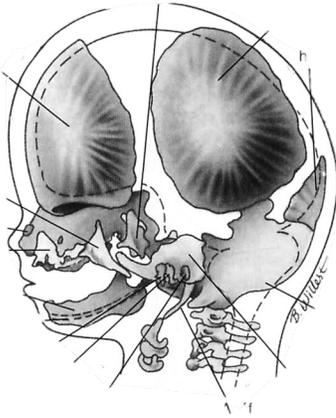




DEPARTAMENTO DE
 PATOLOGÍA Y
 MEDICINA ORAL
 FACULTAD DE ODONTOLÓGIA
 UNIVERSIDAD DE CHILE

ESTABLECIMIENTO DEL ESQUELETO CRANEAL



Dra. María Angélica Torres (DDS, MSc, PhD, Espec Odonto Legal)

Establecimiento del esqueleto craneofacial

(Cráneo, huesos de la cara y ATM)

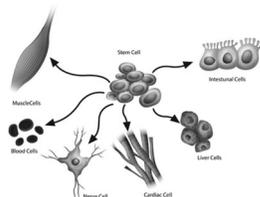
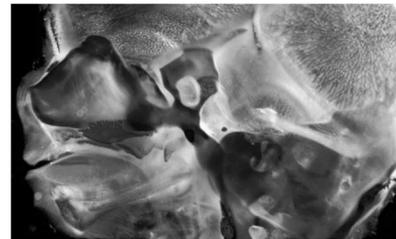
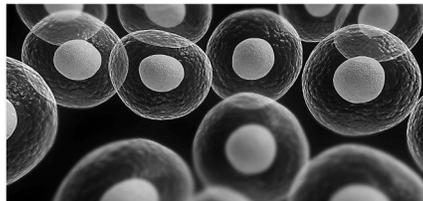
Glosario

Neurocráneo	•Parte del cráneo que alberga el cerebro y órganos de los sentidos
Víscerocráneo o Splanocráneo	•Esqueleto de la cara, derivado principalmente de los arcos faríngeos
Condrocráneo	•Cráneo cartilaginoso del embrión, generalmente se refiere a los cartilagos que forman la base del cráneo, pero otros incluyen cartilagos viscerales y lo consideran un estado del esqueleto cefálico.
Desmocráneo	•Neurocráneo membranoso, huesos membranosos que constituyen la bóveda craneal (hueso membranoso es el derivado de tejido mesenquimático)
Cápsulas sensoriales	•Tejido de sostén que rodea a aparatos sensitivos (oftálmica y oíca)
Somitos occipitales	•Condensaciones del mesoderma paraxial ubicados detrás de los cartilagos paracordales y se integran en la composición de elementos craneales
Osificación endocondral	•Formación de hueso a partir de un cartilago previo.
Osificación membranosa	•Formación de hueso a partir del tejido mesenquimático
Mineralización vs osificación	•La mineralización es un proceso biológico en que se depositan sales de calcio y fosfato en una matriz preestablecida de arquitectura diversa. En la osificación es una matriz de cartilago o de tj. colágeno especializado sobre las que se depositan minerales que formarán cristales.

TEMARIO

1. Recuerda el origen de las células del esqueleto craneofacial.
2. Control genético de la esquetogénesis craneofacial.
3. Los diferentes mecanismos de osificación craneofacial
4. Desarrollo y osificación de la base de cráneo: Condrocráneo; instalación de sincondrosis-suturas, desarrollo .
5. Desarrollo y osificación de la bóveda craneana: el neurocráneo membranoso; instalación de sinfibrosis transitorias-suturas, desarrollo .

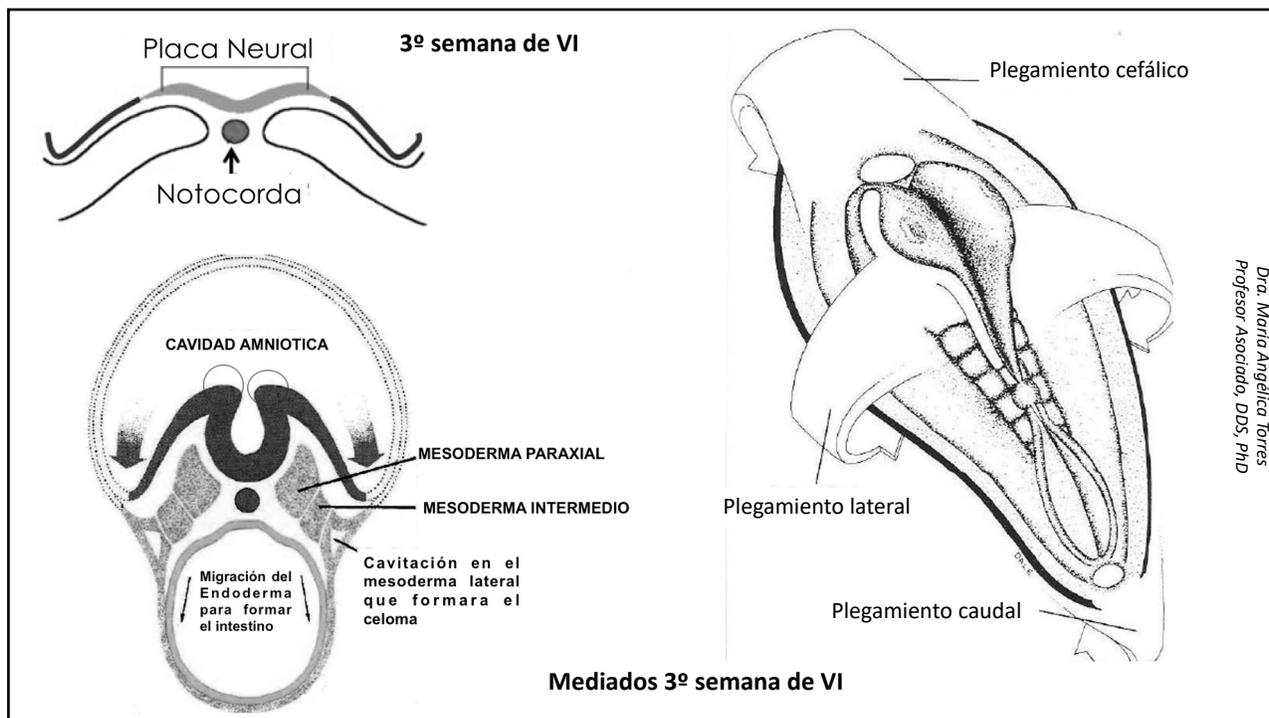
Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD



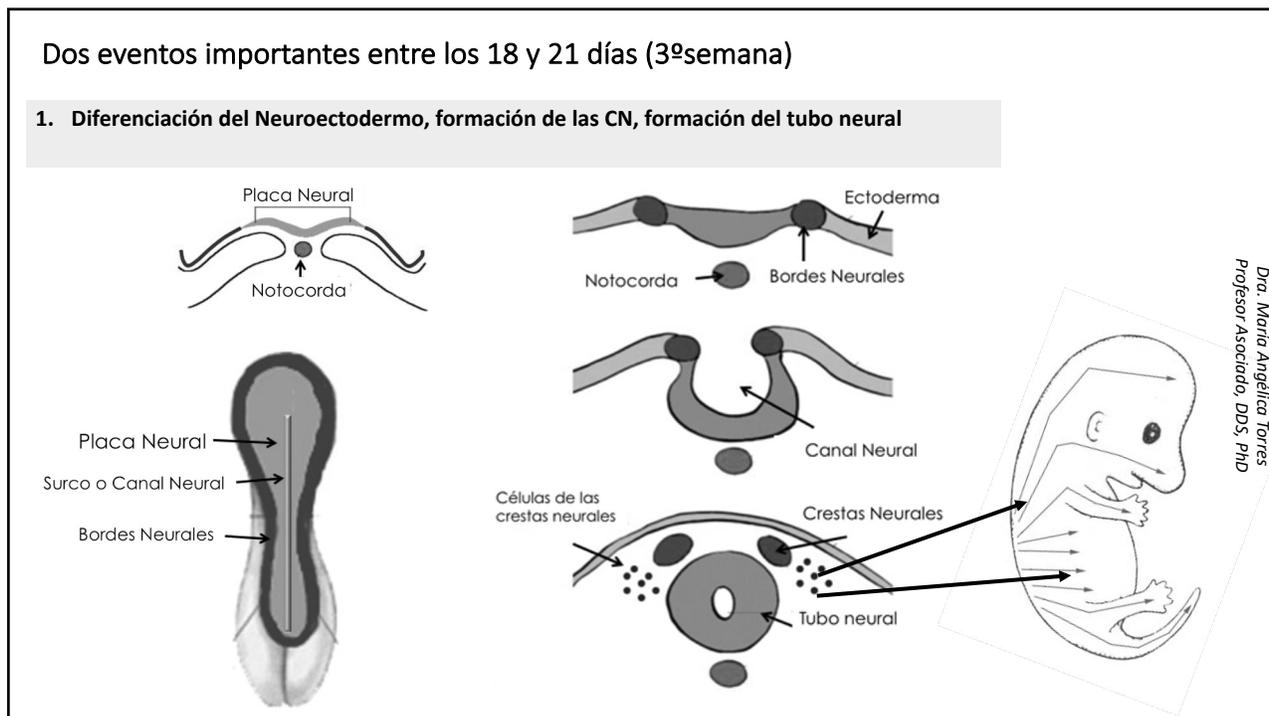
1. Origen de las células del esqueleto craneofacial

RECORDANDO

Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD



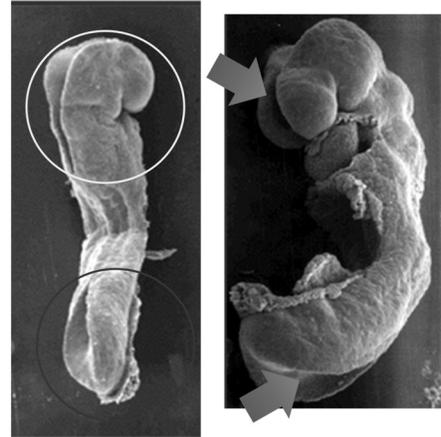
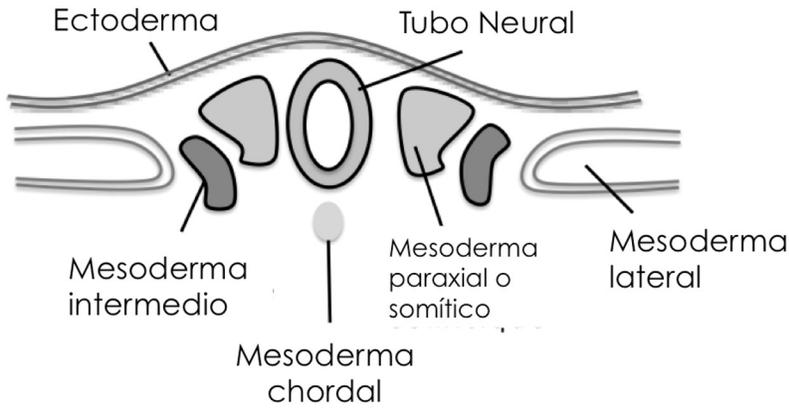
Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD



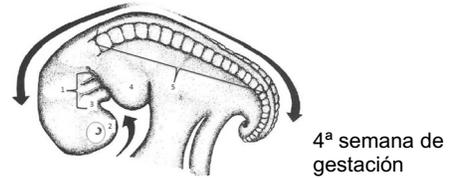
Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

Dos eventos importantes entre los 18 y 21 días (3ª semana)

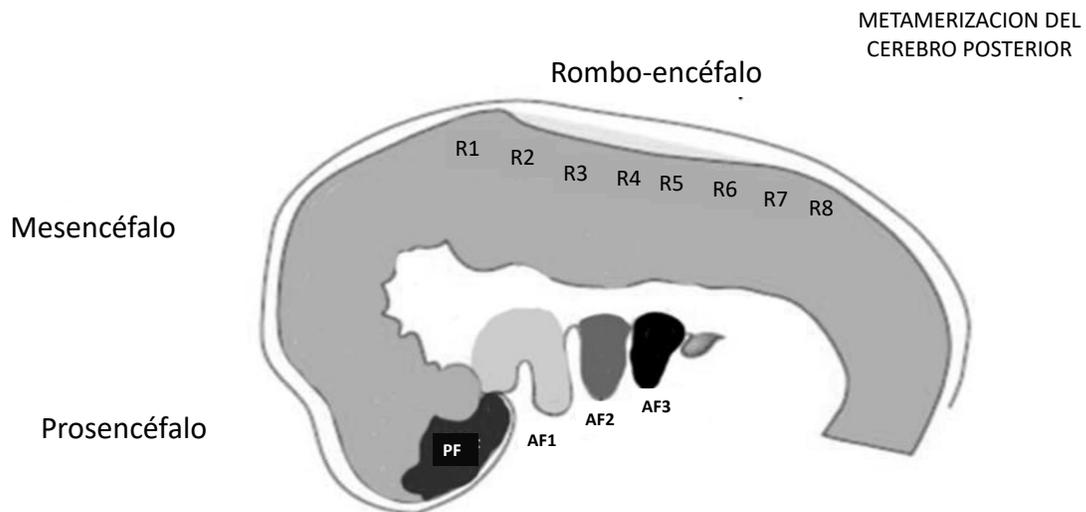
2. Diferenciación del mesodermo IE en cuatro masas



Fin 3ª semana de gestación: Ratón día 8 de gestación, Hombre 17-19 días

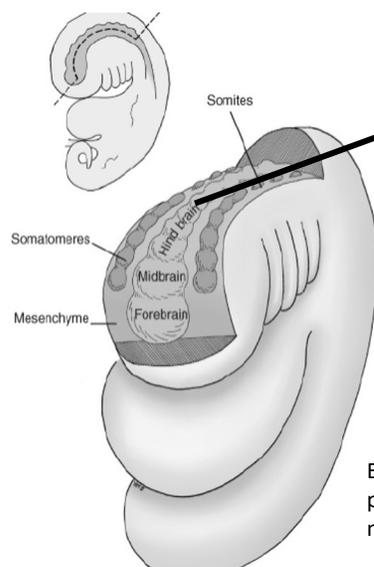


Poco antes del día 25 de vi (3ªsem) en el hombre, el tubo neural se ensancha desde adelante hacia atrás en tres vesículas



