



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EXPRESIÓN GENÉTICA EN EL CRECIMIENTO
MANDIBULAR.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

KARINA JANETTE RODRÍGUEZ GARCÍA

TUTOR: Esp. NELINHO ENRIQUE JIMÉNEZ SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A MIS PADRES Y HERMANOS

Por todo su amor, confianza y apoyo no solo durante la carrera sino en todo momento, por todo el esfuerzo y sacrificio que en ocasiones tuvieron que hacer para que yo pudiera seguir mis estudios y poder alcanzar esta meta.

Mil gracias Mamá y Papá.

A PABLO

Por todo el apoyo incondicional que recibo, los ánimos que día a día me da, haciéndome ver que confiando en mí puedo lograr muchas cosas, por su gran compañía. A su familia por tenerme siempre presente en sus oraciones.

A MIS COMPAÑEROS DE LA FACULTAD

Que hicieron que en los momentos difíciles a lo largo de la carrera se hiciera más ameno con su compañía. Conociendo a grandes personas y buenos amigos.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

La Facultad de Odontología por haber tenido la gran fortuna de pertenecer a esta gran institución, a todos los Doctores que tuve el gusto de conocer de los cuales pude aprender mucho.

Al Dr. Enrique Jiménez por el apoyo para poder realizar mi tesina.

GRACIAS!!

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPITULO 1	
BASES GENÉTICAS	
1.1 Célula.....	6
1.2 Ácidos Nucleicos.....	9
1.3 Ciclo celular.....	16
1.4 Herencia mendeliana.....	21
CAPITULO 2	
DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LA MANDÍBULA.....	31
CAPITULO 3	
CRECIMIENTO MANDIBULAR	
3.1 Anatomía mandibular.....	35
3.2 Osificación.....	37
3.3 Dirección de crecimiento.....	40
3.4 Teorías del crecimiento.....	41
CAPITULO 4	
FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CRECIMIENTO MANDIBULAR	
4.1 Naturales	43
- Genética.....	44
- Función.....	44
4.2 Perturbadores.....	44
- Fuerzas ortognáticas.....	44
- Cirugía.....	45
- Malfunciones.....	45
- Anomalías craneofaciales marcadas.....	45

CAPITULO 5

PROGNATISMO MANDIBULAR SU INFLUENCIA GENÉTICA.....	45
CONCLUSIONES.....	57
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	59



INTRODUCCIÓN

La mandíbula es un hueso de origen membranoso que se desarrolla del cartílago de Meckel componente cartilaginoso del primer arco branquial. Su crecimiento va estar influenciado por diversos factores ambientales, desequilibrios en el sistema endocrino y hormonal y por factores genéticos.

Se han realizado diversos estudios en los cuales se ha encontrado que existe una fuerte influencia genética en el prognatismo mandibular un fenotipo dentofacial común que se encuentra en todo el mundo, sin embargo, su prevalencia varía entre las poblaciones teniendo la mayor incidencia poblaciones de Asia y la incidencia más baja se ha observado en poblaciones caucásicas.

Los pacientes con prognatismo mandibular no solo sufren de preocupaciones estéticas, sino también de problemas funcionales, como por ejemplo con la masticación y la pronunciación.

La determinación de los factores que afectan el crecimiento mandibular contribuye al diagnóstico precoz y el tratamiento de prognatismo mandibular.

Es bien sabido que la genética, así como los factores ambientales, desempeñan un papel importante en la etiología de anomalías en el complejo craneofacial, aunque la determinación de la base genética puede o no tener una aplicación clínica en un futuro por los estudios que se requieren para determinar con claridad todos los genes específicos que conducen a una determinada clase esquelética, tales conocimientos pueden ser utilizados por el Odontólogo para saber con precisión los cambios de crecimiento a largo plazo y por lo tanto propuestas de un mejor tratamiento y pronóstico .



CAPITULO 1

BASES GENÉTICAS

La información genética humana, conocida en conjunto como el genoma, existe en forma de ácido desoxirribonucleico ADN dentro de cada célula somática nucleada del cuerpo. El ADN en cada célula contiene todas las instrucciones necesarias para dirigir el crecimiento y el desarrollo de las células para moldear un organismo y mantener las células en funcionamiento mientras viva el individuo. La replicación (copia del ADN) durante el desarrollo y también durante el crecimiento y la reparación, debe garantizar que las instrucciones contenidas en el ADN pasen fielmente de una generación celular a otra.

En el ADN se encuentran las bases nucleotídicas que se organizan en secuencias específicas para formar genes. A través de la transcripción, las instrucciones del ADN se convierten en ARN mensajero (ARNm) y el lenguaje de los ácidos nucleicos se traduce a una proteína. ¹

1.1 Célula

La teoría celular dice que: “Todos los organismos vivos están compuestos de una o más células” y que estas son las unidades más pequeñas de materia viva.

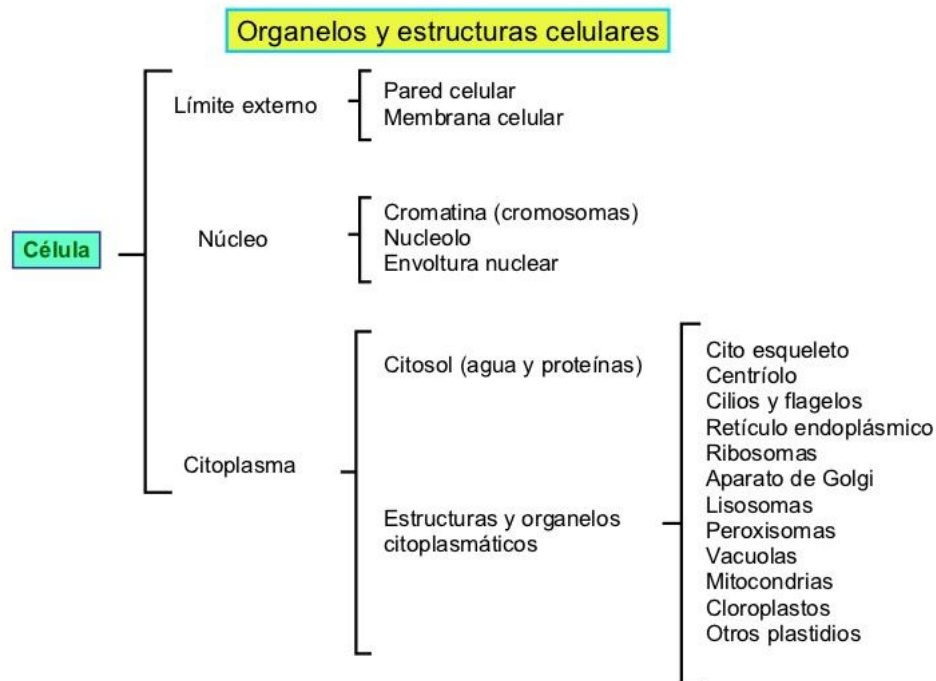
Postulados de la teoría celular:

1. Todos los seres vivos están compuestos de células y productos celulares, por lo tanto son las unidades estructurales de todos los organismos.



2. Es la unidad fisiológica de todos los organismos, células es la que realiza todas las funciones de un ser vivo.
3. La célula es la unidad de origen, todas las células provienen de otras células preexistente o semejante a ella.

La célula es la unidad básica de la vida, capaz de llevar a cabo todas las actividades necesarias para el mantenimiento de la vida. Tiene todos los componentes físicos y químicos necesarios para su propio mantenimiento, crecimiento y reproducción. Fig.1



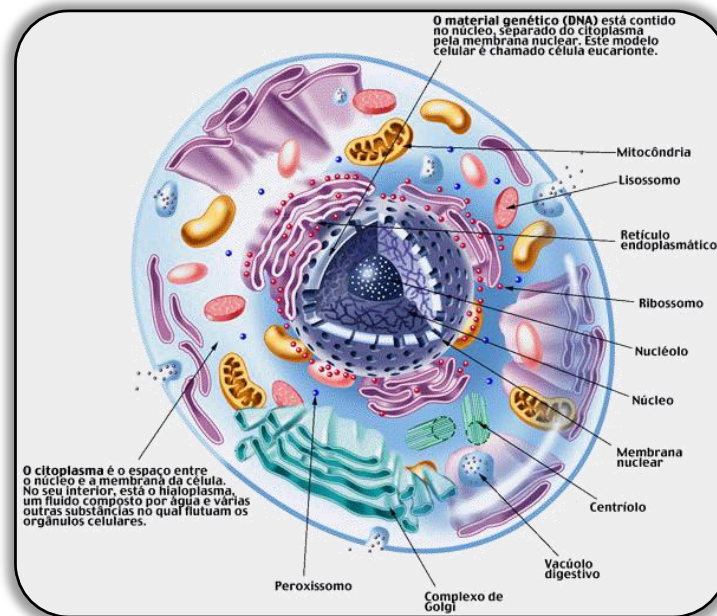


Fig. 1 Características y disposición de los organelos de una célula

Fuente: <http://commons.wikimedia.org>

Núcleo

El núcleo celular contiene la información genética. Está contenido por una membrana interna y otra externa la envoltura nuclear, que contiene poros para el transporte de sustancias entre el núcleo y el citoplasma. El núcleo contiene un nucléolo y una matriz fibrosa con diferentes complejos de ADN. ^{1, 2,3} Fig.2

En el núcleo de la célula encontraríamos dos tipos de ácidos nucleicos.

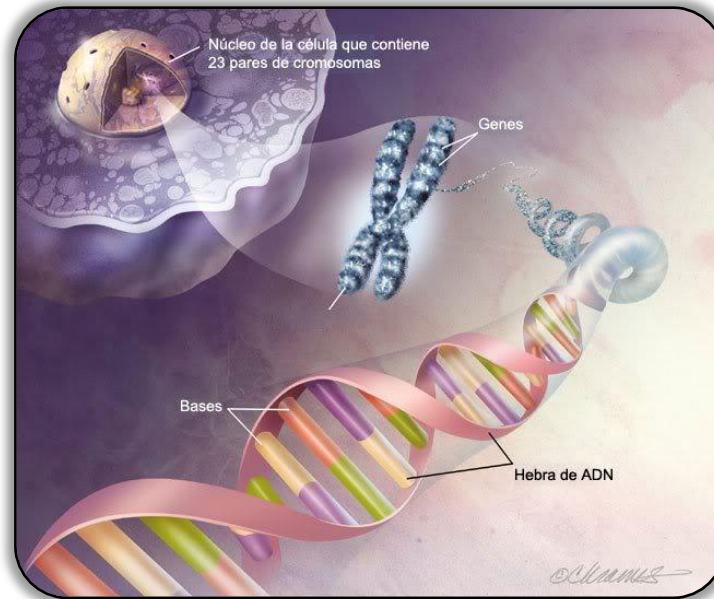


Fig. 2 Núcleo, nucléolo y sus componentes genéticos

Fuente: www.emiliosilveravazquez.com

1.2 Ácidos nucleicos

Son polímeros lineales de nucleótidos unidos entre sí por medio de puentes de fosfodiéster, entre el grupo fosfato del átomo de carbono 5' de una molécula de pentosa y el grupo hidroxilo de carbono 3' de una molécula de pentosa adyacente.

