



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**MALOCLUSIONES Y SU RELACIÓN CON LA  
EPIGENÉTICA.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**KAREN MONTSERRAT SÁNCHEZ MARTÍNEZ**

**TUTORA: Esp. FABIOLA TRUJILLO ESTEVES**



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.

A mi padre por demostrarme que no hay imposibles, gracias por enseñarme a ser valiente y darme todas las herramientas necesarias para explorar todas las opciones que este mundo ofrece. Por ser mi amigo, mi confidente y mi ejemplo a seguir.

A mi madre que con amor y esfuerzo siempre me apoyo incondicionalmente, incluso en las etapas más adversas. Gracias por enseñarme a ser una mujer responsable, dedicada y agradecida. Por siempre confiar en mí y por tu ayuda.

A mis abuelos Ángela y Antonio por ser unos segundos padres, por su paciencia, comprensión y amor. Este logro también es suyo.

A mi familia gracias a cada uno de ustedes por siempre estar dispuestos a ayudarme a lo largo de este proceso.

A mi tutora por la paciencia, por todas las enseñanzas, tanto académicas como personales.

A mis amigos por toda la ayuda, el cariño, sus palabras de aliento y hacer de ésta la mejor etapa de mi vida.

A la Facultad de Odontología por convertirme en la profesional que siempre soñé ser.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, es un orgullo para mí pertenecer a esta prestigiosa institución que siempre me ofreció una educación de excelencia.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO.....	6
CAPÍTULO 1. Antecedentes históricos.....	7
CAPÍTULO 2. La cromatina en la expresión epigenética.....	10
CAPÍTULO 3. Factor epigenético.....	13
3.1 Fenómenos epigenéticos.....	18
3.2 Epigenética en el desarrollo y plasticidad fenotípica.....	25
CAPÍTULO 4. Influencia epigenética en el desarrollo de maloclusiones esqueletales.....	27
CAPÍTULO 5. Genotipo asociado a maloclusión clase II.....	34
CAPÍTULO 6. Genotipo asociado a maloclusión clase III.....	37
CONCLUSIONES.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

## INTRODUCCIÓN

La epigenética una nueva era en la genética ha desarrollado un nuevo campo de investigación en la medicina, esta nueva disciplina es un tema de creciente interés para el área de la salud, la cual pretende explicar cómo se adapta el genotipo de cada individuo a diferentes factores ambientales. Ya que está en la explicación de las interacciones genéticas y ambientales el origen y desarrollo de varias enfermedades.

Los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel fundamental en diferentes procesos biológicos básicos para el desarrollo del organismo y dichos mecanismos, responden de diferente manera a cada estímulo dependiendo del ambiente donde se desarrolle el individuo.

Saber esto nos permite identificar de manera más clara cuál es la relación de esta ciencia con el problema de las maloclusiones, poder reunir más información acerca de su etiología y poder proporcionar al paciente un tratamiento más adecuado, tratando de predecir cuál será el resultado y que fenómenos epigenéticos podrían influir.

Así como la genética ha ido evolucionando, el campo de la ortodoncia ha ido avanzando para determinar la etiología y el tratamiento de la maloclusión y las deformidades dentofaciales. Existiendo siempre un debate de la relación entre la genética y el medio ambiente.

Actualmente la epigenética se sitúa como el futuro de la medicina moderna, ayudando así a poder identificar como interactúa la genética y el medio ambiente, ayudándonos a darle un nuevo énfasis a la ortodoncia de precisión la cual establecerá bases de terapias genómicas aplicadas al tratamiento de la maloclusión y las deformidades dentofaciales.

Para poder encaminarnos a estas nuevas terapias, necesitamos primero identificar los conceptos básicos de la genética, así como definir y comprender

cuales son los factores epigenéticos que influyen, cómo interactúan con el medio ambiente de cada individuo y de qué manera se expresaran fenotípicamente.

## OBJETIVO

Conocer cuáles son los factores epigenéticos que influyen en las maloclusiones, de qué manera lo hacen y como determinan estos, tanto el fenotipo del paciente como el resultado del tratamiento.

## CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los genes son portadores de toda la información genética: están localizados en un 99% en los cromosomas dentro de los núcleos celulares y solo un porcentaje muy pequeño en las mitocondrias del citoplasma de las células. La célula eucariota consta de 46 cromosomas, 22 pares autosómicos y 1 par de cromosomas sexuales. Una de las principales funciones de los genes es que sirven como plantillas de la amplia cantidad de proteínas y enzimas producidas por las diferentes células.

- **PRIMEROS ANTECEDENTES DE LA GENÉTICA:** Aristóteles e Hipócrates, en el siglo IV a.C., son los primeros esfuerzos académicos para proporcionar una explicación de los mecanismos de la herencia. Aristóteles creía que los rasgos físicos se transmiten a progenie a través de instrucciones encontradas en el fluido seminal y sangre menstrual. Hipócrates agregó que cada rasgo físico está predeterminado y contenido en partículas discretas derivadas por separado de las diversas regiones de cuerpo de los progenitores.
- **ERA PREMENDELIANA (S. XIX):** Charles Darwin propuso que existían partículas heredables pasadas de padres a hijos ("gemmules") los cuales son "mezclados" juntos en el cigoto a través del proceso de pangénesis para producir una combinación de discretos rasgos físicos heredados por separado de cada progenitor.

August Weismann (1834-1914), a quien a menudo se le llama padre de la genética, agregó que los rasgos programados por las unidades de herencia son predeterminadas e inmutables; es decir, no pueden ser alterados en el desarrollo.

- **ERA CLÁSICA (1900-1930):** Con las leyes de herencia de Mendel como base, se desarrollaron métodos cuantitativos para estudiar rasgos genéticos que se heredaban a lo largo de generaciones de animales y



plantas, dando lugar al estudio de la transmisión genética. La investigación estructural en la genética condujo al descubrimiento de que los genes ubicados en los cromosomas son las principales unidades de herencia. Finalmente, la genética del desarrollo surgió con el reconocimiento de que los genes producen rasgos fenotípicos a través de su expresión durante el proceso de desarrollo. Así comenzó la transformación del estudio de la herencia en el campo de la genética como el estudio de la transmisión, estructura, y función de los genes.

- ERA DEL ADN (1930-1970): La era de la genética en el ADN fue notable por los descubrimientos innovadores que tuvieron un amplio impacto en todas las ciencias biológicas. Al principio, la integración de las leyes de herencia de Mendel con paleontología en la década de 1930 proporcionó la base para la teoría sintética de la evolución. También en ese momento, población cuantitativa. Los genetistas desarrollaron enfoques para el análisis de la heredabilidad de los rasgos fenotípicos.
- ERA GENÓMICA (1970-2010): Otro cambio de paradigma en la genética ocurrió en el 1970, principalmente como resultado de los avances en biología molecular que conducen al desarrollo de métodos para crear ADN recombinante y secuenciar genes. Además, nuevos métodos moleculares para la ingeniería genética en animales experimentales, permitidos para el análisis de función de genes individuales y grupos de genes en animales vivos complejos. El avance molecular en la tecnología culminó con la secuenciación del genoma humano en 2003; esto hizo posible identificar genes y variantes genéticas asociadas con un espectro completo de enfermedades y trastornos genéticos.
- ERA EPIGENÉTICA (2010-...): Equipado con métodos moleculares nuevos y cada vez más potentes, como la secuenciación de última generación y la ingeniería genética, se caracteriza por el énfasis en la

aplicación de los principios de la genómica en muchas áreas interrelacionadas que incluyen estudios de la función de genes específicos y productos genéticos (genómica funcional); variantes en genes normales tales como polimorfismos de un solo nucleótido como la base de la variabilidad fenotípica normal; intrínseca y factores ambientales extrínsecos que regulan la expresión génica (epigenómica); y patrones de variación genética humana y enfermedades basadas en polimorfismos genéticos (mapeo de haplotipos y asociación de estudios del genoma completo ). Además, recursos matemáticos, bioestadísticos e informáticos desarrollaron tecnologías sofisticadas, basadas en sistemas para comparar genes secuenciales e incluso todo un genoma completo (bioinformática).<sup>1</sup>

Conrad Waddington (1905-1975) acuñó el término “Epigenética” y lo definió como “la rama de la biología que estudia la interacción causal entre los genes y sus productos, de los cuales emerge el fenotipo final”. La regulación epigenética mediaría la adaptación al medio ambiente, mediante la plasticidad del genoma, para generar distintos fenotipos ante las diferentes condiciones ambientales. Devaskar realizó una revisión de dichos contenidos, que involucra cambios heredables en la expresión génica no determinados estrictamente por la secuencia de bases de ADN descrita por Watson y Crick. Los estudios se basan en las modificaciones que se producen en la conformación de la cromatina nuclear (resultante de la combinación de la molécula de ADN con un grupo proteico denominado histonas) y su relación con la regulación en la expresión de los genes.<sup>2</sup>

## CAPÍTULO 2. LA CROMATINA EN LA EXPRESIÓN EPIGENÉTICA

La cromatina es la sustancia que forma un cromosoma y consiste en la combinación de ADN con proteínas. El ADN lleva consigo las instrucciones genéticas de la célula. Respecto a las proteínas, la mayoría de las que componen la cromatina son las histonas, las cuales ayudan a empaquetar el ADN en una forma compacta que cabe dentro del núcleo celular. Los cambios en la estructura de la cromatina se producen cuando el ADN se duplica y durante la expresión génica.

