los procesos de embriogénesis y organogénesis, que incluyen:

- 1) Como primera instancia ayudan a la formación del tubo neural, específicamente en el desarrollo de las células pertenecientes a la cresta neural.
- 2) Como segunda instancia el desarrollo craneofacial, donde se manifiesta en la formación de los procesos nasal, maxilar y mandibular.
- 3) En la odontogénesis también tiene participación relevante.
- 4) En el desarrollo de las extremidades.
- 5) En el desarrollo del dermatomiotoma de las somitas branquiales y torácicas al igual que en el desarrollo cardiovascular.¹²

El gen MSX-1 es un gen que ayuda en la formación de diferentes eventos durante la organogénesis, hallado en diferentes vías de desarrollo. La expresión del gen MSX-1 (puede ser individual o en conjunto con el gen MSX-2) es importante en el establecimiento de las relaciones epitelio-mesénquima en todo el organismo, incluido el desarrollo del complejo craneofacial en el cual se ha identificado tanto en el cráneo como en las meninges, en los procesos faciales, órganos de los sentidos y dientes (figura 13).¹²

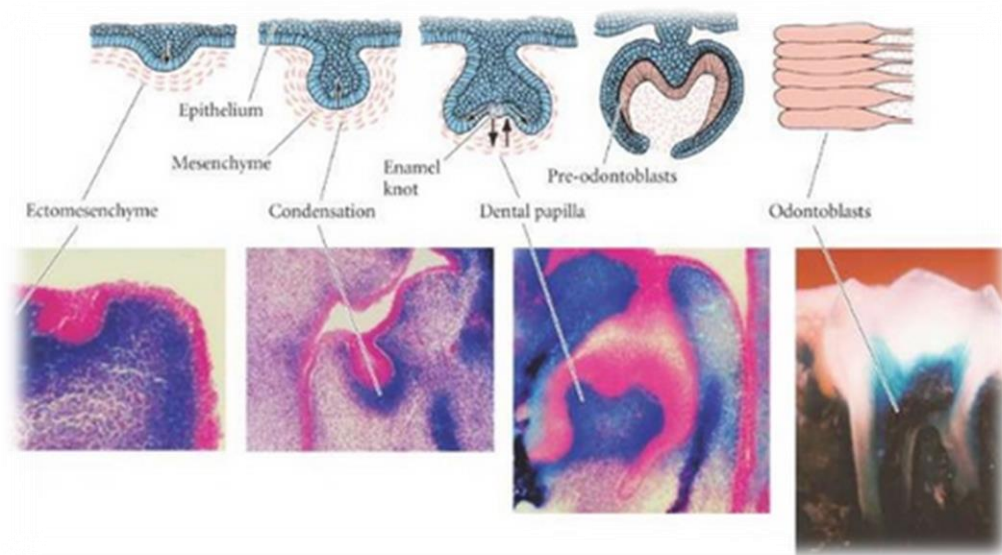


FIGURA 13 Desarrollo dental.¹²

¹²<http://es.slideshare.net/63546484/presentacion-formacion-dental1>

MSX2 es expresado en el esqueleto craneofacial, huesos del maxilar y de la mandíbula, cartílago de Meckel, gérmenes dentales, y células del miocardio.³

EL gen MSX2 es fácilmente diferenciado en el germen dental y en la lámina vestibular, al igual que en el epitelio, mesénquima, nudo del esmalte, epitelio vestibular durante el estadio de campana. Se ha detectado también una diferenciación muy marcada del gen MSX2 en los odontoblastos y en las regiones de la papila dental (figura 14).³

MSX3 es expresado en la región dorsal del tubo neural donde realiza un papel importante en el proceso de neuralización.¹²

