

Importancia de la genética en la patología bucal/Forma de estudio de los pacientes

Autores: María de la Luz Arenas Sordo

Médica cirujana especialista en genética médica y maestra en ciencias, adscrita al Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación. Investigadora "B" del Sistema Interinstitucional de Investigadores de la Secretaría de Salud. Profesora de asignatura de la Facultad de Medicina de la UNAM

Edgar Hernández Zamora

Químico farmacobiólogo. Maestro y doctor en ciencias, adscrito al Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación. Investigador "B" del Sistema Interinstitucional de Investigadores de la Secretaría de Salud

La genética es la ciencia de la herencia y la variabilidad, y como tal es fundamental entender que podemos transmitir nuestras características normales o patológicas, pero que tendrán manifestaciones diferentes por la variabilidad. Es decir, los genes se expresan en un medio determinado (celular, tisular, corporal, macroambiente), el cual es diferente en cada uno de nosotros y que condiciona, en gran medida, la variabilidad.¹ Desde el punto de vista genético, existen cuatro grandes grupos de formas de transmisión de las características hereditarias:

1. Mendeliano
2. Poligénico o multifactorial
3. Cromosómico
4. Mitocondrial

Cuando nos referimos a patología, el tipo de herencia resulta esencial para la asesoría genética, ya que cada una implica riesgos y situaciones de transmisión diferentes.²

Patología bucal y genética

Cuando excluimos la patología infecciosa de la cavidad oral, el resto tiene una gran base genética, aunque no siempre conocida con exactitud.³ Por ello, es muy importante que los odontólogos sepan cómo buscar características clínicas que conduzcan a diagnósticos más precisos para poder ofrecer al paciente la atención apropiada de acuerdo a su patología.

Siempre que tengamos pacientes con alteraciones dentales debemos revisarlos con cuidado, en principio los órganos o sistemas derivados de la misma capa embrionaria y posteriormente ciertas áreas o sistemas que deriven de otras capas embrionarias.⁴

En las patologías de origen mendeliano por regla general (siempre hay excepciones) está involucrada una proteína; saber qué proteína es permitirá ir a la búsqueda de órganos en cuyos tejidos exista dicha proteína. Por el contrario, cuando se trata de alteraciones de tipo cromosómico, existen muchas proteínas y mecanismos involucrados, por lo que podemos encontrar malformaciones múltiples y dismorfias prácticamente en toda la economía.¹

Por otro lado, en la patología multifactorial o poligénica se puede hallar sólo una alteración o enfermedad sisté-

mica que tenga repercusión en algunas otras estructuras u órganos. Los mejores ejemplos serían el labio y paladar hendido aislado en la patología congénita y la diabetes mellitus tipo II en las enfermedades sistémicas.⁵ Respecto a los padecimientos por mutaciones en el ADN mitocondrial, presentan gran variabilidad e involucran a tejidos con especial necesidad de oxígeno-energía.^{1,6} Aquí mostramos algunos ejemplos de patologías genéticas con importantes manifestaciones bucales:

Síndrome de Cockayne. Existen dos variedades, una congénita y otra que se hace aparente hasta el segundo año de edad. Sus características son dificultad para ganar peso y crecer, talla baja, envejecimiento prematuro, alteraciones neurológicas, fotosensibilidad, retraso en la erupción de los dientes primarios, macrodoncia parcial y ausencia congénita de algunos dientes permanentes, atrofia del proceso alveolar y caries. El tipo de herencia es mendeliano, autosómico recesivo⁷ (Foto 1).

Síndrome de incontinencia pigmenti (IP2). Es un desorden ectodérmico que afecta la piel, los dientes, los ojos y puede acompañarse de problemas neurológicos. El nombre IP2 describe la característica histológica, la incontinencia de la melanina dentro de los melanocitos y su presencia en la dermis superficial. El tipo de herencia es dominante ligado al X, pudiera existir heterogeneidad genética.⁸



Foto 1. A) Paciente de dos años de edad en quien aún no se evidencian manifestaciones del síndrome. B) Aspecto general del paciente; se aprecia el hábito caquéctico, los ojos hundidos, la falta de grasa en cara y el resto de características fenotípicas del Síndrome de Cockayne