Las unidades básicas de la cromatina son los nucleosomas. Estos se encuentran formados por aproximadamente 146 pares de bases de longitud, asociados a un complejo específico de ocho histonas nucleosómicas (octámero de histonas). Cada partícula tiene una forma de disco, con un diámetro de 11 nm y contiene dos copias de cada una de las cuatro histonas H3, H4, H2A y H2B. Este octámero forma un núcleo proteico, alrededor del cual se enrolla la hélice de ADN. Entre cada una de las asociaciones de ADN e histonas existe un ADN libre llamado ADN espaciador, de longitud variable entre 0 y 80 pares de nucleótidos que garantiza flexibilidad a la fibra de cromatina. Este tipo de organización permite un primer paso de compactación del material genético, y da lugar a una estructura parecida a un "collar de perlas".

Posteriormente, un segundo nivel de organización de orden superior lo constituye la "fibra de 30 nm", compuesta por grupos de nucleosomas empaquetados unos sobre otros, adoptando disposiciones regulares gracias a la acción de la histona H1.

Finalmente, continúa el incremento del empaquetamiento del ADN hasta obtener los cromosomas que se observan en la metafase, este es el máximo nivel de condensación del ADN. <sup>3</sup>

La cromatina se puede encontrar en dos formas:

Heterocromatina, es una forma inactiva condensada localizada sobre todo en la periferia del núcleo, son segmentos cromosómicos que aparecen muy condensados y oscuros en el núcleo en interfase. La cromatina está formada de una maraña de fibras cuyo diámetro no solo varía durante el ciclo celular sino que también depende de la región del cromosoma observada.

La eucromatina es una forma de la cromatina ligeramente compactada con una gran concentración de genes, forma activa, está formada por una fibra de un diámetro que corresponde al del nucleosoma, que es un segmento de ADN enrollado alrededor de las histonas H2A, H2B, H3, y H4. En la eucromatina inactiva, esta fibra se enrolla sobre sí misma gracias a las histonas H1 para formar el solenoide. La interacción con otras proteínas no histonas (topoisomerasa II, proteínas de andamiaje, lamininas) provoca mayores grados de organización. En cuanto a la heterocromatina, la fibra que la constituye se encuentra más condensada y a menudo aparece formada por agregados (figura 1).<sup>4</sup>

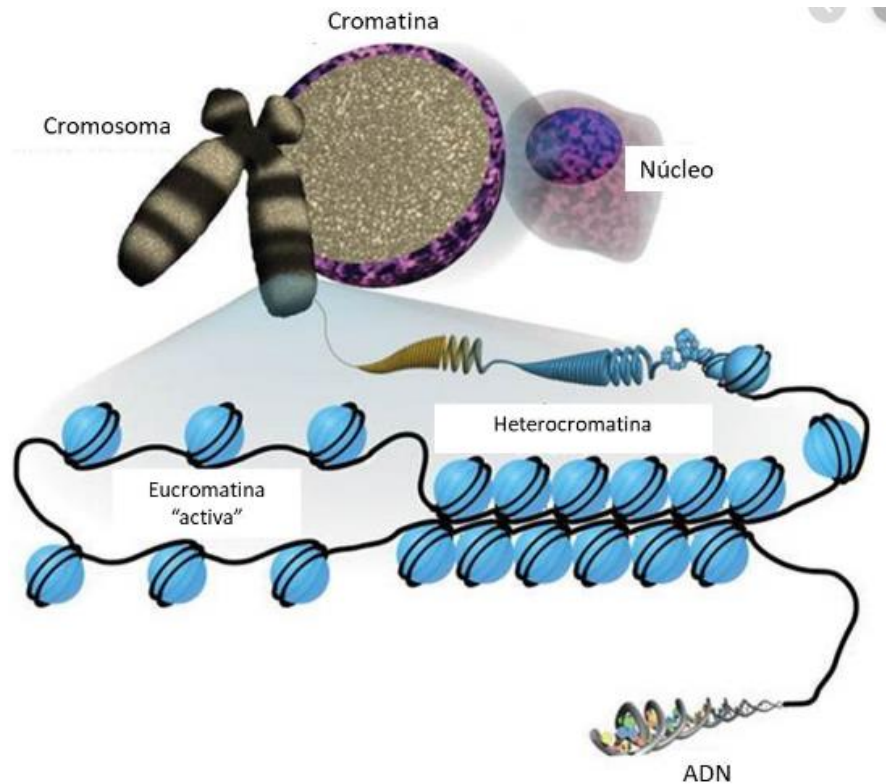


Figura 1. La unidad fundamental de la cromatina es el nucleosoma, el cual consiste en la unión de histonas y ADN. Esta ordenación recuerda las cuentas de un collar. Tras pasar por todos los niveles de organización superiores del ADN, llegaremos a los cromosomas.

En este contexto el estado de la cromatina es crítico para determinar cuándo, cómo y dónde debe efectuarse la transcripción de un gen en un producto determinado. Este fenómeno es crucial en determinados procesos, como por ejemplo el de diferenciación celular. La heterocromatina impide el acceso de los elementos activadores de la transcripción y determina el silenciamiento génico de la zona. Por otra parte, regiones más laxas de cromatina eucromatina permiten el acceso de activadores que se acoplan con las regiones promotoras de los genes, dando lugar al proceso de transcripción. La carga de mutaciones es mayor en aquellas zonas que presentan cromatina reprimida y en regiones donde la replicación es tardía. <sup>2</sup>

### CAPÍTULO 3. FACTOR EPIGÉNÉTICO

El factor epigenético establece la relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo. <sup>5</sup>

Se refiere al estudio de los factores que, sin corresponderse a elementos de la genética clásica, juegan un papel muy importante en la genética moderna interactuando con estos. Los factores genéticos que son determinados por el ambiente celular —en lugar de por la herencia—, intervienen en la determinación de la ontogenia (etapas de desarrollo de un organismo, desde la fecundación del cigoto en la reproducción sexual hasta su senescencia, pasando por la forma adulta) y que igualmente interviene en la regulación heredable de la expresión génica sin cambio en la secuencia de nucleótidos. Se puede decir que la epigenética es el conjunto de reacciones químicas y demás procesos que modifican la actividad del ADN pero sin alterar su secuencia. Las marcas epigenéticas no son genes, pero la genética moderna nos enseña que no sólo los genes influyen en la genética de los organismos. <sup>6</sup>

El desarrollo del fenotipo se da a partir de un conjunto de factores que juegan un papel muy importante: el primero sería el ambiente el cual evoluciona a través del tiempo de forma lenta, la genética la cual es estable y hereditaria, la interacción de ambos darán como resultado la epigenética la cual tiene como características ser lábil, heredable y de rápida evolución.

El papel predominante de la genética en la clínica, se ha centrado en el estudio de los fenotipos cromosómicos y monogénicos que se asocian claramente con cambios específicos (mutaciones) en el genoma del individuo. Sin embargo los nuevos conocimientos y técnicas han permitido el estudio de diversas enfermedades y rasgos “hereditarios” pero que no cumplen con los patrones de herencia mendelianos. Estas afecciones se denominan fenotipos o rasgos complejos, lo que refleja su interacción etiológica compleja entre los genes de más de un locus y los factores ambientales, así como su mayor

incidencia/aparición más frecuente en comparación con los fenotipos monogénicos.

