

Revisión Bibliográfica. pp.19-28

Papel de la genética en las maloclusiones esqueléticas clase II y clase III.

Role of genetics in class II and class III skeletal malocclusions.

Daniel Hernández

Universidad de Panamá, Facultad de Odontología, Panamá

hernandez.danielodo@gmail.com <https://orcid.org/0009-0007-5230-8081>

Katia Li

Universidad de Panamá, Facultad de Odontología, Panamá

katialj28@gmail.com <https://orcid.org/0009-0009-2985-445X>

Aileen Nip

Universidad de Panamá, Facultad de Odontología, Panamá

nipaileen@gmail.com <https://orcid.org/0009-0009-6500-5877>

Fecha de recepción: 12 de noviembre de 2024

Fecha de aceptación: 15 de diciembre de 2024

DOI <https://doi.org/10.48204/2710-7825.6924>

Resumen

Las maloclusiones clase II se manifiestan por un prognatismo maxilar, retrusión mandibular o una combinación de ambas; mientras que las maloclusiones clase III se caracterizan por una retrusión maxilar, protrusión mandibular o ambas. Ambas maloclusiones presentan una etiología multifactorial que puede estar influenciada por factores genéticos y ambientales. El objetivo de este artículo es identificar los genes implicados en la manifestación de estas alteraciones en el crecimiento asociado a las maloclusiones clase II y clase III esqueléticas. Métodos y materiales: La búsqueda de información se realizó en las bases de datos PubMed, EBSCO y Google Scholar, considerando artículos publicados en los últimos 10 años. Resultados: se seleccionaron 8 artículos. Conclusiones: Las maloclusiones clase II están asociadas con variantes en los genes ACTN3, FGFR2, MSX1 y MYO1H. Las maloclusiones clase III a variantes en los genes ADAMTSL, MYO1H, BMP3, GHR, FGF7, FGF10, SNAI3 y ADAMTS2.

Palabras Clave: genética, maloclusión, maloclusión clase II de Angle, maloclusión de Angle clase III, sistema estomatognático.

Abstract

Class II malocclusions are manifested by maxillary prognathism, mandibular retrusion, or a combination of both; while class III malocclusions are characterized by maxillary retrusion, mandibular protrusion, or both. Both malocclusions have a multifactorial etiology that can be influenced by genetic and environmental factors. The objective of this article is to identify the genes involved in the manifestation of these growth alterations associated with skeletal class II and class III malocclusions. Methods and materials: the information search was carried out in the PubMed, EBSCO, and Google Scholar databases, considering articles published in the last 10 years. Results: 8 articles were selected. Conclusions: Class II malocclusions are associated with variants in the genes ACTN3, FGFR2, MSX1, and MYO1H. Class III malocclusions due to variants in the genes ADAMTSL, MYO1H, BMP3, GHR, FGF7, FGF10, SNAI3 and ADAMTS2.

Keywords: genetics, malocclusion, Angle class II, Angle class III, stomatognathic system, Introducción

Introducción

Se conoce que la relación esquelética de clase II suele manifestarse por un prognatismo maxilar, retrusión mandibular o una combinación de ambas, es por eso que la planificación del tratamiento de estas maloclusiones debe considerar algunos factores como edad del individuo, potencial de crecimiento y la genética. Las maloclusiones esqueléticas de clase III se caracterizan por una retrusión maxilar (parte media de la cara), protrusión mandibular (prognatismo mandibular) o ambas. Estas pueden presentarse como parte de un síndrome o como un rasgo aislado. La complejidad de las maloclusiones suele estar influenciada por factores tanto genéticos, como ambientales, pero también considera la capacidad de los dispositivos ortopédicos para modificar el patrón esquelético. Es por ello, que el objetivo de esta revisión es identificar los genes implicados en la manifestación de las alteraciones en el crecimiento asociado a las maloclusiones clase II y clase III esqueléticas.

Materiales y Métodos

Este artículo se llevó a cabo como una revisión bibliográfica con el objetivo de analizar el papel de la genética en el crecimiento y desarrollo del sistema estomatognático. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos PubMed, EBSCO y Google Scholar, considerando artículos publicados en los últimos 10 años para garantizar la actualidad de la información.

