

Desarrollo de la dentición y su biología molecular

Habib Salim Barhoum Faray,*
Marietta Celis Sánchez.**

Palabras claves:

Brote, casquete, campana, factores de transcripción, factores de crecimiento, genes homeobox-containing, Msx-1, Msx-2, proteínas morfogenéticas óseas, hormonas.

RESUMEN:

El desarrollo dental es un proceso que involucra muchos cambios e interacciones celulares y moleculares el cual está cobijado bajo un estricto control genético, trabajando como un circuito cerrado entre la expresión de los genes y los factores de crecimiento, y lo anterior, sumado a la regulación endocrina, hace que estos eventos sean muy complejos e impredecibles dentro del crecimiento craneo-facial.

INTRODUCCIÓN:

Este artículo pretende dar un enfoque genético molecular del desarrollo dental, ya que las investigaciones de la biología molecular y la tecnología genética están dilucidando los eventos que ocurren en el crecimiento craneo-facial y dental, pues no se descarta que en un futuro todos los procesos del desarrollo dental y sus anomalías serán tratados clínicamente antes que se manifiesten. Por eso se hace necesario que todo odontólogo, tanto general como especialista, tenga un amplio conocimiento de los comportamientos moleculares para poder entender y tratar mejor las patologías.

HISTOEMBRIOLOGÍA DEL DESARROLLO DENTAL.

Antes de empezar a hablar sobre los diferentes y complejos cambios celulares y moleculares que ocurren en el desarrollo dental es primordial tener una ubicación embriológica del sitio donde se presentan todos esos eventos.

Comenzando desde la gametogénesis (ovogénesis y espermatogénesis), seguida por la fecundación, luego la etapa del cigoto (segmentación, blastocisto, disco germinativo bilaminar y disco germinativo trilaminar), estando en este momento en la tercer semana del desarrollo in útero. Llegamos a la etapa embrionaria (desde la cuarta a la octava semana de desarrollo), destacándose en esta etapa por la formación de los tejidos y la limitación del estomodeo (boca primitiva), para llegar posteriormente a la etapa fetal que va desde el tercer mes hasta el nacimiento¹.

Teniendo en mente las diferentes etapas embriológicas del desarrollo, nos ubicamos al nivel del estomodeo, limitado superiormente a los 24 días por la prominencia frontal, lateralmente por el recién formado proceso maxilar y ventralmente por el primer arco branquial que en este momento es llamado proceso mandibular.

Desde el día 24 hasta el 38 se desarrolla la cara y es en este momento donde parte del epitelio que cubre los procesos faciales se puede distinguir como odontogénico o formador de dientes, esto se puede ver como engrosamientos epiteliales observándose cuatro engrosamientos en el proceso maxilar y dos engrosamientos en el proceso mandibular, posterior-

* Odontóloga, Práctica privada

** Odontóloga MEd., Profesora Asistente, Escuela de Odontología, Facultad de Salud, Universidad del Valle - Cali, Colombia.

mente esos engrosamientos se unen tanto en el maxilar como el proceso mandibular formando así la banda epitelial primaria, la cual es una placa continua de epitelio odontogénico.^{1,2,3,4}

Una vez conformada esa banda continua (quinta y sexta semana *in útero*), en forma de herradura se puede ya tener una ubicación más delimitada de los futuros arcos dentales.

La banda epitelial primaria origina rápidamente dos subdivisiones: la lámina vestibular y la lámina dental. La lámina vestibular formará el vestibulo y la lámina dentaria por medio de una actividad localizada y proliferativa dará origen a una serie de crecimientos epiteliales dentro del ectomesénquima (llamado así por tener origen en las células de la cresta neural). Formándose así tres etapas morfológicas del desarrollo dental: estadio de brote, casquete y campana.

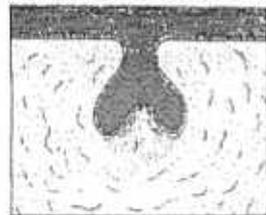
^{2,3,5} Fig. 1.

