

A. Rubert¹
A. Bauzá¹
C. Manzanares²
J.M. Ustrell¹
J. Durán von Arx¹
R. Pérez-Tomás³

1 Departamento de Ciencias Morfológicas y Odontostomatología, Unidad de Ortodoncia
2 Departamento de Anatomía
3 Departamento de Biología Celular y Anatomía Patológica
Facultad de Odontología
Universidad de Barcelona

Correspondencia:

Dr. R. Pérez-Tomás
Departament de Biologia Cel.lular i Anatomia Patològica
Unitat de Proliferació i Diferenciació Cel.lular
Campus de Bellvitge
Universitat de Barcelona
C/ Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
E-mail:rperetz@bell.uib.es

Implicación de los factores de crecimiento en la erupción dentaria

RESUMEN

La erupción dentaria es el movimiento del diente a través del hueso alveolar y de la mucosa que lo recubre, para aparecer en la cavidad oral y desarrollar así una función. Durante la erupción se producen numerosos cambios en los tejidos que rodean al diente, como la remodelación ósea de la cripta, la formación de fibras en el ligamento periodontal, y el crecimiento de la raíz. Por tanto, en este proceso biológico se ven involucrados fenómenos de proliferación y diferenciación celular, que son regulados por numerosos factores, entre los cuales destacamos los factores de crecimiento. Los factores de crecimiento son moléculas peptídicas que transmiten mensajes entre células actuando como reguladores de sus funciones. En el proceso de erupción dentaria destaca el papel de factores de crecimiento como el EGF, el TGF- α , el receptor de ambos (EGF-R), el TGF- β , el M-CSF ó la IL-1 α .

PALABRAS CLAVE

Erupción dentaria; Factores de crecimiento; Inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Tooth eruption is a movement of the tooth through the alveolar bone and through the overlaying mucosa, to appear into the oral cavity and thus develop a function. During eruption, many changes are produced in the tissues surrounding the tooth, as bone remodelling in the crypt, fibre formation in the periodontal ligament, and root growth. Consequently, cell proliferation and differentiation are involved in this biological process, which is controlled by many factors, pointing out growth factors. Growth factors are peptidic molecules that transmit messages between cells, acting as regulators of their functions. In the tooth eruption process, the most important growth factor are EGF, TGF- α , their receptor (EGF-R), TGF- β , M-CSF or IL-1 α .

KEY WORDS

Tooth eruption; Growth factors; Immunohistochemistry.

30 INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la erupción de los dientes son procesos biológicos en los que se ven involucrados fenómenos de proliferación y diferenciación celular. Muchos son los factores que intervienen en estos acontecimientos, entre los cuales destacamos los factores de crecimiento. Conocer las células de las estructuras dentarias y del hueso alveolar adyacente que sintetizan factores tales como el factor de crecimiento epidermoide (EGF), el factor de crecimiento transformante tipo alfa (TGF- α), el receptor de ambos (EGF-R), el factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF- β), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), o la interleuquina tipo 1 alfa (IL-1 α), puede ser clave en el entendimiento de las bases moleculares implicadas en el proceso de morfogénesis y erupción dentaria.

FASES DE LA ERUPCIÓN DENTARIA

La erupción es el movimiento del diente a través del hueso y de la mucosa que lo recubre, para aparecer y tener función en la cavidad oral. Los movimientos eruptivos empiezan con el inicio de la formación radicular del diente no erupcionado, y la posterior emergencia del diente a través de la encía es el primer signo clínico de erupción, pero mucho antes ya se han producido cambios histológicos a nivel molecular.

Continuando su emergencia, el diente va erupcionando hasta alcanzar el contacto oclusal, y más tarde experimenta movimientos eruptivos funcionales para compensar el crecimiento óseo y el desgaste oclusal. Los movimientos de la erupción dentaria pueden ser divididos en tres fases (Fig. 1)^(1,2):

1. Fase pre-eruptiva

Consiste en movimientos del germe dental en desarrollo y en continuo movimiento en el proceso alveolar, previamente a la formación de su raíz.