Durante la revisión, se identificaron y seleccionaron dos metaanálisis clave relacionados con el tema. A partir de estos, se extrajeron los artículos originales incluidos en dichos metaanálisis, los cuales se analizaron en profundidad y se incorporaron a esta revisión.

Es importante mencionar que este trabajo no es una revisión sistemática, ya que no se siguieron criterios estandarizados ni se utilizó una herramienta específica de evaluación de calidad. En su lugar, se adoptó un enfoque descriptivo y analítico para sintetizar la información más relevante y comprender las interacciones entre los factores genéticos y el desarrollo del sistema estomatognático.

Resultados

- ***Genes asociados al desarrollo de Clase II esquelética***

Zebrick y colaboradores realizaron un estudio basado en la relación del gen ACTN3 con la relación esquelética Clase II donde este gen ubicado en el cromosoma 11, codifica la proteína alfa-actinina-3 la cual se expresa exclusivamente en fibras musculares tipo II estas son las fibras de contracción rápida. (1) Ocurre que el gen ACTN3 presenta un genotipo 577XX el cual genera un cambio de arginina a un codón de terminación, resultando en una deficiencia de alfa-actinina-3 en individuos de genotipo 577XX. (1) Basado en los individuos estudiados se identificó que el genotipo 577XX está sumamente presente en individuos con maloclusión clase II, ya que ellos sugieren que la ausencia de esta proteína podría influir en el crecimiento y desarrollo óseo. (1)

Jiang y colaboradores sustentan también que el gen FGFR2 (Fibroblast Growth Factor Receptor 2) desempeña un papel importante en el desarrollo craneofacial, esto debido a su proliferación, diferenciación y apoptosis en los osteoblastos. (2)

El gen FGFR2 codifica un receptor de tirosina quinasa que participa en la señalización de factores de crecimiento de los fibroblastos. Pero según Jiang, este gen cobra mayor importancia en la formación ósea intramembranosa constituyendo la mayoría de los huesos craneofaciales, incluidos maxilares y mandíbula. (2) También participa en la regulación de la proliferación y diferenciación de células osteoprogenitoras en los huesos faciales, determinando su forma, tamaño y densidad. (2)

Se ha visto que este gen y sus polimorfismos tienen efecto en los huesos maxilares. En el caso del maxilar superior, este se altera el crecimiento debido a que FGFR2 al regular la proliferación y diferenciación de osteoblastos, su disminución provoca menor crecimiento y densidad ósea en el maxilar superior. (2)

A diferencia de la mandíbula, esta se da por crecimiento a través de la osificación endocondral por lo que está menos influenciada por el FGFR2, este gen al ser menos dominante aun así participa en la remodelación de bordes membranosos de la mandíbula. (2) Debido a esto puede tener un efecto indirecto en la retrusión mandibular al reducir el aporte osteogénico. (2)

Por otro lado, este gen se ha visto asociado con Síndromes como Apert y Crouzon que por lo general está asociado a deformidades craneofaciales severas. (2)

AlShahrani y colaboradores mencionan que el gen MSX1 tiene relación en la relación de Clase II esquelética, el cual se ubica en el cromosoma 4, específicamente en el 4p16. Este gen se expresa en las células de la cresta neural y tiene influencia en el desarrollo de estructuras craneofaciales, entre las que se pueden mencionar están los procesos nasales, maxilares y mandibulares. (3)

La función principal de MSX1 es regular la expresión de otros genes durante el desarrollo embrionario, contando con un papel clave en la diferenciación celular y formación de estructuras craneofaciales y dentales. (3)

En relación a la Clase II esquelética el gen MSX1 está involucrado en la formación tanto del maxilar, como la mandíbula de manera que según Al Shahrani menciona que en estudios genéticos se ha demostrado que puede influir en la relación sagital de ambos maxilares, impactando directamente la relación esquelética. (3)