El ADN (ácido desoxirribonucleico) y el ARN (ácido ribonucleico) son ácidos nucleicos que desempeña un papel esencial en el crecimiento y multiplicación de las células.^{2,3}

Los nucleótidos poseen tres componentes:

- Base (purica o pirimidica).
- Azúcar pentosa (desoxirribosa en el ADN y ribosa en el ARN).Fig.3
- Fosfato

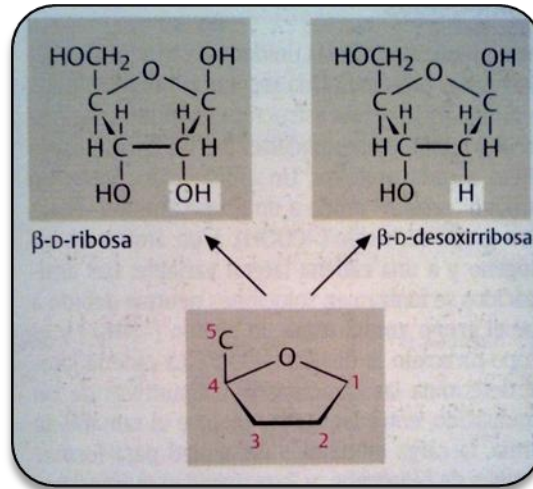


Fig. 3 Pentosas (Desoxirribosa y Ribosa)

Fuente: Passarge E. Genética. Texto y Atlas. 2ªEd – Panamericana, 2004.

Bases nitrogenadas

- Puricas
 - Adenina (A)
 - Guanina (G)

- Pirimidicas
 - Citosina (C)
 - Tiamina (T)
 - Uracilo (U) Fig. 4

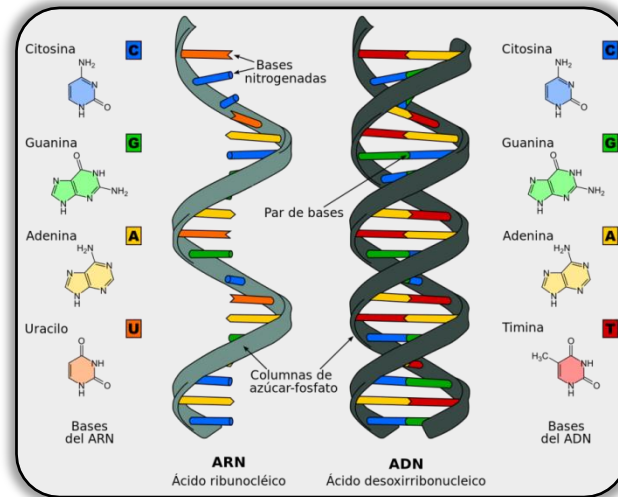


Fig. 4 Características Ácidos nucleicos y sus bases nitrogenadas

Fuente:<http://es.wikipedia.org>

ADN

El ADN constituye el principal componente del material genético con todas las instrucciones necesarias, consiste en dos cadenas de nucleótidos, entrelazadas y mantenidas juntas por emparejamiento de sus bases hasta formar una doble hélice. Las bases adenina y timina se enlazan a través de dos puentes de hidrógeno entre las cadenas opuestas, mientras que la citosina y la guanina lo hacen a través de tres puentes de hidrógeno. El ADN está asociado a diferentes proteínas, que juntas forman una estructura compleja, la cromatina que tiene en consideración las numerosas configuraciones de la molécula de ADN. ²

La cromatina es el conjunto de ADN, histonas y proteínas no histónicas que se encuentra en el núcleo de las células y que constituye el genoma de dichas células.



La cromatina es una estructura dinámica que adapta su estado de compactación y empaquetamiento para optimizarlos procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN.

Una de las funciones de la cromatina es compactar el ADN para que quepa dentro del núcleo y participando en el control de la expresión génica variando la accesibilidad de los genes según el estado celular.

La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma que consiste en un fragmento de ADN enrollado alrededor de un octámero de histonas, constituye el primer nivel de empaquetado. Además de intervenir en el empaquetamiento también regulan la expresión genética, o actividad, al determinar si los factores de transcripción pueden acceder a las secuencias del ADN para permitir que estos factores regulen la expresión de un gen.

En el segundo nivel organizativo interviene la histona H1 que marca el empaquetamiento de los nucleosomas unos sobre otros.

Tipos de cromatina según su compactación del ADN

- Eucromatina: Es activa transcripcionalmente, regiones menos compactada de la cromatina.
- Heterocromatina: Es no activa y no se transcribe, regiones muy empaquetadas. ⁴ Fig.5

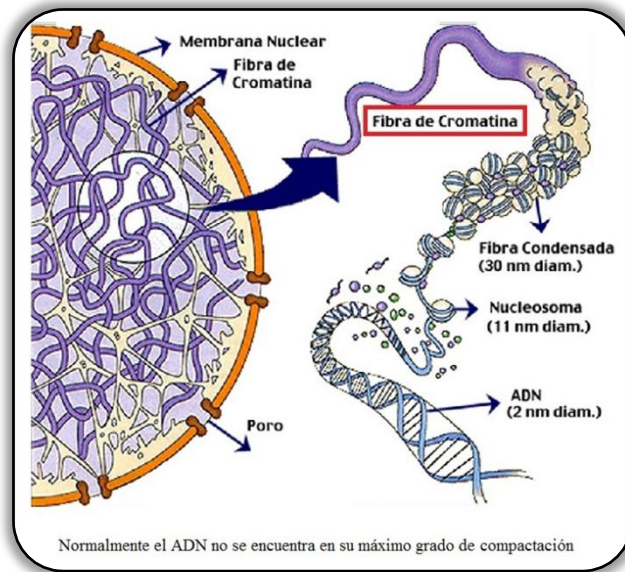


Fig. 5 Características de la cromatina

Fuente: www.fondosmil.com

Cromosomas

Un cromosoma es un paquete ordenado de ADN que se encuentra en el núcleo de la célula. Los diferentes organismos tienen diferentes números de cromosomas. Los humanos tienen 23 pares de cromosomas, 22 pares autosómicos y un par de cromosomas sexuales X e Y.

Durante la metafase, la cromatina se encuentra en su estado de máxima condensación y forma fibras de 1.400nm. Esto permite que se puedan estudiar y detectar anomalías cromosómicas.



Cada cromosoma en metafase está compuesto por dos cromátidas hermanas idénticas. Las cromátidas están conectadas por una región central denominada centrómero, por encima y por debajo de la cual las cadenas de cromatina forman bucles enrollándose entre las cromátidas para mantenerlas juntas.

El cinecoro es una organela situada en la región centromérica. Actúa como un centro de organización de los microtúbulos.²

Tipos de cromosomas:

- Metacéntricos: El centrómero se encuentra en la parte media del cromosoma y lo divide en 2 segmentos iguales.
- Submetacéntricos: El centrómero divide al cromosoma en segmentos o brazos mayores y menores.
- Acrocéntricos: El centrómero se ubica cerca de uno de los extremos del cromosoma.³ Fig.6

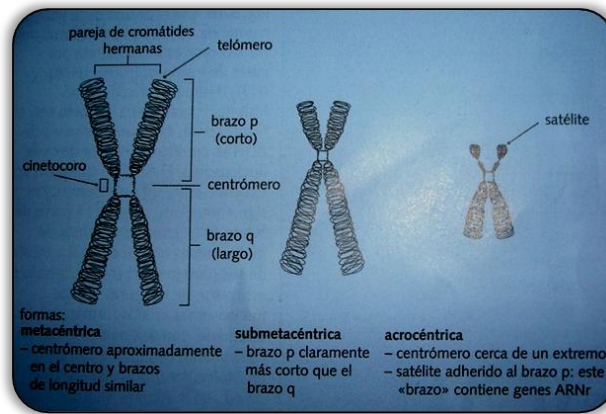


Fig.6 Anatomía de un cromosoma, donde se muestran las tres formas: metacéntrica, submetacéntrica y acrocéntrica

Fuente: Manson A.Lo esencial en célula y genética. 2ªEd -Elsevier España, 2003.

La longitud y la localización del centrómero varía de un cromosoma a otro. Fig. 7 Para la identificación óptima de los distintos pares de cromosomas se aplican métodos de tinción de bandas.

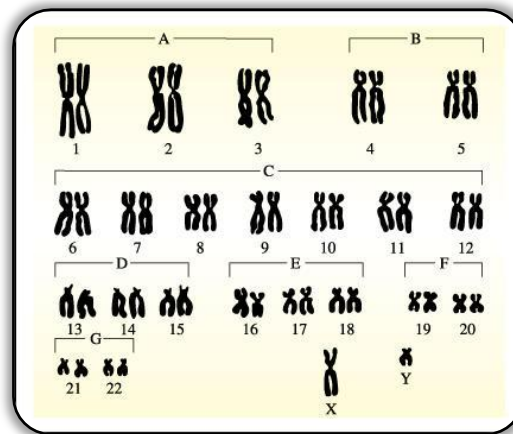


Fig.7 Cariotipo Humano, se agrupan por tamaño y la localización centrómero varía de un cromosoma a otro.

Fuente: www.cobach-elr.com



1.3 Ciclo celular

Es el proceso por el que una célula, incluido el núcleo, experimenta su replicación y división para producir dos células hijas las cuales deben contener un conjunto completo de material genético para que sus proteínas puedan expresarse a sus niveles adecuados.⁵

El ciclo celular es considerado como el ciclo vital de una célula individual.

Puede dividirse en dos fases:

- Interfase: Intervalo entre las divisiones durante el cual la célula realiza sus funciones y se prepara para la mitosis. Se divide en :
 - Fase G₁: Actividad de síntesis del RNA y proteínas, por lo que la célula crece
 - Fase S: Duplicación del DNA
 - Fase G₂: Crecimiento y “periodo de seguridad”
 - Fase G₀: Célula sin mitosis, permanecen estado de reposo

- Mitosis (división celular): Da lugar a dos células hijas.

Además de su papel en el control de la síntesis de proteínas, el ADN permite el paso de información genética de una generación a la siguiente. Los organismos pluricelulares con reproducción sexual tienen que tener dos mecanismos de división celular que den lugar a células hijas haploides y diploides.

- Mitosis: División células somáticas, se reparten dos juegos idénticos de DNA en dos células hijas, 46 cromosomas (Diploide).

Hay cuatro fases diferentes:

- **Profase:** Condensación de cromosomas, centriolos se duplican y emigran hacia polos opuestos de la célula.
- **Metafase:** Cromosomas adhieren al huso mitótico se disponen a lo largo, formando la placa ecuatorial.
- **Anafase:** Cromátidas se separan por los centrómeros y el huso tira de ellas hacia polos opuestos.
- **Telofase:** Cromosomas comienzan a desenrollarse. Se rehace la membrana nuclear, citoplasma queda dividido en dos. Fig.8

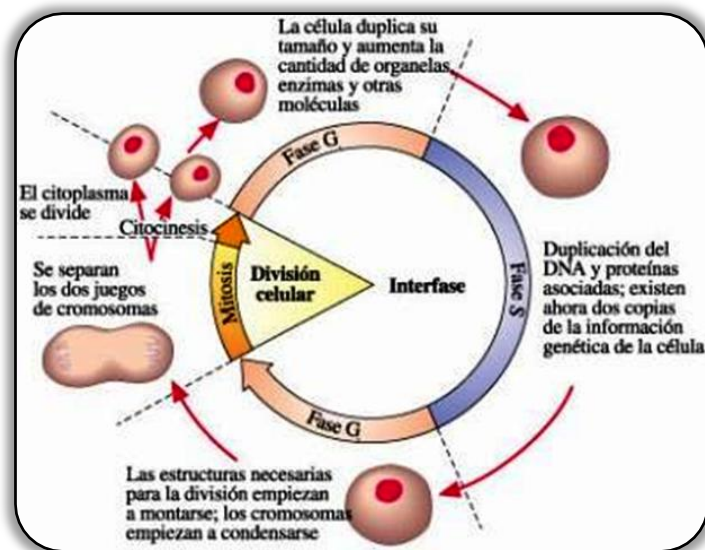


Fig.8 Ciclo celular y mitosis

Fuente: www.profesorenlinea.com



- Meiosis: División células gonadales. Cada célula hija contiene la mitad de la información genética de la célula progenitora y el entrecruzamiento asegura una redistribución del material genético entre los cromosomas homólogos de cada par. Comprende dos divisiones nucleares con una sola replicación del DNA, 23 cromosomas (Haploides).