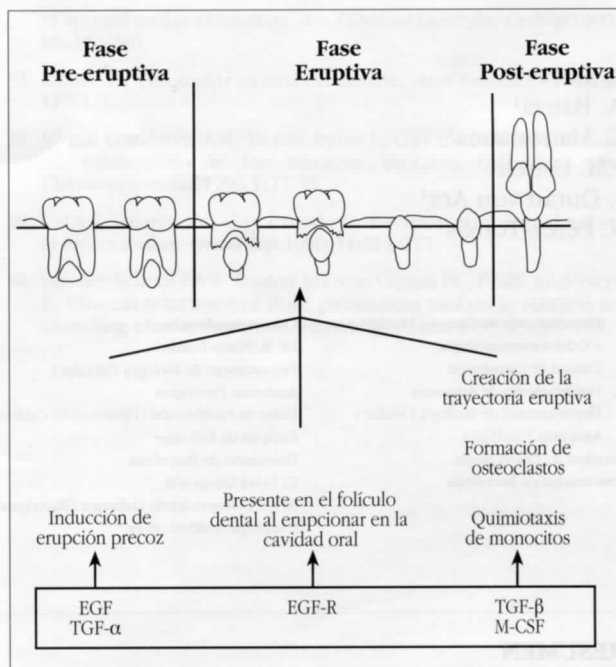


Figura 1. Representación de las fases de la erupción dentaria y de los factores de crecimiento que en ella intervienen.

2. Fase eruptiva

Abarca desde la formación radicular hasta que el diente alcanza el contacto oclusal. Tres grandes acontecimientos tienen lugar en esta fase:

- Las raíces empiezan su formación.
- El diente en erupción se mueve hacia oclusal a través de la cripta ósea y del tejido conectivo de la mucosa oral.
- El borde superior de la corona entra en la cavidad oral mediante la fragmentación de las células de la doble capa epitelial.

Además, en esta fase de erupción activa se producen cambios significativos en los tejidos que rodean al diente⁽³⁻⁵⁾.

2.1. Cambios en los tejidos localizados encima del diente

El primer cambio que puede observarse es la alteración del tejido conectivo del folículo dental con el

fin de formar un camino para la erupción. La cripta ósea está constantemente remodelándose mediante la acción de los osteoclastos, los cuales se diferencian y reabsorben la porción de dicha cripta que recubre al diente, formando así la denominada trayectoria de erupción.

2.2. Cambios en los tejidos localizados alrededor del diente

El hueso alveolar de la cripta se va remodelando para adecuarse a la raíz en formación. Cuando la corona se mueve hacia oclusal, por una parte el ligamento periodontal forma rápidamente (posiblemente en 24 horas) colágeno y fibras, y paralelamente en el hueso se activan los osteoblastos y los osteoclastos, cuyas acciones van coordinadas durante todo el proceso de erupción.

2.3. Cambios en los tejidos subyacentes al diente

Mientras el diente erupciona, se crea un espacio en la zona subyacente que se ve compensado por el crecimiento radicular.

3. Fase post-eruptiva

La erupción funcional empieza cuando el diente alcanza la oclusión, y continúa siempre mientras el diente permanece en la cavidad oral.

POSIBLES MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN LA ERUPCIÓN DENTARIA

Los cuatro mecanismos que pueden intervenir en este proceso son^(1,6):

- Crecimiento de la raíz.
- Alteraciones de la presión hidrostática.
- Depósito selectivo y reabsorción del hueso que envuelve al diente.
- Cambios en el ligamento periodontal.

Además de la compleja combinación de estos cuatro mecanismos en la erupción dentaria, hay que con-

siderar el papel del folículo dental, el cual en los estadios tempranos se presenta como un tejido blando situado entre la cripta ósea y la corona del germen dentario. El folículo dentario es requerido en el proceso eruptivo, e interviene en el control local que regula la formación y reabsorción de hueso alveolar^(7,8).

En base a las investigaciones realizadas, parece ser que la erupción es el resultado de la reabsorción ósea alrededor de la cara oclusal del diente, y de la formación de tejido óseo alrededor de la porción radicular.

Dichos acontecimientos son iniciados, coordinados y finalizados por una serie de eventos locales relacionados en gran medida con el folículo dental.

FACTORES DE CRECIMIENTO IMPLICADOS EN LA ERUPCIÓN DENTARIA

Los factores de crecimiento son moléculas peptídicas que transmiten mensajes entre células actuando como reguladores de sus funciones. Sus funciones son estimular o inhibir la diferenciación, proliferación y migración celular; modular las funciones diferenciadas de la célula; y regular su propia secreción y sus propios receptores, así como los de otros factores⁽⁹⁻¹¹⁾.