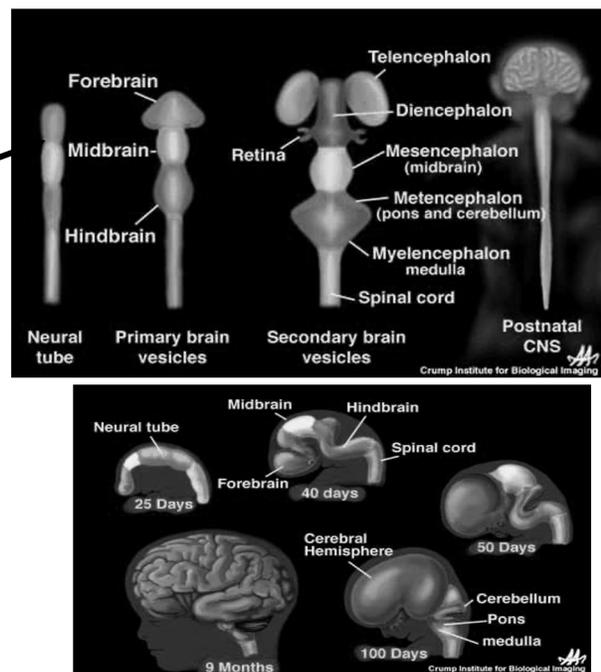
Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

Tubo Neural, Neuroectoderma, SNC



Somites
Somatomes
Mesenchyme
Forebrain
Midbrain
Hindbrain

Escaso mesoderma paraxial – metamerización

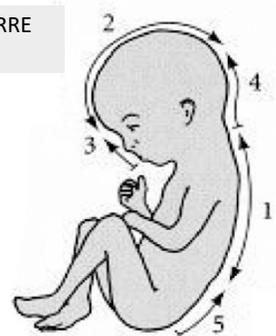


Neural tube
Primary brain vesicles: Forebrain, Midbrain, Hindbrain
Secondary brain vesicles: Telencephalon, Diencephalon, Mesencephalon (midbrain), Metencephalon (pons and cerebellum), Myelencephalon medulla, Spinal cord
Postnatal CNS

25 Days: Neural tube, Forebrain
40 days: Midbrain, Hindbrain, Spinal cord
50 Days: Cerebellum, Pons, medulla
9 Months: Cerebral Hemisphere

Crump Institute for Biological Imaging

CRONOLOGIA DE CIERRE DEL TUBO NEURAL



Pto. De Cierre	Localización	Forma de cierre	Periodo de VI	Sensible a	Defecto
1	dorsal	bilateral	Inicia día 22 (28)	Deficiencia de ácido fólico	Espina bífida
2	cefálico	bilateral	Cierra Día 25 (29)	Deficiencia de ácido fólico e hipertermia	Anencefalia, Encefalocele
3	Facial	unilateral	Cierra día 29	Deficiencia de ácido fólico	Hendidura Centrofacial, Labio y paladar hendido
4	occipital	unilateral	Cierra Día 25	Hipertermia	Encefalocele occipital
5	lumbar	unilateral	Cierra Día 27 (30)	Deficiencia de ácido fólico	Espina bífida, Meningocele sacro

ANOMALIAS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

A: Encefalocele occipital

B: Anencefalia.

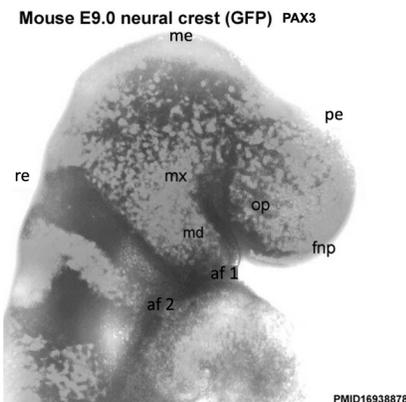
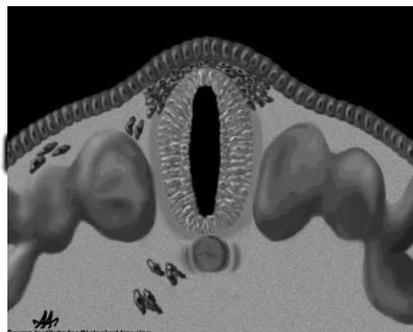
C: Encefalocele Frontal

D. Espina bífida

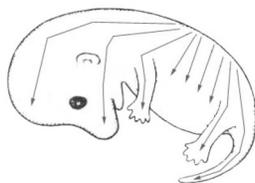
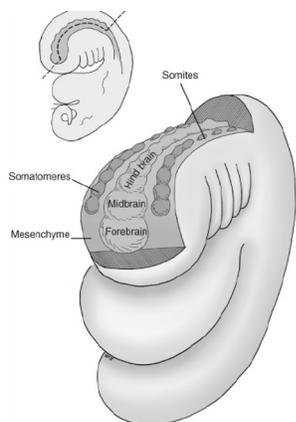


Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

Migración de las Células de la Cresta Neural, Cefálica y Troncal



Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

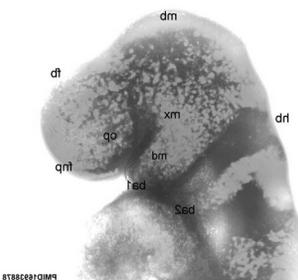


Genes involucrados en la migración CCN:

- HOX B
- Ac. Retinoico,
- Msx1 y 2, Dlx2 y Otx2

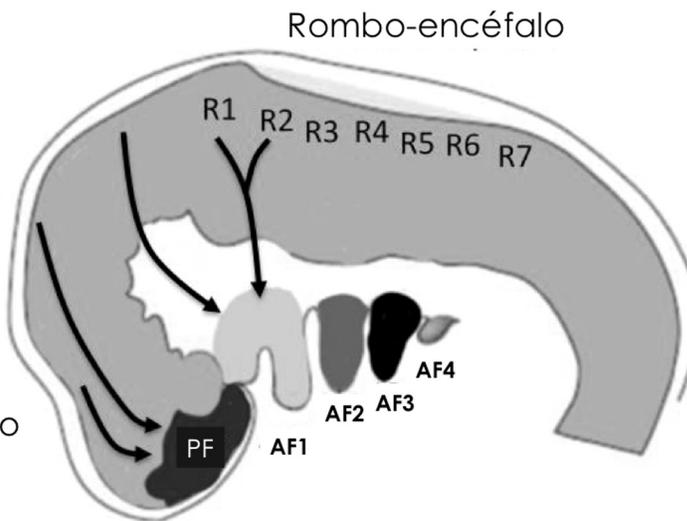
Copyright © 2008, by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

Migración de cresta neural cefálica



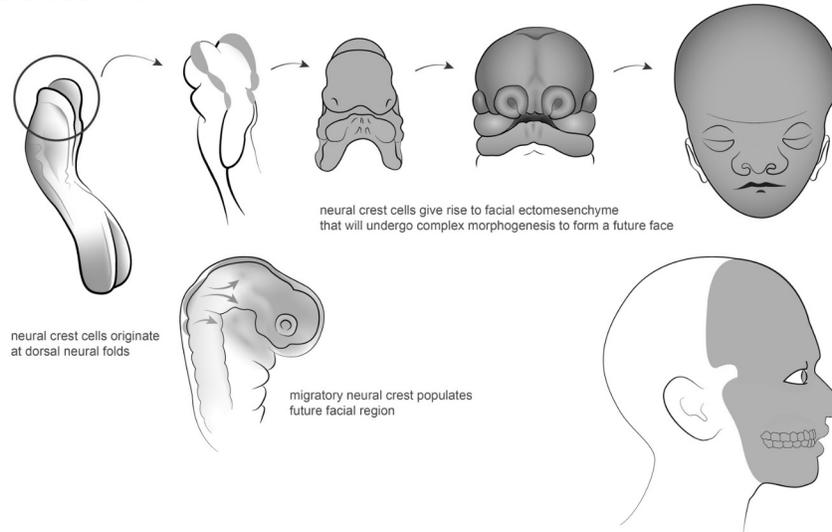
Mesencéfalo

Pro-encéfalo



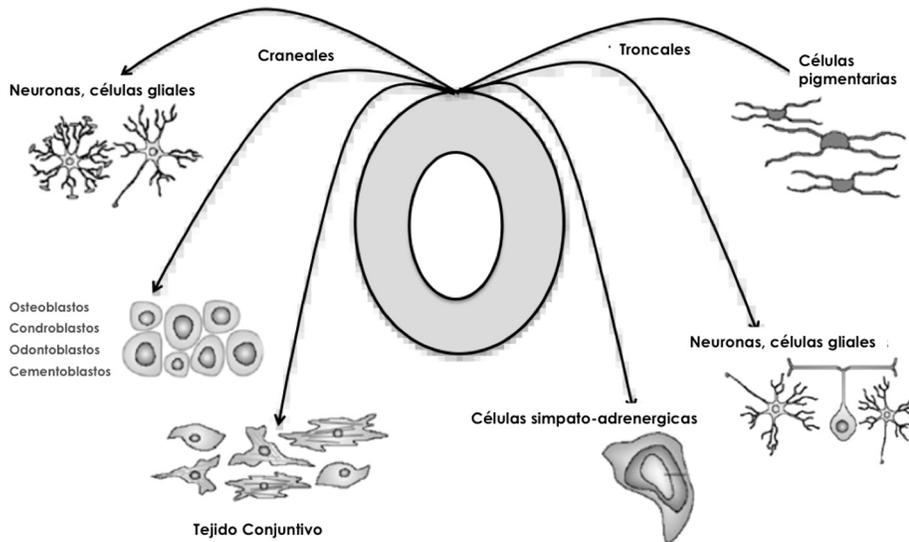
Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

Diferentes poblaciones de crestas neurales a lo largo del eje posterior.



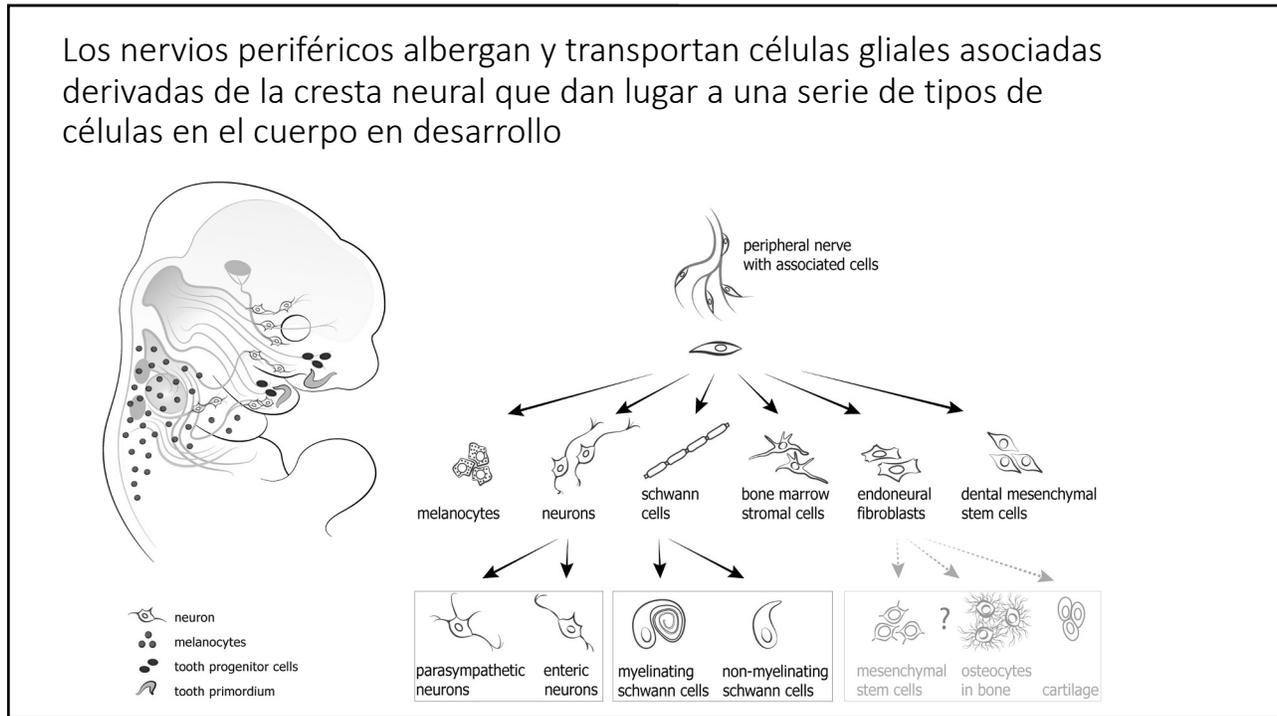
Adameyko, I., & Fried, K. (2016).. *Frontiers in physiology*, 7, 49. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00049>