➤ Profase I

- **Leptoteno:** Cromosomas se condensan y sus cromátides se unen, dando apariencia de ser filamentos únicos, los cromosomas homólogos se alinean.
- **Cigoteno:** Cromosomas homólogos se aparean y se inicia la formación de una estructura proteica denominado elemento central.
- **Paquiteno:** Etapa más larga ocurren los eventos de entrecruzamiento.
- **Diploteno:** Intercambio de material genético en los quiasmas y desaparición de la membrana nuclear.
- **Diacinesis:** Separación de los cromosomas homólogos, donde el cromosomas materno, con sus cromátides, va a una de las dos células hijas y el cromosoma paterno, con sus dos cromátides, va la otra lo que da como resultado una segregación desbalanceada.^{2,5,6}

- **Metafase I:** Cromosomas se unen al huso.
- **Anafase I:** Cromátidas no se separan y los cromosomas enteros emigran a los polos opuestos del huso.
- **Telofase I:** Forman dos células haploides genéticamente diferentes.
- **Interfase**
- **Profase II**
- **Metafase II**
- **Anafase II**
- **Telofase II** Fig.9

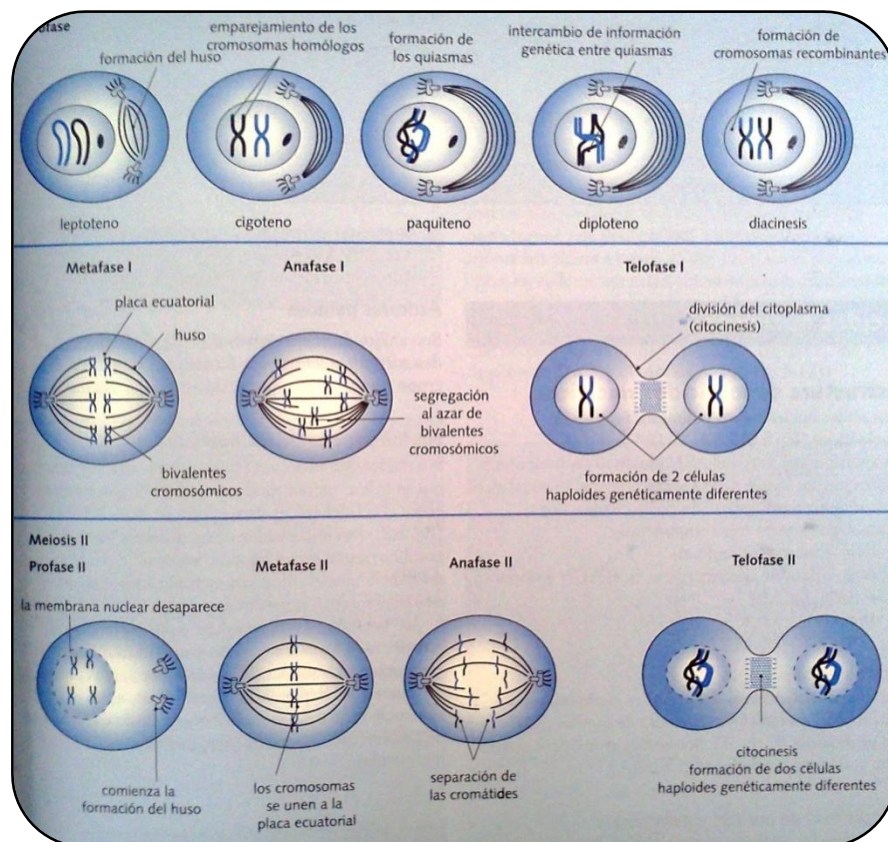


Fig.9 Meiosis

Fuente: Manson A. Lo esencial en célula y genética. 2ªEd. - Editorial Elsevier España, 2003.



ARN (Ácido ribonucleico)

Se sintetiza predominantemente en el núcleo, pero generalmente sale al citoplasma para desempeñar su función de transcripción a partir del ADN. Se compone de un solo filamento de nucleótidos, es decir, una simple cadena, cuya bases son adenina y guanina (bases purinas), citosina y uracilo (bases pirimidina).

Hay tres tipos básicos de molécula de ARN, cada uno con una función específica:

- ARN mensajero (ARNm): Transcribe la información genética desde el núcleo al citoplasma. Contiene la información genética procedente del ADN para utilizarse en la síntesis de proteínas, es decir, determina el orden en que se unirán los aminoácidos.
- ARN transferencia (ARNt): Encargado de transportar los aminoácidos a los ribosomas para incorporarlos a las proteínas, durante el proceso de síntesis proteica.
- ARN ribosómico (ARNr): Es el tipo de ARN más abundante en las células y forma parte de los ribosomas. Estos se encargan de la síntesis de proteínas según la secuencia de nucleótidos presente en el ARN mensajero.² Fig.10

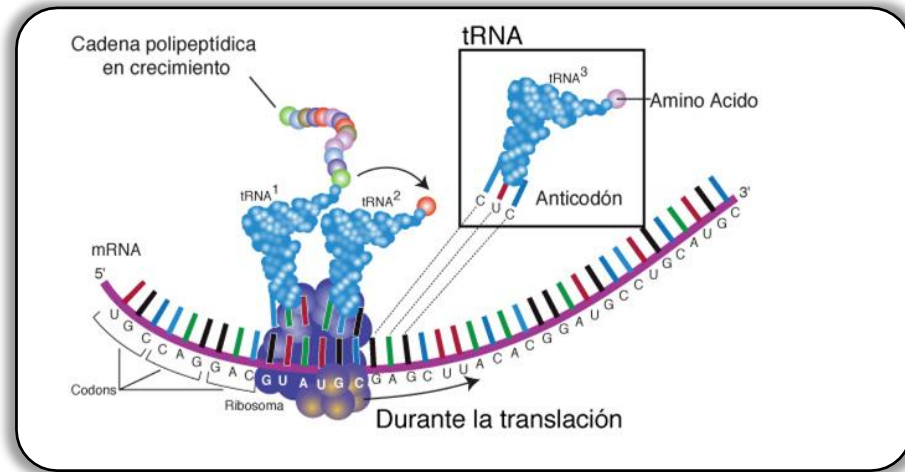


Fig.10 Tipos de ARN

Fuente: <http://monsinh.blogspot.mx>

1.4 Herencia Mendeliana

Genética

La Genética es la ciencia que estudia los principios y mecanismos de la herencia biológica y variabilidad de los seres vivos.

Leyes de Mendel

Las Leyes de Mendel son el conjunto de reglas básicas sobre la transmisión por herencia de las características de los organismos padres a sus hijos. Estas reglas básicas de herencia constituyen el fundamento de la genética. Cada carácter está controlado por un par de elementos que existen en el individuo (alelos). De los dos elementos, solamente se manifiesta aquél que es **dominante** (A), mientras que el **recesivo** (a) permanece oculto.

1ª Ley: Ley de la uniformidad de la primera generación filial

Si se cruzan entre sí dos cepas puras para un determinado carácter, todos los miembros de la primera generación serán iguales fenotípicamente entre sí e iguales a uno de los progenitores. Fig.11

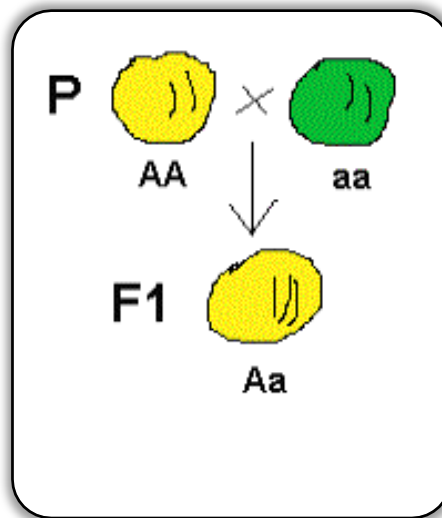


Fig.11 Ley de la uniformidad de la primera generación filial

Fuente: www.quimicaweb.net

2ª Ley: Ley de la segregación de caracteres independientes o de la separación o disyunción de los alelos.

Cuando se cruzan variedades de la primera generación entre sí, se obtienen semillas amarillas y verdes en la proporción 3:1 (75% amarillas y 25% verdes). Fig.12

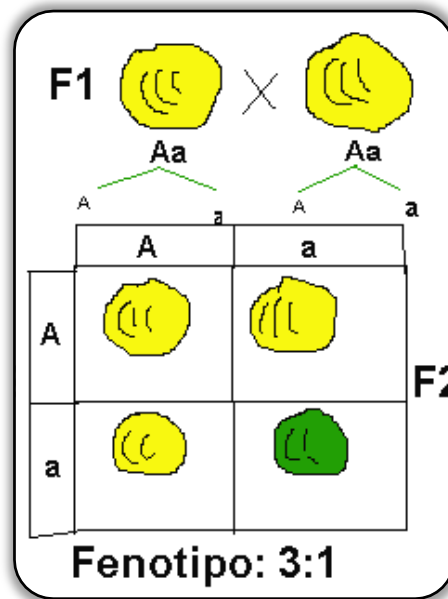


Fig.12 Ley de la segregación de caracteres independientes

Fuente: www.quimicaweb.net

3^a Ley: Ley de la Herencia Independiente de Caracteres o ley de la herencia independiente de caracteres.

Cuando se cruzan cepas puras que difieren en dos características bien definidas dichos caracteres se transmiten a la descendencia por separado y se originan cuatro tipos distintos que se combinan de todas las formas posibles al azar se obtienen 16 genotipos posibles. Fig.13

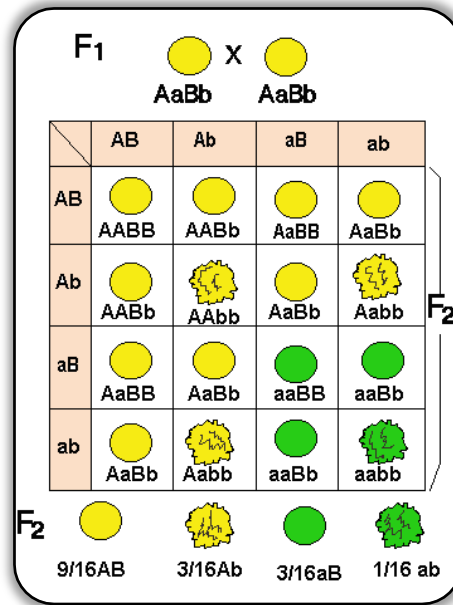


Fig.13 Ley de la herencia independiente

Fuente: www.quimicaweb.net

Herencia mendeliana simple

Es aquella en que la presencia o ausencia de una característica depende de la acción de un solo par de genes alelos.

Si los genes que determinan una característica se encuentran en alguno de los 22 pares de autosomas, se denomina herencia autosómica, mientras que si la características se encuentra en los gonosomas o cromosomas sexuales se denomina herencia ligada al cromosoma X o al Y.

En el cromosoma Y de la especie humana únicamente se conocen los genes relacionados con la diferenciación sexual.



La herencia mendeliana simple, tanto la autosómica como la ligada al cromosoma X pueden ser dominante o recesiva según exista uno o dos dosis del gen para que se exprese la característica.