Cunha y colaboradores muestran que el gen MYO1H el cual está ubicado en el cromosoma 12, específicamente en 12q24.11. (4) Este gen realiza su función donde codifica una proteína motora perteneciente a las miosinas. (4) Estas proteínas están encargadas de la interacción con los filamentos de actina para facilitar la motilidad intracelular y otros procesos celulares. Debido a su intervención en la motilidad celular, este gen afecta la forma y posición de las estructuras maxilares y mandibulares durante el desarrollo prenatal, donde interactúa con otros genes y vías moleculares para determinar las proporciones craneofaciales. (4)

Se ha visto una variante del MYO1H que es la rs10850110 la cual ha sido asociada específicamente con patrones sagitales que resultan en una mandíbula más retraída o retrognatia en relación al maxilar superior. Debido a esto, se manifiesta la característica de clase II esquelética en el paciente. (4)

Hay otros factores que también influyen en el desarrollo de la clase II esquelética como pueden ser factores ambientales y las fuerzas musculares masticatorias. (4)

Maloclusiones clase III

El fenotipo de maloclusión esquelética de clase III es diverso y generalmente se define por una retrusión maxilar (parte media de la cara), protrusión mandibular (prognatismo mandibular) o ambas. Puede presentarse como parte de un síndrome o como un rasgo aislado. La prevalencia de la maloclusión de clase III esquelética varía considerablemente según la geografía y el grupo étnico. La etiología de la maloclusión esquelética de clase III es multifactorial, incluidos factores ambientales y genéticos. Considerando que los factores genéticos podrían contribuir a la causa de la maloclusión esquelética de clase III, la identificación de variantes genéticas predisponentes facilitaría la predicción de la afección y ayudaría la prevención o intervención precoz. Se han vinculado los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes determinados con la incidencia de diversas maloclusiones esqueléticas. Los SNP son modificaciones de un solo par de bases en la secuencia de ADN que suceden con alta frecuencia en el genoma humano. Por lo cual, se utilizan generalmente como marcadores de una región genómica en estudios genéticos.

- ***Genes asociados a las maloclusiones clase III***

En el 2019, Kantaputra y colaboradores realizaron un estudio en donde analizaron

la secuenciación completa del exoma de una familia tailandesa e identificaron la variante ADAMTSL1 c.176C>A como el defecto potencial asociado al prognatismo mandibular. Estos datos fueron verificados con el exoma de 215 personas y descubrieron que la variante c.670C>G también estaba asociada con el prognatismo mandibular. La mutación en ADAMTSL1 puede interferir con la actividad de la agreganasa. Las agreganasa presentes en los condrocitos desempeñan un papel importante en el recambio fisiológico y la remodelación del agregano. La disminución de la actividad de ADAMTSL1 puede alterar la maduración del cartílago articular y cambiar las propiedades mecánicas del mismo. La cantidad de condrocitos aumenta en el cartílago articular que tiene depósitos excesivos de agregano alrededor de los grupos de células condroides, lo que provoca una alineación irregular del fascículo de colágeno. Además, la acumulación excesiva de agregano puede aumentar la capa hipertrófica de la placa de crecimiento y aumentar el tamaño del hueso. (5) En el 2021, Dehesa y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre los factores genéticos que contribuyen a la maloclusión de clase III esquelética y encontraron que las variantes genéticas en

MYO1H(rs10850110), *BMP3(rs1390319)*, *GHR (rs2973015, rs6184, rs2973015)*, *FGF7(rs372127537)*, *FGF10(rs593307)*, y *SNAI3(rs4287555)* están asociadas a discrepancias esqueléticas verticales, horizontales o combinadas. BMP3 es un gen codificador de proteínas que codifica un ligando secretado del factor de crecimiento transformante beta que participa en múltiples vías osteogénicas, principalmente suprimiendo la diferenciación de osteoblastos y disminuyendo la densidad ósea. (6)