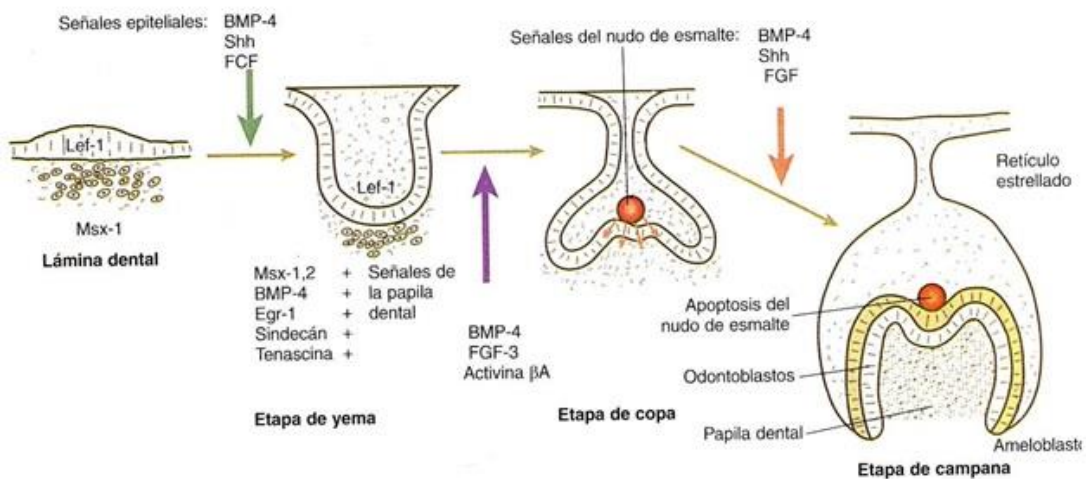


Figura 14 Genes MSX1 Y MSX2¹³

¹³<http://www.uaz.edu.mx/histo/MorfoEmbrio/Carlson/cap13/cap13.htm>

3.3 Genes PAX

La familia de PAX está compuesta por nueve genes conocidos, es una familia de genes que están ampliamente conectados en muchos aspectos del desarrollo de los mamíferos. Los genes PAX son homólogos de los genes de segmentación pair-rule de *Drosophila*.⁴

Este importante gen es el encargado de codificar a los factores de transcripción, caracterizado por poseer un dominio par (paired domain) con unión al ADN que regulan los procesos de desarrollo, y también, es uno de los genes principales responsables del desarrollo dental que juega un papel importante en la hipodoncia y en las malformaciones en los huesos de los miembros inferiores. Es expresado ampliamente en el mesénquima que proviene de la cresta neural y su función principal será establecer la capacidad inductiva de la cresta neural.^{13, 11,5}










Gene	Chromosome location	Group	Paired domain
PAX1	20p11	I	
PAX9	14q12		
PAX2	10q24	II	
PAX5	9p13		
PAX8	2q12		
PAX3	2q35	III	
PAX7	1p36		
PAX4	7q32	IV	
PAX6	11p13		

Figura 15 Clases del gen PAX.¹⁴

¹⁴ <http://www.cisreg.ca/cgi-bin/tfe/articles.pl?tfid=793>



Este gen se divide en cuatro clases (Figura 15):

Clase I: PAX 1 que contribuye al desarrollo del esqueleto y PAX 9 involucrado en las estructuras craneofaciales que incluyen las piezas dentarias.

Clase II: PAX 2 dirige la expresión transgènica de la mitad de cerebro posterior y el desarrollo de los riñones, PAX 5 que regula el desarrollo de linfocitos B, y PAX 8 está involucrado en el desarrollo de células de tiroides y actúa en las primeras etapas de la organogènesis renal.

Clase III: PAX 3 y 7 se expresan en el desarrollo embrionario.

Clase IV: PAX 4 y PAX 6 este gen produce las dos formas primarias de células del cerebro, neuronas y neuroglíocitos, y los cientos de subtipos celulares que componen el cerebro humano. ^{14,15}

3.4 Genes DLX

Hay seis genes en esta familia conocidos en los humanos, están en tres partes convergentemente transcritos y son expresados en células ectomesenquimales derivadas de la cresta neural craneal. Estos genes son los encargados de controlar el desarrollo a lo largo del eje próximo-distal (figura 16).^{16,18}

Cada par está unido a un gen HOX (figura 16):

- 1.-DLX 1 Y DLX 2 están unidos al HOXD.
- 2.-DLX 3 Y DLX 4 (también conocidos como DLX 7 y DLX 8 están unidos al HOXB.
- 3.- DLX 5 Y DLX 6 están unidos al HOXA.