La influencia genética sobre un rasgo complejo se produce a través de muchos locus que ejercen colectivamente su influencia sobre el rasgo. Antiguamente, se creía que un gen implicado en la producción del rasgo tenía un mínimo efecto por sí mismo, pero que el efecto de todos los genes implicados era aditivo. El fenotipo asociado pocas veces es discreto, sino que la mayoría de los casos es continuo. Debido a que estos rasgos muestran una distribución cuantitativa de sus fenotipos en una población, no presentan patrones de herencia mendeliana (monogénica). Los factores ambientales pueden desempeñar un papel variable y generalmente mayor en los rasgos complejos que en los rasgos monogénicos. Un cambio del fenotipo depende del resultado de los factores genéticos y ambientales presente en un momento dado. Por tanto, es de esperar que, en comparación, con los rasgos monogénicos los rasgos complejos sean más susceptibles al cambio (o a un cambio mayor) después de una modificación ambiental/terapéutica.

Otro aspecto importante que debe tenerse en cuenta, sobre todo con los rasgos complejos, es la cuarta dimensión del desarrollo: el tiempo. Aunque la modificación del ambiente/tratamiento puede alterar el desarrollo del fenotipo en un momento concreto, la morfología estructural básica, ya presente, puede no variar fácilmente, a menos que la modificación del entorno sea suficiente para alterar la estructura o función preexistente.

El término epigenético se usa para describir los cambios hereditarios en la estructura de la cromatina que influye directamente en el modo en el que los genes se activan y se desactivan. Este tipo de regulación se produce en ausencia de cualquier cambio de la secuencia real de ADN y puede ser reversible. Aunque el código de ADN proporciona las instrucciones necesarias para la síntesis de un polipéptido, el paisaje epigenético de una persona ayuda a determinar que polipéptidos se sintetizarán así como cuando y donde se

elaboraran. El paisaje epigenético es el patrón específico de modificaciones presentes de la doble hélice de ADN por metilación combinada con varias modificaciones de aminoácidos en las proteínas de histonas (metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación y/o sumoilación) actúa específicamente para abrir o cerrar la estructura cromosómica regional con el fin de potenciar o reprimir la expresión génica. Aunque los gemelos monocigóticos son idénticos a nivel de su código de ADN real, las diferencias de sus paisajes epigenético aún pueden producir diferencias fenotípicas entre ellos. Por tanto, los factores ambientales no solo pueden causar un cambio de la secuencia de ADN mediante mutaciones, sino que también pueden modificar la expresión génica (a corto y largo plazo) a través la regulación epigenética. <sup>7</sup>

Las mutaciones genéticas, así como los patrones genéticos localizados en los complejos de ADN y de proteínas histonas, pueden ser hereditarios. No hay que olvidar que el modo en el que el individuo responde a los cambios del medio se ve influido por los factores genéticos.

El contexto incluye factores epigenéticos, tanto internos (materiales maternos, propiedades genéricas físicas y auto organizativas de las células y los tejidos, procesos de regulación genética, dinámica celular y tisular), como externos (temperatura, luz y radiación).

La epigenética pretende explicar porque los organismos vivos expresan unos genes y silencian otros para así conformar sus características físicas particulares y la susceptibilidad a desarrollar ciertas enfermedades (figura 2).



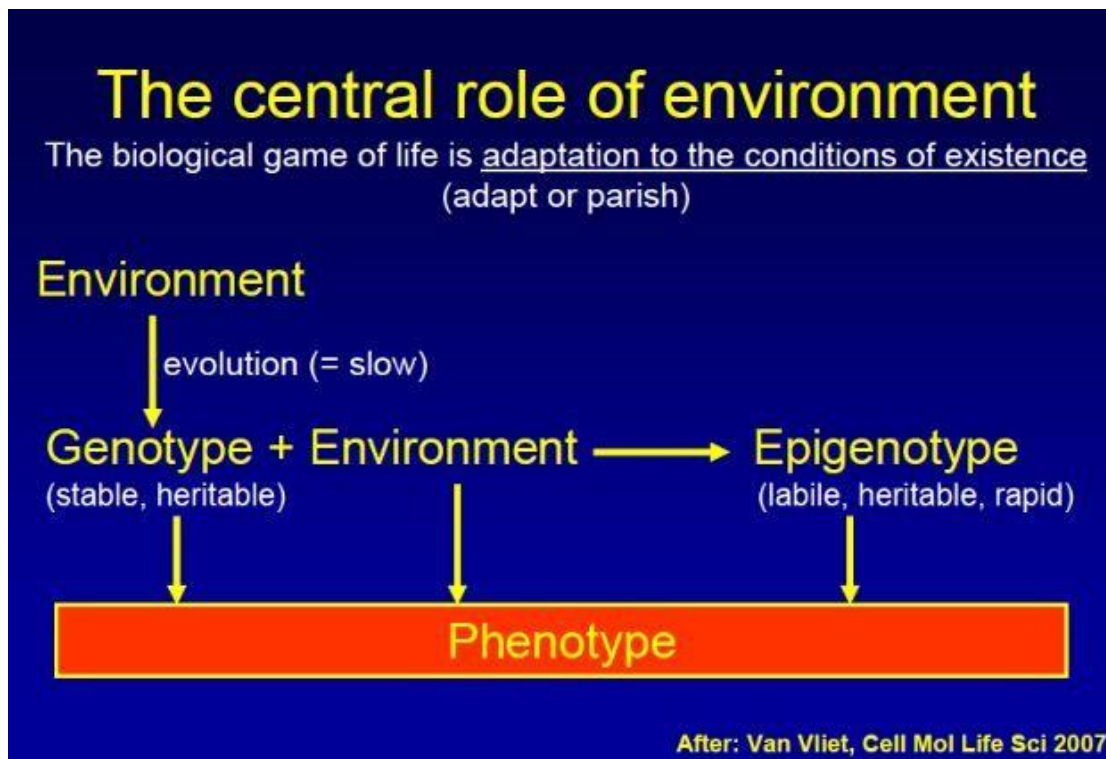


Figura 2. El epigénoma, en cambio, es modificable y varía a lo largo de la forma y estilo de vida, la alimentación, comportamiento, gestión de las emociones y el estrés, es decir, todos aquellos factores externos ambientales pueden afectar a la expresión de determinados genes y acabar derivando en que esa tendencia heredada se manifieste o no en el fenotipo.

La diferencia entre genética y epigenética probablemente puede compararse con la diferencia que existe entre escribir y leer un libro. Una vez que el libro ha sido escrito, el texto (los genes o la información almacenada en el ADN) será el mismo en todas las copias que se distribuyan entre los lectores. Sin embargo, cada lector podría interpretar la historia del libro de una forma ligeramente diferente, con sus diferentes emociones y proyecciones que pueden ir cambiando a medida que se desarrollan los capítulos. De una forma muy similar, la epigenética permitiría diferentes interpretaciones de un molde fijo (el libro o código genético) y resultaría en diferentes lecturas, dependiendo de las condiciones variables en las que se interprete el molde.

La modificación epigenética de los ácidos nucleicos representa una de las áreas de estudio más significativas en el campo de ácidos nucleicos porque hace que la regulación génica sea más compleja y la herencia más

complicada, indicando así su profundo impacto en aspectos de la herencia, el crecimiento y las enfermedades. La caracterización de modificaciones epigenéticas de ADN y ARN utilizando estrategias de etiquetado químico ha promovido el descubrimiento de estas modificaciones, y el nuevo desarrollo de un mapeo basado en una base simple.

Actualmente, una amplia variedad de enfermedades, conductas y otros indicadores de salud, ya tienen evidencia sobre la conexión con mecanismos epigenéticos incluidos cánceres, disfunción cognitiva, enfermedades respiratorias, cardiovasculares, reproductivas, autoinmunes, del desarrollo y neuroconductuales. Entre los causantes relacionados con los procesos epigenéticos se consideran los siguientes agentes: metales pesados, pesticidas, gases de escape diésel, humo de tabaco, hidrocarburos policíclicos aromáticos, hormonas, radioactividad, virus, bacterias y nutrientes básicos.