CICLO VITAL DEL DIENTE

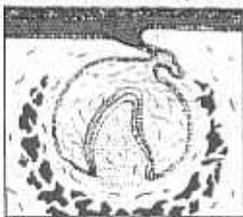
INICIACIÓN (Estadio de brote o germen)



PROLIFERACIÓN (Estadio de casquete)



HISTODIFERENCIACIÓN y MORFODIFERENCIACIÓN (Estadio de campana)



APOSICIÓN y CALCIFICACIÓN

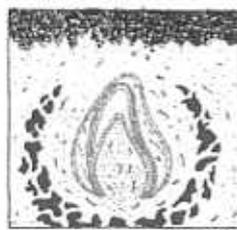


Fig. 1. Ciclo vital del diente. A. Iniciación (estadio de brote o germen). B. Proliferación (estadio de casquete). C. Histodiferenciación y Morfodiferenciación (estadio de campana). D. Aposición y Calcificación.

El estadio de brote se caracteriza por una gran actividad mitótica y crecimiento epitelial dentro del ectomesénquima de los maxilares, mostrando a nivel celular poco o ningún cambio en cuanto a morfología y función, y un empaquetamiento a nivel de las células ectomesenquimatosas. Los primeros brotes que se observan son los de los dientes inferiores en la séptima semana intrauterina y ya en la octava semana todos los brotes de los dientes deciduos superior e inferior están presentes.

En el estadio de casquete se observa un aumento de la densidad celular subyacente al crecimiento epitelial llamado condensación del ectomesénquima, debido principalmente a la incapacidad de las células de producir sustancia extracelular y de separarse las unas de las otras y no por el aumento de división celular. Por lo tanto, se va observando una concavidad en el crecimiento epitelial identificándose en esta etapa las partes esenciales del diente las cuales son: el órgano dental que originará el esmalte dental, la papila dental que originará la pulpa y la dentina y el folículo dental que dará origen a los tejidos de sostén del diente.

El estadio de campana se caracteriza principalmente por la histodiferenciación y morfodiferenciación, y es llamado así porque el órgano dental se va pareciendo a una campana a medida que el casquete epitelial se va plegando y aumentando de tamaño. En el centro del germen, las células empiezan a secretar un mucopolisacárido ácido, en el compartimiento extracelular, el cual resulta en atracción de agua, de modo que las células son obligadas a separarse y, ya que tienen uniones desmosómicas, adoptan una forma estrellada conformando así el retículo estrellado, en la periferia del órgano dental las células adoptan una forma cúbica conformando el epitelio dental externo, las células epiteliales próximas a la papila dental desarrollan una capa de células llamada el epitelio dental interno, y a nivel de la zona de transición entre el epitelio dental externo e interno se forma la curva cervical.^{2,3,5}

La diferenciación de los odontoblastos productores de dentina en la papila dental es iniciada por las células del epitelio interno. La formación del esmalte no puede ocurrir hasta que se haya depositado la correcta cantidad de dentina. Esta interacción recíproca entre los epitelios interno y externo ocurre también a nivel de la curva cervical donde los dos epitelios se constriñen alrededor de la papila dental para dejar sólo una pequeña abertura que se conformará en el foramen apical. En esta época la dentina que forma la raíz dentaria es depositada por primera vez.^{2,3}

Posteriormente el germen pierde su conexión con el epitelio bucal, y el epitelio adamantino interno comienza a plegarse haciendo posible reconocer la forma coronaria de las clases morfológicas específicas de los dientes.

Los gérmenes dentales que originan los dientes permanentes se forman como resultado de la actividad proliferativa ulterior dentro del epitelio externo del germen del diente deciduo. Esta actividad proliferativa aumentada lleva a la formación de los estadios anteriormente mencionados en el lado lingual del germen dentario deciduo. Los molares no poseen predecesores deciduales, de modo

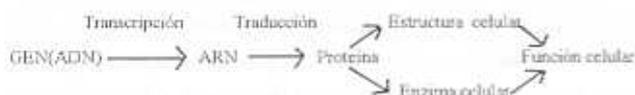
que sus gérmenes dentales se originan de la lámina dental que se ha extendido hacia atrás en los procesos mandibulares y maxilares formando así el primero, segundo y tercer molar llamados accesionales. Todos los dientes permanentes originados de la parte lingual de los gérmenes deciduos se conforman en la vigésima semana intrauterina y diez meses después del nacimiento, y los molares permanentes entre la vigésima semana intrauterina para el primer molar y el quinto año de vida para el tercer molar.^{2,3,6}