1. EGF (Epidermal growth factor)

Se trata de un polipéptido de bajo peso molecular (PM: 6045 Da), el cual fue aislado por Cohen en 1962 a partir de extractos de glándula submaxilar de rata. El EGF se detecta en varios tejidos y fluidos corporales, bien a concentraciones altas como en glándulas salivales; relativamente altas como en orina, saliva, leche y fluido seminal; o bien a concentraciones bajas como en plasma y suero. El EGF que se encuentra en los fluidos corporales se origina en las glándulas que secretan en ellos sus productos, tales como las glándulas salivales o mamarías⁽¹²⁾.

Fue el primer factor de crecimiento implicado en la odontogénesis, y parece ser que interviene directamente en los fenómenos de erupción dentaria, ya que

32 al inyectarlo en ratas neonatales induce la erupción precoz de los incisivos mandibulares, así como la apertura temprana de los párpados⁽¹³⁻¹⁵⁾. Estudios realizados *in vivo* en ratones posnatales a las cuales se les inyectó EGF, permitieron observar que se producía una diferenciación más rápida de los ameloblastos y los odontoblastos⁽¹⁶⁾.

2. EGF-R (Epidermal growth factor receptor)

Los efectos biológicos de los factores de crecimiento son mediados por la interacción de éstos con su receptor, que es un mediador específico localizado en la membrana celular.

La molécula del EGF-R es una glucoproteína de membrana, que es activada en presencia del EGF o del TGF- α mediante la activación del enzima tirosinaquinasa que contiene dicho receptor^(6,13,17,18).

Estudios realizados en ratas para valorar el papel del EGF-R durante la diferenciación y erupción del incisivo, revelan su presencia entre los días 0 y 8 postnatales, reduciéndose dicha presencia a partir del día 9 postnatal. Concretamente, se localiza en el folículo dental durante este crítico estadio que se corresponde con el momento de la erupción. Por tanto, parece ser que el EGF-R juega un papel importante en la erupción por mediación del folículo dental⁽¹⁹⁾.

Además, una vez el diente ha erupcionado, cuando se estimula la erupción en ratas mediante un tallado oclusal, el EGF-R se presenta en mayor cantidad que en la erupción normal en los odontoblastos de la predentina, en los ameloblastos, y en las células que forman la base apical proliferativa del diente, la cual incluye las células progenitoras del ligamento periodontal, del hueso alveolar y del cemento⁽²⁰⁾.

3. TGF- α (Transforming growth factor- α)

Es un polipéptido que fue aislado a partir de cultivos de células tumorales. Presenta una estructura afín a la del EGF, siendo homólogos en un 35% de sus secuencias de aminoácidos. El TGF- α se une al receptor del EGF en la superficie celular, y, aunque son anti-

génicamente distintos, tienen la misma actividad biológica⁽²¹⁾.

Su papel en la erupción dentaria es similar al del EGF, produciendo igualmente una aceleración de dicho proceso⁽²²⁾. El TGF- α también se presenta cuando se estimula la erupción dentaria siguiendo la misma distribución que el EGF-R, aunque se observa una menor expresión a nivel inmunohistoquímico⁽²⁰⁾.

4. TGF- β (Transforming growth factor- β)

Este factor fue identificado por primera vez por Moses y Roberts en 1981 en fibroblastos de riñón⁽²³⁾, siendo aislado en 1985 por Seyedin y cols. a partir de hueso desmineralizado bovino⁽²⁴⁾. Pertenece a la familia del TGF- β , y se trata de un péptido que se activa *in vivo* por la presencia de un microambiente ácido, como el creado por los osteoclastos o por determinados enzimas, desprendiéndose su porción carboxiterminal activa (PM: 25 KDa)⁽²⁵⁻²⁷⁾.

El TGF- β desarrolla una actividad biológica compleja, ya que puede actuar como promotor o inhibidor del crecimiento dependiendo del fenotipo celular y de las condiciones del medio. Aunque se desconocen los mecanismos exactos de acción, parece evidente que el TGF- β juega un papel importante en la embriogénesis de los mamíferos^(10,28-30).

Estudios inmunohistoquímicos realizados en molares de rata, revelan que el TGF- β está presente en el retículo estrellado durante los días 1 y 2 postnatales, desapareciendo de este tejido posteriormente y sin observarse en el resto de tejidos circundantes. En dicha fase inicial de la erupción, se produce la afluencia de monocitos al folículo dental y la presencia abundante de capilares fenestrados en el folículo adyacente al retículo estrellado. Estos hechos sugieren que el TGF- β podría jugar un papel importante en la quimiotaxis de los monocitos desde los capilares periféricos del folículo^(30,31). Además, se ha podido observar que estos acontecimientos van seguidos de un aumento en el número de osteoclastos en la región coronal de la cripta ósea que rodea al germen. Esto sugiere que los monocitos que inicialmente llegan al folículo

pueden ser los precursores de los osteoclastos, los cuales después producen la reabsorción ósea necesaria para la erupción^(5,7).