Generalmente se estudian a las familias mediante árboles genealógicos denominados linajes, en los que los varones se representan por cuadros y las mujeres por círculos y señalando quienes de la familia presentan el carácter y quiénes no.^{5,7}

Existen cuatro patrones de herencia monogenética:

- Autosómica dominante
 - Autosómica recesiva
 - Dominante ligada a X
 - Recesiva ligada a X
-
- Herencia autosómica dominante: Es aquella en que el carácter o enfermedad se manifiesta por la acción de un solo miembro del par de genes alelos, es decir en el heterocigoto.
-
- El carácter se presenta en sucesivas generaciones muestra un patrón vertical de herencia.
 - Como media, el 50% de la descendencia de cada progenitor que tiene el carácter también presentara dicho carácter. Generalmente ambos sexos están afectados por igual, y tienen la misma probabilidad de transmitir la enfermedad.
 - Si un individuo tiene el gen que da lugar al carácter cada niño presenta un 50% de probabilidad de heredar el gen que lleva a la expresión de dicho carácter.^{5,7,8,9} Fig.14

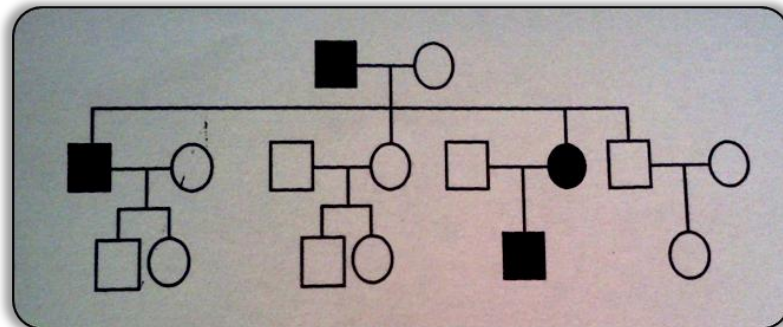


Fig.14: Linaje de tres generaciones de una familia con un carácter autosómico dominante, con las generaciones más jóvenes por debajo de las antiguas. Los símbolos cuadrados representan los varones y los círculos las mujeres. Los miembros afectados se señalan en negro.

Fuente: Graber T.Ortodoncia: principios y técnicas actuales. Elsevier España, 2006

- Herencia autosómica recesiva: Es aquella en que el carácter o enfermedad se manifiesta por la acción del par de genes alelos, es decir en el homocigoto.
- Se caracteriza por un patrón horizontal de herencia en donde padres sanos tienen más de un hijo afectado.
- Los individuos afectados generalmente tienen parejas sanas y todos sus hijos presentan un 50% de probabilidad de ser portadores.
- Ambos progenitores de un individuo afectado son sanos pero heterocigotos (portadores). La probabilidad que sus hijos padezcan la enfermedad es de un 25% de estar afectados, 25% de ser sanos no portadores y 50% heterocigotos portadores como sus progenitores.
- Se asocia la consanguinidad al compartir genes en familias.
- Ambos sexos se afectan por igual.^{5,7} Fig.15

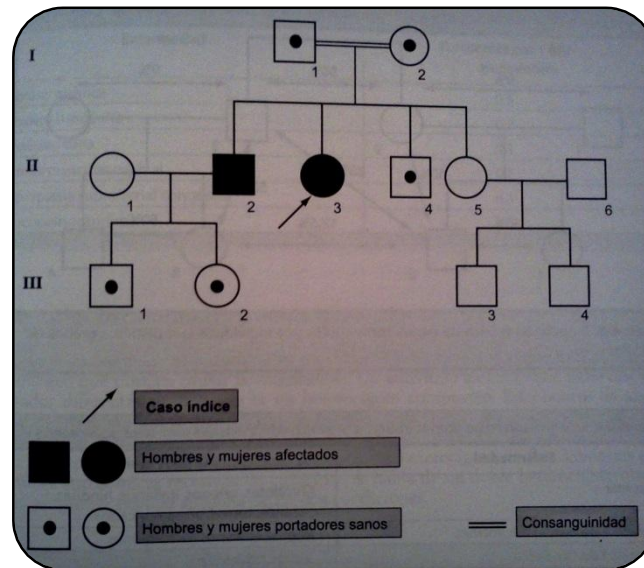


Fig.15 Herencia autosómica recesiva

Fuente: Lisker R, Zentella A, Grether P. Introducción a la genética humana. 3ªEd.Cd.

México: Editorial Manual moderno, 2013.

- Herencia recesiva ligada al cromosoma X: La mayor parte de genes de los cromosomas X, Y no son homólogos y se distribuyen de forma desigual en varones y mujeres, esto se debe a que los varones solo tienen un cromosoma X y un Y, las mujeres tienen dos cromosomas X y los genes activos del cromosoma Y se encargan principalmente del desarrollo del sistema reproductor masculino. Por estas razones los varones son homocigóticos para los genes ligados al X, lo que significa que solo tienen la mitad (o un solo juego) de los genes ligados a este cromosoma. Puesto que las mujeres tienen dos cromosomas X pueden ser homocigotas o heterocigotas para los genes ligados al X del mismo que con los genes autosómicos.

- El carácter o enfermedad se manifiesta por la acción de un gen situado en el cromosoma X.
- Las mujeres heterocigotas (portadoras del gen anormal) son clínicamente sanas, pero transmiten el gen a algunos de sus hijos varones, al 50% de ellos.
- Los hombres afectados, no pueden transmitir la enfermedad a sus hijos varones, pero todas sus hijas son portadoras (heterocigotas) sanas.
- El riesgo de padecer para cada hijo varón de una mujer portadora es de un 50%.⁵ Fig.16

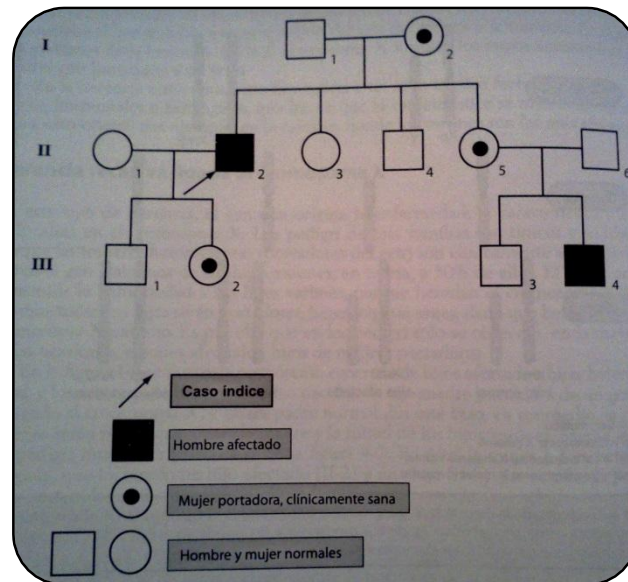


Fig.16 Característica heredada de manera recesiva ligada al cromosoma X

Fuente: Lisker R, Zentella A, Grether P. Introducción a la genética humana. 3ªEd.Cd.

México: Editorial Manual moderno, 2013.



Herencia poligenética o multifactorial

La característica normal o anormal heredada, es casi siempre de tipo cuantitativo, depende principalmente de la acción acumulativa mayor de un par de genes alelos.

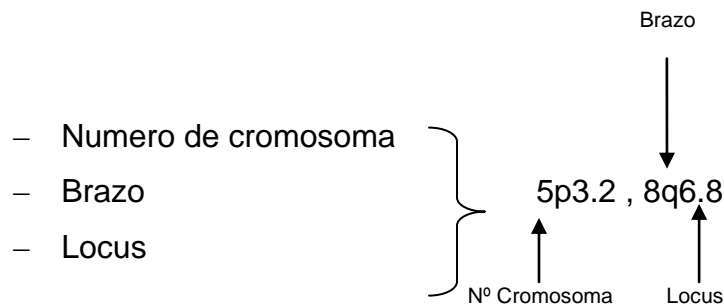
Así mismo, la herencia poligenética tiene la particularidad de todos los individuos que forman una población tienen cierto grado de ellas.

Como por ejemplo típico de herencia multifactorial, tenemos la estatura, la inteligencia, el biotipo, color de piel etc. En las características multifactoriales no existen parámetros precisos de normalidad y anormalidad, simplemente un individuo posee la característica en menor o mayor grado.

Otra característica que repercute en la herencia poligenética de manera importante para su determinación, es el medio ambiente.

En la herencia poligenética no se utilizan árboles genealógicos como en la mendeliana simple, en cambio se utiliza una curva de distribución en donde los sujetos expresan en menor o mayor cuantía una característica.⁷

Gen: Factor hereditario que constituye una unidad simple de material hereditario. Corresponde a un segmento de ADN que codifica la síntesis de una cadena polipeptídica (molécula funcional), ocupan lugares definidos (loci) en los cromosomas. Cada gen tiene una localización dentro del cromosoma.



Son las unidades hereditarias del genoma y toda característica genéticamente determinada depende de la acción. Los genes pueden expresarse de diferente manera en los distintos individuos porque se desarrollan en distintos ambientes.

Genoma: Es la suma de todo el material genético presente en los 23 cromosomas de una célula haploide.

Genotipo: Constitución genética que posee un individuo.

Fenotipo: Características biológicas observables que son la expresión del conjunto de genes y está determinado por el genotipo y el entorno en el que se expresan.^{9, 10}



CAPITULO 2

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LA MANDÍBULA

El desarrollo es un proceso mediante el cual ocurren cambios estructurales que consisten en la diferenciación celular del organismo, que lleva consigo el perfeccionamiento de la capacidad funcional. Los cambios pueden ser de tipo morfológico en donde se observan variaciones en la forma del cuerpo debido a un crecimiento diferencial y cambios histológicos, donde existe una modificación de las estructuras celulares dando una diferenciación de los tejidos hasta formar órganos y glándulas y de cambios químicos en donde se evidencian las variaciones químicas en las diferentes etapas de la vida.¹¹

El inicio de la formación del tejido óseo se produce a las seis o siete semanas de la vida intrauterina. En la cuarta semana se forma el primer arco faríngeo, está compuesto de una porción dorsal y otra ventral el cual da origen al proceso mandibular, contiene el cartílago de Meckel.

La forma en que se desarrolla la mandíbula es mediante un proceso de osificación intramembranosa a partir del tejido conectivo embrionario que rodea al cartílago de Meckel que va actuar como guía o sostén para la osificación este proceso.^{12, 13} Fig.17

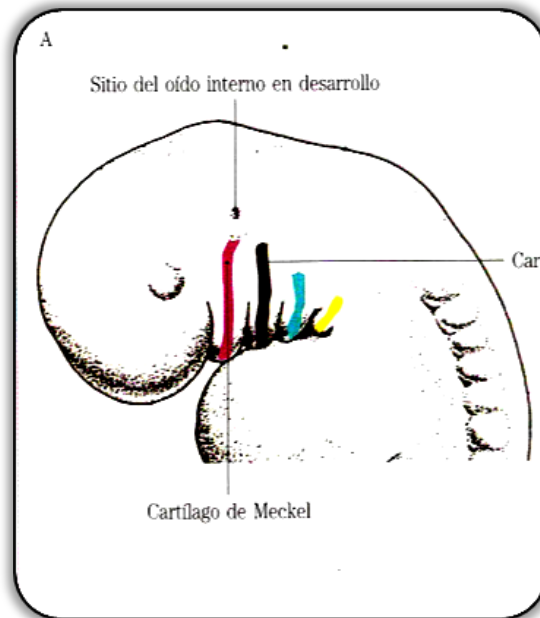


Fig.17 Vista lateral de un embrión de cuatro semanas. Se observa la ubicación del cartílago de Meckel

Fuente:Gómez de Ferraris E. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3era Ed – Editorial Medica panamericana, 2009.

La mandíbula se desarrolla lateralmente al cartílago de Meckel como una barra delgada, plana, rectangular excepto en una pequeña región cerca de su extremidad anterior, donde el cartílago osifica y se fusiona a la mandíbula, el cartílago condilar es transformado rápidamente en hueso excepto en su extremo proximal, donde forma una articulación con el hueso temporal en la fosa glenoidea.