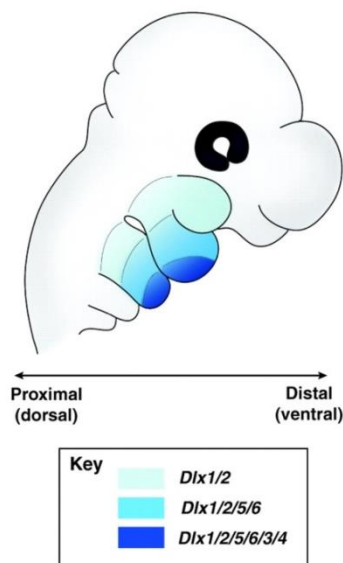


FIGURA 16 Genes DLX¹⁵

¹⁵ <http://dev.biologists.org/content/137/16/2605/F2.expansion.html>



Únicamente cuatro de estos genes que son; DLX1, DLX2, DLX5, DLX6 van a ser expresados en el sistema nervioso central y dentro del tubo neural, pueden actuar estrictamente en la parte anterior del cerebro.

Al igual que funcionan en la histogénesis en el cerebro, también ayudan en la conformación del esqueleto craneofacial. En las etapas finales durante el desarrollo, su expresión genética es diferenciada en los tejidos esqueléticos, al igual que se manifiestan en ectodermo y mesénquima de los dientes en desarrollo.¹⁶

Todos los genes DLX están restringidos en primordios craneofaciales, telencéfalo y diencéfalo. La mayoría de estos genes se expresan durante la morfogénesis de órganos sensoriales y durante la migración de las células de la cresta neural y las interneuronas.¹⁷



4 PAX 9

Está situado en el cromosoma 14, locus (14q 12-q13) y pertenece a una familia de factores de transcripción, PAX9 se caracteriza por poseer un dominio par llamado "paired domain" que presenta una unión al ADN. Es expresado en el mesénquima que deriva de la cresta neural, por lo que está ampliamente involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales y en las que están incluidas las piezas dentarias.^{5, 11}

PAX9 realiza una función importante en el desarrollo de las piezas dentarias que están localizadas distalmente, en especial de aquellas piezas que derivan de la proliferación de la lámina dentaria y dan origen a los molares permanentes. Lo que hace verdaderamente diferente a este gen es que es expresado en el ectomesénquima dental antes que cualquier otro signo morfológico en la odontogénesis.^{5, 13}

Desde el punto de vista genético, las mutaciones de este gen revocan la formación dental en el estadio de brote, porque es necesario el PAX9 para la expresión de otros genes como MSX1 que ayudan en el desarrollo dental (figura 17).




Hypodontia	Oligodontia	Anodontia
		
<p>Tooth loss except third molars</p> <p>2-10(15)%</p> <p>Msx1, Pax9</p>	<p>More than 6 teeth missing</p> <p>0.1-1%</p> <p>Msx1, Pax9, Axin2</p>	<p>All teeth missing</p> <p>Extremely rare</p>

Figura 17 PAX 9 Y MSX1¹⁶

PAX9 que tiene también importante participación en la formación de otros órganos, y si no se expresa correctamente tenemos como resultado agenesia dental en aproximadamente 45 síndromes distintos así como en la malformación del crecimiento facial. Se han identificado poco más de 26 mutaciones en el gen PAX9 que se encuentran asociadas con agenesia dental, teniendo como resultado que los dientes más afectados son molares y en algunas ocasiones los premolares (figura 18) .^{11,13}

¹⁶<http://galleryhip.com/oligodontia.html>



Figura18 Ausencia dental parcial del maxilar, con la ausencia de las piezas dentarias 17, 27 y 28. La pieza dentaria 18 se observó en evolución extra ósea en posición vertical. En la mandíbula, se observó la ausencia de las piezas dentarias 38 y 48, junto a la presencia de condensaciones óseas en la zona media mandibular derecha, compatibles con exóstosis.¹⁷

¹⁷http://bvs.sld.cu/revistas/est/vol49_3_12/est07312.htm

Una variedad de anomalías que afectan a la formación de cuerpo, por ejemplo: fisura del paladar, ausencia total de los dientes, formación de huesos supernumerarios y ausencia de algunos músculos flexores de los dedos de los miembros inferiores son manifestaciones dadas en ausencia de este gen. Estas características revelan funciones específicas para PAX9 durante el desarrollo de órganos que derivan del endodermo, mesodermo y de la cresta neural (figura 19).¹³



Figura 19 Hueso navicular accesorio en pie izquierdo¹⁸

¹⁸http://bvs.sld.cu/revistas/est/vol49_3_12/est07312.htm

5 GENES HOMEBOX EN ODONTOGÈNESIS.

Al proceso de desarrollo de los dientes que lleva a la formación de los elementos dentarios en cada uno de los huesos de la cavidad oral como son mandíbula y maxila recibe el nombre de odontogènesis. En la evolución del desarrollo aparecen sucesivamente dos clases de dientes los primarios conocidos también como temporales o de leche, y los permanentes.²⁰