BASES GENÉTICAS DEL DESARROLLO DENTAL

Los genes controlan el patrón de la dentición, incluyendo la futura forma, tamaño y número, así como su posición a lo largo del arco dental. Por lo tanto, todo el programa morfo-genético dental está regulado bajo un estricto control genético, incluyendo la diferenciación y deposición de matriz por los odontoblastos, ameloblastos y cementoblastos; aunque esto no quiere decir que factores ambientales no posean ningún impacto. Las evidencias clínicas y experimentales sugieren, sin embargo, que la influencia de estos factores es limitada.⁷

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario localizar y precisar la función de un gen y su ubicación dentro de la célula.

El gen es una porción de molécula de ADN codificada para la síntesis de una determinada cadena de polipéptidos, controlan la herencia de padres a hijos y controlan también la reproducción celular y las funciones de todas las células día tras día, determinando así qué sustancias se han de sintetizar dentro de la célula, qué estructuras, qué enzimas, qué productos químicos. La función de un gen se puede resumir con el siguiente cuadro:



La transcripción ocurre en el núcleo y la traducción ocurre en el citoplasma celular.^{8,9}

Con el concepto anterior, y con los progresos de la biología molecular y la tecnología genética, se ha empezado a entender mejor el comportamiento de las diferentes moléculas y genes que controlan el desarrollo prenatal en general a nivel cráneo-facial y los cambios involucrados en el desarrollo dental. Se hará mención de los dos grupos de moléculas que más están involucradas en el desarrollo cráneo-facial y dental, los cuales son: los factores de transcripción "homeobox-containing" y los factores de crecimiento.^{7,10}

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Debido a que casi todo el ADN (Acido Desoxirribonucleico) se localiza en el núcleo de la célula, y, sin embargo, casi todas las funciones celulares se llevan a cabo en el citoplasma, los genes del núcleo deben disponer de algún procedimiento para controlar las reacciones químicas que tienen lugar en las organelas citoplasmáticas. Esto se consigue por intermediación de otro tipo de ácido nucleico, el ARN (Acido Ribonucleico), cuya formación está controlada por el ADN del núcleo. Este proceso llamado Transcripción, transfiere el código al ARN. Este evento es llevado a cabo por los factores de transcripción, los cuales son proteínas nucleares encargadas de regular el paso del ADN a ARN y posteriormente, por un proceso de Traducción, pasan al lenguaje de las proteínas a nivel del citoplasma celular.^{8,9}

Muchos factores de transcripción han sido descritos y la mayoría de ellos regulan la expresión de los genes en el desarrollo embrionario, éstos se unen al ADN por diferentes mecanismos y un grupo especial de ellos son los que se unen al ADN por la llamada "vía homeodomain", la cual parece tener el papel clave en la regulación del desarrollo.⁷

GENES HOMEBOX-CONTAINING

Los genes de este grupo especial de factores de transcripción contienen el gen homeobox, que codifica la unión al ADN por la vía homeodomain, y su especial característica es que por lo menos alguno de ellos aparece como regulador de la expresión genética en la embriogénesis. Este gen es encontrado en ratones y otros vertebrados, incluyendo los humanos, los cuales tienen información posicional precisa.

Esos genes homeobox en los vertebrados son organizados en cuatro agrupaciones sobre diferentes cromosomas. La mayoría de los estudios que se han efectuado han sido sobre ratones transgénicos en los cuales los genes tienen una sobreexpresión (o sea que se expresan en células que normalmente no deberían expresarse) y también en genes que no son funcionales (*knockout mutants*). Se ha encontrado que en muchas muestras de ratones la disrupción de uno de los grupos de genes homeobox causa la disminución de derivados del segundo arco branquial y cambios en la identificación de algunas estructuras del primer arco.