Las estrategias de mapeo de resolución han permitido estudios epigenéticos a gran escala en eucariotas. Debido a estos avances tecnológicos, se han descubierto varias nuevas marcas epigenéticas que han extendió el alcance y el impacto de las modificaciones epigenéticas en los ácidos nucleicos en los últimos años. <sup>8</sup>

Debido a que la epigenética es reversible y susceptible a factores ambientales, podría ser potencialmente una dirección prometedora para la investigación en medicina clínica. <sup>3</sup>

### 3.1 Fenómenos epigenéticos

Las marcas epigenéticas regulan el estado “abierto” o “cerrado” de las regiones del genoma y por tanto controlan el estado activado o inactivado de los genes. Los tres mecanismos básicos referidos como fenómenos epigenéticos son:

- **METILACIÓN DEL ADN:** el grupo metilo se añade a una base, lo cual agrega un nivel extra de información. En organismos superiores, la metilación está principalmente restringida a la base citosina. La citosina metilada se asocia a la formación de cromatina “cerrada” y por tanto con la desactivación de genes. La metilación puede estar sujeta a la acción de agentes ambientales. En los mamíferos, la metionina y la colina, y cofactores como el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la ingesta operan como dadores de grupos metilos. La metilación de citosinas, en las denominadas secuencias de “islas” CpG, dentro de la región promotora de un gen, puede silenciar su expresión.
- **ACETILACIÓN:** la acetilación de las histonas es la adición de un grupo acetilo en las lisinas de las histonas, lo que vuelve neutra la carga de las lisinas-histonas-nucleosomas, al ocurrir esto se pierde la interacción por cargas (positiva y negativa) nucleosomas-ADN, por lo que se activa la transcripción de este sitio, es decir, la maquinaria que se encarga de realizar la transcripción puede acceder y realizarla.
- **FOSFORILACIÓN:** La fosforilación de las histonas de la base es crucial para la condensación del cromosoma mientras que está ocurriendo la división celular, la reparación de la DNA y la regla transcriptiva. Las cinasas de la histona agregan un grupo del fosfato elevado del ATP el grupo de oxhidrilo de una cadena lateral del aminoácido del objetivo. La fosforilación de la histona en H2A en T120 y H3 en S10 se requieren

para la compactación de la cromatina y la regla de su estructura y función durante mitosis.

- **UBIQUITINACIÓN:** La ubiquitina es una pequeña proteína reguladora que se encarga de dirigir el reciclaje de proteínas y marcarlas para su destrucción. El marcaje de la ubiquitina se dirige a las proteínas al proteosoma, que es un gran complejo de proteínas que encontramos en la célula y que degrada y recicla proteínas innecesarias.
- **SUMOILACIÓN:** es una modificación postraducciona mediante la cual algunas de las proteínas celulares son covalentemente modificadas mediante la adición de otra proteína (SUMO). Las consecuencias de la sumoilación son variadas y dependen de la naturaleza de la proteína que ha sido modificada. Entre ellas están transcripción, proliferación, reparación del ADN, degradación de proteínas y localización nuclear.<sup>9</sup>
- **ARN NO CODIFICANTE:** No siempre la secuencia de ADN de un gen determina un ARN que se traduce en proteína. Pequeños ARN no codificantes pueden causar el silenciamiento génico a través de los denominados ARN de interferencia, que representan un importante elemento regulatorio de la actividad génica (figura 3).<sup>2</sup>

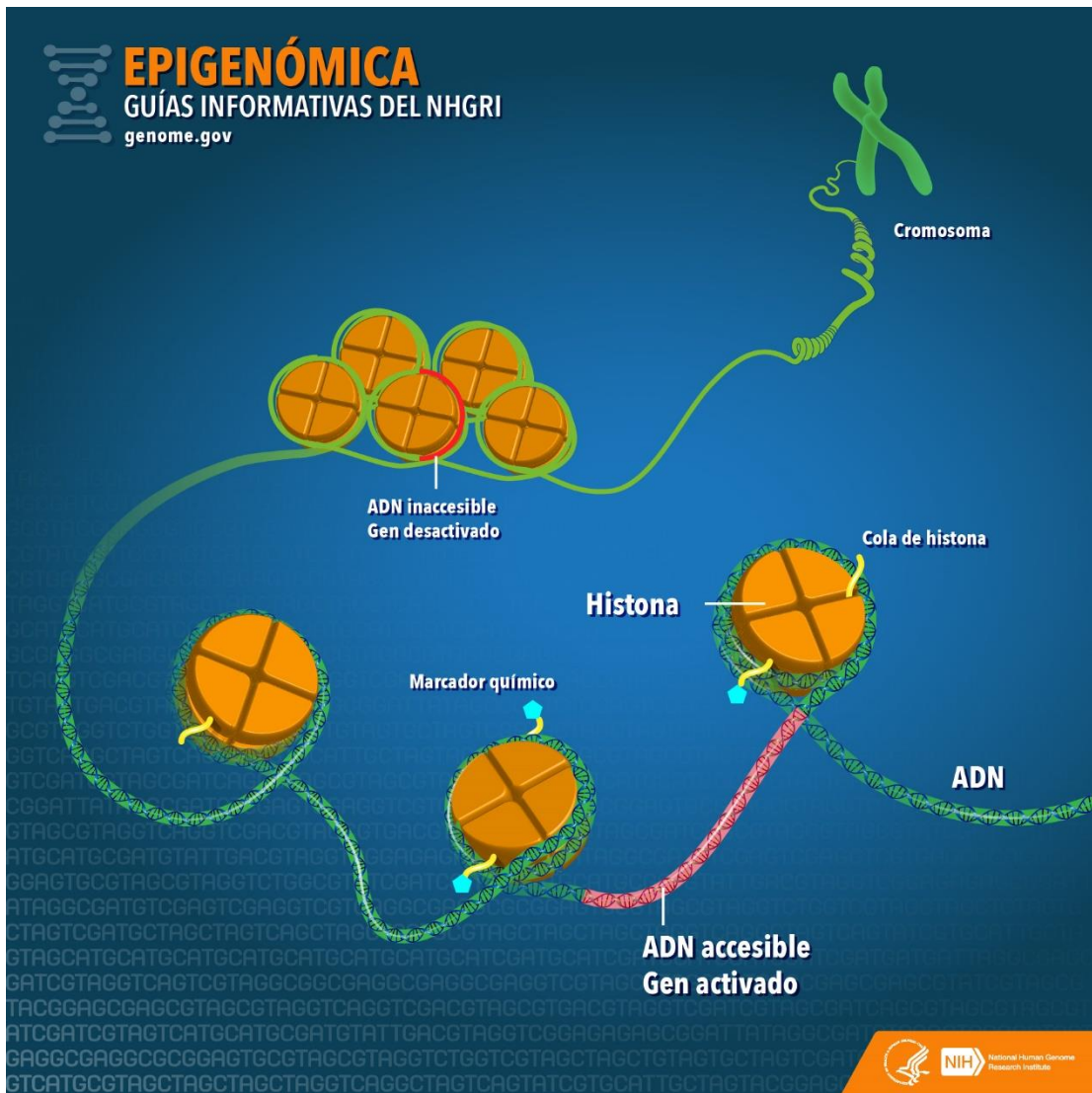


Figura. 3 El epigenoma está formado de etiquetas químicas o compuestos químicos procedentes de fuentes naturales como los alimentos, o artificiales, tales como medicinas o plaguicidas. El epigenoma marca el genoma de dos maneras principales, ambas de las cuales desempeñan un papel en la activación o desactivación de los genes.

Las citosinas metiladas diferencialmente dan lugar a distintos patrones específicos para cada tipo de tejido y estado de enfermedad. Tales posiciones variables de metilación (MVP) no están distribuidas uniformemente en todo nuestro genoma, sino que se concentran entre los genes que regulan la transcripción, el crecimiento, el metabolismo y diferenciación.<sup>10</sup>

Las alteraciones en el estado de metilación de MVP crean patrones epigenéticos que parecen regular los perfiles de expresión génica durante la diferenciación celular, el crecimiento y el desarrollo. Los factores estresantes ambientales, incluidas las toxinas, así como las exposiciones microbianas y virales, pueden cambiar los patrones epigenéticos y, por lo tanto, afectar los cambios en la activación génica y el fenotipo celular. Dado que la metilación del ADN a menudo se retiene después de la división celular, los patrones de MVP alterados en los tejidos pueden acumularse con el tiempo y pueden conducir a alteraciones persistentes en el metabolismo celular en estado estacionario, respuestas a estímulos o la retención de un fenotipo anormal, lo que refleja una consecuencia molecular del gen y la interacción ambiental. <sup>11</sup>

Cuando los compuestos epigenómicos se unen al ADN y modifican su función, se dice que han "marcado" el genoma. Estas marcas no cambian la secuencia del ADN. En vez de ello, éstas cambian la manera en que las células usan las instrucciones del ADN. Algunas veces las marcas se pasan de una célula a otra a medida que las células se dividen. También pueden pasarse de una generación a la siguiente.