Las dos cabezas condilares funcionan de manera similar a las epífisis de los huesos largos, la cabeza condilar es separada gradualmente del hueso temporal por un disco de tejido conectivo, que aparece como resultado de dos hendiduras del tejido fibroso que forma los compartimientos superior e inferior de la cavidad articular, gradualmente este disco se hace más grueso,



como el hueso que forma la cavidad articular hasta que se desarrolla la articulación completa.¹¹

La mandíbula aparece por primera vez como una banda de tejido fibroso denso. Durante la séptima semana de vida intrauterina, en este tejido fibroso aparece un centro de osificación próximo a lo que será el agujero mentoniano. Desde este centro, la formación de hueso se expande hacia atrás, hacia adelante y hacia arriba, alrededor del nervio dentario inferior y de sus ramas terminales, los nervios incisivos y mentoniano. La posterior formación del hueso en desarrollo hacia adelante y atrás produce una lámina de hueso en la cara externa al cartílago que Meckel que corresponde a lo que será el cuerpo mandibular y que se va extender hacia la línea media, donde se encuentra en estrecha relación con el hueso que se está formando en el lado opuesto, pero estas permanecen separadas por tejido fibroso a nivel de la sínfisis mandibular.

Aunque el cartílago de Meckel no contribuye de forma significativa en el desarrollo mandibular, en su parte más dorsal el cartílago al reabsorberse su remanente se osifica para formar los huesecillos del oído (yunque y martillo).

Por detrás del cuerpo de la mandíbula, persiste el pericordrio del cartílago de Meckel en forma de ligamento esfenomandibular. Las inserciones del ligamento esfeno mandibular se osifica, formando la lingula de la mandíbula y la espina del hueso esfenoides.¹⁴ Fig.18

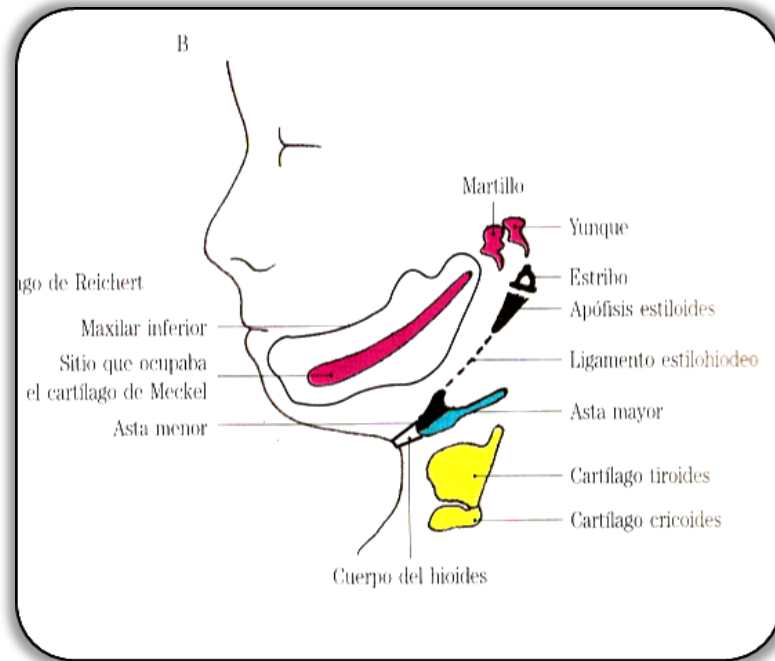


Fig.18 Vista lateral de un feto de 24 semanas señalan en color rosa, los derivados de los cartílagos de los arcos branquiales

Fuente:Gómez de Ferraris E. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3ªEd. – Editorial Medica panamericana, 2009.

CAPITULO 3

CRECIMIENTO MANDIBULAR

El crecimiento y desarrollo del complejo craneofacial, son procesos morfogénicos encaminados a un estado de equilibrio funcional y estructural entre los tejidos duros y blandos.

Moyers “define el crecimiento como los cambios normales en cantidad de sustancia viviente”



El crecimiento es el aspecto cuantitativo del desarrollo biológico y se mide en unidades de tiempo el crecimiento es el resultado de procesos biológicos por medio de los cuales la materia viva se hace más grande.

15

3.1 Anatomía mandibular

La mandíbula es un hueso simétrico, impar en forma de herradura, que constituye el esqueleto facial inferior.

Estructuralmente, presenta dos componentes: El cuerpo y la rama.

1. Cuerpo

Cara anterior

En la línea media se observa la prominencia mentoniana, lateralmente y hacia atrás se encuentra los agujeros mentonianos y a ambos lados de la prominencia mentoniana emergen las líneas oblicuas externas que se continúan con el borde anterior de la rama ascendente.

Cara posterior

Se observan líneas oblicuas internas que dividen esta cara en una porción superior en donde se encuentra la glándula sublingual y corresponde al reborde alveolar y una inferior que presenta la fosa digástrica donde se aloja la glándula submaxilar.

2. Rama

Tiene forma de lámina cuadrilátera que se dirige vertical y oblicuamente de abajo hacia arriba y de adelante hacia atrás. Presenta dos caras y cuatro bordes.

Caras

Cara lateral se inserta el músculo masetero, en la cara medial se observa la espina de Spix o lingula mandibular por detrás emerge el nervio dentario inferior a través del foramen mandibular.

Bordes

En el borde superior se encuentra la apófisis coronoides donde se inserta el musculo temporal, la escotadura sigmoidea y el cóndilo mandibular. En el área del cóndilo se produce la conexión craneomandibular. A todo este mecanismo se le llama Articulación temporomandibular.

El borde inferior de la rama se continúa con el borde inferior del cuerpo formando un ángulo (el ángulo mandibular o gonión).^{13,16}

Fig.19

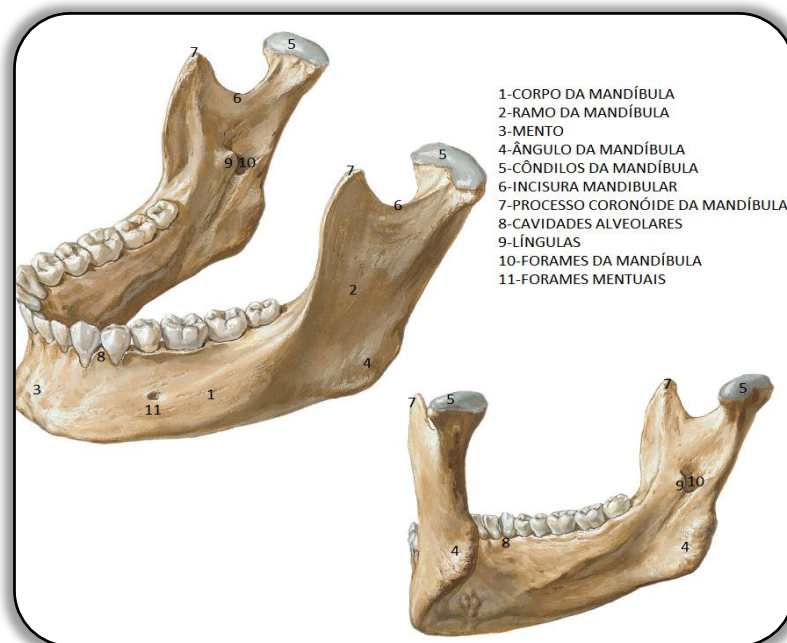


Fig.19 Anatomía de la mandíbula

Fuente: <http://3.bp.blogspot.com>

3.2 Osificación

El mecanismo de osificación mandibular inicia a las seis – siete semanas y se conforma totalmente alrededor de las 13 semanas. A los siete meses comienza ya el proceso de la remodelación ósea.

La mandíbula presenta una osificación yuxtaparacondral se efectúa en forma de una estructura paralela y ubica a un lado del cartílago. El inicio de la formación del tejido óseo comienza en la bifurcación del nervio mentoniano y el nervio incisivo al separarse del dentario inferior. Se inicia como un anillo óseo alrededor del nervio mentoniano y las primeras trabéculas aparecen.¹⁷

Fig.20, 21

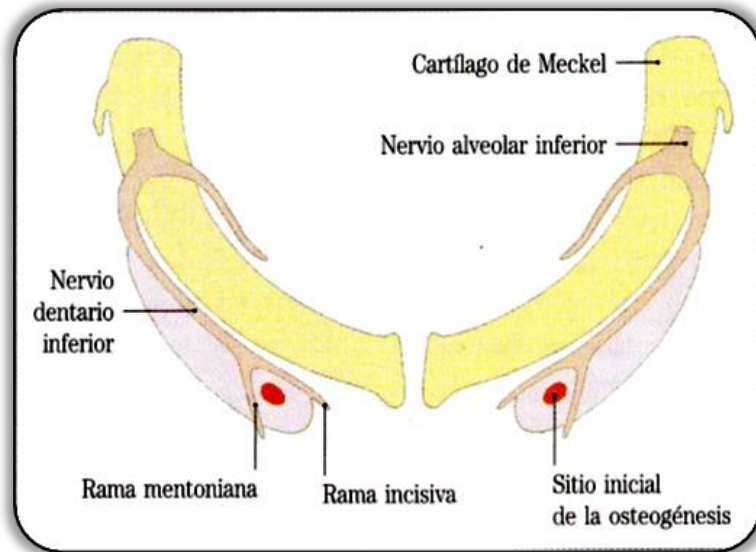


Fig.20 Osificación yuxtaparacondral mandibular

Fuente: Gómez de Ferraris E. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3ªEd.

– Editorial Medica panamericana, 2009.

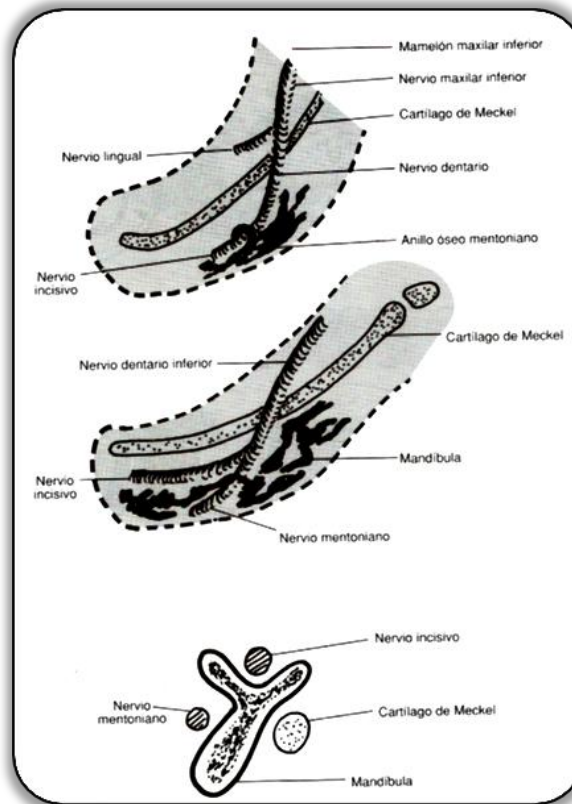


Fig.21 Formación del tejido óseo en la bifurcación del nervio mentoniano

Fuente: Abramovich A. Embriología de la región maxilofacial. 3ª ed. - Editorial Médica panamericana, 1997.

El hueso embrionario del cuerpo mandibular tiene aspecto de un canal abierto donde aloja el paquete vásculo-nervioso y los gérmenes dentarios en desarrollo. A medida que se desarrolla el tejido óseo, el cartílago sufre regresión en el cuerpo mandibular excepto a nivel de la sínfisis mentoniana. La formación del cuerpo mandibular termina en el sitio donde el paquete vásculo-nervioso sufre una desviación hacia arriba ahí la mandíbula sigue al paquete y pierde relación con el cartílago de Meckel.