Principales células derivadas de las crestas neurales cefálicas

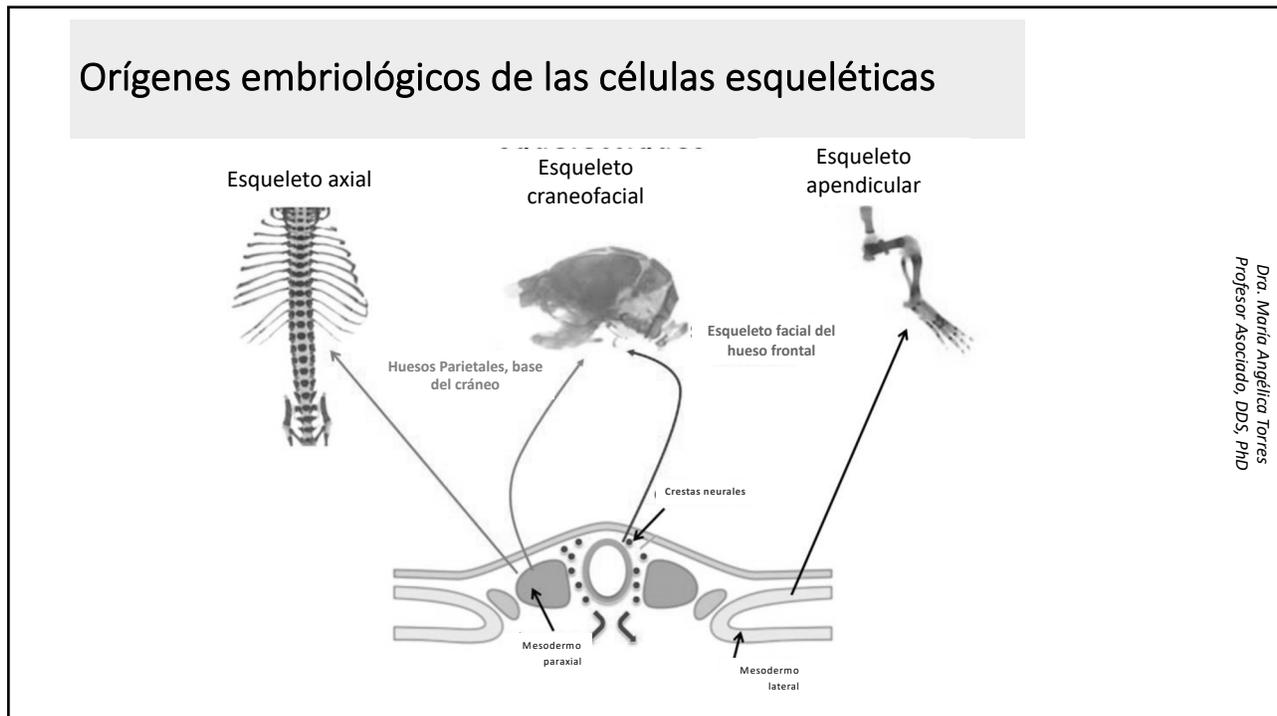


Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

Los nervios periféricos albergan y transportan células gliales asociadas derivadas de la cresta neural que dan lugar a una serie de tipos de células en el cuerpo en desarrollo

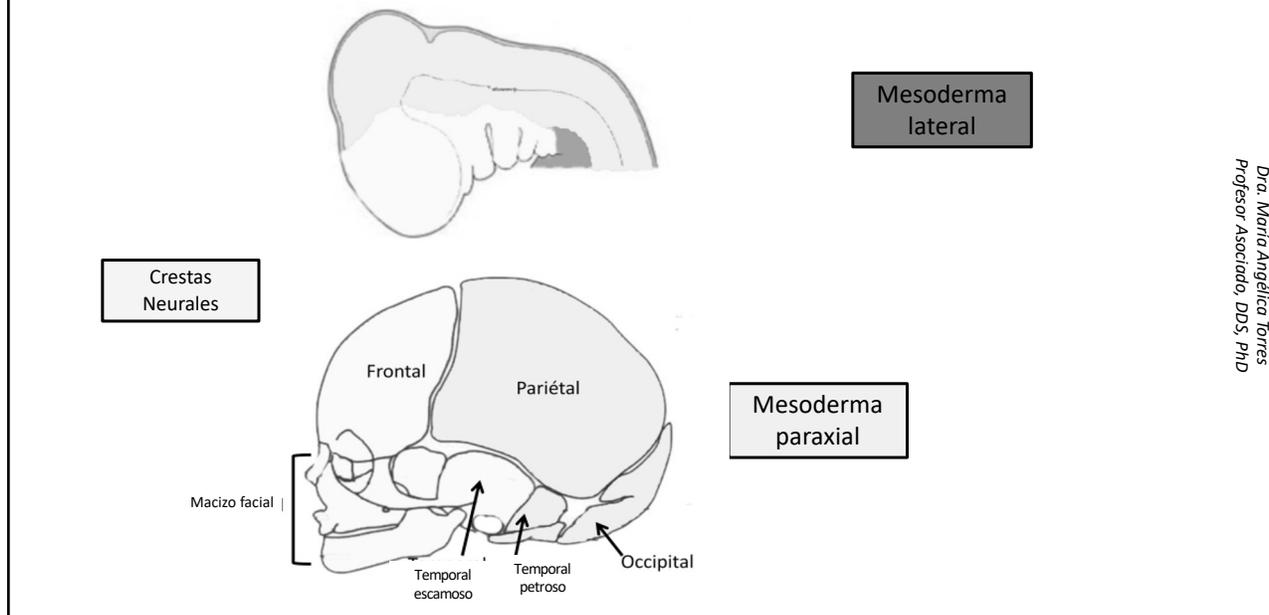


Orígenes embriológicos de las células esqueléticas



Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

¿Entonces cuál es el origen de las células del esqueleto craneofacial?



Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

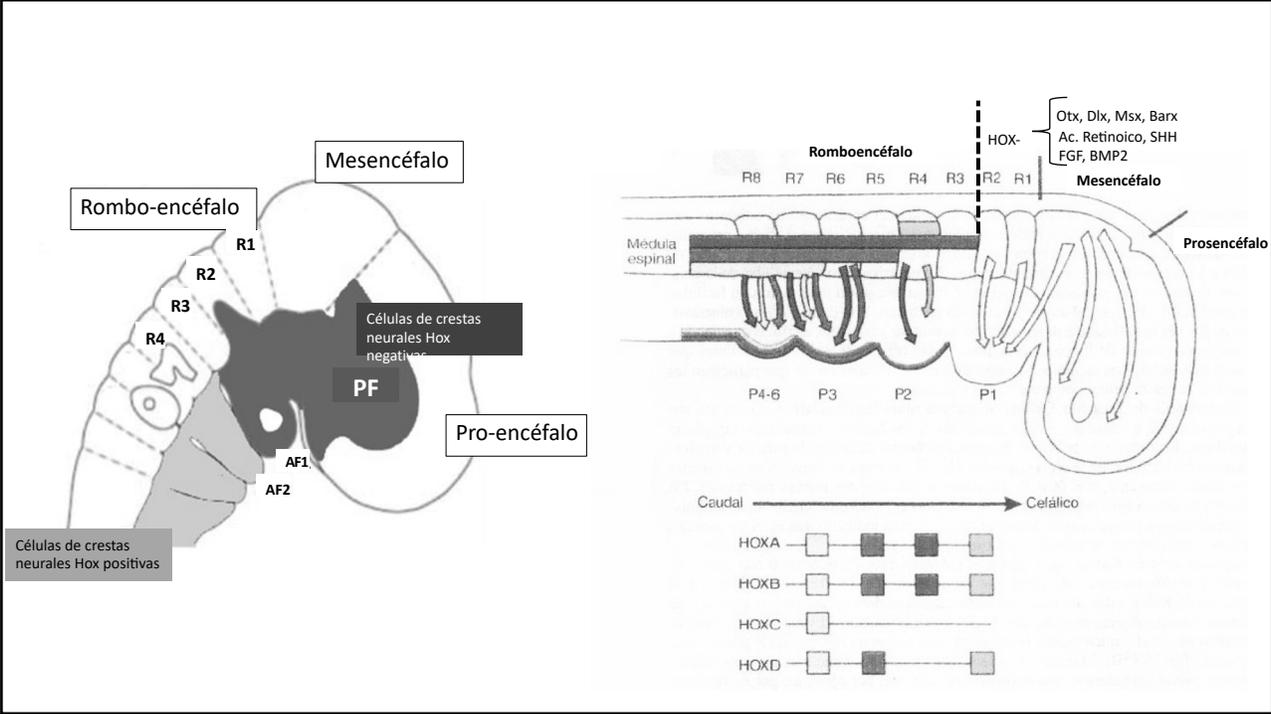
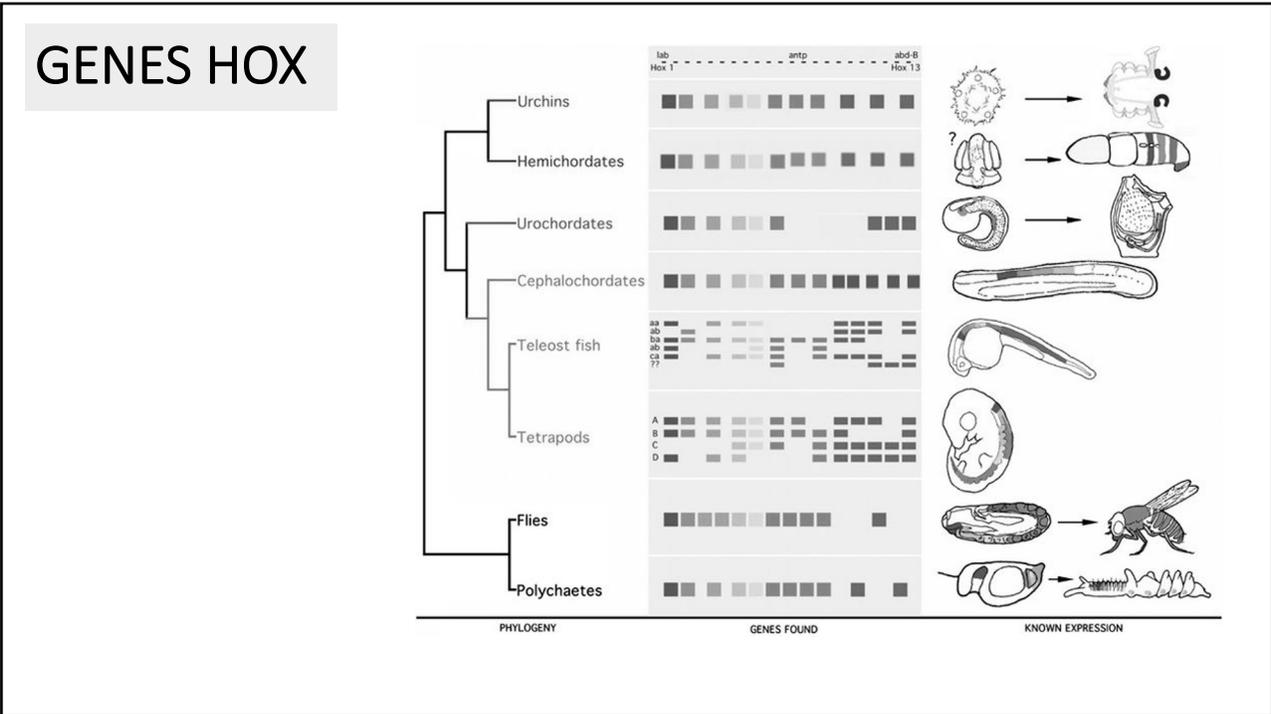
DEPARTAMENTO DE
PATOLOGÍA Y
MEDICINA ORAL
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

The diagram compares the organization of HOX gene clusters in Drosophila and mouse. In Drosophila, the Antennapedia complex (anterior) and Bithorax complex (posterior) are shown on the X chromosome. In the mouse, four HOX clusters (HOX-1 to HOX-4) are shown on different chromosomes. The diagram also includes illustrations of a Drosophila embryo and a mouse embryo.

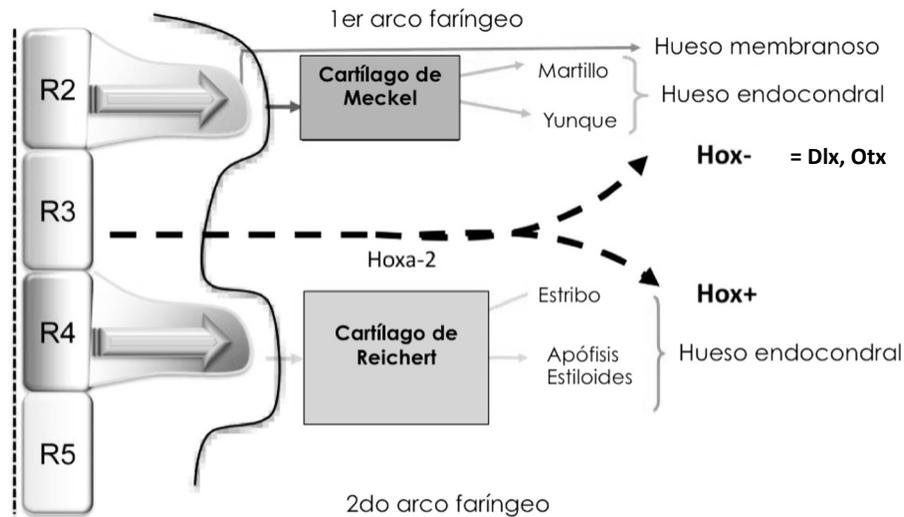
HOX

2. Genes en el control de la esquetogénesis craneofacial.

Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD

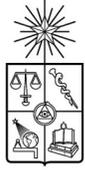


Desarrollo del esqueleto de los 2 primeros arcos faríngeos

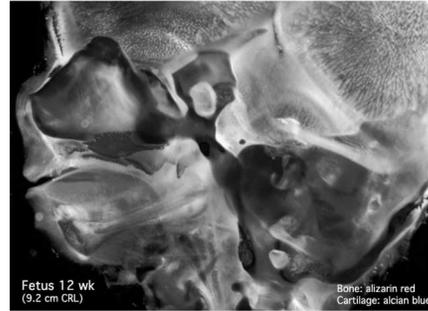


En resumen

- Las células de la cresta neural que colonizan el **proceso fronto-nasal**, provienen de la parte posterior del pros-encéfalo y de la parte anterior del mesencéfalo.
- Las células de la cresta neural que colonizan el **primer arco faríngeo** derivan de la parte posterior del mesencéfalo y de los rombómeros 1 y 2 del rhombencéfalo (r1 y r2).
- Los genes Hox- o divergentes, están implicados en la especificación del proceso naso-frontal y del ectomesénquima del primer arco faríngeo.