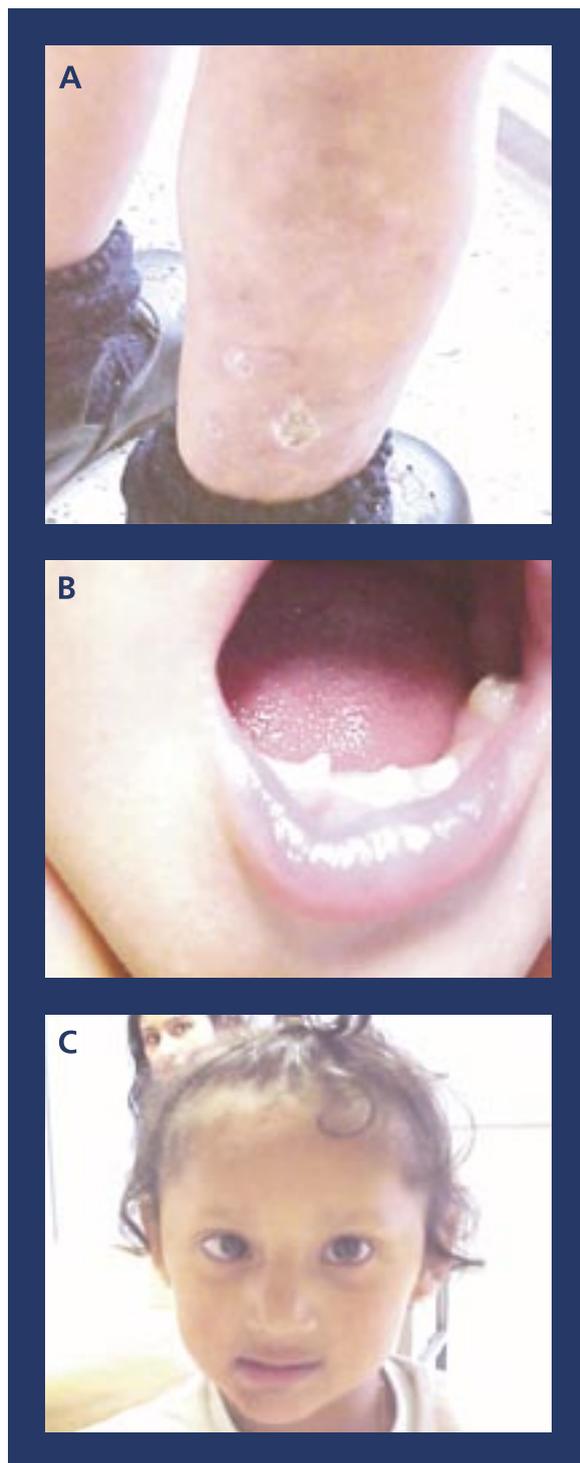


Foto 2. Paciente de cuatro años de edad. A) pierna derecha, B) boca y C) cara. Se aprecia cabello delgado y escaso, cara ovalada, cejas y pestañas escasas, nariz de puente alto, delgada (de perico) y protrusión labial; los incisivos de ambas arcadas con corona cónica y retraso en la erupción de los demás dientes, estrabismo del ojo derecho y una dermatosis en piernas y pies, con lesiones hiperpigmentadas en un patrón lineal, características fenotípicas de la incontinencia pigmenti