Uno de los cuatro tipos de genes homeobox tiene gran implicación en la migración de las células de la cresta neural hacia los arcos branquiales para conformar las estructuras óseas. Por lo tanto, se hace evidente en el crecimiento cráneo-facial y en otros órganos.^{7,10,11}

Muchos estudios han encontrado que la hipodoncia (disminución de uno o pocos dientes, principalmente incisivos laterales y segundos premolares permanentes), la oligodoncia (ausencia congénita de más de seis dientes), y la agénesis completa de dientes, son genéticamente controladas. Los genes que causan estas anomalías y diferentes síndromes sistémicos con defectos en el número de dientes en los humanos no son conocidos. Sin embargo, el desarrollo dental en embriones de ratones mostró requerir la funcionalidad del gen *Msx-1*. En ratones transgénicos donde el gen *Msx-1* no era funcional, el desarrollo dental fue inhibido (Satokata y Maas, 1994), observándose anodoncia completa y paladar fisurado, por la falta de expresión de las células de la cresta neural en los procesos faciales y en el mesénquima dental.^{7,12}

Ivens et al (1990) ha demostrado que el *Msx-1* está ausente en algunos pacientes con el síndrome Wolf-Hirschhorn, el cual se caracteriza por retardo mental, defectos cardíacos y fisuras faciales; también se ha observado muchas hipodoncias de la dentición permanente en pacientes con este síndrome, Burgersdijk y Tan (1978).

También se ha hallado que el gen *Msx-2* en humanos (*Homeobox-containing* cercano al *Msx-1*) cuando sufre una mutación causa craneosinostosis familiar, Jabs et al., (1993). Los genes *homeobox* se cree que regulan los patrones de desarrollo controlando la expresión de otros genes.

El *Msx-1* y *Msx-2* son importantes en el desarrollo dental, MacKenzie et al (1991, 1992), y buenos candidatos para producir la hipodoncia de incisivos y premolares y fisuras palatinas con otras malformaciones cráneo-faciales (Ranta, 1986).¹²

En adición a los genes anteriores, otros factores de transcripción *homeobox-containing*, incluyendo los genes *DLX*, muestran clara asociación con la iniciación y patrones del desarrollo dental (Dollé et al, 1992).¹²

FACTORES DE CRECIMIENTO

Las células no viven aisladas, en todo organismo multicelular una red de comunicación celular de gran especialización coordina el crecimiento, diferenciación, y metabolismo de múltiples células en diversos tejidos y órganos.

En grupos pequeños de células, la comunicación es a menudo por contacto directo de célula a célula. En animales las uniones *gap* permite a las células adyacentes intercambiar moléculas pequeñas y coordinar respuestas metabólicas. Las uniones adhesivas entre las membranas plasmáticas de

células adyacentes determina la forma y rigidez de muchos tejidos. Además, el establecimiento de contactos específicos entre diferentes tipos de células es un paso necesario en la diferenciación de muchos tejidos.

Por otro lado, las células también tienen comunicación a larga distancia que pueden facilitar una reacción en cadena de célula a célula. En esos casos, los productos extracelulares actúan como señales, esas sustancias específicas son sintetizadas y emitidas por las células, las cuales se mueven a otras células donde inducen una respuesta específica solamente en células blanco que tienen receptores para esa señal molecular. Las células usan una gran variedad de mecanismos químicos y de moléculas de señalamiento para comunicarse con otras células, y uno de esos mecanismos son los factores de crecimiento los cuales constituyen una clase importante de moléculas de señalización, producidas en el hígado y que, a diferencia de las hormonas que actúan a larga distancia, éstas ejercen sus efectos localmente, causando un efecto paracrino cuando la célula blanco está cerca a la célula productora de la molécula señaladora, afectando solamente el grupo de células blanco adyacente a ellas, o en muchos casos se produce un efecto autocrino y es cuando las células responden a sustancias que ellas mismas segregan y se puede ver en muchos tumores celulares en los cuales una sobreproducción y segregación de factores de crecimiento estimula un crecimiento inapropiado e irregular de las mismas células tumorales.