El primer signo del desarrollo dental inicia durante la sexta y séptima semana de gestación cuando encontramos una proliferación del epitelio bucal, que deriva del ectodermo. El resultado de este desarrollo es una banda de células epiteliales que tiene una forma de herradura se le conoce con el nombre de lámina dental, que está rodeada por ectomesénquima derivado de la cresta neural (figura20).²¹

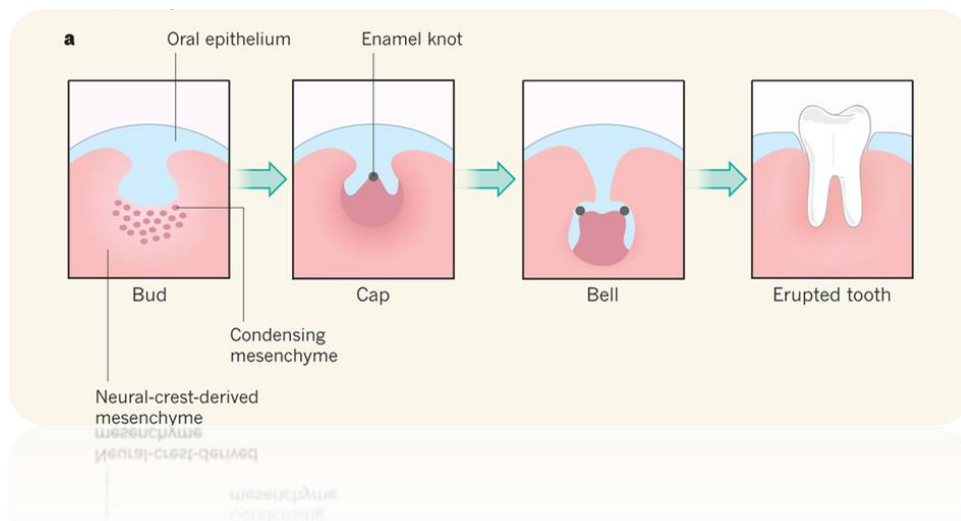


Figura 20 Inicio del desarrollo dental.¹⁹

¹⁹<http://francis.naukas.com/2013/05/02/simulan-la-interaccion-entre-genotipo-y-desarrollo-embrionario-en-la-evolucion-del-fenotipo-de-un-diente/>

Después de aparecer la lámina dental comienza la formación de estructuras epiteliales conocidas como yemas que inician el desarrollo dental, estas yemas primarias dan paso a los 10 dientes deciduos de los arcos maxilares y mandibulares. Cada diente se desarrolla durante la evolución de los diferentes estadios sucesivos que son 3 y se diferencian muy fácil ya que presentan la forma del órgano del esmalte (figura 21).^{21, 22}