El estilo de vida y los factores medio ambientales (tales como fumar, la alimentación y las enfermedades infecciosas) pueden exponer a una persona a presiones que generan respuestas químicas. Estas respuestas, a su vez, a menudo producen cambios en el epigenoma, algunos de los cuales pueden ser perjudiciales. No obstante, la capacidad del epigenoma para adaptarse a las presiones de la vida parece ser necesaria para una salud humana normal. Algunas enfermedades humanas son causadas por fallos en las proteínas que "leen" y "escriben" las marcas epigenómicas.

Aunque estrictamente cualquier factor aparte de la secuencia de ADN que influya en la función del genoma sería epigenético, actualmente el término se tiende a aplicar, casi exclusivamente, a las modificaciones en el ADN o en las proteínas que lo acompañan, las histonas. Son cambios químicos en las

moléculas; uno de ellos es la metilación. La desmetilación, por el contrario, es la remoción o pérdida de ese grupo químico. En el ADN hay zonas regulatorias de los genes que son muy ricas en secuencias CG. En ellas, principalmente, es donde se produce la metilación. Se sabe que algunas marcas favorecen la transcripción del ADN, y otras la reprimen. La metilación del ADN se asocia normalmente con el silenciamiento de los genes, y la desmetilación, con la activación.<sup>12</sup>

En las histonas, se puede producir la acetilación, o agregado de un grupo acetilo. Esta modificación facilita la expresión de los genes, pues vuelve a la cromatina menos compacta, permitiendo que los factores de transcripción accedan al ADN a fin de copiar la secuencia genética para la fabricación de proteínas. Pero no se sabe con certeza si las marcas en las histonas se deben a que el gen está activo, o si el gen está activo debido a la presencia de esas marcas. Lo cierto es que hay cambios que ayudan a que el gen se active, pero, a la vez, la activación del gen ayuda a que esos cambios se establezcan. Las marcas epigenéticas cumplen un papel clave en el desarrollo del embrión. En efecto, mientras que casi todas las células de un organismo tienen el mismo genoma, los genes que se expresen serán diferentes en las distintas etapas del desarrollo. Muchos de ellos están gobernados por factores epigenéticos que favorecen o impiden la expresión. Así, durante el desarrollo embrionario se producen “oleadas” de metilación y desmetilación, es decir, de encendido y apagado de genes. En tal sentido, las células totipotenciales, que pueden dar lugar a cualquier tejido del organismo, tienen una cromatina muy permisiva y, a medida que la célula se va diferenciando, se establecen diferentes marcas en la cromatina que la hacen más o menos permisiva según el tejido de que se trate. Por ejemplo, las marcas en el linaje neuronal son diferentes de las que se instalan en las células del hígado o de la sangre, por nombrar algunos tejidos. El ambiente intrauterino, la alimentación materna, las señales nutricionales, los factores psicosociales, los hábitos, y los estilos de vida y el

conjunto de estímulos ambientales son aspectos que generan cambios epigenéticos que, a veces, pueden ser transmitidos a la descendencia o incluso a terceras generaciones, varios estudios de poblaciones humanas han demostrado que el “estilo de vida” de los abuelos pueden tener consecuencias fenotípicas en sus nietos. Estos efectos generacionales no han podido ser explicados por mutaciones genéticas, por lo que pueden estar relacionados con la herencia epigenética. <sup>13</sup>

La marca epigenética más importante, y más estable, en el desarrollo temprano es la metilación del ADN. Y no hay evidencias de que esté regulada por estímulos externos. En cuanto al tratamiento de enfermedades, ya se están probando algunas drogas antitumorales que cambian las marcas epigenéticas, por ejemplo, inhiben las enzimas que quitan los grupos acetilos, es decir, favorecen la acetilación. El problema es que esas drogas afectan a todo el genoma, no se dirigen a un tejido en particular, ni a un gen específico. En consecuencia, pueden modificar la acetilación en todos los genes. Si bien se han estudiado las marcas epigenéticas en el segmento regulador de los genes (denominado “promotor”), poco se sabe sobre qué sucede en el interior del gen. Pero en los últimos años se descubrió que ciertos cambios químicos dentro del gen ayudan a un paso posterior de la transcripción, que es el procesamiento del ADN. Por ejemplo, hay marcas que contribuyen al proceso denominado splicing alternativo, que consiste en el cortado y rearmado de los segmentos que conforman un gen de modo de que pueda dar lugar a proteínas diferentes. Las marcas epigenéticas dentro de un gen determinado afectaban el splicing alternativo. Es decir, hacían que, en respuesta a ciertos estímulos, se fabrique un tipo de proteína u otro. <sup>14</sup>

El gen como unidad de información genética solo incluye una pequeña porción de todo el ADN con expresión; el ARN constituye pieza central de la información genética.



La regulación y la expresión de la información genética no se queda solo en el paso que va de ADN hasta el producto que codifica, por encima existe un nivel de información epigenética que, por medio de marcas químicas sobre los cromosomas, es capaz de estabilizar la expresión genética de una manera semiautónoma en función del medio ambiente.

La expresión genética está bajo la influencia de proteínas especializadas conocidas como proteínas reguladoras. La unión y la liberación de proteínas reguladoras de ADN están controlada por señales “ambientales”. La primacía del ADN da paso a la primacía del medio ambiente, lo que establece el siguiente flujo para la expresión de la información genética.



Ante una situación de estrés ambiental se producen ciertos cambios químicos en un gen favoreciendo su expresión, estos genes codifican para la producción de proteínas que, en condiciones extremas, contribuyen a que las células sigan cumpliendo sus funciones vitales. En algunos sitios del gen encontramos metilación de las citosinas, y en otros, desmetilación, pero en todos los casos hay un aumento de la expresión, de hasta 36 veces más. <sup>15</sup>

### 3.2 Epigenética en el desarrollo y plasticidad fenotípica

- Efectos dependientes de temperatura: La actividad enzimática depende de la temperatura, pues cambios en la temperatura pueden afectar a la manera en que las proteínas se pliegan, y por lo tanto afectar a su interacción con otros compuestos. Como el fenotipo depende de la actividad de muchas enzimas y de sus interacciones con proteínas en general, cambios en la temperatura pueden resultar en cambios en el fenotipo.
- Efectos de la presencia de miembros de la misma especie: Señales para cambiar el fenotipo también pueden venir de conespecíficos, o miembros de la misma especie, pues los individuos deben comportarse de manera diferente cuando están solos y cuando están rodeados de competidores. Usualmente las señales de depredadores y conespecíficos actúan de manera sinérgica para producir el fenotipo más favorable.
- Efectos dependientes de la nutrición: En los mamíferos se ha visto que la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas (que son sustancias provenientes de la dieta) tienen como función la adición de grupos metilos. Lo cual permite la conformación cerrada de la cromatina, por lo tanto un alto grado de metilación se asocia con el silenciamiento de genes.
- La palabra biomarcador hace referencia a cualquier tipo de variación que ocurra en el material genético y por lo tanto es posible su detección en el organismo que porte dicho cambio. Los primeros marcadores utilizados se basan en los conceptos de la genética tradicional de tal forma que utilizaban sistemas polimórficos para detectar las variantes alélicas que llevaban a un cambio en el fenotipo. Para la detección de modificaciones epigenéticas se desarrollaron marcadores que se

encargan de detectar moléculas que se relacionen con un estado particular de activación o inactivación de un gen. Para que un marcador sea considerado un buen marcador, éste debe requerir de una mínima cantidad de la muestra y debe permitir la identificación de diferencias significativas entre un estado normal y en un estado de cambios epigenéticos que pueden desarrollarse en una enfermedad. Basándose en esto, existe un tipo de marcadores que usan como muestra fluidos corporales y miden la concentración de ciertos metabolitos presentes, que se relacionan con cambios epigenéticos y más adelante en la formación de cáncer. Para la detección del cáncer, uno de los marcadores que se usa con mayor frecuencia son las modificaciones epigenéticas del promotor de los genes involucrados en la inhibición de kinasas, dependientes de ciclinas p15, p16 y RASSF1A. <sup>4</sup>

## CAPÍTULO 4. INFLUENCIA EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO DE MALOCLUSIONES ESQUELETALES.

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. La visión actual de la maloclusión, la define como una disposición de los dientes que crea un problema para el individuo, bien sea estético referido por el mal alineamiento y/o protrusión; de salud perjudicada por la maloclusión funcional debido a dificultades en el movimiento mandibular, o cualquier combinación de estos.