Toda la comunicación por señales extracelulares usualmente involucra seis pasos:

1. Síntesis.
2. Segregación de moléculas de señalización.
3. Transporte a la célula blanco.
4. Detección de la señal por una proteína específica receptora.
5. Un cambio en el metabolismo celular, llevando a una cascada de eventos desde la superficie celular hasta la parte nuclear iniciado por el complejo molécula-receptor.
6. Remoción de la señal a menudo terminando en respuesta celular.¹³

Teniendo en mente lo anterior, los factores de crecimiento están agrupados en familias de la siguiente manera:⁷

Transforming growth factor beta (TGF-β)

TGF-β 1-5, *bone morphogenetic protein (BMP)* 2-8, *growth and differentiation factor (GDF)* 1-7

Epidermal growth factor (EGF)

EGF, TGF, *amphiregulin*, HB-EGF

Fibroblast growth factor (FGF)

FGF 1-8

Insulin-like growth factor (IGF)

IGF 1-2

Platelet-derived growth factor (PDGF)

PDGF A, B

Neurotrophins

Nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin (NT) 3-4

Durante el desarrollo embriológico muchos factores de crecimiento actúan como señales entre capas tisulares, esas interacciones tisulares llamadas inducción embrionaria son un mecanismo central de regulación en el desarrollo. Es claro hoy en día que el factor de crecimiento beta (TGF- β) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) actúan como señales durante la organogénesis. Uno de los mecanismos por los cuales estos factores de crecimiento regulan el desarrollo es a través de la estimulación de los genes homeobox. Al igual que los genes homeobox, los factores de crecimiento han sido conservados durante la evolución y la familia que ha sido más intensamente estudiada es la TGF- β y dentro de éstas, las llamadas proteínas morfogenéticas óseas (BMPs).^{7,12}

PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMPs)

Estas proteínas tienen un gran poder para estimular la formación ósea cuando se implantan en los músculos. Hasta el momento se han aislado ocho clases de proteínas morfogenéticas y todas ejercen una actividad inductiva en el cartilago y en el hueso. Las BMPs son expresadas en el mesénquima celular condensado del primordio óseo, y parece que diferentes BMPs son expresadas en diferentes huesos; también, recientemente muchas nuevas GF pertenecientes a la familia GDF han sido clonadas, y también se ha encontrado que se expresan en el desarrollo óseo, por lo tanto, los estudios sugieren que la forma específica de huesos individuales puede ser determinada por la expresión de BMPs y GDFs, o quizás, por efectos combinados.^{7,12}

Las BMPs transmiten señales, las cuales constituyen interacciones entre los tejidos epitelial y mesenquimal durante el desarrollo de los órganos. La primera evidencia se ha encontrado en los estudios sobre el desarrollo dental en el cual las BMPs parecen ser señales epiteliales que dan instrucciones para la diferenciación de las células mesenquimatosas subyacentes. Así como los efectos sobre el epitelio dental pueden ser inducidos por la expresión de los genes *Msx-1* y *Msx-2*, se puede especular que la inducción del *Msx* en el mesénquima dental por las BMPs es un evento

crítico para la morfogénesis dental temprana.

Hay también evidencia de que los factores de crecimiento regulan la expresión de los genes homeobox. La regulación de la expresión del gen *Msx-1* en el desarrollo dental por las proteínas BMP-2 y BMP-4 es una clara evidencia de esto y, por otro lado, los genes homeobox regulan los genes de los factores de crecimiento, lo cual demuestra que el desarrollo es un circuito cerrado de una gran complejidad. Los diferentes genes de las BMPs son importantes para la determinación de la morfogénesis ósea. Particularmente las BMPs regulan la iniciación y la morfogénesis de los dientes y también tienen un papel específico en la regulación de la formación de dentina.^{7,12}

Otros estudios han concluido que los GF pertenecientes a las familias EGF y FGF juegan una función importante durante la morfogénesis dental (Wilkinson et al, 1989; Kronmiller et al, 1991; Jernvall et al, 1994).¹²

ERUPCIÓN DENTAL

La erupción dental es un proceso largo que comienza con un movimiento intraóseo hacia la cavidad oral cuando el desarrollo radicular ha comenzado, terminando posteriormente en oclusión. Esta continúa después que el desarrollo radicular ha sido completado, y aún en adultos una erupción lenta puede ser registrada.^{3,6,14}