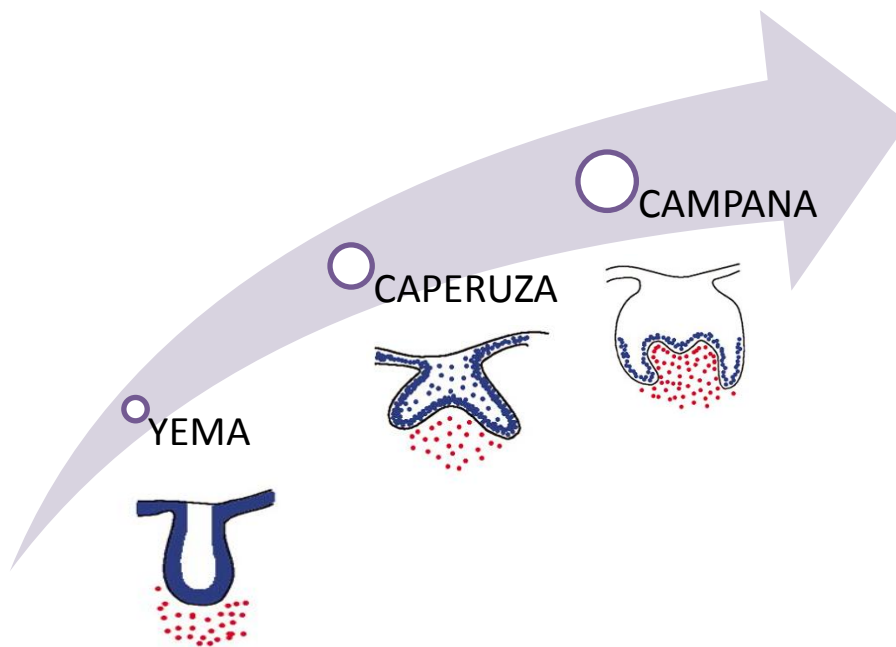


Figura 21 Estadios iniciales.²⁰

²⁰<http://jdr.sagepub.com/content/83/3/241.abstract>

5.1 Estadio de brote o yema.

Al término de la sexta semana de vida intrauterina, ocurre un engrosamiento de la capa epitelial, por la reproducción de algunas células de la capa basal. A esta capa se le conoce por el nombre de lámina dental y es el primordio o precursor del órgano del esmalte (figura 22). Tanto en la mandíbula como en la maxila se forman 10 pequeños engrosamientos redondeados que son el resultado de una división mitótica, en las que se produce el desarrollo potencial del diente dentro de la lámina dental. Estos van a formar los futuros gérmenes dentales, que darán lugar al único tejido que presenta un origen ectodérmico dentro del desarrollo en el diente que es el esmalte.^{20, 22,23}

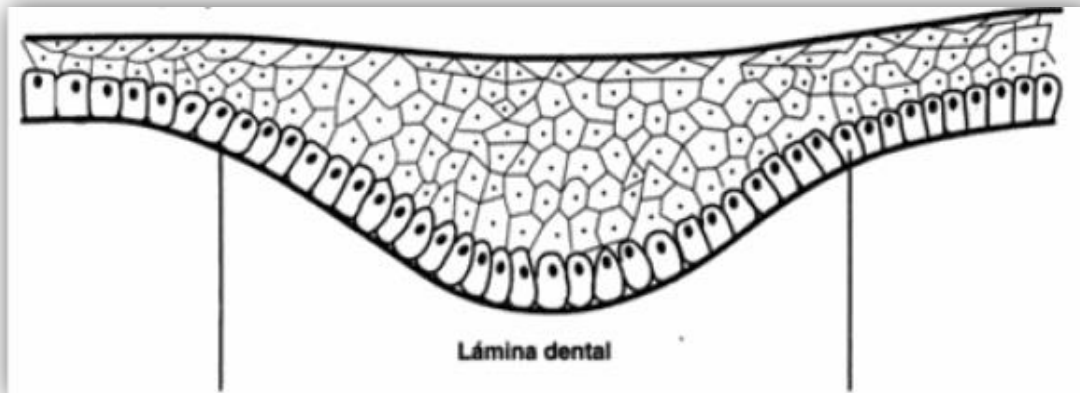


Figura 22 Engrosamiento de lámina dental²¹

²¹<http://odontoayuda.com/presentaciones/histologia-y-embriologia-dental/#jp-carousel-370>

En este estadio de brote hay genes que ayudan con su expresión para el desarrollo y evolución de la formación del órgano dental, desde este momento y durante los 2 siguientes estadios la expresión de estos genes será crucial para mantener un correcto crecimiento dental, los genes son los siguientes MSX 1, MSX 2, DLX1, y DLX 2 y PAX9 (figura 23). El gen *Msx2* es perceptible en la lámina vestibular, en el epitelio dental y en el mesénquima. Todos los genes colaboran en la diferenciación de las células que comienzan su evolución. La interacción de estos genes está asociada con la diferenciación de varios tipos celulares como cartílago, músculo y células musculares. Por lo que en este momento del desarrollo dental son muy importantes estos genes para empezar el crecimiento y diferenciación de cada órgano dentario en la mandíbula como en la maxila.^{3, 5,12}