DEPARTAMENTO DE
**PATOLOGÍA Y
 MEDICINA ORAL**
 FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
 UNIVERSIDAD DE CHILE



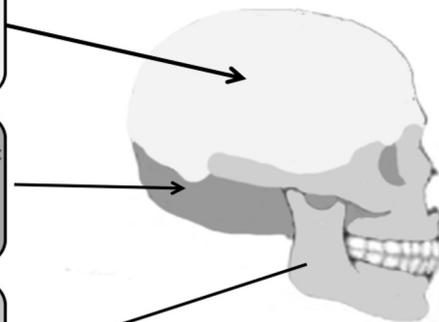
Dra. María Angélica Torres
 Profesor Asociada, DDS, PhD

3. Osificación craneofacial, diferentes mecanismos.

Osificación craneofacial:

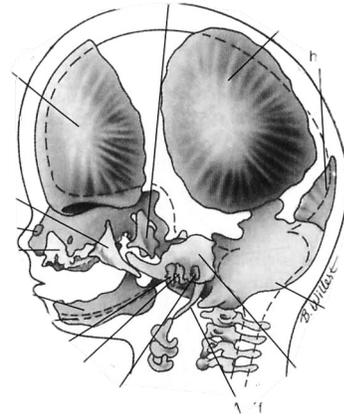
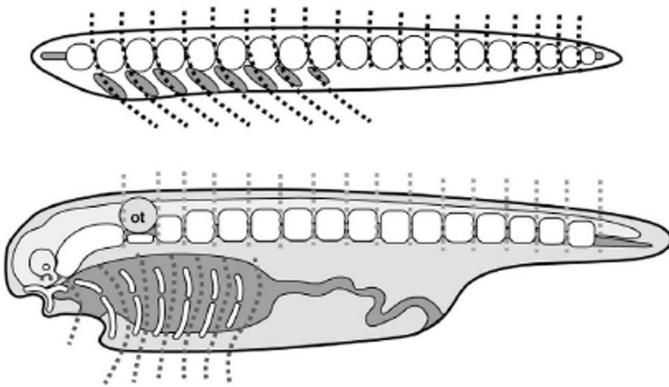
- Neurocráneo
- Viscerocráneo

- 1- Neurocráneo membranoso = desmocráneo: bóveda craneana = calvaria
 - origen en las células de la cresta neural y mesodérmicas
- 2- Neurocráneo cartilaginoso = condrocráneo: base del cráneo
 - Origen mesodérmico
- 3- Viscerocráneo: huesos de la cara (mandíbula, fosas nasales, oído medio)
 - Origen en las células de la cresta neural



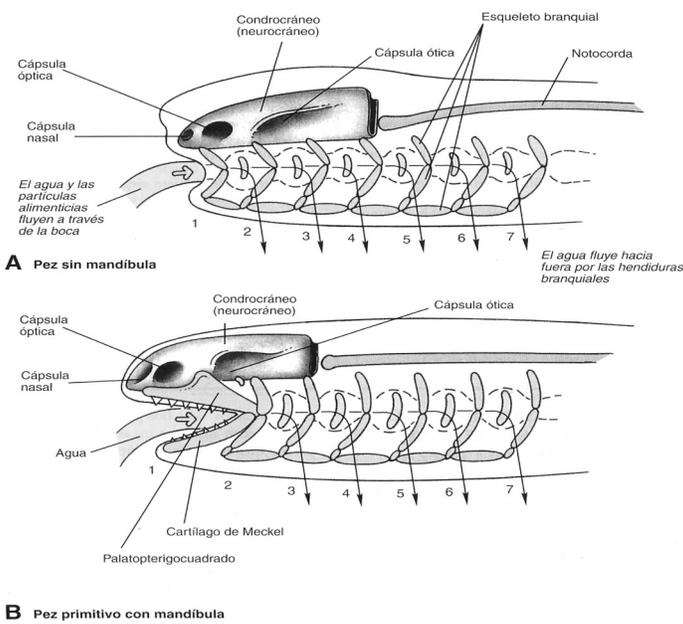
Condrogénesis: 8^ºsem/2^ºmes
 Osteogénesis: 2^º-8^º mes

La cabeza es una continuación del tronco segmentado. La parte posterior del cráneo sería una vértebra transformada



• Goethe 1790, Oken 1807

Origen evolutivo del cráneo



El condrocráneo de los peces primitivos contiene cápsulas sensoriales.

Los peces primitivos sin mandíbula se alimentan por filtración.

En los peces con mandíbula el primer arco branquial se desarrolló como bisagra y originó la mandíbula para cazar.

El encéfalo se desarrolló para mejorar los aparatos sensitivos y de propulsión.

Metameria de la cabeza de los vertebrados (SNC, Mesoderma, Arcos Branquiales)

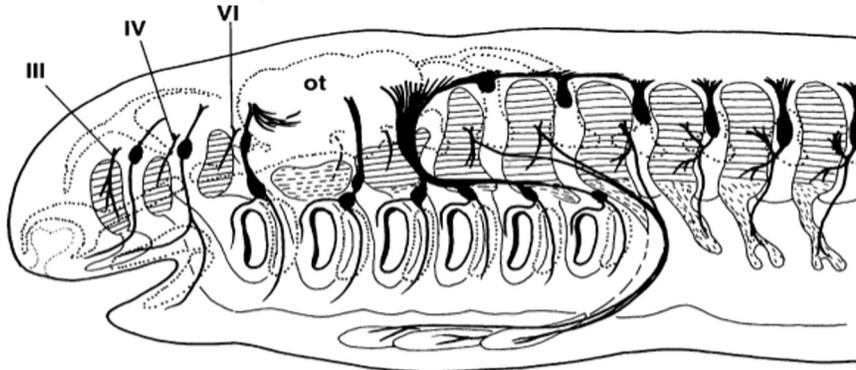
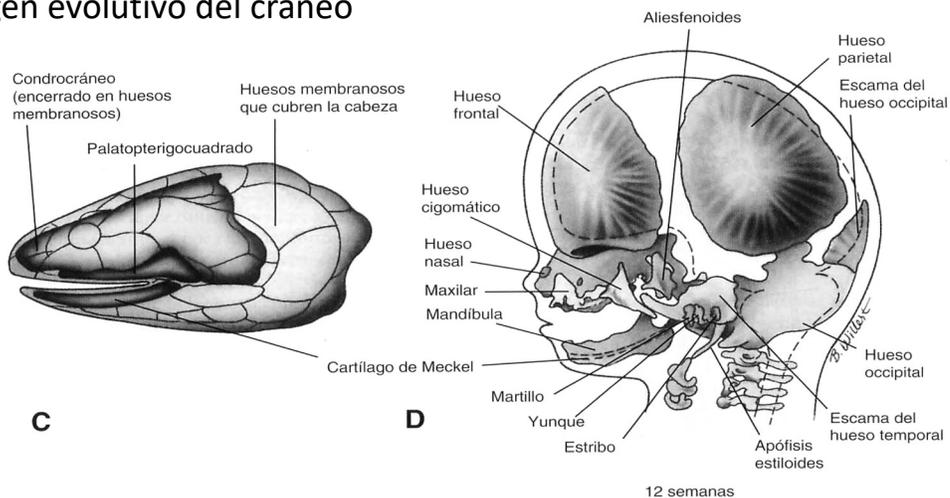


Fig. 1. Schematic (from Kuratani, 2003) of the metameria of the vertebrate head redrawn from Goodrich (1930), who based the drawing on embryos of *Scyllium canicula*. ot, otocyst; III, IV, and VI, cranial nerves.

•Shark Development. Belfour 1876, Goodrich 1930

Origen evolutivo del cráneo



El condrocráneo de los peces se osifica y forma la base del cráneo en el humano, donde descanza el encefalo. Los huesos membranosos (desmocráneo) ausente en los peces cubren al condrocráneo a modo de doble armazón derivan a la bóveda craneana en el ser humano ("hueso nuevo").

El viscerocráneo deriva de los arcos faríngeos y forma gran parte del cuello y cara.

Diferentes mecanismos de osificación

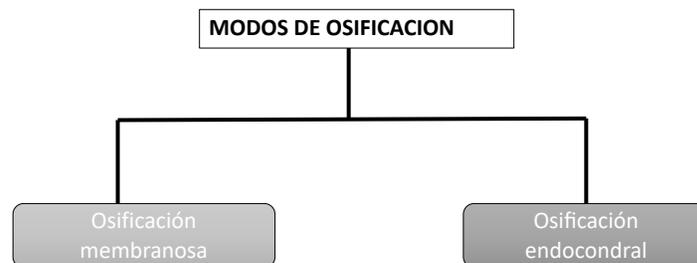
De manera general la osificación se desarrolla, en el plan histogenético, en varias etapas:

- **Osificación primaria:** a partir de un tejido mesenquimático (osificación endomembranosa) o a partir de un patrón o plantilla cartilaginosa (osificación endocondral).
- **Osificación secundaria:** por extensión a partir de un tejido óseo ya constituido (a partir de osif. primaria).
- **Osificación terciaria:** corresponde en el adulto al remodelaje óseo permanente.

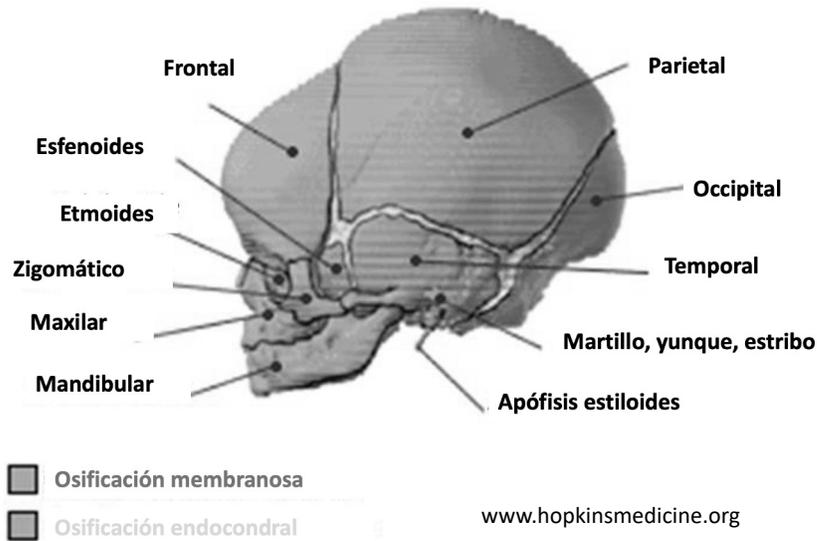
El conjunto de estos mecanismos esta bajo la dependencia de numerosos factores de regulación sistémicos y locales

Los mecanismos de osificación primaria

- La osificación primaria se inicia durante la vida embrionaria o fetal, en momentos variables según las piezas óseas.
- Ella se desarrolla en presencia de fuerzas mecánicas débiles.
- Se produce gracias a la actividad de osteoblastos, con producción de tejido óseo primario, mas o menos fibroso y poco orientado, cuya existencia es temporal.



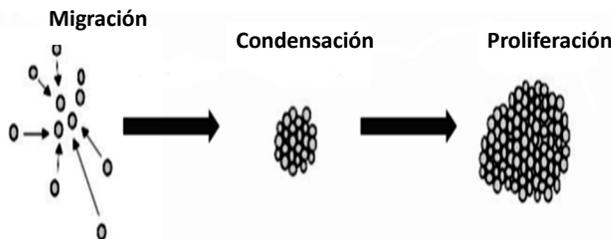
Modos de osificación del esqueleto cráneo-facial



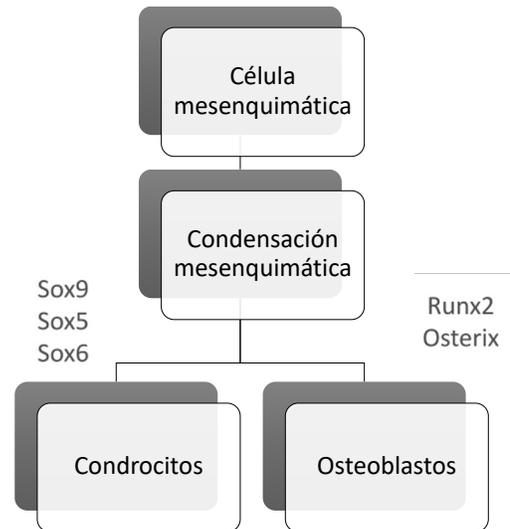
Representación esquemática de las diferentes etapas de la formación del esqueleto craneofacial

1) Morfogénesis Tisular

Células mesenquimáticas

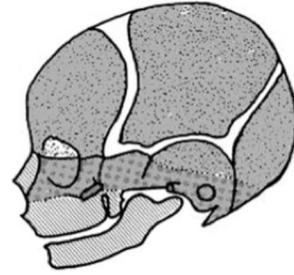


2) Histodiferenciación





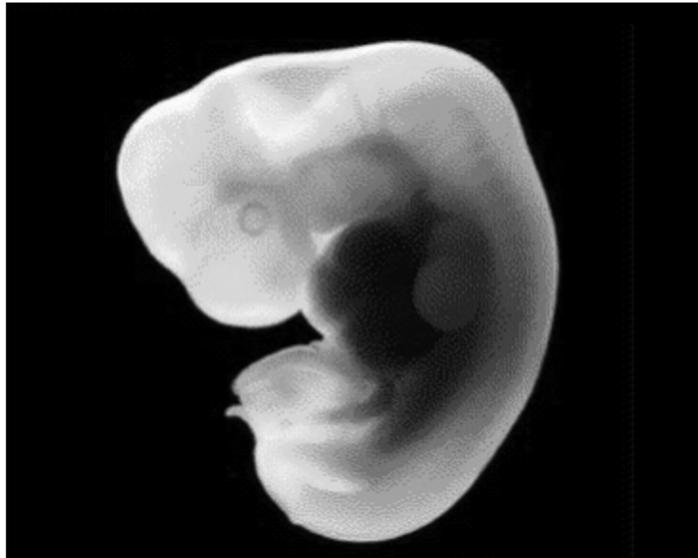
DEPARTAMENTO DE
PATOLOGÍA Y
MEDICINA ORAL
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE



*Dra. María Angélica Torres
Profesor Asociado, DDS, PhD*

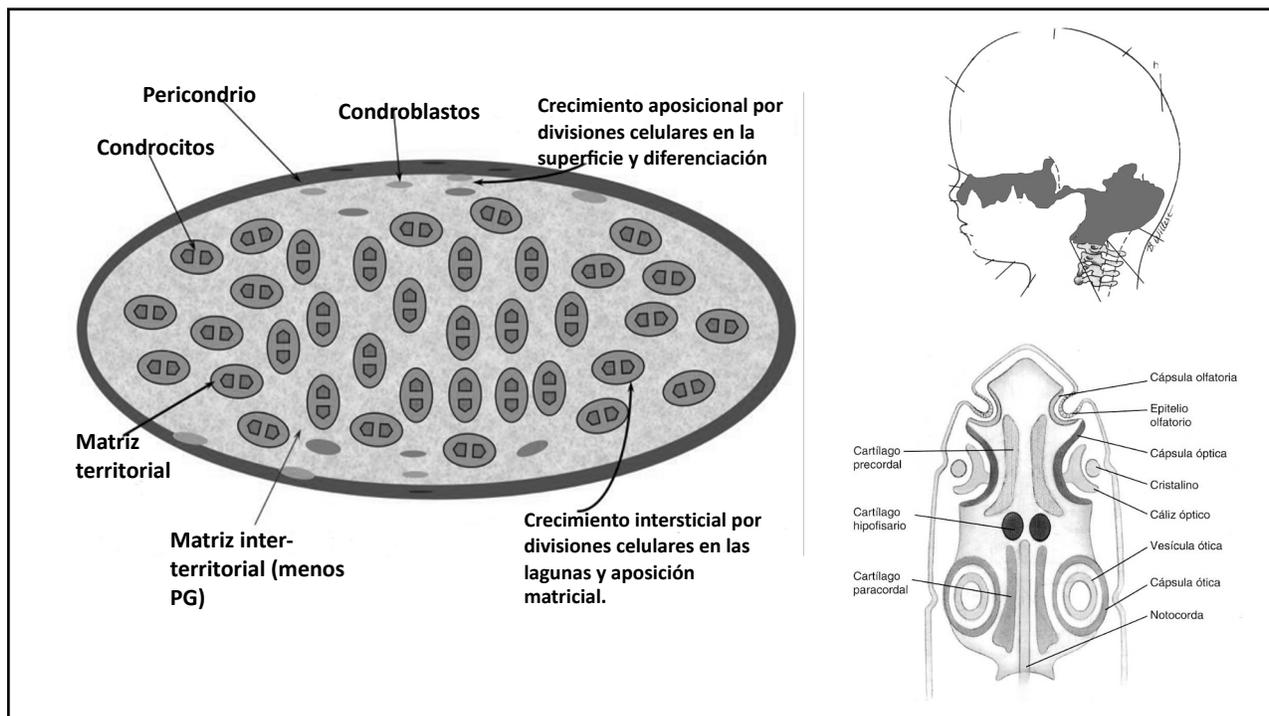
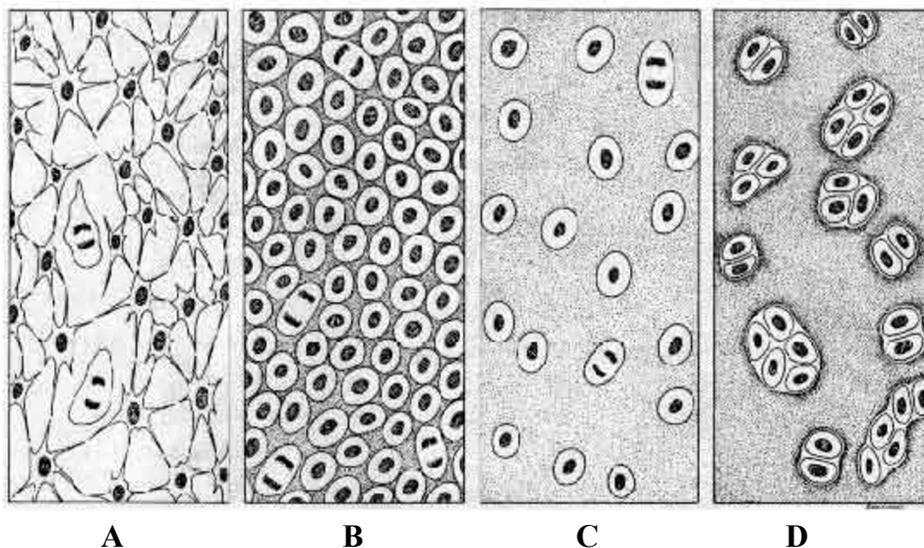
4. Desarrollo y osificación de la base de cráneo: condrocráneo.

EMBRIÓN DE 6-7 SEMANAS

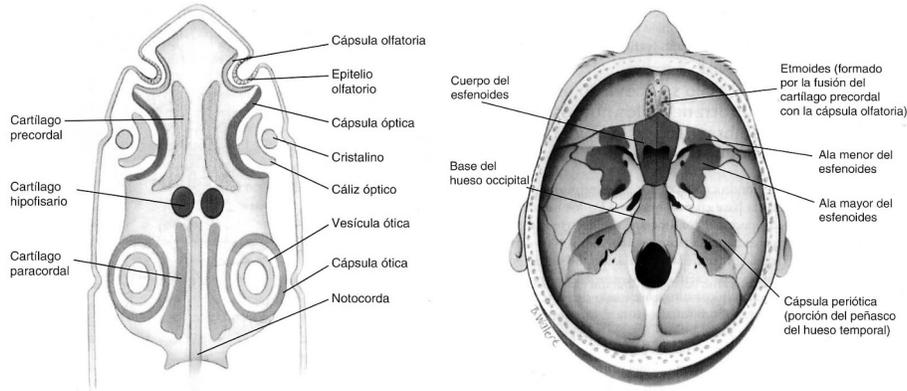


Desarrollar el cartílago (pero la condensación inicia a la 4ª sem vi)

Formación y Crecimiento del Cartílago



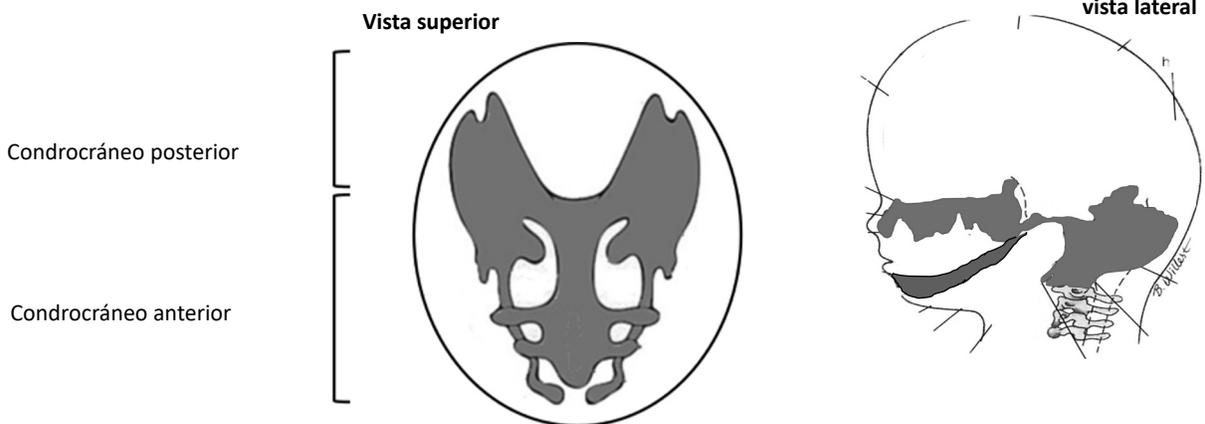
Origen de la base del cráneo



La base del cráneo humano deriva de:
 Tres pares de placas cartilagosas: **Cartilago precordal**, hipofisario y paracordal
 Tres pares de cápsulas sensoriales: **Cápsula olfatoria**, óptica y ótica

Cartilago precordal , hipofisario y capsulas derivan de la cresta neural
 Cartilago paracordal viene de 1er esclerotomo cervical y occipitales

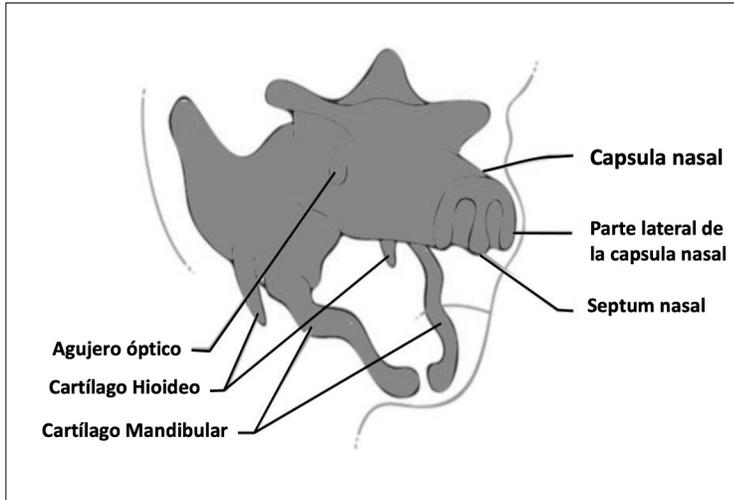
- Durante la cuarta semana de vi, el mesénquima proveniente del mesodermo para-axial, se condensa entre el cerebro en desarrollo y el ectodermo.
- El Neurocráneo cartilaginoso (condrocráneo) consiste inicialmente en una serie de cartílagos que se van a fusionar y luego por osificación endocondral originan la base del cráneo.



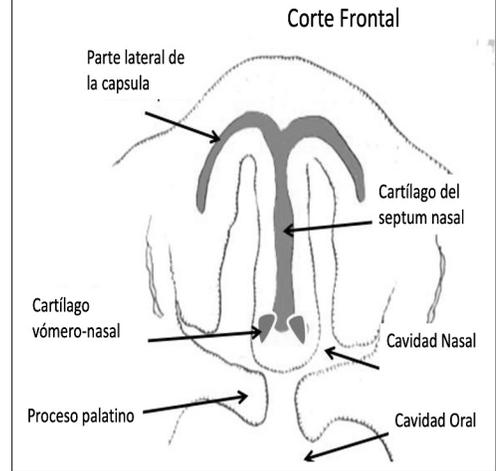
Manlove, A. E. y cols (2020). *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 32(2), 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.j.coms.2020.01.007>

El condrocráneo anterior

Mascara de "lobo de carnaval" según Mugnier, 1964

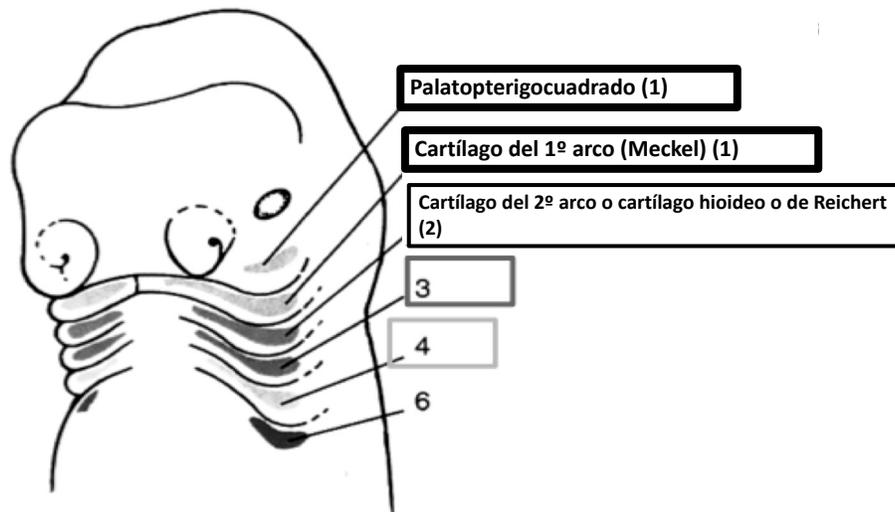


Capsula Nasal



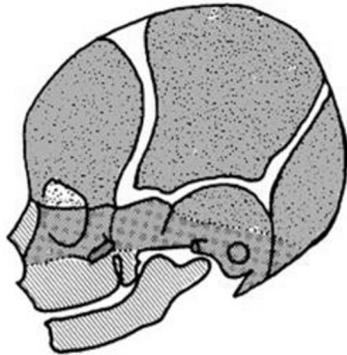
Manlove, A. E. y cols (2020). *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 32(2), 167-175.