Muchos estudios concluyen que el desarrollo de la dentición y la formación de los huesos maxilares y mandibulares son dos procesos separados. Se sabe también que el desarrollo dental no depende de la formación ósea, en contraste, los procesos alveolares de los huesos maxilares y mandibulares dependen de influencias inductivas del desarrollo dental, lo que significa que el desarrollo del proceso alveolar no se produce en ausencia del desarrollo dental. Este aspecto de la erupción dental es de gran ayuda clínica en tratamientos ortodónticos y ortopédicos, ya que modificando la erupción dental (extensión y dirección) el desarrollo del hueso alveolar puede ser modificado, llevando cambios entre la dentición superior e inferior con sus respectivas modificaciones de la altura facial.¹⁴

Los mecanismos que contribuyen a la erupción dental aún no son entendidos. No es conocido qué inicia la erupción o qué causa el movimiento de los dientes hacia la cavidad oral y a su posterior oclusión. Cuando la erupción es iniciada, el germen dental es rodeado por hueso alveolar y los dientes deciduos deben ser exfoliados y sus raíces reabsorbidas. El proceso es muy complejo ya que involucra cambios estructurales y metabólicos en el diente, así como en los tejidos que rodean el germen dental. Encontrándose:

- Crecimiento radicular.
- Depósito óseo en la base del diente.
- Reabsorción ósea y del diente deciduo que están en el camino del diente que está erupcionando.
- Desarrollo del ligamento periodontal y una gran actividad metabólica por incremento en el flujo sanguíneo y cambio en las presiones tisulares. Fig. 2.



Fig. 2. Mecanismos de la erupción dental.

Sobre la iniciación de la erupción se ha observado que no es necesario el crecimiento radicular para la erupción porque se ha encontrado que dientes sin raíces pueden erupcionar, ya que dientes a los cuales se les ha colocado implantes metálicos dentro del folículo dental, emergen a la cavidad oral, concluyendo así que el folículo dental tiene un papel primordial en la erupción dental. Algunos estudios han encontrado que la remoción de la parte coronal del folículo dental en perros ha tenido una actividad reabsortiva mientras que la parte basal se ha encontrado una actividad osteogénica, concluyendo con todo esto el papel que juega el ligamento periodontal en la iniciación del movimiento dental. Así como se había mencionado anteriormente que la morfogénesis dental está controlada principalmente por factores genéticos, la erupción dental también.^{3,5,7,14}

REGULACIÓN ENDOCRINA EN EL DESARROLLO DENTAL

Otro grupo de moléculas de señalización son las hormonas, las cuales son sustancias químicas secretadas en los líquidos corporales por una célula o un grupo de células que ejerce un efecto fisiológico sobre el control de otras células de la economía.⁸

Estudios longitudinales han demostrado que el crecimiento somático general y el crecimiento facial están bajo un mismo control endocrino, pero también se ha

encontrado que el crecimiento neural, dental y de las vías aéreas superiores sigue su propio curso dentro de los huesos craneales complicándose el estudio del crecimiento craneo-facial. Actualmente las técnicas de biología molecular han abierto nuevas perspectivas para la investigación y el entendimiento de la regulación del crecimiento.¹⁵

HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

La GH es producida en la pituitaria por las células somatotrópicas del lóbulo anterior, y están bajo control del hipotálamo. La secreción de ésta es pulsátil con un alto nivel durante la noche. Los genes de la familia de la GH están ubicados en el cromosoma 17q23-q24. Se ha encontrado que la malnutrición, factores psicogénicos y algunas drogas impiden la secreción de la GH. El sueño, el ejercicio, el estrés físico y emocional, la hipoglicemia y la alta ingesta de proteínas incrementa la secreción de la hormona, además la secreción es incrementada por las hormonas sexuales y tiroidea y suprimidas por los glucocorticoides.

Muchos de sus efectos sobre el hueso y su crecimiento lineal están mediados por el factor de crecimiento IGF-1 (*insulin-like-growth factor*), el cual tiene un efecto sobre la GH. Los reportes sobre la deficiencia de GH han mostrado una disminución en el desarrollo dental y facial. La disminución del desarrollo dental siempre es menos pronunciado que la disminución en el desarrollo óseo. Estudios más recientes confirman lo anterior y encuentran que al haber una deficiencia de esta hormona hay un retraso en la reabsorción de la raíz del diente deciduo, en la formación del diente permanente y en el movimiento eruptivo.