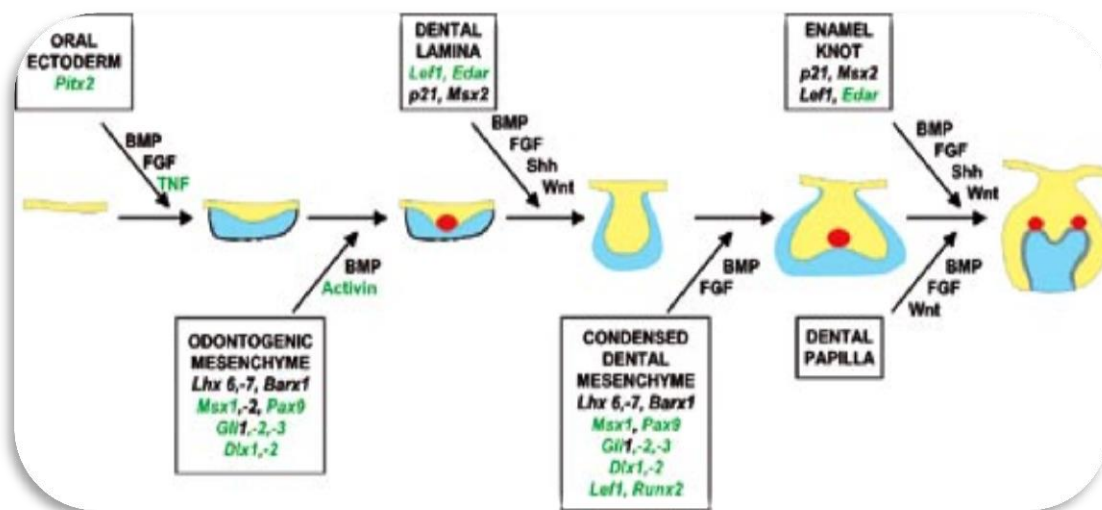


Figura 23 Modelo de la regulación molecular de desarrollo de los dientes desde el inicio hasta coronar la morfogénesis.²²

²²<http://www.tannlegetidende.no/i/2004/7/dntt-99006>



5.2 Estadio de casquete

La segunda etapa de la formación dental se le conoce con el nombre de casquete, se vuelve a expresar en el nudo del esmalte el gen MSX2 en el epitelio vestibular al igual que los genes MSX 1, MSX 2, DLX1, y DLX 2 y PAX9.

En donde la interacción de estos genes ayuda a la superficie profunda del brote y comienza una invaginación con aumento de tamaño y tres capas se hacen evidentes en este momento del desarrollo:

- a) Epitelio externo: que es una capa sencilla de células epiteliales cortas sobre la superficie exterior dispuestas en la convexidad que están unidas a la lámina dental por el pedículo epitelial.
- b) Epitelio interno: que es una capa de células epiteliales altas a nivel de la concavidad, que se diferencian más adelante en ameloblastos durante la fase de campana.
- c) Retículo estrellado u órgano dental: recibe este nombre por que las células que lo constituyen tienen un aspecto estrellado y sus prolongaciones se anastomosan y forman un retículo. Localizado entre ambos epitelios, formado por el aumento de líquido intercelular.^{20,21,23}

La concavidad central encierra una porción de ectomesénquima que lo rodea, esto será en un futuro la papila dentaria y está a su vez va a dar origen al complejo dentino-pulpar.

Por otra parte el tejido mesenquimático que está ubicado por fuera del casquete, se condensa y se vuelve fibrilar desarrollando el saco dentario primitivo o folículo dental. La papila, el saco y el órgano del esmalte en conjunto forman al germen dentario (figura 24).^{20,22}

Cuadro 1. Cambios estructurales de los estadios de brote y casquete.		
1. Diferenciación de la lámina dental (sexta semana)		
2. Brote: células periféricas cuboides, internas poligonales		
3. Casquete (novena semana)	ÓRGANO DEL ESMALTE (Tres capas)	a) epitelio externo: células aplanadas b) retículo estrellado: células aplanadas con espacios intercelulares grandes c) epitelio interno: células cúbicas altas
	PAPILA DENTARIA: condensación del mesénquima y capilares	
	SACO DENTARIO: condensación y diferenciación del mesénquima periférico	

Figura 24 Cambios estructurales de los estadios de brote y casquete²³

23 Gómez de Ferraris M. Campos A. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3 ed. 2009. Editorial Medica Panamericana.



5.3 Estadio de campana

Durante la tercera etapa de desarrollo dental embrionario, la expresión de los genes MSX 1, MSX 2 y PAX 9 es crucial ya que durante el proceso de morfodiferenciación en este estadio cada uno de los dientes debe desarrollarse y tomar la anatomía dependiendo el lugar y la función que tendrá. El gen más influyente durante esta etapa es PAX 9 porque es el que va a dirigir a los genes MSX en la mandíbula y en la maxila.

Se aumenta la invaginación del epitelio dental interno adquiriendo el aspecto típico de una campana. Ocurren una serie de interacciones entre las células epiteliales y mesenquimáticas.