A las doce semanas aparece en el mesénquima cuatro centros cartilagosos secundarios:

1. El coronoideo
2. Sinfisial o mentoniano
3. Condíleo: Es el de mayor tamaño desempeña un papel importante en el crecimiento de la rama montante origina el cóndilo de la mandíbula, el menisco de la articulación temporomandibular y la superficie articular del temporal.
4. Angular Fig.22

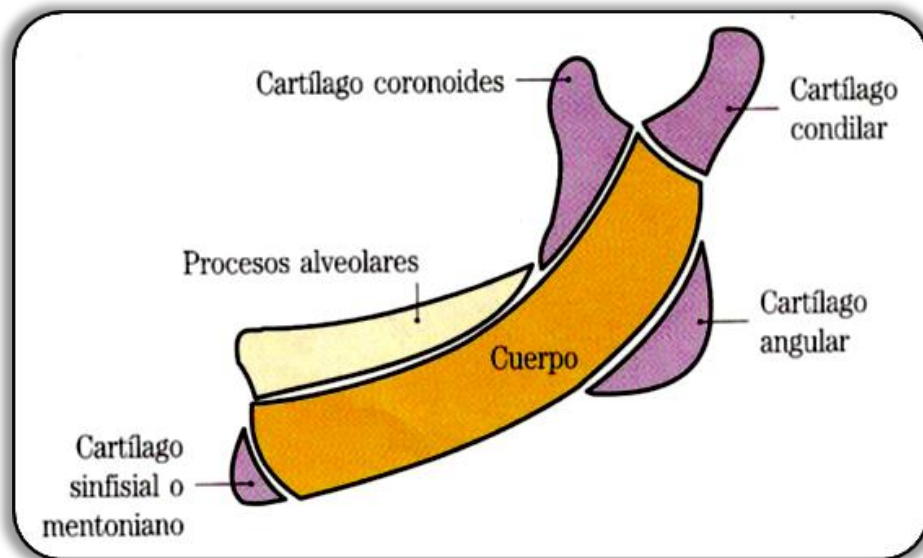


Fig.22 Diagrama distintas unidades cartilaginosas que componen la mandíbula
Fuente: Gómez de Ferraris E. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3ªEd.
– Editorial Medica panamericana, 2009.



En los cuales tomaran inserción los músculos de la masticación donde juntos formaran una función inductora que ayudara a la maduración de ambos elementos anatómicos. Los gérmenes por su parte estimulan el desarrollo de las apófisis alveolares óseas (procesos alveolares) que luego se unirán al cuerpo mandibular.

El crecimiento postnatal mandibular se realiza de forma acelerada como consecuencia de la actividad funcional masticatoria.^{17,18}

3.3 Dirección de crecimiento

La actividad endocondral y perióstica es más importante que la actividad sutural, ya que la sínfisis se cierra antes de los seis meses de edad. Sus principales puntos de crecimiento son: la superficie posterior de la rama mandibular y las apófisis condilar y coronoides. Se producen pocos cambios en la superficie anterior y el mentón es una zona de crecimiento casi inactiva.

Crecimiento sagital: En este sentido, el cóndilo ocupa un lugar predominante, su actividad endocondral se forma en los sitios de compresión y la proliferación ósea intramembranosa surge en las zonas de tensión. La rama ascendente crece por un proceso de aposición en el borde posterior y resorción en la parte anterior, para dar cabida a los molares primarios permanentes.

Crecimiento transversal: El crecimiento en este sentido se realiza en la superficie externa de la rama, cuerpo mandibular y procesos alveolares en forma de V por aposición interna y reabsorción externa, pueden existir zonas de resorción las cuales contribuyen a su remodelación.



Crecimiento vertical: La intervención del cóndilo de acuerdo con su vector de crecimiento es un factor esencial en sentido vertical, su capacidad de variación es mayor que en el horizontal. El crecimiento alveolar contribuye al aumento vertical dado que los dientes se consideran una estructura matriz funcional.^{19, 20}

3.4 Teorías del crecimiento

En la actualidad teorías importantes que han tratado de explicar los factores que determinan el crecimiento craneofacial, la diferencia entre estas teorías radica en el nivel en el que se expresa el control genético

1. Teoría de control genético

Establece que el genotipo aporta toda la información necesaria para la expresión del crecimiento y desarrollo del individuo. Sin embargo no existe un acuerdo si factores generales y locales modifican la forma en que se expresan los genes y como es que se produce esa modificación.

2. Teoría del crecimiento regido por cartílago

Propuesta por Scott en 1953 en la cual dice que el cartílago es el principal factor en el control de crecimiento craneo facial. Comprende la sincondrosis basicraneales, el tabique nasal, y el cóndilo mandibular son considerados por Scott centros de crecimiento primarios con crecimiento autónomo. Siendo el crecimiento a nivel de las suturas.²⁰

3. Teoría de las matrices funcionales

Propuesta por Moss, en donde los factores regionales y locales desempeñan un papel importante en la morfogénesis craneofacial. Los determinantes genéticos y funcionales de crecimiento óseo se encuentran en los tejidos



blandos que activan, desactivan, aceleran y retardan el crecimiento ósea por lo tanto los tejidos blandos son los que controlan los campos de crecimiento.

Se distinguen dos tipos de matrices funcionales:

- Periosteales: (músculos, nervios, glándulas y dientes) actúan de forma directa estimulando los procesos de aposición y reabsorción óseas o de proliferación cartilaginosa, determinan la forma y tamaño de su unidad esquelética correspondiente.
- Capsulares: (cavidades nasales, bucal, orbital y faríngea) actúan de forma indirecta y pasiva produciendo su translación o desplazamiento en el espacio, confieren volumen al hueso.¹³

Debido a la actividad de ambos tipos de matrices funcionales se establece un crecimiento craneofacial. Las unidades esqueléticas se trasladan en el espacio y experimentan cambios en forma y tamaño.^{13, 20}

4. Teoría de servosistema

Petrovic en 1970 integra factores sistémicos y locales para explicar el crecimiento craneofacial y el principal mecanismo regulador del crecimiento condilar. Esta teoría señala que la posición del maxilar superior constituye el punto de referencia para el crecimiento mandibular. La longitud mandibular debe ajustarse a la longitud maxilar para lograr relaciones oclusales óptimas.

Las discrepancias anteroposterior entre maxila y mandíbula actúan como una señal que activan al músculo pterigoideo externo y se produce un crecimiento condilar de tipo compensatorio que permite mantener al cóndilo



en una relación anatómica con el hueso temporal a medida que la mandíbula se desplaza hacia abajo y adelante.²⁰

CAPITULO 4

FACTORES QUE CONTROLAN EL CRECIMIENTO

3.1 Naturales

Van Limborgh ha dividido los factores que controlan la morfogénesis esquelética en cinco grupos

1. Factores genéticos intrínsecos: Ejercen influencia en el interior de las células, determinando la potencialidad de las mismas.
2. Factores epigenéticos locales: Son representados por órganos que tienen su propio contingente genético y manifiestan su influencia sobre estructuras con las cuales se relacionan.
3. Factores epigenéticos generales: son producidos por estructuras a distancia y ejercen una influencia general. Por ejemplo las hormonas de crecimiento y las hormonas sexuales.
4. Influencias ambientales locales: Poseen una acción local y provienen del ambiente externo, como las contracciones musculares.
5. Influencias ambientales generales: Originan en el ambiente externo, suplemento alimenticio y oxígeno.^{13,21}



Genética

Se puede deducir de inmediato que todas las semejanzas familiares son genéticas, pero algunas similitudes como expresiones faciales, modo de reír y forma de hablar pueden ser aprendidas como un resultado de vivir juntos.

Lo que se supone genético puede ser adquirido y superpuesto sobre un fundamento genético común a padres y progenie.

Es muy improbable que cualquier componente del esqueleto facial sea heredado en la forma mendeliana, la evidencia apoya fuertemente la herencia poligenética. Aun así si el tamaño de los huesos faciales fuera heredado de manera mendeliana, el patrón hereditario es modificado por influencias ambientales, epigenéticas y generales.

Función

La función normal es importante en el crecimiento esquelético, porque su ausencia, como la anquilosis temporomandibular, aglosia y trastornos neuromusculares, resulta en una marcada distorsión de la morfología ósea.

El papel de la función como un factor primario en el control del crecimiento craneofacial, para que pueda existir un desarrollo compensatorio del esqueleto.

3.2 Perturbadores

Los factores perturbadores en el crecimiento son los que no contribuyen rutinariamente a la variación normal pero cuando aparecen en el individuo pueden ser importantes.

Fuerzas ortognáticas

Utilizadas para afectar el crecimiento y modificar las posiciones dentarias.



Cirugía

Para corregir una anomalía craneofacial o para mejorar la estética craneofacial en rostros no anómalos que se apartan significativamente de la norma.

Malfunciones

El crecimiento craneofacial está determinado en alguna medida por el ambiente funcional del esqueleto craneofacial, Moss menciona en la teoría de la matriz funcional que la función ayuda a determinar la morfología durante el crecimiento normal y la función alterada puede alterar la morfología.

Anomalías craneofaciales marcadas

Los pacientes con una anomalía craneofacial muy marcada presentan una cabeza y cara muy alterada durante los comienzos de la organogénesis en formas muy difíciles de distinguir, es casi imposible separar la displasia original del crecimiento adaptativo posterior. Hay más variaciones dentro de un síndrome aislado.¹⁵

CAPITULO 5

PROGNATISMO MANDIBULAR SU INFLUENCIA GENÉTICA

El prognatismo mandibular o clase III esquelética es un fenotipo dentofacial común que se encuentra en todo el mundo sin embargo su prevalencia varía entre las poblaciones, la mayor incidencia se ha observado en las poblaciones de Asia aproximadamente el 15% y la incidencia más baja se da en poblaciones caucásicas 1%.^{22, 23}

Prognatismo mandibular puede ser identificado desde una edad temprana y se hace progresivamente más evidente con el crecimiento. Es provocada por el crecimiento excesivo y desproporcionado de la mandíbula provocando una discrepancia anteroposterior entre ambos maxilares, intrabucalmente los pacientes presentan generalmente una relación molar clase III, con overjet negativo, dientes anteriores superiores proinclinados, dientes anteriores inferiores retroinclinados y su perfil es cóncavo.²⁴ Fig. 23, 24



Fig.23 Características dentales de una clase III

Fuente: www.asisccmaxilo.com



Fig.24 Ejemplo de Paciente prognata (A), Paciente ortognata (B)

Fuente: Tassopoulou M, Deeley K, Harvey E, Sciote J, Vieira A. Genetic variation in Myosin 1H contributes to mandibular prognathism, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, Volume 141, Issue 1, January 2012, Pages 51-59.

Puede ser el resultado de un crecimiento excesivo de la mandíbula o maxilar retrognático o una combinación de ambas.

No sólo afecta la apariencia del paciente, sino que también genera problemas funcionales en la masticación, respiración, fonación y trastornos temporomandibulares manifestando dolores de cabeza, oídos y músculos de la masticación y la apariencia desagradable de la cara trae como consecuencia alteraciones psicológicas y sociales en la mayoría de los casos.²³

Componentes genéticos y ambientales contribuyen a la causa de prognatismo mandibular, varios factores ambientales han sido notificados para contribuir al desarrollo de una clase III, entre ellos se encuentran hiperplasia de las amígdalas, dificultad en la respiración nasal, defectos anatómicos congénitos, desequilibrios en el sistema endocrino, trastornos



hormonales, pérdida prematura de los molares, erupción ectópica y pérdida de incisivos deciduos, el tamaño y la posición de la base de cráneo.²⁵

Sin embargo existe un gran interés en el componente genético y numerosos estudios sugieren que los componentes genéticos juegan un papel importante en su etiología. Uno de los ejemplos más famosos del patrón hereditario es la mandíbula de los Habsburgo, que se ha observado en 23 sucesivas generaciones de la familia real más importante de Europa (Wolff 1993).²²

Varios patrones de herencia se han sugerido desde un patrón monogénico, patrón recesivo (Downs 1928), patrón autosómico dominante, patrón herencia dominante con penetrancia incompleta (Wolff 1993, Gheriani 2003, Cruz 2008, Frazier-Browers 2009), variables tanto en expresividad y penetrancia con diferencias en las poblaciones étnicas (Kraus 1959) o un modelo de umbral poligenético (Litton 1970). La investigación en el 2006 en 2562 individuos de 55 familias sugiere que la distribución familiar de prognatismo mandibular puede explicarse con la presencia de un importante gen dominante con un modo de herencia mendeliana autosómica de transmisión, bajo la influencia de otros genes y factores ambientales.^{24,26}

Más evidencia se obtuvo de un estudio de gemelos, lo que indica que la prevalencia del prognatismo mandibular en gemelos monocigóticos es seis veces más alta que entre los gemelos dicigóticos, esto sugiere un modelo poligenético de herencia.