Teniendo en cuenta la comprobación realizada *in vitro* de que el TGF- β estimula la transcripción del mRNA del EGF-R, parece ser que el TGF- β estimula a las células para aumentar sus niveles de EGF-R, y de este modo puede actuar el EGF produciendo la prematura erupción dentaria⁽³¹⁾.

Cuando el diente ya ha erupcionado, al estimular la erupción dentaria en ratas mediante un tallado oclusal, el TGF- β se presenta en los odontoblastos y ameloblastos igual que el EGF-R pero en menor cantidad, mientras que en las células que forman la base apical proliferativa del diente hay que destacar una presencia también muy importante del TGF- β , y un aumento considerable en la tasa de proliferación de dichas células⁽²⁰⁾.

5. M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor)

Esta proteína estimula el desarrollo de los monocitos, por lo cual durante el proceso de erupción provoca un aumento del número de monocitos en el folículo dental. Dichas células, que son precursoras de los osteoclastos, provocan un aumento del número de osteoclastos en torno al germen dentario, y su acción de reabsorción ósea crea la trayectoria de erupción

dentaria⁽³²⁾. En ratones que debido a una mutación no presentan el M-CSF, se observa un defecto en la erupción dentaria, ya que los osteoclastos no producen la reabsorción ósea necesaria para que se desarrolle dicho proceso⁽³³⁾. Además, hay que destacar el papel de la IL-1 α (interleukin-1 α), ya que produce *in vitro* un aumento en la expresión del mRNA del M-CSF en el retículo estrellado del folículo dentario⁽³⁴⁾.

CONCLUSIÓN

Los factores de crecimiento desarrollan funciones cruciales en los tejidos que rodean al diente, coordinando y regulando la erupción dentaria. En base a la literatura revisada, hay que destacar el papel del EGF o del TGF- α que inducen una erupción precoz, el papel del EGF-R que se encuentra en el folículo dental en el momento preciso de la erupción en la cavidad oral, y el papel del TGF- β o del M-CSF que producen la quimiotaxis de monocitos hacia el germen dentario, siendo dichos monocitos los precursores de los osteoclastos que mediante la reabsorción ósea crean una trayectoria eruptiva. Además se ha observado que al estimular la erupción dentaria, en los ameloblastos, en los odontoblastos y en las células de la base apical proliferativa se expresan factores de crecimiento como el EGF-R, el TGF- α ó el TGF- β .

BIBLIOGRAFÍA

1. Provenza DV. *Oral histology: inheritance and development*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
2. Avery JK. *Oral development and histology*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1987.
3. Marks SC, Cahill DR. Ultraestructure of alveolar bone during tooth eruption in the dog. *Am J Anat* 1986;**177**:427-438.
4. Marks SC, Cahill DR, Wise GE. The cytology of the dental follicle and adjacent alveolar bone during tooth eruption in the dog. *Am J Anat* 1983;**168**:277-289.
5. Wise GE, Marks SC, Cahill DR. Ultraestructural features of the dental follicle associated with formation of the tooth eruption pathway in the dog. *J Oral Path* 1985;**14**:15-26.
6. Mitsiadis T, Magloire H. Le facteur de croissance épidermique (EGF) au cours du développement de la dent. *Actual Odontostomatol Paris* 1990;**44**:257-270.
7. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Path* 1980;**9**:189-200.
8. Marks SC, Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption - Models for developmental biologists. *Int J Dev Biol* 1995;**39**:223-230.
9. McKay I. Types of growth factor activity: detection and characterization of new growth factor activities. En: McKay I, Leigh. *Growth Factors. A Practical Approach*. IRL Press, Oxford, 1993, pp. 1-11.
10. Thesleff I. Homeobox genes and growth factors in regulation of craniofacial and tooth morphogenesis. *Acta Odontol Scand* 1995;**53**:129-134.