No es muy claro si el tratamiento con GH influye en el desarrollo dental, pero los resultados apuntan hacia una ligera aceleración durante los primeros años de tratamiento. Estudios han confirmado que en ratones *dwarf* se muestra un aumento de las poblaciones de células odontogénicas y sus mitosis cuando se trata con GH, ya que en estos ratones se presentaba una disminución de la población de células odontogénicas cuando hay deficiencia de GH.

Niños con deficiencia de GH presentan un cráneo grande, una cara de bebé, lo cual contrasta fuertemente con su inteligencia que está en el promedio a su edad. Ellos son más cortos que sus semejantes y a menudo tienen una gruesa capa de tejido subcutáneo. En los estudios cefalométricos se ha observado que el tamaño de la base craneal anterior, posterior y mandibular es pequeña; también se ha observado que las dimensiones de la altura facial posterior y la altura posterior mandibular son más reducidas que en pacientes con normal secreción de GH.^{13,16,17,18}

HORMONA TIROIDEA

La hormona tiroidea es secretada en la glándula tiroides bajo control del hipotálamo y la pituitaria. Sus efectos sobre las estructuras cráneo-facial y dental son ampliamente descritas en la literatura. En el hipotiroidismo el crecimiento lineal en el momento del nacimiento es normal, pero el desarrollo de los dientes y el hueso es retardado, ya sea por un efecto directo o por un efecto indirecto, puesto que en el hipotiroidismo se encuentra una caída de la secreción de la hormona GH. También se observa un retraso en la edad ósea y un retraso menos marcado en la edad dental. lo que se manifiesta en un retraso de la erupción dental.^{15,16}

HORMONAS SEXUALES

En las niñas dos hormonas son responsables del desarrollo puberal, la primera son los estrógenos producidos por los ovarios y regulados por la pituitaria, y la segunda, los andrógenos secretados por las adrenales y posteriormente por los ovarios. En los niños la pubertad es inducida por los andrógenos y la testosterona. Se ha encontrado que estas hormonas sexuales incrementan la secreción de GH y la maduración ósea. En hiperplasias adrenales congénitas el incremento de andrógenos adrenales causan una aceleración del crecimiento craneofacial y un adelanto del desarrollo de la dentición, siempre observando que la aceleración es menos marcada en la dentición que a nivel óseo.^{13,14}

CORTICOSTEROIDES

Son producidos en la glándula adrenal, controlados por el hipotálamo y la pituitaria. Un aumento de los corticoides inhibirá la secreción de la GH y el crecimiento celular a nivel de cartilago. En el hiperglucocorticoidismo se observa una caída en la maduración ósea, a nivel dental el proceso de erupción es acelerado, pero el fenómeno aún no es conocido. También se ha observado aceleración en la erupción dental cuando se administra cortisona.^{19,20}

CONCLUSIONES

- La cara se desarrolla desde el día 24 al 38, y en este momento se distingue el epitelio odontogénico formador de dientes, pasando al desarrollo dental por tres estadios que son: brote, casquete y campana.

- El desarrollo dental se realiza dentro de los huesos maxilares, pero es un proceso independiente y bajo estricto control genético.

- El desarrollo de los procesos alveolares depende del desarrollo dental, pero el desarrollo dental no depende de la formación ósea, y los mecanismos que controlan el desarrollo de la dentición difiere al de los huesos maxilares.

- Las moléculas más involucradas en el desarrollo cráneo-facial y dental, son los factores de transcripción *homeobox-containing* y los GF.

- Los genes *Msx-1* y *Msx-2* tienen importantes papeles en la iniciación y morfogénesis dental temprana.

- El desarrollo dental es inhibido en ratones transgénicos cuando el gen *Msx-1* ha mutado o está ausente, encontrándose también fisuras palatinas, también observadas en humanos.

- Los genes *DLX* también muestran asociación con la iniciación y morfogénesis del desarrollo dental.

- Las *BMPs* y *GDF* son expresadas en diferentes huesos, determinando así la forma específica de los tipos de huesos, y regulando la iniciación y morfogénesis dental.