La razón de ser de la investigación de la etiología genética del fenotipo clase III es lógica, ya que existe considerable evidencia para apoyar esta teoría. Ambos estudios humanos y animales han demostrado una contribución genética significativa en el desarrollo del fenotipo de Clase III.²⁷



Los avances en biología molecular ha hecho posible el reconocimiento de varios genes que están involucrados en el crecimiento, mediante análisis de ligamiento y estudios de asociación. El análisis de ligamiento se realiza para determinar el locus cromosómico que podrían albergar genes asociados con una enfermedad o fenotipo en particular. El objetivo es identificar un marcador genético que se hereda por todos los miembros de una familia que se ven afectados por el rasgo, pero no se hereda por cualquiera de los miembros de la familia. Sin embargo este enfoque solo puede proporcionar una ubicación aproximada del gen de interés con respecto a un marcador genético, y se necesitan más estudios de asociación para identificar los genes de susceptibilidad. El objetivo del estudio de asociación es el de identificar las diferencias en las frecuencias de las variantes genéticas entre los casos y controles para encontrar la variantes que se asocian fuertemente con la enfermedad, pueden estar basados en genes candidatos o puede ser de todo el genoma ²⁶

Los resultados de los análisis de ligamiento en todo el genoma han sugerido varias regiones cromosómicas que podrían albergar genes de susceptibilidad para la clase III esquelética.

Los estudios en ratones apoyan también la base genética de tamaño maxilar y mandibular. Algunos investigadores han utilizado cepas puras de ratón para confirmar la hipótesis de que el segmento D12mit7 en el cromosoma 12 del ratón determina el crecimiento maxilar (Oh, 2007), mientras que otros en una cepa endogámica recombinante SMXA de los ratones, las posiciones del cromosoma 10 y el cromosoma 11 se determinó que eran responsables de la longitud anteroposterior mandibular y correspondieron a las regiones 12q21 y 2p13, respectivamente, en los cromosomas humanos. Estos resultados sugieren que los genes importantes responsable de la longitud mandibular se



encuentran en estas regiones (Dohmoto, 2002). De particular interés es la región 12q21, que está muy cerca de 12q22 y 12q23 identificados en otros estudios.²⁷

Varios investigadores han investigado los genes candidatos que regulan el desarrollo de la mandíbula, Yamaguchi 2001 trataron de evaluar la relación de medidas cefalométricas y la variante del gen del receptor de la hormona de crecimiento y encontraron que la variante P561T en el gen del receptor de la hormona del crecimiento se ha demostrado que afectan a la morfología mandibular en poblaciones chinas y japonesas, sobre todo en lo que se refiere a la altura de la mandíbula.

Un estudio realizado por (Yamaguchi 2005) identificó 3 loci de susceptibilidad para prognatismo mandibular en los cromosomas 1p36, 6q25, 19p13.2, en 90 pares de hermanos afectados en 50 familias japonesas y 40 familias coreanas. Otro estudio de todo el genoma que se llevó a cabo en cuatro familias hispanas en Colombia (Frazier-Browers 2009) encontraron que el fenotipo clase III con hipoplasia maxilar, se presenta de forma autosómica dominante y reveló 5 loci indicativos 1p22.1, 3q26.2, 11q22, 12q13.13 y 12q23.^{22,26,28}

El estudio previo sobre las poblaciones coreanas y japonesas ha demostrado que el cromosoma 1p36 contiene muchos genes que están relacionados con el sistema óseo, como la fosfata alcalina, heparan sulfato proteoglicano (Perlecan) y la proteína de la matriz del cartílago Matrilin-1 (MATN1).

Matrilin-1 es una proteína no colágena secretada por los condrocitos y predominantemente expresado en el cartílago. Se cree que está asociado con la organización de la red filamentosa de la matriz extracelular del



cartílago (Deáket 1999). Que tiene una función definitiva en la formación de hueso endocondral por influir en la placa de crecimiento de los huesos largos en desarrollo (Hansson 2001). Al igual que en los huesos largos, los condrocitos en el cóndilo de la ATM también pueden expresar Matrilin-1, especialmente en el cartílago articular de la mandíbula condiciones artríticas.

En un estudio de asociación casos control en la población de Corea propuso posibles genes candidatos para el prognatismo mandibular, como Matrilin-1. Para investigar la asociación entre los polimorfismos de un solo nucleótido en Matrilin-1 investigaron tres variantes de secuencias (-158 T>C, 7987 G>A, 8572 C>T) en 164 pacientes con prognatismo mandibular con antecedentes familiares de tres generaciones y 132 personas con una clase I esquelética, sin antecedentes familiares de prognatismo. Se aislaron muestras de ADN genómico a partir de sangre periférica, el estudio mostro que Matrilin-1 polimorfismos se asociaron significativamente a prognatismo mandibular, en las secuencias 7987 G>A, 8572 de los genotipos afectados fue significativamente diferente de los no afectados. Estos resultados sugieren que estos dos polimorfismos en Matrilin-1 contribuyen a la susceptibilidad genética a prognatismo mandibular, y observaciones sugirieron que Matrilin-1 puede ser utilizado como un marcador de susceptibilidad genética.²⁸

Es bien sabido que los componentes genéticos juegan un papel importante en la etiología de prognatismo mandibular, pero pocos loci de susceptibilidad han sido mapeados.

Con el fin de identificar regiones de vinculación para prognatismo mandibular, se realizó un análisis de ADN genómico se aisló a partir de células de sangre, en dos genealogías de personas chinos Han. Los de mayor significación fueron con marcadores en el cromosoma 4 en la región

4p16.1 potencialmente vinculados a prognatismo mandibular. EVC, EVC2 fueron considerados como genes candidatos dentro de 4p16.1 para influir en el tejido óseo.²³

EVC, EVC2 codifican una proteína que funciona en la formación de hueso y el desarrollo esquelético. A medida que las mutaciones en estos genes siempre causan displasia esquelética, se sugiere que algunas mutaciones nuevas pueden ser relevantes para prognatismo mandibular.²³

Se realizó un análisis de todo el genoma en una población de china Han con prognatismo mandibular en un intento de descubrir un locus específico que regula el crecimiento mandibular. La genealogía estudiada compuesta por 21 personas de 4 generaciones mostro un modelo autosómico dominante con penetrancia incompleta sin ninguna diferencia de prevalencia entre hombres y mujeres. Fig. 25

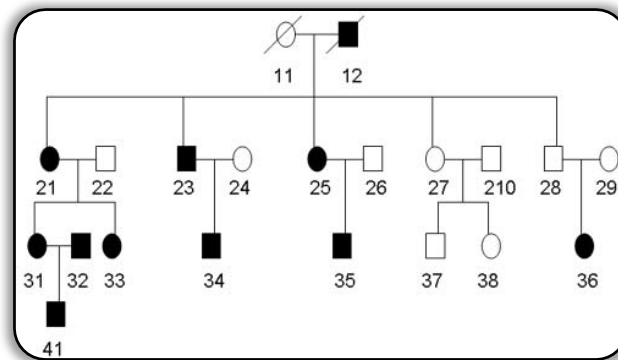


Fig.25 Genealogía china Han de cuatro generaciones, con un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta.

Fuente: Q. Li, X. Li, F. Zhang, and F. Chen. The Identification of a Novel Locus for Mandibular Prognathism in the Han Chinese Population. J DENT RES January 2011 90: 53-57, first published on November 1, 2010.



En una muestra de sangre se aisló ADN genómico y se realizó un escaneo de genoma, se identificó un nuevo locus de susceptibilidad en 14q24.3 y TGFB3 (factor de crecimiento transformante beta 3) y LTBP2 (proteína de unión al factor de crecimiento transformante beta latente) son genes candidatos dentro de este lugar que pueden ser relevantes para el desarrollo craneofacial y vinculados a prognatismo mandibular.

En cuanto a los efectos de TGFB3 sobre el desarrollo craneofacial tiene una estrecha relación con la matriz de la maduración mineral, y una participación en el desarrollo de fisuras orales. LTBP2 juega un papel estructural dentro de las fibras elásticas y que afecta a la homeostasis de la matriz extracelular.²²

En un estudio en una familia de Estonia compuesta por 21 personas de 4 generaciones, se presenta la identificación de varios genes candidatos dentro de una región en el cromosoma 12q22 vinculación-q23 alberga un nuevo gen candidato DUSP6 (proteína fosfatasa dual específica) están implicados en la regulación del crecimiento maxilar o mandibular. El presente estudio refuerza que la región 12q22-q23 es biológicamente relevante para el desarrollo craneofacial y puede ser genéticamente vinculada con prognatismo mandibular y una deficiencia maxilar. Se llegó a la conclusión de que la mutación en el gen DUSP6 es la causa en la familia de Estonia.

Este locus demostró evidencia sugerente de vinculación en el estudio previo realizado en una población hispana (Frazier-Bowers 2009). El patrón de herencia más probable es autosómica dominante con penetrancia incompleta.²⁹

Los resultados de un análisis de todo el genoma sugieren que el cromosoma 1p36 locus podría estar relacionada con la etiología de prognatismo mandibular. En este estudio, se optó por investigar 1p36 en una cohorte de



Asia ya que esta región mostró estadísticamente mejor evidencia significativa de vinculación con prognatismo mandibular y el estudio inicial se basó en las poblaciones coreanas y japonesas en lugar de una población caucásica. Todos los participantes eran de etnia china Han y eran residentes en Hong Kong, ADN genómico fue extraído de sangre total periférica.

En este estudio se identificaron cuatro polimorfismos en el gen EPB41 que se asociaron significativamente con prognatismo mandibular en una población de casos y controles de origen chino. Los resultados de los estudios apoyan la hipótesis de que el cromosoma 1p36 está vinculada a la etiología de prognatismo mandibular, y los datos demuestran que el gen EPB41 es probable que confiere susceptibilidad a este fenotipo, codifica un componente estructural principal del esqueleto de la membrana de los eritrocitos que hace una contribución fundamental a la integridad estructural del husillo centrosoma y mitótico y desempeña un papel en la división celular. El gen EPB41 podría ser un nuevo gen candidato para su uso en el estudio de factores de riesgo genético. Sin embargo, en la actualidad no es posible determinar si este gen candidato será relevante en otras poblaciones. Tendrá que ser explicado en futuros trabajos de la función y el mecanismo de EPB41 en la regulación de prognatismo mandibular.³⁰

Se realizó un análisis de ligamiento en 42 individuos de 10 familias Brasileñas con el objetivo de buscar la vinculación genética con 6 marcadores de microsatélites D1S234 (1p36.11), D4S3038 (4p16.3), D6S1689 (6p21), D7S503 (7p21.2), D10S1483 (10q26), y D19S566 (19p13.1) cerca de las regiones candidatas propuestos previamente para la clase III esquelética.



Como se mencionó la clase III puede ser el resultado de un crecimiento excesivo de la mandíbula o maxilar retrognáta. Los genes FGFR3 (4p16.3) y FGFR2 (10q26), así como el gen (7p21.2) situado casi D4S3038, marcadores D10S1483 y D7S503, respectivamente-pueden estar más relacionadas con maxilar retrognáta / hipoplasia. La ausencia observada de pruebas de vinculación a estos genes en las familias brasileñas se puede explicar por la mayor parte de las familias evaluadas presentan un fenotipo de crecimiento excesivo principalmente mandibular.