Angle describió tres tipos de maloclusión, basándose en las relaciones oclusales de los primeros molares. Las maloclusiones son habitualmente variaciones clínicamente significativas de la fluctuación normal del crecimiento y morfología. Estas tienen dos causas básicas: 1) factores hereditarios o genéticos y 2) factores ambientales.

El concepto actual de la etiología de las maloclusiones es integralmente distinto al de principios de siglo cuando se creía que cada individuo nacía con pleno potencial para llegar a alcanzar una dentición completa y perfectamente ocluida. Para el pensamiento de entonces, la maloclusión resultaba de la acción de fuerzas ambientales que desviaban el desarrollo, pero el potencial genético siempre apuntaba hacia el logro de una normooclusión ideal, tal como fue descrita por Angle.<sup>5</sup>

En el momento actual se considera que en la mayoría de los casos las maloclusiones resultan de una de estas dos situaciones: una discrepancia relativa del tamaño de los dientes y de los huesos, y una desarmonía en el desarrollo de las bases óseas maxilares. Hay igual predisposición a tener unos dientes grandes que a desarrollar una mandíbula progénica, y la carga genética influye de una forma decisiva en la mayoría de las maloclusiones

junto con una constelación de factores ambientales que matizan su expresión final en la morfología oclusal.

Esta idea es compatible con el conocimiento actual de la herencia "poligénica". En la cual los rasgos fenotípicos están determinados por factores genéticos en los que interviene varios genes y que además está influenciado por factores ambientales modificando dichos rasgos, haciendo que la gama de características fenotípicas sea más amplia. Ya que estos caracteres no se expresan como discretos como en el caso de caracteres mendelianos sino como graduaciones de pequeñas diferencias.

La altura de los seres humanos es un tipo de herencia poligénica. Representando gráficamente las diferentes alturas una variación continua será evidente con una altura promedio y las variaciones extremas, muy altas o bajas. Cuando la herencia muestra variaciones continuas es porque está controlada por el efecto aditivo de dos o más pares de genes separados.<sup>16</sup>

La etiología de las deformidades dentofaciales y la maloclusión es multifactorial e incluye genética, componentes conductuales y ambientales. La influencia de los tejidos blandos, incluidos los músculos de la masticación, contribuye al desarrollo de la deformación de los maxilares ejerciendo cargas variables durante el estiramiento y las actividades contráctiles.

La importancia de la variación genética en el crecimiento del músculo y el hueso está siendo explorado y resaltado actualmente por estudios de asociación de genoma completo. Factores epigenéticos, los mecanismos que cambian la expresión génica, deben también ser explorados para determinar cómo influyen en la genética ya que, más allá de la estructura primaria del ADN, contribuyen al crecimiento y fenotipo facial.<sup>17</sup>

Los mecanismos epigenéticos pueden a menudo incluir acetilación de residuos de lisina en histona proteínas de la cromatina por acetiltransferasa (KAT) y enzimas deacetilasa (HDAC).

Los factores de control de crecimiento craneofacial (controladores del crecimiento) son:

- Factores Genéticos Intrínsecos (FGI): factores heredados, carga genética propia de los tejidos del cráneo.
- Factores Epigenético Locales (FEL): factores determinados genéticamente pero que ejercen su acción sobre el crecimiento de una estructura de un modo indirecto ya que se originan en estructuras adyacentes (cerebros, ojos, lengua.
- Factores Ambientales Locales (FAL): influencias generales no genéticas que se originan en el ambiente externo vecino (fuerzas musculares, funciones de respiración, deglución).
- Factores Ambientales Generales (FAG): influencias generales no genéticas, que se originan en el ambiente externo (alimentación, patologías generales).<sup>18</sup>

Moss en una revisión de la hipótesis de la matriz funcional y al resolver la síntesis de los papeles relativos de los procesos y mecanismos genómicos y epigenéticos que originan y controlan el crecimiento y desarrollo craneofacial, llegó a la conclusión de que ambos son necesarios. Ni los factores genéticos ni epigenéticos por si solos son suficientes, y solo la integración de sus actividades (interactivas) proporciona las causas necesarias y suficientes del crecimiento y desarrollo. Moss consideraba que los factores genéticos son intrínsecos mientras que las causas previas y las causas epigenéticas son extrínsecas e inmediatas. El aforismo (la forma que sigue de la función) se ha utilizado para explicar que el desarrollo esquelético es secundario a la función muscular, los requisitos de la vía respiratoria y otras causas extrínsecas al hueso. Sin embargo no hay que olvidar que los factores genéticos y epigenético que actúan sobre el musculo y que, por tanto, afectan al desarrollo esquelético.

Los hermanos comparten, en promedio, la mitad de sus genes y los estudios han demostrado que en ellos se puede observar una oclusión similar. Sin embargo, el hecho de desarrollar oclusiones similares se ve influenciado en parte por factores ambientales (factores dietéticos y respiratorios) y en parte por factores genéticos que influyen en el desarrollo. Por ejemplo, la maloclusión es menos frecuente y menos grave en poblaciones que no se han industrializado es decir aquellas no urbanizadas y que tienden a estar aisladas. Por lo general, se ha observado un aumento en la incidencia de maloclusión a medida que estas poblaciones se vuelven más “civilizadas” o crecientemente urbanizadas. Esto se ha atribuido al cruce de poblaciones con características físicas diferentes, lo que supuestamente da lugar a una disarmonía sinérgica de las relaciones dentarias y maxilares. La explicación más probable del aumento de la maloclusión observado en la “civilización” es el cambio del entorno, como los efectos derivados de la alimentación y las vías respiratorias.<sup>19</sup>

El incremento de tamaño y la proporción de fibras de tipo II de rápida contracción en el músculo masticatorio son una influencia ambiental clave sobre el desarrollo de la maloclusión esquelética de mordida profunda. Entre los diversos mecanismos moleculares que podrían influir en las variaciones del tipo de fibra este es un modelo de regulación epigenética en la que aumenta la acetilación lo cual promueve una conformación abierta de dominios de cromatina que contiene los genes para la cadena pesada de miosina de tipo rápido (MHC). Por el contrario, el aumento de la desacetilación promueve una cromatina cerrada conformada por áreas para limitar la accesibilidad de complejos transcripcionales a la contracción lenta (tipo I) gen MHC. Debido a las grandes variaciones en tipos de fibra identificados en los músculos maseteros, la cromatina juega un papel importante en el proceso de acetilación/desacetilación para determinar el tipo de fibra y la expresión del gen MHC durante el desarrollo de maloclusión.

Las diferencias en las fibras proporcionan un mecanismo por el cual las fuerzas compresivas de la función muscular pueden influir en la mecanotransducción y modelado de hueso para producir fenotipos de deformación mandibular. La carga continua del masetero de la mandíbula es casi ininterrumpida y representa la fuente de fuerzas de baja frecuencia y alta frecuencia que influyen en la morfología y composición del hueso.

Un sello distintivo fenotípico diferencial son los niveles de expresión de MHC, ya que como principal enzima motora constituyen aproximadamente el 25% del contenido total de proteínas en los músculos esqueléticos. Otras proteínas reguladoras de aparatos contráctiles que tienen fibras específicas de tipo lento o rápido, son las isoformas que también se expresan diferencialmente entre sujetos de mordida abierta y mordida profunda.