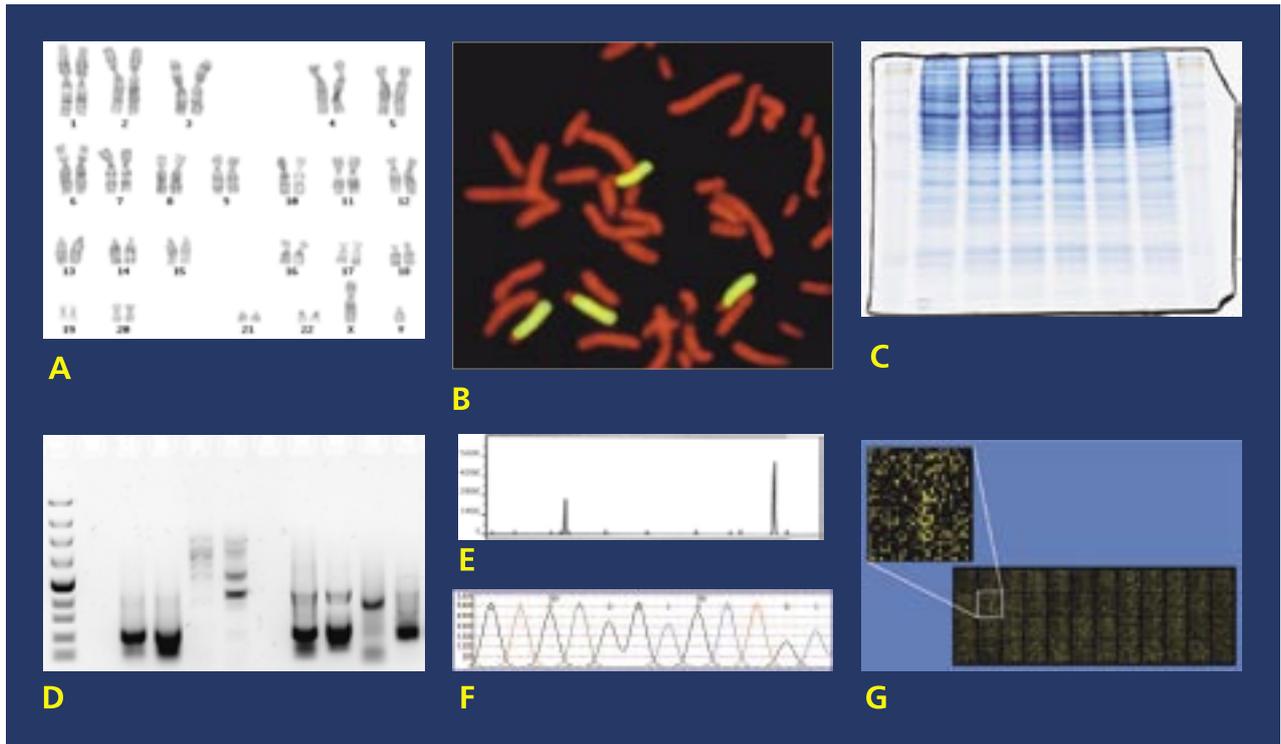


Foto 3. Diversas técnicas de citogenética y biología molecular: A) cariotipo, B) FISH, C) productos de una prueba de western blot en un gel de poliacrilamida, D) productos de PCR en gel de agarosa, electroferogramas, E) productos de PCR en electroforesis capilar, F) secuencia de un fragmento de ADN y G) chip de ADN (ADN microarray)

Desde el punto de vista genético y posterior a la realización de una buena historia clínica que incluya el árbol genealógico, existen muchos estudios paraclínicos que se pueden efectuar para confirmar o descartar el diagnóstico. Dentro de los estudios que pueden llevarse a cabo se encuentran desde los más sencillos, como la biometría hemática, el examen general de orina, la química sanguínea básica, las radiografías simples, hasta estudios de imagen más complejos y los exámenes propiamente genéticos, tales como estudios de citogenética clásica, citogenética molecular, estudios moleculares génicos con muy diversas y variadas técnicas, tamices enzimáticos.⁹

Existen diferentes técnicas moleculares entre las que se incluyen la citogenética, que estudia la estructura de los cromosomas, así como su variante: la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), técnica de tinción de cromosomas que detecta un cromosoma completo o una región particular mediante un marcador que ocasiona que los cromosomas específicos brillen bajo el microscopio¹⁰ (Fotos 3A y 3B). El *western blot* es un método en biología molecular/bioquí-

mica/inmunogenética útil para la detección de proteínas en la muestra de un tejido homogeneizado o extracto. Se crea un gel en electroforesis para separar proteínas desnaturizadas de la masa. Las proteínas son transferidas desde un gel hacia una membrana.¹¹ Para la detección de ADN se aplica la misma técnica, llamada *southern blot* y para RNA *northern blot* (Foto 3C).

La reacción en cadena de las polímeras PCR (*polymerize chain reaction*) es una técnica de biología molecular descrita en 1986 por Kary Mullis, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular.¹² Tiene variantes como: RT-PCR, PCR *in situ*, PCR múltiple, PCR en tiempo real (Foto 3D). La electroforesis convencional en un gel de agarosa o poliacrilamida (Foto 3C). La electroforesis en gel es un grupo de técnicas empleadas por los científicos para separar moléculas basándose en propiedades como el tamaño, la forma o el punto isoeléctrico. Tiene otras variantes. La electroforesis en gel de muestras grandes de ADN y RNA se efectúa en geles de agarosa (Foto 3D). La electroforesis de proteínas se lleva a cabo en geles de

poliacrilamida-SDS (SDS-PAGE) por electroforesis en gel nativo o electroforesis 2-D. Electroforesis capilar (Foto 3E) y electroforesis de ADN (Foto 3D).¹³

La secuenciación de ADN es un conjunto de métodos y técnicas bioquímicas cuya finalidad es la determinación del orden de los nucleótidos en un fragmento de ADN (Foto 3F). Los chips de ADN o microsensores (ADN *microarrays*) forman una superficie sólida a la cual se unen una serie de fragmentos de ADN. Los arreglos de ADN son utilizados para averiguar la expresión de miles de genes en forma simultánea¹⁴ (Foto 3G).