CARTILAGOS DEL VISCEROCRANEO

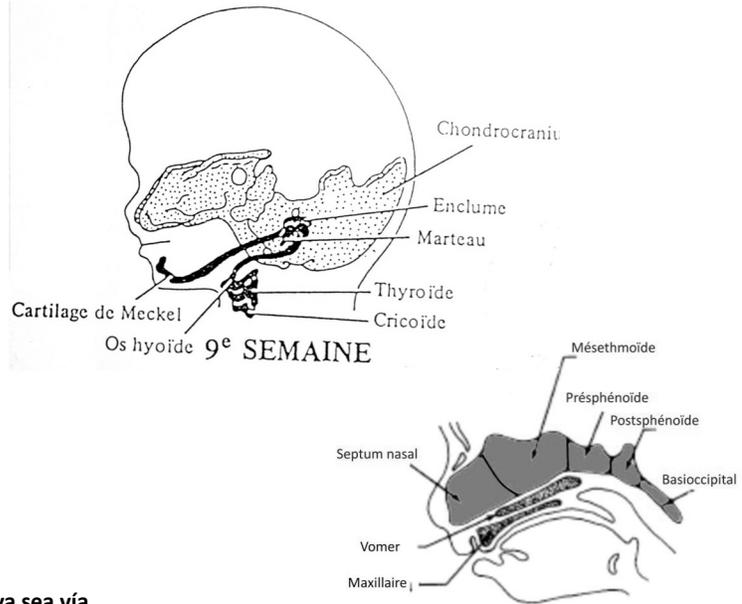


5 A 6 SEMANAS

Chondrocraneo, vista lateral

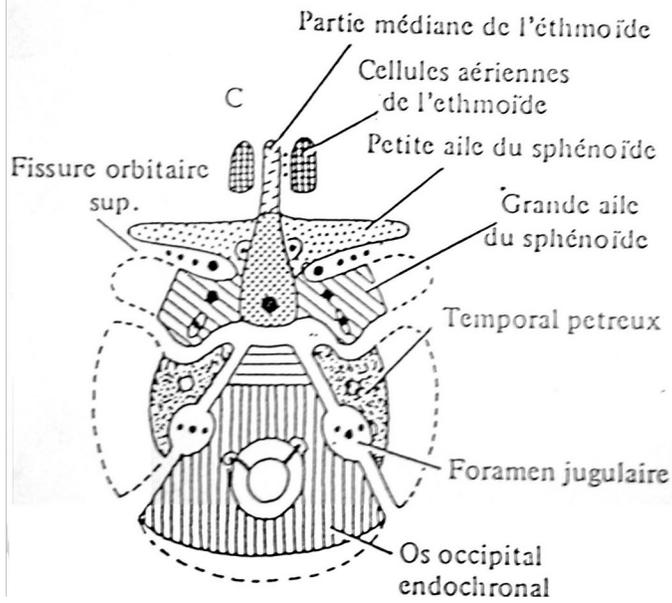


-  Desmocráneo
-  Condrocráneo
-  Viscerocráneo

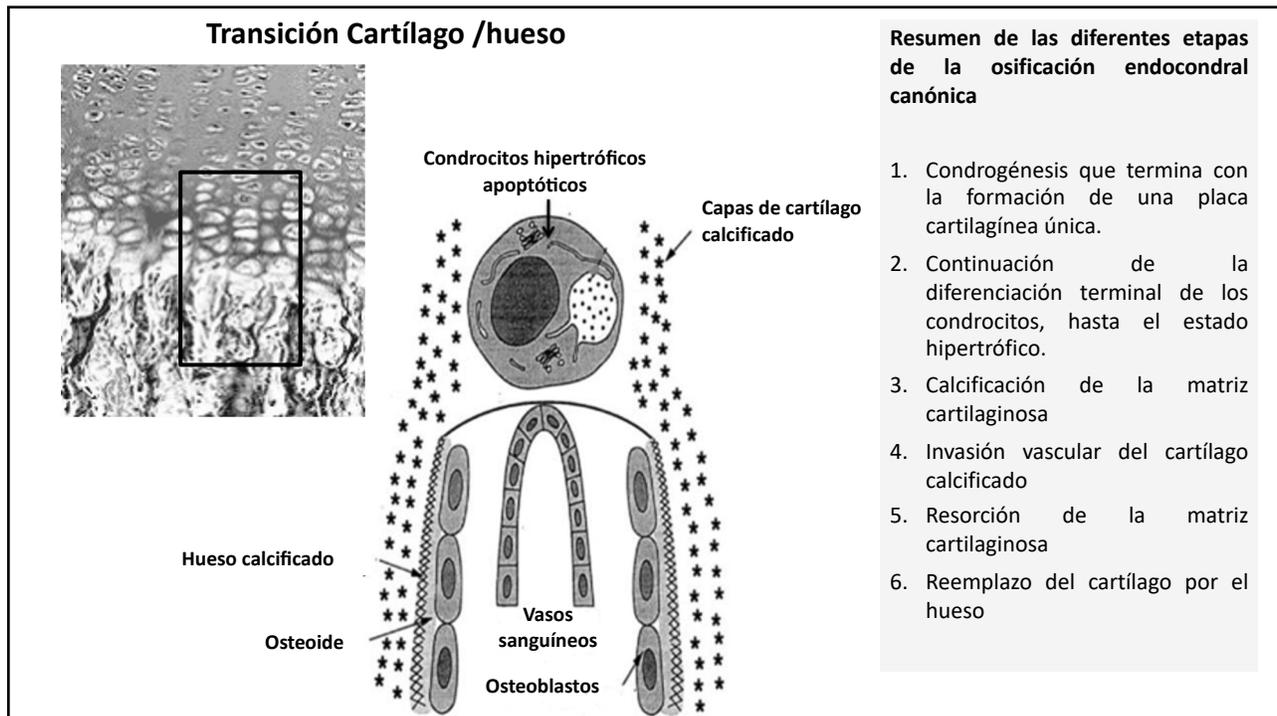
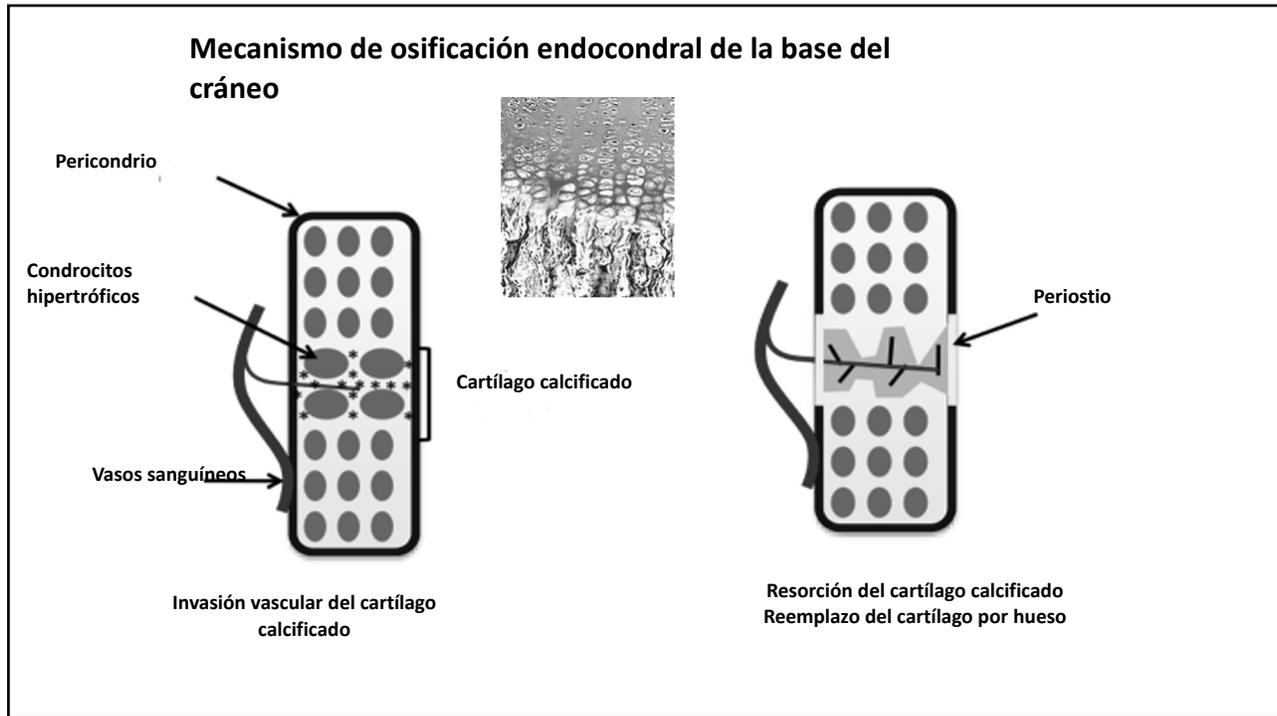


A fines de la 9ª sem VI se inicia la osificación ya sea vía endocondral o endomembranosa

Craniofacial Development, Sperber, 2001



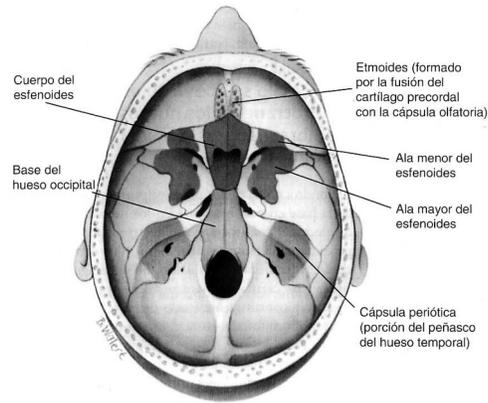
12^e SEMAINE +



Destino de la base del cráneo

Fosa craneal anterior

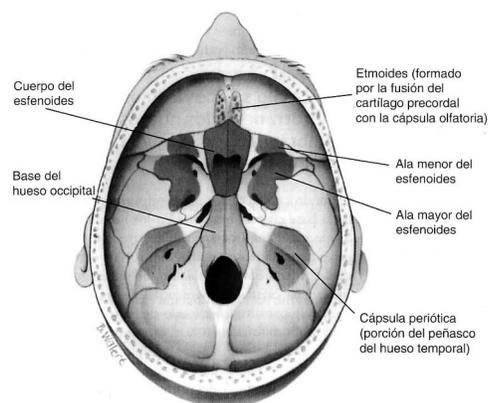
- **Cartilago precordial (CN): lámina cribosa etmoides y parte del frontal**
- **Cápsula nasal (CN): hueso etmoidal, nasal y los corniculados**
- **Cartilago hipofisario (CN): yugo esfenoides**
- **Cápsula óptica: alas menores esfenoides**



Destino de la base del cráneo

Fosa craneal media

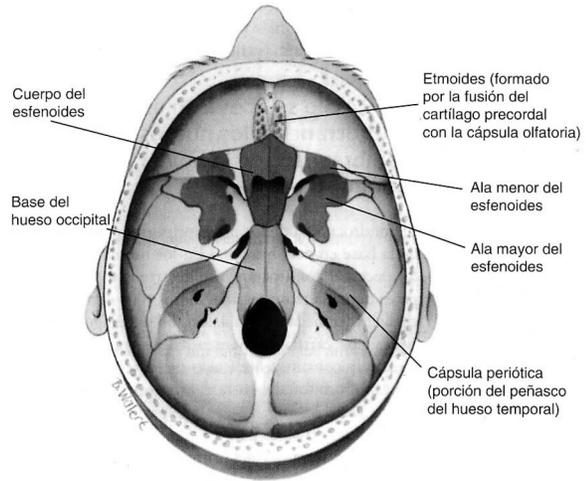
- **Cartilagos hipofisarios: cuerpo esfenoides**
- **Cápsula óptica: alas mayores esfenoides**
- **Cartilagos paracordales: cuerpo esfenoides**
- **Cápsula óptica: porción petrosa y mastoidea del temporal (osif endocondral)**
- **Arcos farigeos: porción escamosa y timpánica temporal, apófisis estiloides**



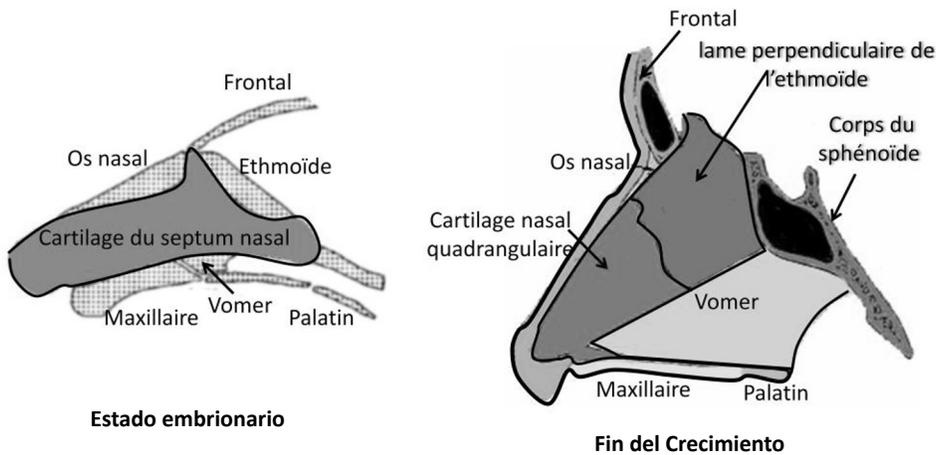
Destino de la base del cráneo

Fosa craneal posterior

- **Cartílago paracordal: canal basilar**
- **Cápsula ótica: porción petrosa temporal**
- **Desmocráneo: porción escamosa occipital**

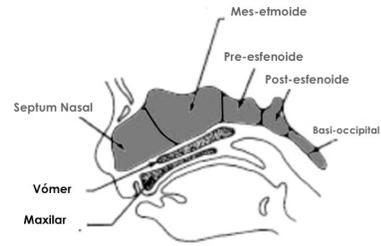
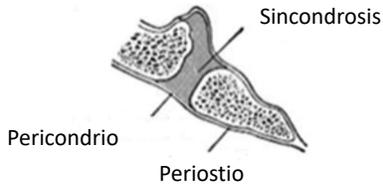


Septum Nasal (Corte sagital)



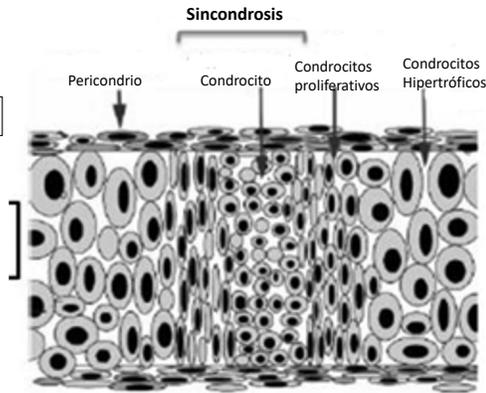
Las suturas cartilagosas de la base del cráneo o sincondrosis

Estructura macroscópica

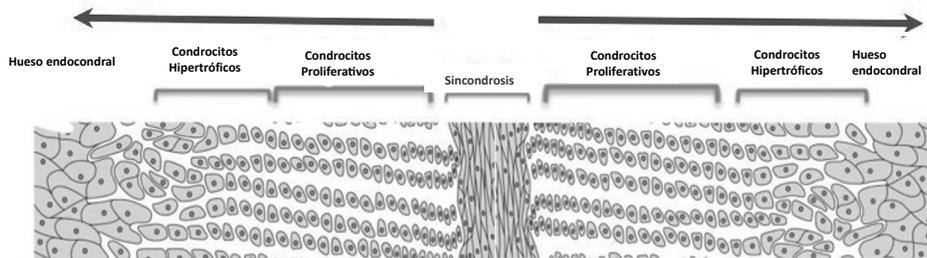


Craniofacial Development, Sperber, 2001

Estructura microscópica

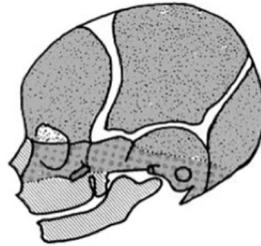


Organización histológica de una sincondrosis





DEPARTAMENTO DE
 PATOLOGÍA Y
 MEDICINA ORAL
 FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
 UNIVERSIDAD DE CHILE