Una de las diferencias importantes entre el estadio de casquete y el de campana, es que en el primero el órgano del esmalte u órgano dental presenta solo tres capas y el segundo una cuarta capa llamada estrato intermedio que está localizada entre el retículo estrellado y el epitelio dental interno, este estrato contiene un mayor número de capas celulares donde darán lugar a las futuras cúspides o bordes incisales.^{21, 20}

En esta etapa el epitelio externo del esmalte va a filtrar los nutrientes a través del retículo estrellado hacia los ameloblastos, al igual que las células de la periferia de las de la papila dentaria se convierte en odontoblastos. Estas células son diferenciadas a partir de células mesenquimatosas.

Conforme los odontoblastos se alargan y adquieren una forma cilíndrica, forman la matriz de colágeno conocida como predentina y que al paso de 24 horas esta matriz que aumento se calcifica y lleva el nombre de dentina, al mismo tiempo que se forma la dentina los ameloblastos comienzan la formación del esmalte (figura25). Estos dos tejidos dentina y esmalte colindan y la unión que se produce entre ellos lleva por nombre unión dentino-esmalte.^{21, 22}

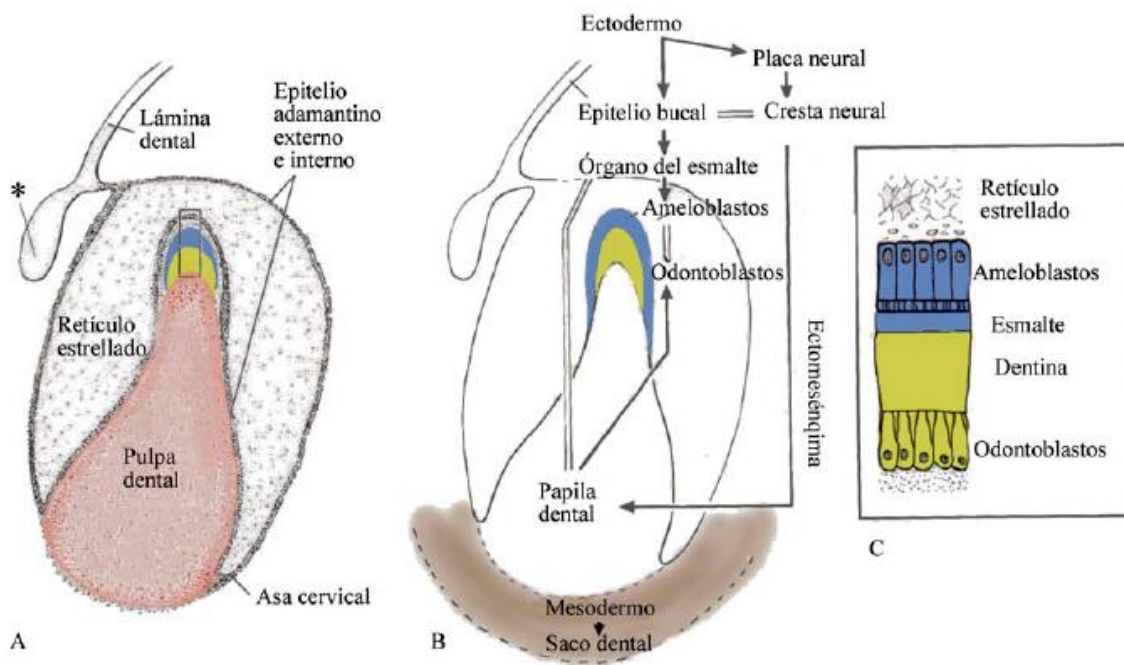


Figura 25 Dentina y esmalte²⁴

²⁴ <http://gsdl.bvs.sld.cu/greenstone/collect/prelicin/index/assoc/HASH0104.dir/fig10.19a.png>



CONCLUSIONES

Con la información y hallazgos encontrados podemos observar que los genes tienen una importancia muy marcada en el desarrollo embrionario, no sólo en la diferenciación de los dientes, sino que tienen función específica en diferentes partes del cuerpo.

Se ha determinado que el desarrollo que presenta la odontogénesis es dirigido por genes específicos, que colaboran para el buen funcionamiento del cuerpo humano, pero que también pueden afectar y desencadenar malformaciones.