Conclusiones

Las mutaciones en el genoma humano pueden provocar condiciones o síndromes hereditarios, muchos de los cuales pueden identificarse durante la práctica odontológica, como las enfermedades que involucran al esmalte y la dentina, con patrones hereditarios diversos autosómicos dominantes, recesivos o ligados al cromosoma X.^{9,10}

La biología molecular busca comprender la estructura tridimensional y la base molecular de los procesos genéticos; ha impulsado el origen de la genómica, que comienza a tener grandes repercusiones en la sociedad: medicina genómica, farmacogenómica, genética de población, medicina del deporte y legislación del genoma, entre otras áreas. El conocimiento de nuestros genes y de la variabilidad individual que presentan permite identificar la causa de diferentes patologías que no dependen de un solo factor genético, sino de una amplia gama de alteraciones que intervienen en la patogénesis de las enfermedades hereditarias o simplemente en la expresión fenotípica del gen.¹¹

Por lo antes expuesto, es de gran importancia que los odontólogos conozcan aspectos de la genética clínica y de biología molecular para detectar enfermedades genéticas y poder atender a los pacientes en forma adecuada y canalizarlos a las instituciones o con las personas que puedan proporcionarles la asesoría genética indicada. *OC*

Referencias bibliográficas

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. *Genetics in Medicine*. Seventh edition. Saunders Elsevier. USA, 2007.
2. Arenas-Sordo ML, Villanueva MCristina. Asesoramiento genético en: *Genética y oftalmología*. Primera edición. Publicaciones Educativas en Oftalmología de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. México, 2000.
3. Montoya-Pérez LA, Arenas-Sordo ML, Hernández-Zamora E, Aldape-Barrios BC. Oral pathology in a group of Mexican patients with genetic diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E92-5.
4. Sadler TW. Tercera semana de desarrollo: disco germinativo trilaminar en Langman. *Embriología médica*. Ed. Médica Panamericana, octava edición. España, 2000, p. 60-80.
5. Guízar-Vázquez JJ. *Genética clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. Ed. El Manual Moderno. México, 2000 p. 337-350.
6. Passarge E. *Genética*. Texto y atlas. 2ª edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina, 2004 p.198-202.
7. Arenas-Sordo M de L, Hernández-Zamora E, Montoya-Pérez LA, Aldape-Barrios BC. Cockayne's syndrome: a case report. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 May 1;11(3):E236-8. Review.
8. Arenas-Sordo M de L, Vallejo-Vega B, Hernández-Zamora E, Gálvez-Rosas A, Montoya-Pérez LA. Incontinentia pigmenti (IP2): familiar case report with affected men. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005 jul 1;10 suppl 2: E122-9.
9. Novo VF. Genética humana. *Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la biomedicina*. Primera edición. Pearson Prentice may. Madrid, España, 2007.
10. Bayani J, Squire JA. Fluorescence in situ hybridization (FISH). *Curr Protoc Cell Biol* 2004;Chapter 22:Unit 22.4.
11. Migali E, Mariotti D, Lovari A, Tenani T, Imperiali P, Ozzola G. HIV-1: absence of infection in subjects with indeterminate western blot. *Allergol Immunopathol* 1993;21(2):61-65.
12. Schochetman G, Ou CY, Jones WK. Polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1988;158(6):1154-1157.
13. Hernández-Zamora E, Arenas-Sordo ML, Maldonado-Rodríguez R. Capillary electrophoresis for detection of PMP22 gene duplication. Study in Mexican patients. *Electrophoresis* 2008;29(7):1582-1584.
14. Hernández-Zamora E, Arenas-Sordo ML, Maldonado-Rodríguez R. Design of microarrays by virtual hybridization, for the study of variants in the sites REP-CMT1A. *Gac Med Mex* 2008,144(1):1-6.