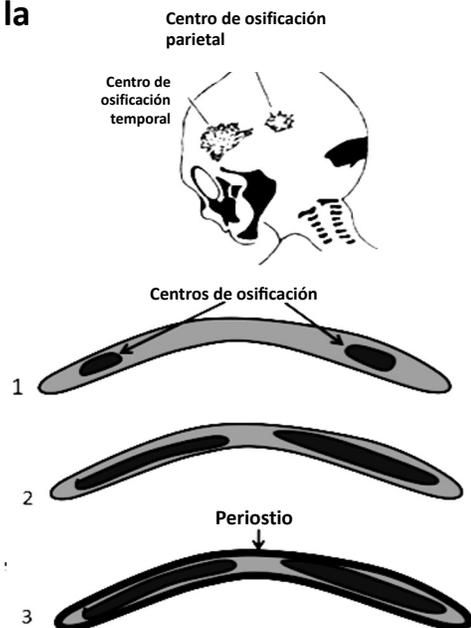
+ 9^o
 semana vi

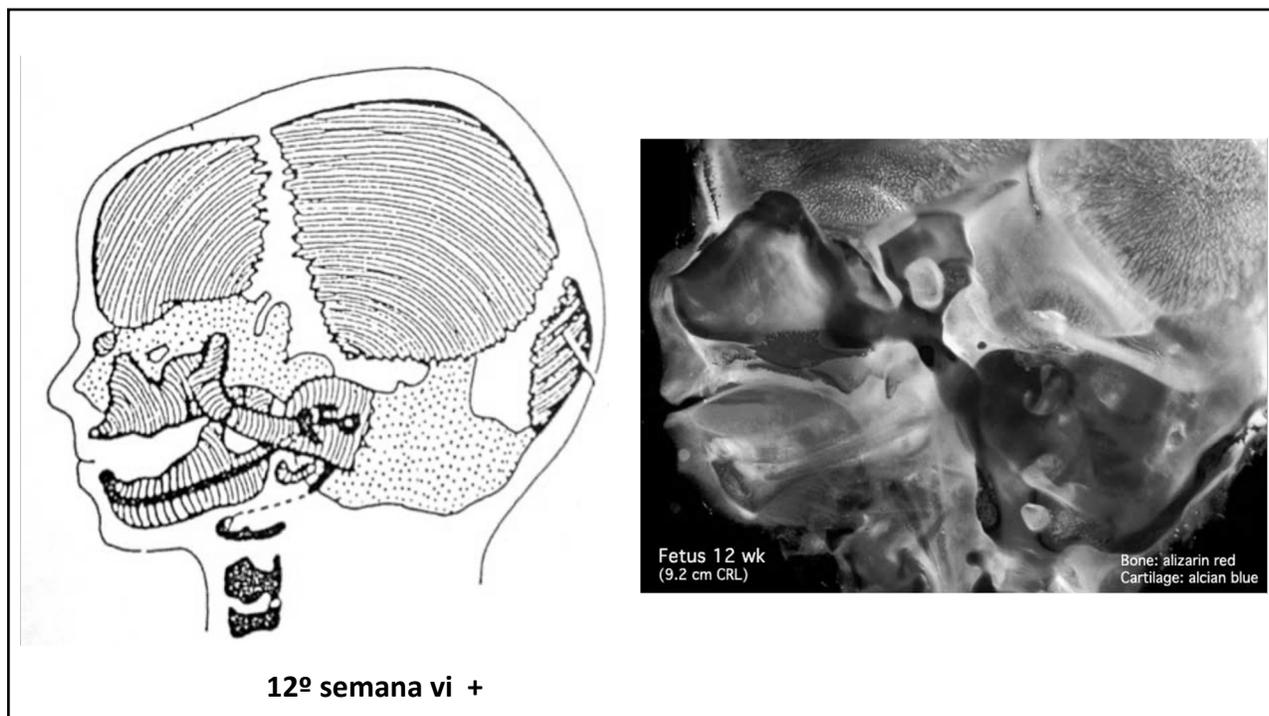
*Dra. María Angélica Torres
 Profesor Asociado, DDS, PhD*

5. Desarrollo y osificación de la bóveda craneana: el neurocráneo membranoso.

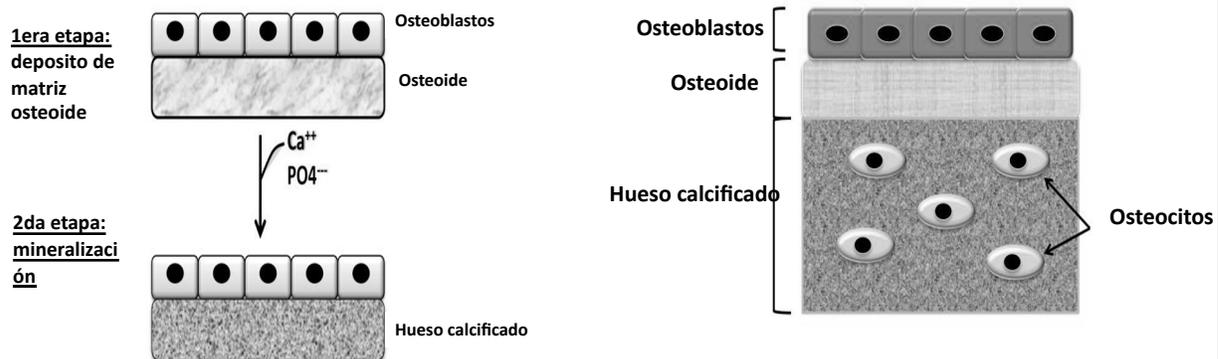
Las etapas de la osificación membranosa de la bóveda craneana

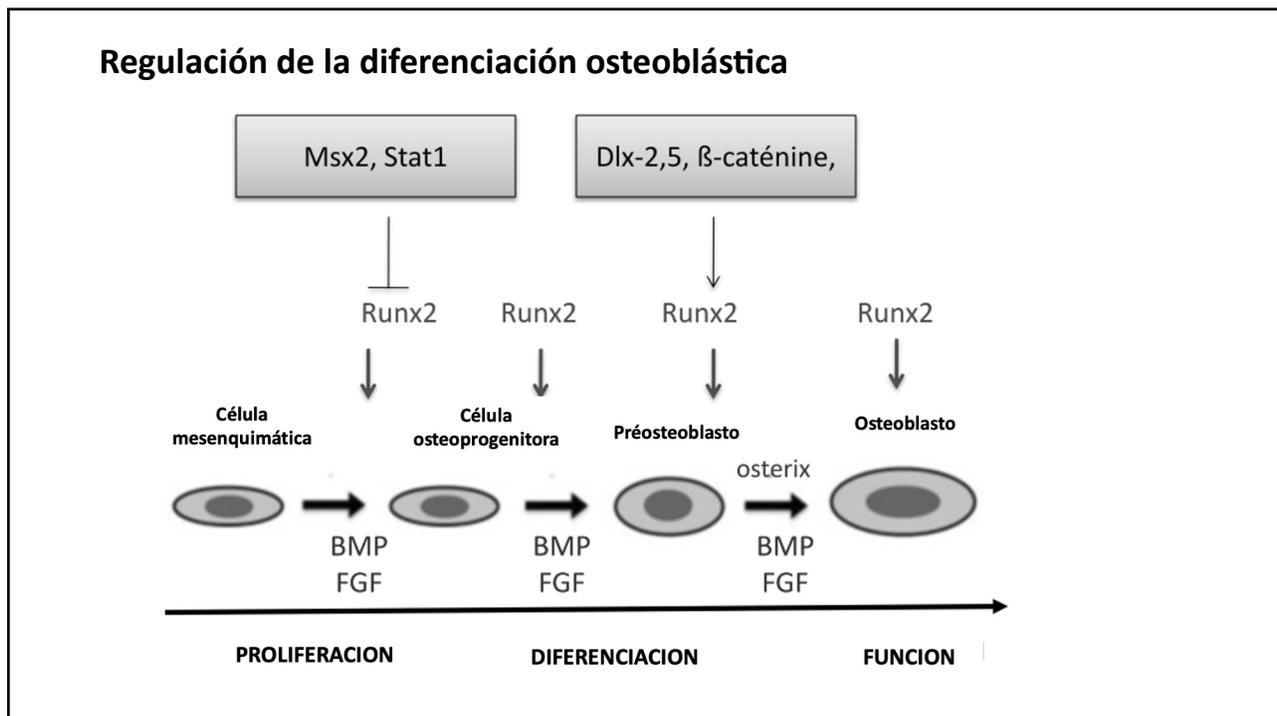
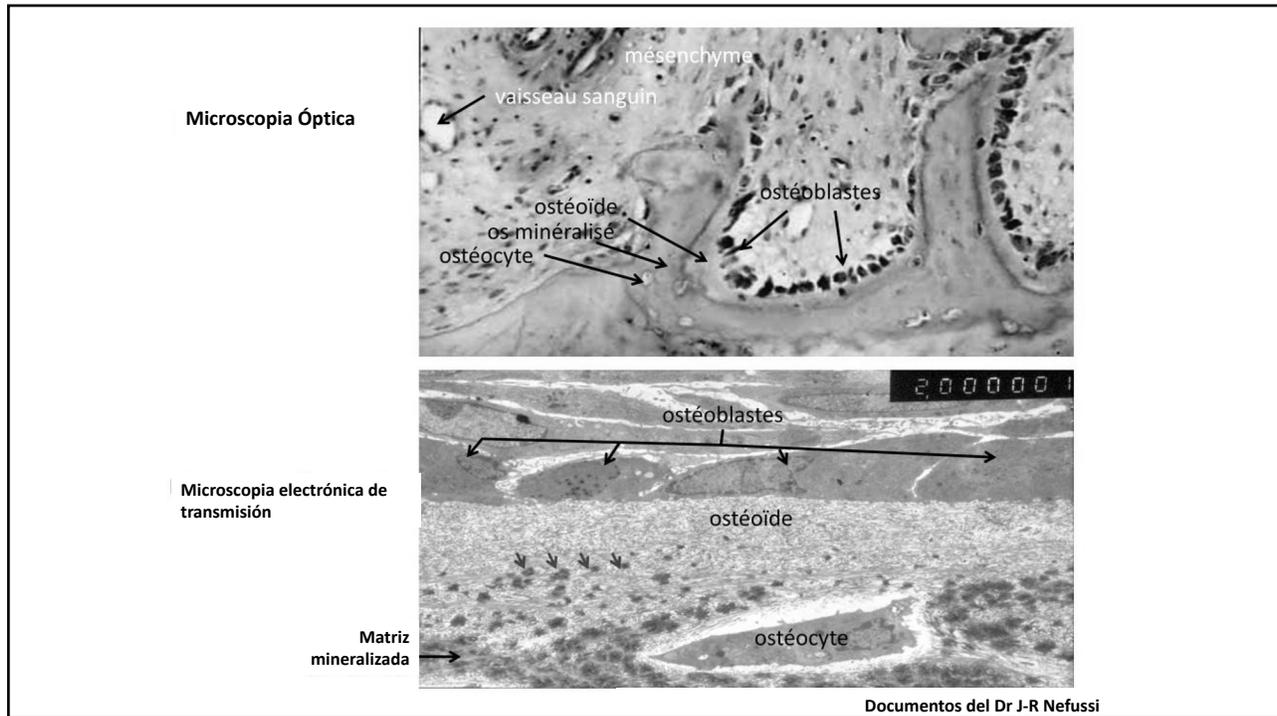
- En el seno del mesénquima embrionario se forma una maqueta de tj. conjuntivo, rico en fibras de colágeno dispuestas de forma irregular. Es la “bóveda membranosa del cráneo”.
- Los centros de osificación correspondientes a los futuros huesos de la bóveda craneana, aparecen (1) con la penetración de los **vasos sanguíneos** en la matriz del conjuntivo.
- Los centros de osificación van a crecer (2) en el mesénquima y en la periferia, el tejido conectivo fibroso se transforma en periostio (3).





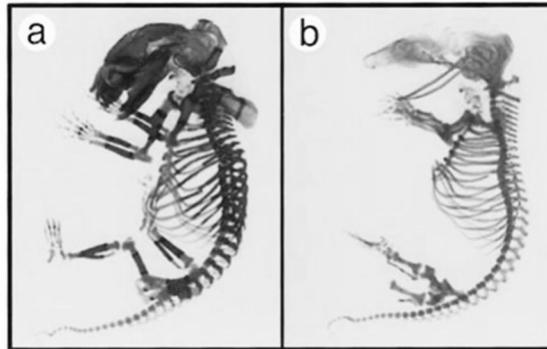
Osificación membranosa





Runx2: es el gen maestro de la diferenciación de los osteoblastos

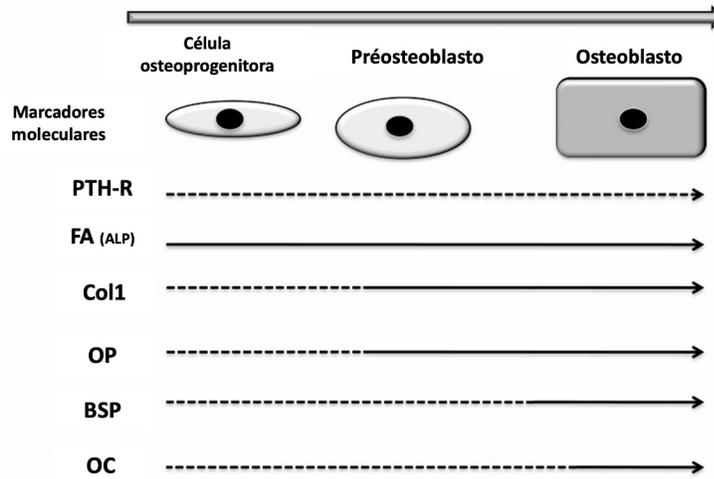
- La anulación (knock out) de RunX2 en el ratón (Otto, Thornell et al, 1997).
- Embriones de ratón de 17,5 días
- A) ratón while type, “salvaje”, B) ratón mutante homocigoto.
- Coloraciones con azul alcian (cartílago) y rojo alizarina (hueso).
- Se observa la ausencia de osificación endocondral y membranosa para el ratón runx2 -/-