El gen GHR codifica una proteína que es un receptor transmembrana para la hormona de crecimiento (GH), que pertenece a la familia de receptores de citocinas tipo I. La unión de GH a GHR conduce a la dimerización del receptor desencadenando la transducción de señales intra/intercelulares y la activación de los péptidos STAT, STAT1/3/5A/5B, que regulan las funciones del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1) y otros genes diana que median el eje regulador principal del crecimiento postnatal que determina el dimorfismo sexual y las diferencias en el crecimiento muscular y esquelético. La variante asociada en el estudio de Cruz et al., GHR (rs2973015A>G), describe una variante ubicada en el

cromosoma 5, que se ha asociado con la posición maxilar y la longitud mandibular. De manera similar, el polimórfico exónico rs6184 ubicado en el exón 10 del gen GHR se ha asociado con el desarrollo horizontal y longitudinal de la mandíbula y, por lo tanto, predispone de alguna manera a un perfil facial de clase III esquelético. (6)

Se ha demostrado que FGF7 y FGF10 interactúan con FGFR2, que se informó que aumenta el riesgo de desarrollo de maloclusión de clase II y clase III y con variantes particulares de TWIST1. Twist1 se caracteriza a nivel molecular como un potenciador en la vía de señalización de FGF, más específicamente, induciendo la actividad de regulación positiva de la expresión de Fgfr2 y Fgf10 en la mesénquima. Esto es importante en el desarrollo humano ya que, en la séptima semana después de la fertilización, el tejido mesenquimal comienza a formarse alrededor del extremo posterior de las trabéculas lineales de la mandíbula que determinan el crecimiento de la rama mandibular. Por lo cual, el proceso de señalización de regulación positiva/inhibición a este nivel durante el crecimiento prenatal podría ejercer una influencia crítica en el desarrollo futuro de maloclusión esquelética vertical y/u horizontal. (6)

En el 2021, en el estudio de Atteeri y colaboradores concluyeron que el polimorfismo rs10850110 en MYO1H, localizado en el locus 12q24.11, está asociado con un mayor riesgo de maloclusión de clase III esquelética debido al prognatismo mandibular. MYO1H es una miosina de clase I. Las miosinas de clase I son una superfamilia de proteínas motoras moleculares que son necesarias para la integridad estructural y funcional del músculo esquelético, se unen a la actina y utilizan la energía de la hidrólisis del trifosfato de adenosina para generar fuerza y movimiento a lo largo de los filamentos de actina. Los músculos tienen amplios efectos en el desarrollo óseo, estos efectos influyen en las fuerzas musculares generadas en las áreas de inserción al hueso, y esto da como resultado la modificación de estas áreas específicas, por lo tanto, las alteraciones genéticas que afectan a los músculos también afectarían a estas áreas esqueléticas. Esto es consistente con la hipótesis de la matriz funcional, en la que el crecimiento esquelético está vinculado a su matriz muscular subyacente. (7)

En el 2022, Yao y colaboradores identificaron una variante en el exón 22 del gen ADAMTS2 asociado a la maloclusión clase III por deficiencia maxilar. Mediante análisis bioinformático y experimentos in vitro demostraron que ADAMTS2 desempeña un papel fundamental en el proceso de osteogénesis a través de la vía de señalización ErbB, que tiene influye en la diferenciación de osteoblastos y el metabolismo óseo anabólico. La disminución del nivel de ADAMTS2 puede causar una activación anormal de la vía ErbB para inhibir la osteogénesis, lo que produce un subdesarrollo del maxilar. (8)

Discusión

En el 2015, Moreno y colaboradores sugieren que hay espacio para mejorar el diseño de los estudios que tratan de explicar el papel de la genética en las maloclusiones, utilizando el concepto de fenotipo multivariante y el enfoque de comparar extremos para reducir sesgos. (9)

Además, señalan que existe una mayor cantidad de estudios enfocados en la relación genética en individuos que presentan maloclusión clase III a comparación de aquellos que presentan maloclusión clase II (9), lo cual coincide con la revisión bibliográfica realizada.