- Las *BMP-2* y *BMP-4* regulan la expresión del gen *Msx-1* en el desarrollo dental, y a su vez, los genes *homeobox* regulan estos factores de crecimiento, lo cual demuestra que el desarrollo dental y cráneo-facial es un circuito cerrado de mucha complejidad.

- El crecimiento facial y somático general está bajo un mismo control endocrino, mientras que el crecimiento dental sigue su propio curso observándose siempre que es menos afectado.

- Como conclusión general podemos decir que el conocimiento de los eventos moleculares y genéticos en todas las ramas de la Odontología dilucidará el origen de muchas enfermedades y anomalías en el desarrollo, y por lo tanto, encaminará hacia una mejor perspectiva de tratamiento.

ABSTRACT

The dental development is a process which involves many cellular and molecular changes and interactions. It is covered under a strict genetic control and works as a closed circuit between the gene expression and the factors of growth. When endocrine regulation is added, these events of craniofacial growth are complex and unpredictable.

REFERENCIAS

1. LANGMAN, JAN. Embriología médica. 4a. ed. pág. 13-80: 1982.
2. TENCATE, A. R. Histología oral. 2a. ed. pág. 31-65, 80-121: 1986.

3. MOYERS, ROBERT E. Manual de ortodoncia. 4a. ed. pág. 102-150: 1992.
4. PROFFIT, WILLIAM R.; FIELDS, HENRY W. Ortodoncia, teoría y práctica. 2a. ed. pág. 56 -85: 1994.
5. McDONALD, RALPH E.; AVERY, DAVID. Odontología pediátrica y del adolescente. 5a. ed. pág. 68-75: 1990.
6. MINORU, NAKATA; STEPHEN H. Guía oclusal en odontopediatría. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericanas. 1992: pág. 10-24.
7. THESLEFF, I. Homeobox genes and growth factors in regulation of craniofacial and tooth morphogenesis. Acta Odontol Scand. 53: 129-134: 1995.
8. GUYTON, A. C. Tratado de fisiología médica. 8a. ed. pág. 26 - 28, 846-848: 1991.
9. THOMPSON, J.S.; THOMPSON, M. W. Genética médica. 2a. ed. pág. 27-30: 1975
10. THOROGOOD, P.; FERRETI, P. Heads and tales; recent advances in craniofacial development. Br. Dent J. 173: 301-6: 1992.
11. SCOTT, MP. Vertebrate Homeobox gene nomenclature Cell. 71: 551-3: 1992.
12. NIEMINEN, P.; ARTE, S.; PIRINEN, S.; PELTONEN, S.; THESLEFF, I. Gene defect in hypodontia: exclusion of Msx-1 as Msx-2 as candidate genes. 96: 305 - 308: 1995.
13. DARNELL, J.; LODISH, H.; BALTIMORE, D. Molecular cell biology. Scientific American BOOKS, 1990: pág. 709 - 711.
14. DUTERLOO, HERMAN S. Atlas de la dentición infantil, Diagnóstico ortodóncico y radiología panorámica. Labor S. A. 1992. pág. 55-68.
15. WESTPHAL, O. Normal growth and growth disorders in children. Acta Odontol Scand. 53: 174-178. 1995
16. PIRINEN, S. Endocrine regulation of craniofacial growth. Acta Odontol Scand 53: 179 - 185: 1995.
17. CARA, JF. Growth hormones in adolescent, normal and abnormal Endocr Metab Clin N. Am. 22: 533-52: 1993.
18. FINKELSTEIN, J., ROFWARE, H. BOVAR, A. Age - related changes in the 24 hour spontaneous secretion of growth hormon. J. Clin Endocrinol Metab. 26: 1173-9: 1972.
19. BARRET, RL., HARRIS, EF. Anabolic steroids and craniofacial growth in the rat. Angle Orthod. 63: 289-98: 1993.
20. TENG, C-M. SOBKOWSKI, J. JOHNSTON, L. JR. The effect of cortisone on the eruption rate of root resected incisors in the rat. Am J. Orthod Dentofac Orthop. 95: 67-71: 1989.