Runx2: es el gen maestro de la diferenciación de los osteoblastos

- RunX2 se fija sobre el DNA de los genes diana *vía* una secuencia consenso situada en el promotor de estos genes.
- RunX2 regula los genes implicados en el compromiso celular hacia la vía osteoblástica, tales como: el Receptor del TGFbeta1, el colágeno tipo I y la fosfatasa alcalina.
- RunX2 regula también los genes expresados mas tardíamente, al momento de la mineralización ósea, tales como: la osteopontina, la BSP y la osteocalcina.
- RunX2 se expresa muy débilmente en los osteoblastos maduros

4.3 Principales marcadores expresados durante la diferenciación osteoblástica



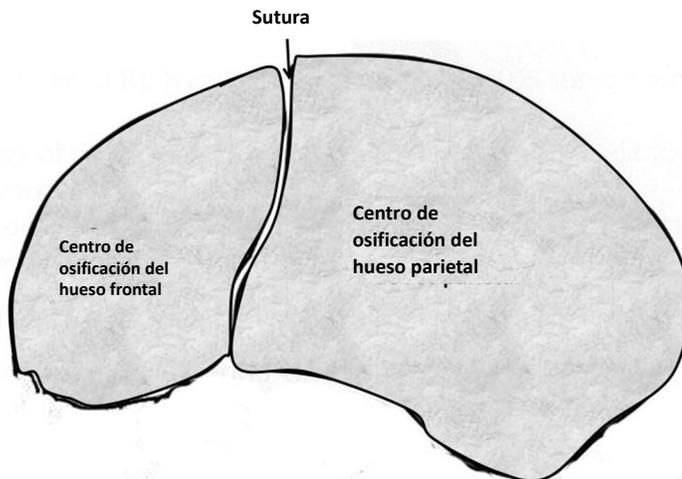
La diferenciación progresiva de los osteoblastos está caracterizada por la expresión de genes osteoblásticos precoces (PTH-R= receptor de la PTH, FA= fosfatasa alcalina, COL1= colágeno tipo I, OP= osteopontina) y tardíos (BSP= sialoproteína ósea, OC= osteocalcina)

Rol de los factores sistémicos

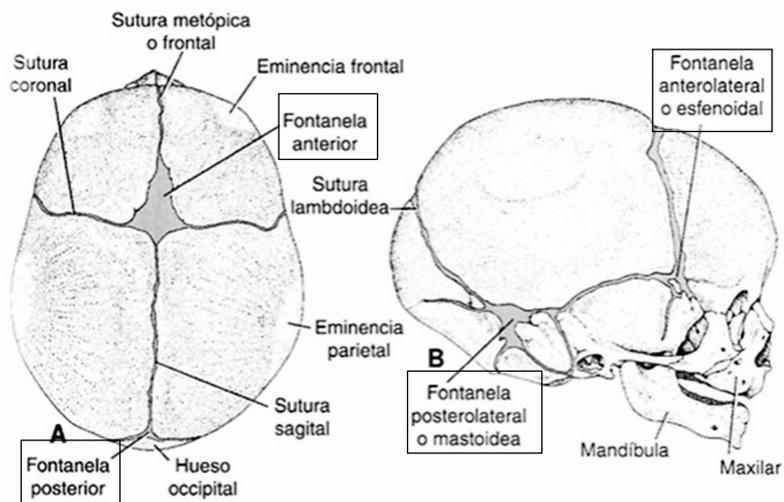
Las hormonas más importantes que controlan la osteoformación son:

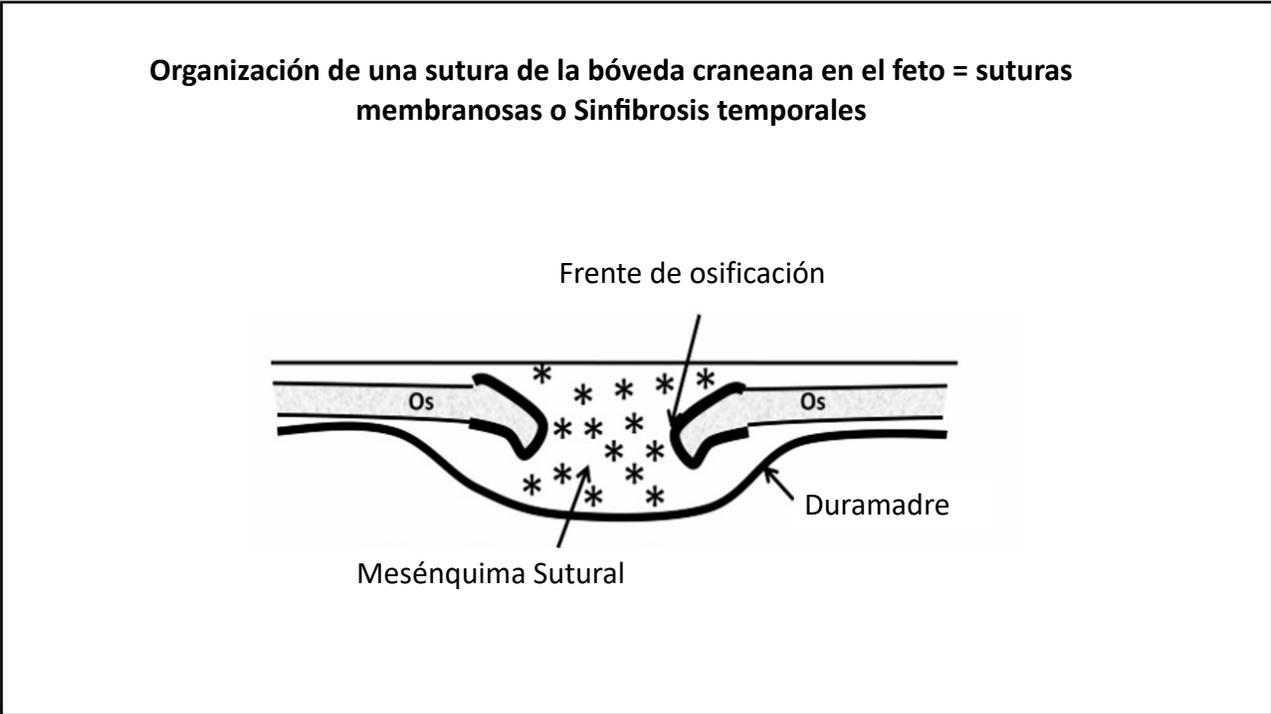
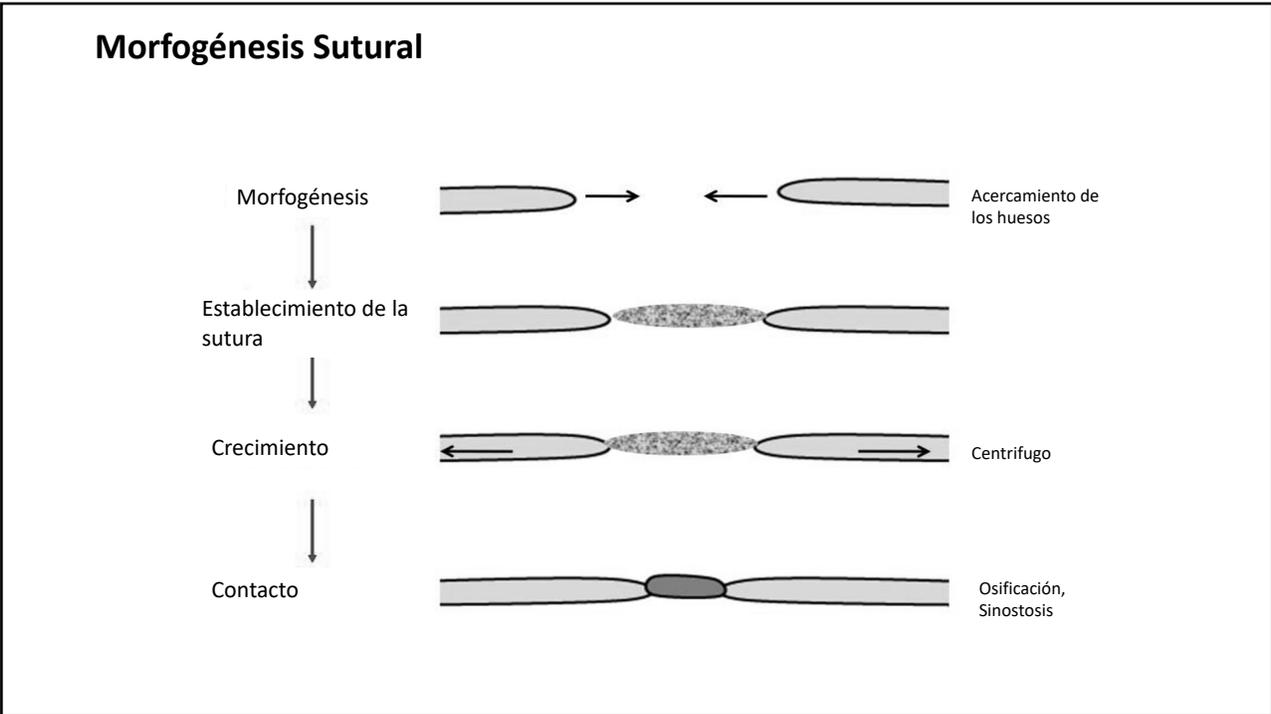
- La hormona Paratiroides (PTH)
- Las hormonas sexuales (particularmente los estrógenos, los glucocorticoides).
- La hormona de crecimiento
- La vitamina D

Role de las suturas membranosas en el crecimiento de la bóveda craneana.



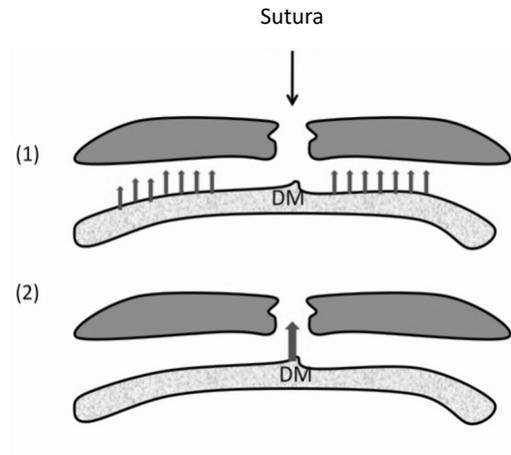
Fontanelas y suturas craneanas



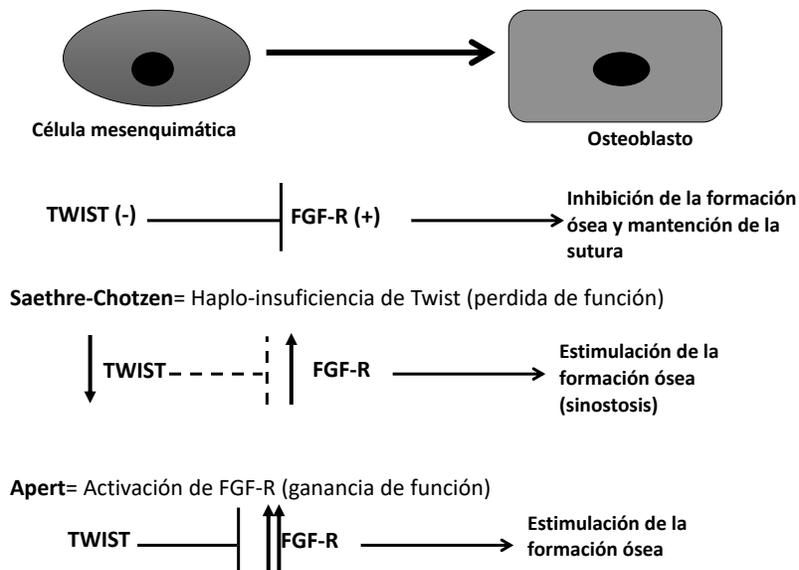


Regulación de la morfogénesis de las suturas craneanas: crecimiento sutural

- Señales osteogénicas emitidas por la dura madre (DM) para permitir el crecimiento óseo (1) (**TGFbeta, BMP, FGF, FGF-R**).
- Señales que permiten la mantención del mesénquima sutural (sin mineralizar) (2) (**Msx-2, Twist**).
- Fuerzas mecánicas: crecimiento del cerebro

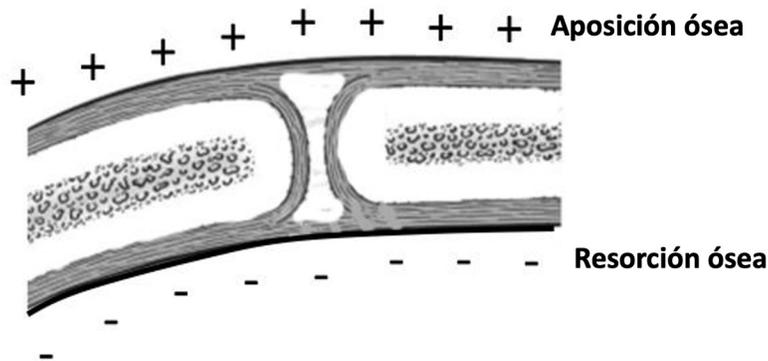


Dos actores claves de la morfogénesis sutural: Twist y FGF-R



Crecimiento Aposicional: rol del periostio

- Los osteoblastos situados bajo el periostio secretan una matriz ósea sobre la superficie externa del hueso.
- Los osteoclastos situados en la parte interna del cráneo, resorben el hueso.



Bibliografía

- Sadler TW. Langman Medical Embriology. 2015 13th Ed.
- Nanci. Ten Cate Oral Histology Development Structure and Function. 2018, 9th Ed
- Carlson. Embriología humana y biología del desarrollo. 2014 5ª Ed
- Norton. Netter Anatomía De Cabeza Y Cuello Para Odontólogos 2012. Cap 1
- Adameyko, I., & Fried, K. (2016). The Nervous System Orchestrates and Integrates Craniofacial Development: A Review. *Frontiers in physiology*, 7, 49. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00049>
- Manlove, A. E., Romeo, G., & Venugopalan, S. R. (2020). Craniofacial Growth: Current Theories and Influence on Management. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 32(2), 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2020.01.007>



MUCHAS GRACIAS