Los niveles de actividad física y los genes relacionados son relativamente consistentes entre aquellos con mordida abierta y mordida profunda lo que sugiere que las diferencias en las propiedades de la fibra muscular durante el desarrollo de una maloclusión por mordida vertical son probablemente debido a factores genéticos distintos de los que responden a la extenuante función masticatoria. Además, los genes para HDAC4 y KAT6B que regulan la acetilación de histonas para modificar la accesibilidad y la transcripción de la cromatina se expresan en niveles mayores en el músculo de la mordida profunda que en el músculo de la mordida abierta, lo que sugiere que un mecanismo epigenético podría participar en una mal oclusión esquelética vertical. Las expresiones de ambos genes HDAC4 y KAT6B son significativamente mayores en aquellos con maloclusión esquelética de clase III que en maloclusión clase II de la dimensión sagital.

La actividad de histona desacetilasa promueve conformaciones de cromatina cerrada que disminuyen el tipo I, el ARN de MHC y la acetilación de histonas impulsa la apertura de la cromatina para mejorar el ARN de tipo IIX.



El gen KAT6B es de importante influencia en la regulación epigenética del crecimiento esquelético. Dicho gen es un potente activador de RUNX2, que a su vez activa los osteoblastos y condroblastos especialmente a nivel condilar durante el crecimiento normal y después de la osteogénesis durante la regeneración ósea. La regulación epigenética se da a través de coordinar las actividades de ambos genes KAT6B y HDAC4 los cuales son importantes en todo el complejo musculoesquelético masticatorio durante el desarrollo de una maloclusión. Por lo cual la expresión o no de dichos genes dan lugar a las diferentes maloclusiones esqueléticas.<sup>20</sup>

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". Esa es la razón de que las características o anomalías de herencia poligénica muestran un cuadro clínico menos nítido que la monogénica, que se traducen por un fenotipo relativamente uniforme. 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>21</sup>

Como ya hemos visto, las maloclusiones tienen un importante componente genético, sin embargo, existen factores externos que pueden afectar la situación de equilibrio en la que se encuentran las estructuras dentales y

esqueléticas. El efecto de una fuerza ambiental que rompa esta situación de equilibrio depende fundamentalmente de su duración y no de su intensidad. Esto significa que cualquier tipo de fuerza que no actúe de forma constante, sea cual sea la magnitud de la fuerza, no tendrá ninguna implicación sobre la dentición porque no alterará la situación de equilibrio en la que se encuentran los dientes.

Una de las causas ambientales de maloclusión más importante, la constituyen los hábitos de larga duración que pueden alterar la función y equilibrio normal de dientes y maxilares. Los hábitos de presión interfieren en el crecimiento normal y en la función de la musculatura orofacial. Entre estos podemos mencionar:

- Interposición lingual (deglución atípica)
- Succión digital
- Succión labial
- Uso prolongado de chupón o biberón
- Respiración oral

Otros factores ambientales, que influyen en la etiología de la maloclusión, lo constituyen la pérdida prematura de dientes, caries dental, traumatismos y patologías tumorales y quísticas.<sup>22</sup>

## CAPÍTULO 5. GENOTIPO ASOCIADO A MALOCLUSIÓN

### CLASE II

ACTN3 es un gen de particular interés que influye en el rendimiento muscular y proporciona el tipo de fibra.

Las  $\alpha$ -actininas son proteínas del citoesqueleto que se unen a los filamentos de actina en una variedad de tipos de células. En el músculo esquelético, los filamentos de actina reticulan  $\alpha$ -actinina-2 y  $\alpha$ -actinina-3 a densos cuerpos ubicados en el disco Z del sarcómero, para ayudar a ordenar la matriz de miofibrillas durante la contracción del sarcómero. La  $\alpha$ -Actinin-2 se encuentra en todos los tipos de fibras musculares esqueléticas, mientras que la  $\alpha$ -actinina-3 está restringida a la mayoría de las contracciones rápidas de fibras tipo II.

Los genes que codifican estas 2 isoformas estrechamente relacionadas se encuentran en diferentes cromosomas, con ACTN2 ubicado en el brazo largo del cromosoma 1 y ACTN3 en cromosoma 11.1.

Codón de parada es aquel codón que no determina ningún aminoácido según el código genético. Su función es acotar el mensaje cifrado por el ADN que dará lugar al ARN mensajero; de este modo, limita en el extremo 3' el marco abierto de lectura de los genes.

Existen tres codones de terminación, que reciben distintos nombres. «UAG», el primero descubierto, se conoce como «codón ámbar»; «UGA», como «codón ópalo»; y «UAA», como «codón ocre».

Su mecanismo de funcionamiento es el siguiente: cuando el ribosoma llega a uno de los codones de paro, entra al sitio A ribosomal un factor de terminación que impide la entrada de un nuevo ARNt, por lo que al aminoácido anterior ya no se le puede unir ninguno más y se libera, junto con todo el resto del péptido

del que forma parte. Los codones de paro, sin embargo, constituyen una excepción a la universalidad del código genético.

Una mutación sin etiología aparente R577X identificada en el gen ACTN3 resulta en una falta de expresión de la proteína debido a la producción de un codón de parada en el residuo 577 lo que da lugar a diversas patologías entre las que se encuentran la mal oclusión tipo I (figura 4).

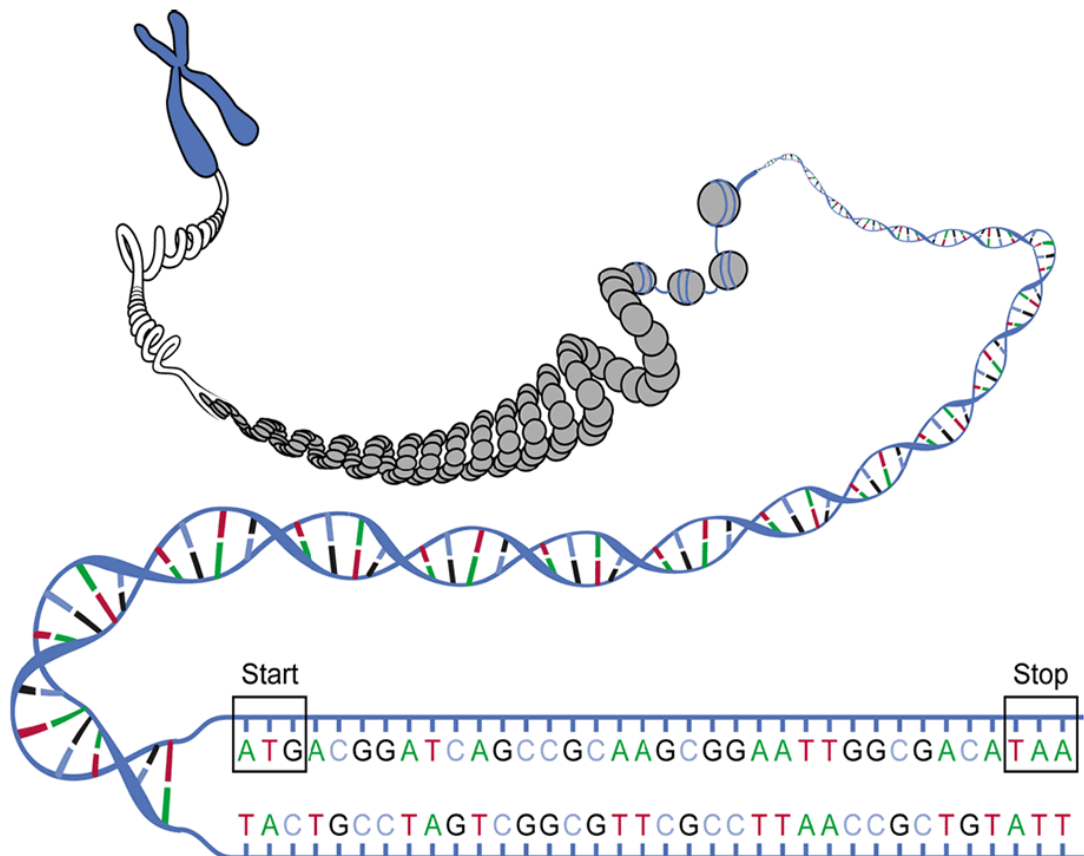


Figura 4. Un codón de parada es una secuencia de trinucleótidos de la molécula del ARN mensajero (ARNm) que señala un alto en la síntesis de proteínas. El código genético describe la relación entre la secuencia de bases del ADN (A, C, G y T) en un gen y la secuencia de la proteína correspondiente que se codifica. La célula lee la secuencia del gen en grupos de tres bases. De las 64 combinaciones posibles de tres bases, 61 especifican un aminoácido, mientras que las otras tres combinaciones son codones de parada.