A. Rubert
A. Bauzá
C. Manzanares
J.M. Ustrell
J. Durán von Arx
R. Pérez-Tomás

Implicación de los factores de crecimiento en la erupción dentaria

34

11. Abramovich A. *Embriología de la región maxilofacial*. Editorial Médica Panamericana S.A., Buenos Aires, 1997.
12. Apella E, Weber IT, Blasi F. Structure and function of epidermal growth factor-like regions in proteins. *FEBS Lett* 1988;**231**:1-4.
13. Adamson DE. Developmental activities of the epidermal growth factor receptor. *Curr Top in Dev Biol* 1990;**24**:1-29.
14. Hoath SB. Treatment of the neonatal rat with epidermal growth factor: differences in time and organ response. *Pediatr Res* 1986;**20**:468-472.
15. Carpenter G. Epidermal growth factor. En: Baserga R. *Tissue Growth Factors*. Springer, Berlín, 1981, pp. 89-132.
16. Topham RT, Chiego DJ, Gattone VH, Hinton DA, Klein RM. The effect of epidermal growth factor on neonatal incisor differentiation in the mouse. *Dev Biol* 1987;**124**:532-543.
17. Cho MI, Garant PR, Lee YL. Periodontal ligament fibroblasts, preosteoblasts, and prechondrocytes express receptors for epidermal growth factor in vivo: A comparative study. *J Periodontal Res* 1988;**23**:287-294.
18. Cho MI, Lee YL, Garant PR. Radioautographic demonstration of receptors for epidermal growth factor in various cells of the oral cavity. *Anat Record* 1988;**222**:191-200.
19. Wise GE, Lin F, Fan W. Localization of epidermal growth factor and its receptor in mandibular molars of the rat prior to and during prefunctional tooth eruption. *Dev Dyn* 1992;**195**:121-126.
20. Bauzá A. *Implicación de los factores de crecimiento en los procesos de odontogénesis y erupción dentaria. Diseño de un modelo experimental*. Universidad de Barcelona, 1995 [Tesis].
21. Marquardt H, Hunkapiller MW, Hood LE, Torado GJ. Rat transforming growth factor type 1: Structure and relation to epidermal growth factor. *Science* 1984;**223**:1079-1082.
22. Tam JP. Physiological effects of transforming growth factor in the newborn mouse. *Science* 1985;**229**:673-675.
23. Millan FA, Denhez F, Kondaiah P, Akhurst RJ. Embryonic gene expression patterns of TGF- β 1, β 2 and β 3 suggest different developmental functions *in vivo*. *Development* 1991;**11**:131-143.
24. Inoue H, Kato Y, Iwamoto M, Hiraki Y, Sakuda M, Suzuki F. Stimulation of cartilage-matrix proteoglycan synthesis by morphologically transformed chondrocytes grown in the presence of fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta. *J Cell Physiol* 1989;**138**:329-337.
25. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrughe B. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor-beta. *J Cell Biol* 1987;**105**:1039-1045.
26. Massagué J. The transforming growth factor- β family. *Annu Rev Cell Biol* 1990;**6**:597-641.
27. Ballock RT, Roberts AB. The role of TGF- β in bone growth and bone repair. En: McKay I, Leigh I. *Growth Factors. A Practical Approach*. IRL Press, Oxford, 1993, pp. 85-107.
28. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor-beta in bone remodelling. *Clin Orthop Rel Res* 1990;**250**:261-276.
29. Nilsen-Hamilton M. Transforming growth factor-beta and its actions on cellular growth and differentiation. *Curr Top Dev Biol* 1990;**24**:95-136.
30. Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM, McCartney-Francis N, Wahl LM, Roberts AB, Sporn MB. Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987;**84**:5788-5792.
31. Wise GE, Fan W. Immunolocalization of transforming growth factor beta in rat molars. *J Oral Pathol Med* 1991;**20**:74-80.
32. Cielinski M, Jolie M, Wise G, Ando DG, Marks SC. Colony stimulating factor-1 (CSF-1) is a potent stimulator of tooth eruption in the rat. En: Davidovitch Z. *Proceedings of the International Conference on Biological mechanisms of tooth eruption, resorption and replacement by implants*. EBSCO Press, Birmingham, 1994, pp. 429-436.
33. Kawata T, Kawasoko S, Kaku M, Fujita T, Tokimasa C, Niida S, Tanne K. Recruitment of osteoclasts in the mandibular condyle of growing osteopetrotic (*op/op*) mice after a single injection of macrophage colony-stimulating factor. *Arch Oral Biol* 1999;**44**:81-88.
34. Wise GE, Lin F. Regulation and localization of colony-stimulating factor-1 mRNA in culture dental follicle cells. *Arch Oral Biol* 1994;**39**:621-627.