En 2019, Vieira indica que la herencia de las maloclusiones es compleja y se entiende que más de un gen contribuyen al desarrollo de estas, pero que hay posibilidad que un solo gen autosómico dominante tenga un efecto importante. También señala que la evidencia sugiere que el gen MYO1H puede predecir el prognatismo mandibular y por lo tanto brinda información para determinar si el paciente responderá favorablemente al tratamiento. (10)

En 2021, Dehesa-Santos y colaboradores mencionan que las maloclusiones clase III esqueléticas son un rasgo poligénico, y que futuros estudios deben considerar un enfoque multicéntrico y aplicar un análisis multivariante. (6)

Conclusiones

Las maloclusiones clase II y III esqueléticas tienen una etiología multifactorial, en la cual la genética juega un papel fundamental en ella. Las maloclusiones clase II están asociadas con variantes en los genes ACTN3, FGFR2, MSX1 y MYO1H mientras que las maloclusiones clase III por prognatismo mandibular están asociadas a variantes en los genes ADAMTSL1,

MYO1H, BMP3, GHR, FGF7, FGF10 y SNAI3. Las maloclusiones clase III por retrognatismo maxilar están asociadas a variantes en el gen ADAMTS2.

Referencias bibliográficas

- AlShahrani I, Dawasaz AA, Syed S, Ibrahim M, Togoo RA. Three-dimensional palatal anatomic characteristics' correlation with dermatoglyphic heterogeneity in Angle malocclusions. *Angle Orthod.* 2019;89(4):643–50. doi:10.2319/091718-675.1.
- Atteeri A, Neela PK, Mamillapalli PK, Sesham VM, Keesara S, Chandra J, Monica U, Mohan V, Miryala S, Khan FA, Makthal P. Analysis of MYO1H gene polymorphism in skeletal class-III malocclusion due to mandibular prognathism. *Glob Med Genet.* 2021;8(4):156–61. doi:10.1055/s-0041-1731066.
- Cunha A, Nelson-Filho P, Marañón-Vásquez GA, de Carvalho Ramos AG, Dantas B, Sebastiani AM, Silvério F, Omori MA, Silva Rodrigues A, Cardoso Teixeira E, Carvalho Levy S, de Araújo MC, Matsumoto MAN, Lourenço Romano F, Antunes LAA, da Costa DJ, Scariot R, Santos Antunes L, Vieira AR, Küchler EC. Genetic variants in ACTN3 and MYO1H are associated with sagittal and vertical craniofacial skeletal patterns. *Arch Oral Biol.* 2018;97:218–26. doi:10.1016/j.archoralbio.2018.09.018.
- Dehesa-Santos A, Iber-Diaz P, Iglesias-Linares A. Genetic factors contributing to skeletal class III malocclusion: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021;25(4):1587–1612. doi:10.1007/s00784-020-03731-5.
- Jiang Q, Mei L, Zou Y, Ding Q, Cannon RD, Chen H, Li H. Genetic polymorphisms in FGFR2 underlie skeletal malocclusion. *J Dent Res.* 2019;98(3):295–303. doi:10.1177/0022034519872951.
- Kantaputra PN, Pruksametanan A, Phondee N, Hutsadaloi A, Intachai W, Kawasaki K, Ohazama A, Ngamphiw C, Tongsima S, Ketudat Cairns JR, Tripuwabhut P. ADAMTSL1 and mandibular prognathism. *Clin Genet.* 2019;95(4):507–15. doi:10.1111/cge.13519.
- Moreno Uribe LM, Miller SF. Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. *Orthod Craniofac Res.* 2015;18(Suppl 1):91–9. doi:10.1111/ocr.12083.
- Vieira AR. Orthodontics and genetics. *Dental Press J Orthod.* 2019;24(2):92–7. doi:10.1590/2177-6709.24.2.092-097.sar. PMID: 31116292. PMID: 31116292.

Yao S, Zhou X, Vona B, Fan L, Zhang C, Li D, Yuan H, Du Y, Ma L, Pan Y. Skeletal class III malocclusion is associated with ADAMTS2 variants and reduced expression in a familial case. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10673. doi:10.3390/ijms231810673.

Zebrick B, Teeramongkolgul T, Nicot R, Horton MJ, Raoul G, Ferri J, Vieira AR, Sciote JJ. ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deep bite malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2014;146(5):603–11. doi:10.1016/j.ajodo.2014.07.021.