La pérdida de a-actinina-3 se relaciona con la disminución de diámetros e las fibras tipo II del musculo masetero, lo que da como resultado una maloclusión clase II. Por lo que los efectos musculares se trasladan a fuerzas mecánicas

en sitios óseos de inserción lo cual da lugar a la modificación de estructuras esqueléticas.

Así mismo la ACTN3 se relaciona con una significativa disminución en la densidad mineral del hueso. Sin embargo la ausencia de la  $\alpha$ -actinina 3 en hueso resulta en el incremento de la expresión del gen ENPP1 el cual es un receptor negativo de la mineralización. Ambas relaciones son importantes en el desarrollo de maloclusiones clase II.<sup>23</sup>

## CAPÍTULO 6. GENOTIPO ASOCIADO A MALOCLUSIÓN ESQUELETAL CLASE III

Esta condición se asocia a un patrón hereditario autosómico dominante, con penetrancia incompleta para la mal oclusión Clase III esquelética.<sup>9</sup>

La expresión de factores de crecimiento específicos u otras moléculas de señalización que están implicadas en el crecimiento condilar. Los factores de crecimiento y citocinas son mediadores locales y pueden ser secretados en respuesta a la deformación mecánica. Estos mediadores regulan la proliferación celular y la expresión de productos de diferenciación mediante la activación de vías de transducción de señales en las células diana. El posicionamiento hacia adelante de la mandíbula desencadena la expresión de IHH y PTHLH, genes que promueven la diferenciación y proliferación de células mesenquimales respectivamente y que, estas proteínas, actúan como mediadores de la mecano transducción para promover un mayor crecimiento del cartílago condilar. La expresión de IGF-1 aumentó significativamente cuando la mandíbula se reposicionó por medio de un aparato propulsor. Además, factores de crecimiento tales como VEGF y factores de transcripción tales como la región determinante de sexo Y (SRY) -box 9 (Sox9) y el factor de transcripción 2 RUNX (RUNX2) juegan un papel importante en la diferenciación de condrocitos en la placa de crecimiento bajo condiciones de carga mecánica o exposición a otros estímulos.<sup>10</sup>

El gen forkhead box L1 (FOXL1) localizado en el cromosoma 16, concretamente en el locus cromosómico 16q24 de la región rs10048146, puede determinar el riesgo o predisposición a desarrollar una maloclusión Clase III esquelética. Este gen específicamente tiene una implicación directa en cuanto a la inferencia del crecimiento maxilo-mandibular esquelético por su papel regulador en células madres mesenquimales de la médula ósea y, por tanto, con un papel decisivo en el desarrollo esquelético facial en cuanto a

regulación en los centros de crecimiento óseo mandibular. Así como una relación del fenotipo facial de clase III con un locus en el cromosoma 12, la asociación entre el prognatismo y el gen MYO1H (rs10850110). Los polimorfismos del receptor de la hormona del crecimiento del gen (GHR) están asociados con la altura mandibular. <sup>24</sup>

La influencia de la herencia en la aparición de esta displasia ha sido ampliamente reportada, señalando una transmisión poligénica no ligada al sexo. En todo caso, si el patrón genético influye más que el ambiente, el pronóstico ortodóncico será menos favorable.

Otros factores que pueden influir en esta maloclusión son los funcionales y tisulares. Una lengua aplanada, adelantada puede representar un factor epigenético local, otros autores sostienen que la hipertrofia amigdalina y los problemas respiratorios también pueden aplanar y deprimir la postura lingual manteniendo abierta la vía respiratoria y pudiendo ser la causa directa de este tipo de maloclusión. <sup>9</sup>

## CONCLUSIONES

El conocer los factores epigenéticos y el cómo interactúan entre ellos nos permite deducir cuales son los factores ambientales por los cuales se presentan las maloclusiones aunque también nos refuerza la idea de que puede que no sean estos mismo factores que la causaron los que influirían en el resultado del tratamiento.

La consideración de qué factores influyen, determinan o, incluso, dirigen el crecimiento y el desarrollo ha dado lugar a menudo a un debate entre la influencia de la naturaleza frente a la crianza, como si solo una u otra fuesen el elemento influyente. Sin embargo, el crecimiento y desarrollo no son el resultado de factores genéticos (naturaleza) y ambientales (crianza) que actúan de forma totalmente aislada o independiente entre sí. Los factores ambientales pueden incluir la dieta, las condiciones de vida, el estrés y las conductas aprendidas que pueden influir en la mentalidad, percepción y paisaje epigenético de una persona. Por lo que podemos concluir que la interacción y el conjunto de todas estas variables determinaran la forma en la que la información se va a expresar en cada individuo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carlson D. Evolving concepts of heredity and genetics in orthodontics. Rev. AJODO 2015; 148: 923-925.
2. Kaminker P. Epigenetics: the science of heritable biological adaptation. Rev. Arch Argent Pediatr 2007; 105:529-531.
3. Hallado en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Cromatina>
4. Attila N. Chromatin higher order structure: opening up chromatin for transcription. Rev. Funct. Genomic Proteomic 2004; 2: 334-343.
5. Iridoy Z, Pulido F, Ayuso B, Lacruz B, Mendioroz M. Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple. Elsevier. 2017; 32: 463-468.
6. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. Rev. Genes Dev 2009; 23:781-783.
7. Proffit, W. – Fields, H. – Sarver, D. Ortodoncia Contemporánea. 5a ed. España. Editorial Elsevier. 2014. Pp 35-40.
8. José Luis García-Giménez. Epigenética. La gramática del código genético: Journal of Feelsynapsis 2012; 4:34-38.
9. Yuqi C, Tingting H, Shaoru W, Jing M, Tian T, Xiang Z. Epigenetic modification of nucleic acids: from basic studies to medical applications. Rev. Soc. Chemistry 2016; 1:1-29.
10. Nijhout, H. F. Development and evolution of adaptive polyphenisms: evolution and Development. Elsevier 2013; 5: 9-18.
11. Giacobino P. Transgenerational Epigenetics. Elsevier 2013; 1:303-319.
12. Carels C. Genética y ortodoncia. Rev. Esp. Ortod. 2012; 32:285-295.
13. Gallardo S. Genes que se encienden, genes que se apagan. Hallado en: <http://www.fcen.uba.ar.com>.
14. Hallado en: <http://www.madrimasd.org/noticias/es-epigenetica-sirve/34033>.

15. Luger A, Mäder A, Richmond A, Sargent D, Richmond T. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* 2007; 389: 251-26.
16. Yao L, Liwei Z, Li F, Wei K, Rui G, Jiong L, Jiahua W, Jiali T. The Epigenetic Regulation in Tooth Development and Regeneration. *Rev Bentham science* 2018; 13: 4-15.
17. Hartsfield J, Jeryn J, Lorford M, *Heredity, genetics and orthodontics*, Elsevier 2017; 1: 1-35.
18. Ustrell J. *Ortodoncia*. 2a ed. España. Editorial EUB. 2012. Pp 34-36.
19. Sakkal R. Importancia de la interacción Genética-Ambiente en la Etiología de las Maloclusiones. Hallado en: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2004/art-4/>.
20. Ahrin H, Michael H, Cuenco K, Gwenael R, Rowlerson A, Ferri J, Sciote J. Epigenetic influence of KAT6B and HDAC4 in the development of skeletal malocclusion. *Rev. AJODO* 2013; 144: 568-575.
21. Tassopoulou M, Deeley K, Harvey E, Sciote J, Vieira A. Genetic variation in Myosin 1H contributes to mandibular prognathism. *Rev. AJODO* 2012; 141: 51-58.
22. Avalos M, Paz N. Maloclusión Clase III. *Rev. Tamé* 2014; 3: 279-282.
23. Zebrick B, Teeramongkolgul T, Nicot R, Horton M, Raoul G, Ferri J, Vieira A, Sciote J. ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions. *Rev. AJODO* 2014; 146: 603-611.
24. Desh H, Gray L, Horton M, Raoul G, Rowlerson A, Ferri J, Vieira A, Sciote J. Molecular motor MYO1C, acetyltransferase KAT6B and osteogenetic transcription factor RUNX2 expression in human masseter muscle contributes to development of malocclusion. *Elsevier* 2014; 59: 601-607.