Gracias a los avances en el área genética, se ha determinado que los genes MSX 1, MSX 2, DLX 1, y DLX 2 y PAX 9 tienen una intervención que determina el buen desarrollo embrionario y un crecimiento en la odontogénesis normal, que la ausencia o mala cuantificación de alguno de estos genes trae consigo un desarrollo inadecuado en el embrión pero en un futuro no muy lejano la solución puede ser, que a través de implantar genes humanos o de otras especies al embrión, cuando el conteo genético no sea el adecuado para una vida normal, y evitar totalmente mutaciones o malformaciones en los seres humanos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Tortora G. Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 13 ed. 2007. Editorial Medica Panamericana.
- 2 Montgomery R. Conway T. Spector A. Bioquímica Casos y textos. 5 ed. 1992. Mosby- Year Book Wolf Publishing.
- 3 Mérida I. "TERAPIA GÉNICA COMO COADYUVANTE EN LA ORTODONCIA". Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría "Ortodoncia.ws edición electrónica marzo 2011. Disponible en: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2011/art4.asp>
- 4 Carlson B. Embriología humana y biología del desarrollo. 4 ed. 2009. Editorial Elsevier.
- 5 Kolenc Fusé FJ. Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. Med. Oral patol. Oral cir. Bucal (Ed. impr.) [Revista en la Internet]. 2004 Dic [citado 2015 Feb 21]; 9(5): 385-395. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472004000500003&lng=es.
- 6 Muñoz R. EL ORIGEN Y LA EVOLUCIÓN DE LOS COMPLEJOS HOMEBOX. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros115/homeobox.htm>



7 Morata G." La historia de los genes homeóaticos". Arbor CLXVIII, 662 (Febrero 2001), 229-246 pp. Disponible en: <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/viewFile/833/840>

8 Santos M. "MANIPULACIÓN GENÉTICA DE SERES HUMANOS", ARS MEDICA, disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/arsmedica/arsmedica13/ManipulacionGenetica.html>

9 Torres A. Toranzo A. Los genes y la estomatología. Historia de algunos éxitos. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/arsmedica/arsmedica13/ManipulacionGenetica.html>

10 Echeverri J, Restrepo L.A., Vásquez G, Pineda N, Isaza D.M, Manco H.A. et al. Agenesia dental: Epidemiología, clínica y genética en pacientes antioqueños. Av Odontoestomatol [revista en la Internet]. 2013 Jun [citado 2015 Feb 21]; 29(3): 119-130. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852013000300002&lng=es.

11 Ortiz M, Mejía C. Actividad de los genes tipo MSX -1 durante el desarrollo craneo facial; Revista Estomatología 2007; 15(1):34-38. Disponible en: <http://revistaestomatologiaysalud.com/estomatologia/index.php/estomatol/article/view/253/252>



12 Cantín M, Sandoval C. Hipodoncia y hueso navicular accesorio: una interesante asociación sindrómica. *Rev. Cubana Estomatol* [revista en la Internet]. 2012 Sep. [Citado 2015 Mar 24]; 49(3): 242-250. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072012000300007&lng=es.

13 Olvera C, Leo G, Hernández H. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [Revista en la Internet]. 2008 Ago. [Citado 2015 Mar 09]; 65(4): 306-324. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000400009&lng=es.

14 Bravo M, Saavedra G. Mecanismos malformaciones. Sep. 2008. Disponible en: <http://es.slideshare.net/obedrubio/mecanismos-de-malformacion>

15 Quintero L, Simanca E, Martínez O, Otero L. Función de los genes DL/ DLX en el desarrollo craneofacial. Disponible en: http://recursostic.javeriana.edu.co/doc/genes_dll_dlx.pdf

16 Merlo G, Zerega B, Paleari L, Trombino S, Mantero S, Levi G. Multiple functions of Dlx genes. *Int J. Dev. Biol.* 44:619-626 (2000).

17 Meruane M, Smok C, Rojas M. Desarrollo de cara y cuello en vertebrados. *Int. J. Morphol.* 30(4):1373-1388,2012.



18 Hernández O. Marrero A. Rodríguez J. ¿Qué son los genes Hox? Su importancia en la enfermedad vascular y renal. *Neurología* 26:195-205,2006.

19 Gómez de Ferraris M. Campos A. *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. 3 ed. 2009. Editorial Medica Panamericana.

20 Gartner L. Hiatt J. *Texto Atlas de Histología*. 3 ed. 2008. Editorial McGraw-Hill Interamericana.

21 Avery J. Chiego D. *Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica*. 3 ed. 2007. Editorial Elsevier.