Por lo tanto no se observó evidencia de vinculación en 6 sugeridas anteriormente regiones de genes con maloclusión clase III en un conjunto de 10 familias brasileñas. Los resultados refuerzan que los genes implicados en la etiología de este rasgo pueden ser correlacionados con la etnicidad de la población.³¹

La población seleccionada para este estudio refleja la composición étnica de Pittsburgh. De acuerdo con el censo de 2000 los habitantes incluyen el 67,6% de origen europeo y el 27,1% de los afro descendientes. El 5,3% restante eran hispanos, asiáticos y otros grupos.

En los resultados de un estudio se presenta una prueba más de que el locus 12q24 tiene una vinculación en el desarrollo de prognatismo mandibular. El posible papel de *MYO1H* es un gen de la proteína codificadora, es intrigante, ya que sugiere que la función muscular podría tener un papel más importante de lo que se pensaba en el desarrollo y las desviaciones de las estructuras óseas del complejo craneofacial. Dado que el tamaño de la muestra de este estudio fue pequeña, la replicación de estos hallazgos en poblaciones independientes es necesario.³²

MYO1H es una miosina clase I que se encuentra en un grupo de proteínas diferentes de las isoformas de miosina de sarcómeros musculares, que son la base del esqueleto la tipificación de la fibra muscular. Miosinas de clase I son necesarias para la motilidad celular, fagocitosis, y el transporte de vesículas.

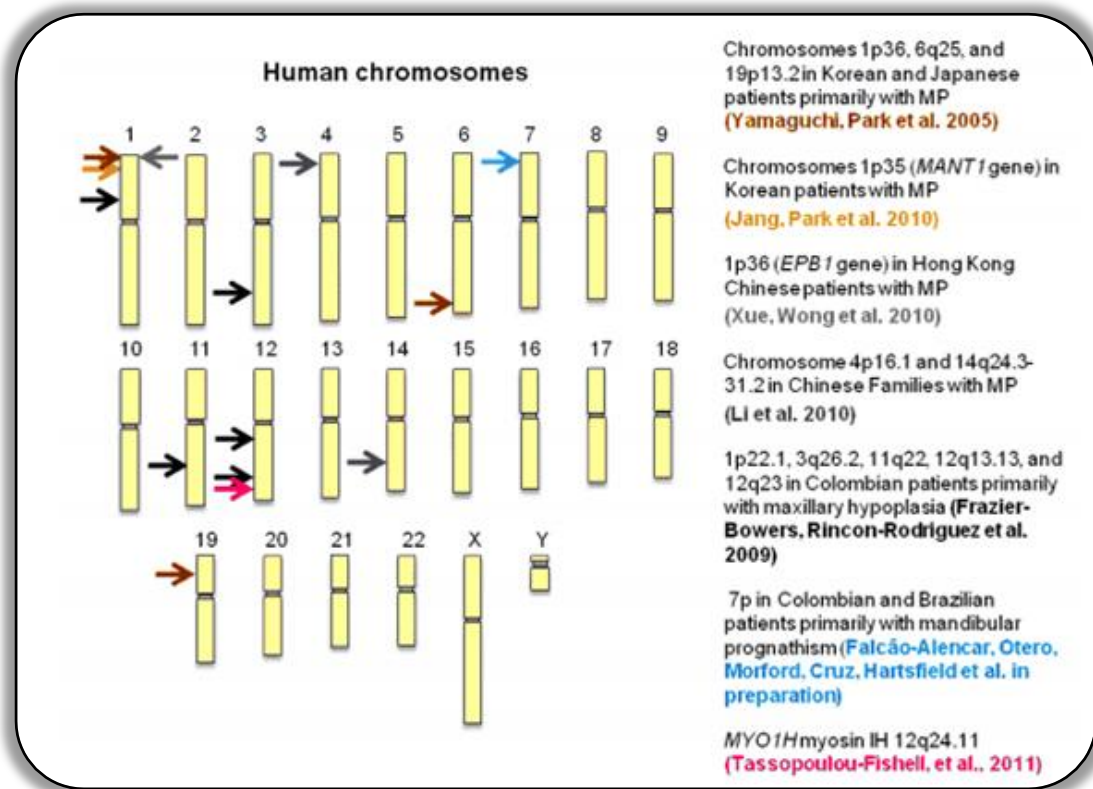


Fig.26 Localización cromosómica de marcadores ligados o asociados con una clase III en los seres humanos.

Fuente: www.intechopen.com



CONCLUSIONES

Los datos que actualmente se tienen sugieren ampliamente que los factores genéticos son importantes y determinantes para la susceptibilidad de prognatismo mandibular.

La proyección del crecimiento y desarrollo mandibular se da como resultado de la interacción de los genes asociados y el medio ambiente para poder lograr el fenotipo clase III.

La naturaleza multifactorial del prognatismo mandibular hace que sea difícil de estudiar y comprender ya que los genes implicados en la etiología de este rasgo pueden ser correlacionados con la etnicidad de la población, por lo tanto es un factor de riesgo importante a tomar en cuenta para prognatismo mandibular.

La identificación de los genes específicos responsables de susceptibilidad puede proporcionar la base para contar con una prueba genética que pueda ser verdaderamente útil para el manejo clínico en nuestra población, se deben estudiar aún más para identificar los elementos genéticos específicos de riesgo. Para poder mejorar la calidad de vida y para predecir el pronóstico de los pacientes con prognatismo mandibular durante el periodo de crecimiento. Y así tratar de evitar que algunos pacientes sean sometidos a procedimientos quirúrgicos para poder corregir la falta de armonía del esqueleto facial.



Es de suma importancia para el Cirujano dentista y el Especialista en ortodoncia establecer un buen historial clínico en estos pacientes para poder obtener un buen diagnóstico y pronóstico, teniendo en cuenta la similitud de los pacientes con sus progenitores y familiares esperando encontrar un signo evidente que nos permita aproximar nuestro diagnóstico por su transmisión genética. La similitud de los signos encontrados con la de alguno de sus familiares presentes o ausentes es la primera evidencia y de ella podemos ayudarnos para iniciar nuestra valoración pronóstica para un mejor tratamiento.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Chardar N, Viselli S. Biología molecular y celular. 1ªEd – Editorial WoltersKluwer España, 2011.
2. Manson, A. Lo esencial en célula y genética. 2ªEd - Elsevier España, 2003.
3. Passarge, E. Genética. Texto y Atlas. 2ªEd - Panamericana, 2004.
4. <http://medmol.es/> Medicina molecular FIBAO.
5. Lisker R, Zentella A, Grether P. Introducción a la genética humana.. Cd. México - Editorial Manual moderno, 2013.
6. Gardner E, Simmons M, Snustad D. Principios de genética. 4ªEd México – Editorial LimusaWiley, 2007.
7. Villavicencio J. Ortopedia dentofacial “una visión multidisciplinaria”. 1ra ed. tomo 1 – Editorial Amolca.
8. Graber T. Ortodoncia: principios y técnicas actuales. Elsevier España, 2006
9. James K. Hartsfield Jr., Lorri Ann Morford and Liliana M. Otero (2012). Genetic Factors Affecting Facial Growth, Orthodontics - Basic Aspects and Clinical Considerations, Prof. Farid Bourzgui (Ed.), ISBN: 978-953-51-0143-7, InTech, DOI: 10.5772/33804. Available from:



<http://www.intechopen.com/books/orthodontics-basic-aspects-and-clinical-considerations/genetic-factors-affecting-facial-growth>

10. Puertas M. Genética fundamentos y perspectivas. 2ª ed. – Editorial Mc Graw-Hill Interamericana de España, 1999.
11. Enlow D. Crecimiento maxilo facial. 3a ed. – Editorial Mc Graw-Hill, 1992.
12. Langman J, Sadler T. Embriología médica: con orientación clínica. 10a ed. - Editorial Médica Panamericana, 2007.
13. Quirós O. Haciendo fácil ortodoncia. 1ª ed. - Editorial Amolca, 2012.
14. Berkovitz B, Holland G, Moxham B. Atlas en color y texto de anatomía oral histología y embriología. 2ª ed. –Editorial Elsevier España, 1995.
15. Velayos J. Anatomía de la cabeza para odontólogos. 4ª ed. – Editorial Medica panamericana, 2007.
16. Gómez de Ferraris E. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3ªEd. – Editorial Medica panamericana, 2009.
17. Abramovich A. Embriología de la región maxilofacial. 3ª ed. - Editorial Médica panamericana, 1997.
18. Proffit W, Fields H. Ortodoncia contemporánea. 4ª ed. – Editorial Elsevier



-
19. Ohanion M. Fundamentos y principios de ortopedia dento-maxilo-facial. 1^a ed. – Editorial Amolca, 2000.
 20. Venilli F. Ortodoncia diagnóstico y planificación. 1^a ed. – Editorial Artes médicas, 2002.
 21. Moyers R. Manual de ortodoncia. 4^a ed. – Editorial Médica panamericana, 1992.
 22. Q. Li, X. Li, F. Zhang, and F. Chen. The Identification of a Novel Locus for Mandibular Prognathism in the Han Chinese Population. J DENT RES January 2011 90: 53-57, firstpublishedon November 1, 2010.
 23. Qin Li, Feng Zhang, Xin Li, Fengshan C Qin Li, Feng Zhang, Xin Li, FengshanChenhen. Genome scan for locus involved in mandibular prognathism in pedigrees from China. Research Article | published 10 Sep 2010 | PLOS ONE 10.1371/journal.pone.0012678
 24. Cruz RM, Krieger H, Ferreira R, Mah J, Hartsfield J Jr, Oliveira S. 2007. Major gene and multifactorial inheritance of mandibular prognathism. Am J Med Genet Part A 146A:71–77.
 25. Jena AK, Duggal R, Mathur VP, Parkash H. Class – III malocclusion: Genetics or environment? A twins study. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2005; 23:27 -30
 26. Xue, F., Wong, R. and Rabie, A. (2010), Genes, genetics, and Class III malocclusion. Orthodontics&CraniofacialResearch, 13: 69–74.



-
27. S. Frazier-Bowers, R. Rincon-Rodriguez, J. Zhou, K. Alexander, and E. Lange. Evidence of linkage in a Hispanic cohort with a class III dentofacial phenotype. *J DENT RES* January 2009 88: 56-60.
28. J.Y. Jang, E.K. Park, H.M. Ryoo, H.I. Shin, T.H. Kim, J.S. Jang, H.S. Park, J.Y. Choi, T.G. Kwon. Polymorphisms in the *Matrilin-1* Gene and Risk of Mandibular Prognathism in Koreans. *J DENT RES* November 2010 89: 1203-1207, first published on August 25, 2010.
29. T. Nikopensius, M. Saag, T. Jagomägi, T. Annilo, M. Kals, P.A. Kivistik, L. Milani, A. Metspalu. A Missense Mutation in *DUSP6* is Associated with Class III Malocclusion. *J DENT RES* October 2013 92: 893-898, first published on August 21, 2013.
30. Fan Xue, Ricky Wong, A. Bakr M. Rabie, Identification of SNP markers on 1p36 and association analysis of EPB41 with mandibular prognathism in a Chinese population, *Archives of Oral Biology*, Volume 55, Issue 11, November 2010, Pages 867-872.
31. R.M. Cruz, J.K. Hartsfield, Jr., G. Falcão-Alencar, D.L. Koller, R.W. Pereira, J. Mah, I. Ferrari and S.F. Oliveira. Exclusion of Class III Malocclusion Candidate Loci in Brazilian Families. *J DENT RES* 2011 90: 1202 originally published online 1 August 2011
32. Tassopoulou M, Deeley K, Harvey E, Sciote J, Vieira A. Genetic variation in Myosin 1H contributes to mandibular prognathism, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, Volume 141, Issue 1, January 2012, Pages 51-59.