

La régulation moléculaire de l'odontogenèse

Introduction

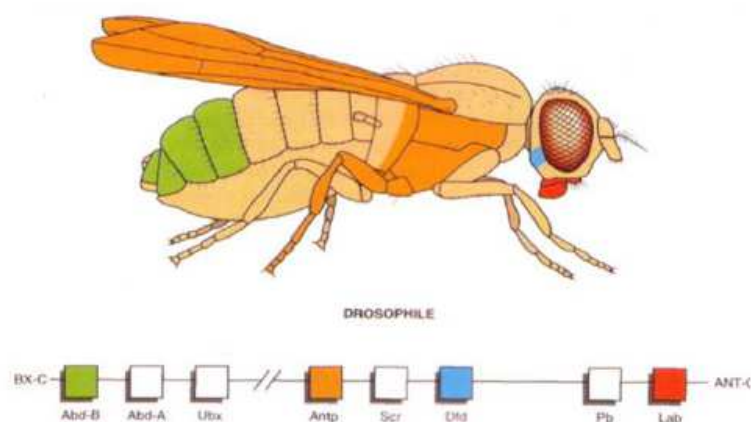
Les gènes Hox ont un rôle très important dans le développement facial et dentaire, ce sont des gènes qui entraînent la segmentation de l'organisme. Il existe également des gènes du stade d'initiation et des gènes liés à la détermination de l'identité dentaire.

Organogénèse et génétique

- **Complexe homéotique de la drosophile et organogénèse**

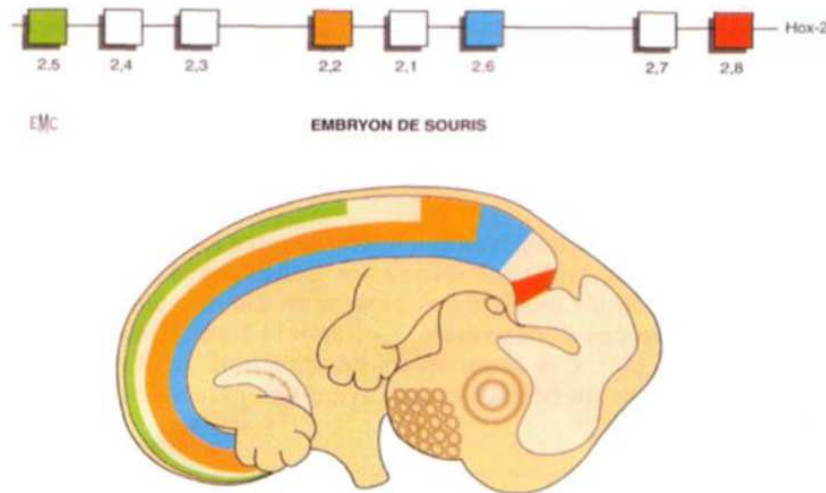
La notion de complexe homéotique a été mise en évidence lors des premières études de morphogénèse de la drosophile. On a remarqué qu'il y avait une série de gènes qui était responsable de la mise en place des différents compartiments de la drosophile et si on avertissait certains gènes on pouvait faire 4 paires d'ailes, un deuxième thorax, un 3^{ème} thorax.... On pouvait donc modifier l'animal comme on voulait. Ces gènes sont des gènes responsables du devenir des différents segments de la drosophile et certains ont une structure nucléique très conservée de soixante paires de bases : on les appelle les gènes **homéobox ou homéoboite**. Ces soixante paires de bases sont responsables d'une séquence de 160 acides aminés constituant **une amino-protéine**. Ces gènes sont appelés des **homéogènes**.

La position spatiale d'une cellule dans un organisme est déterminée par le complexe homéotique (HOM-C) qui constitue le code d'identité positionnelle pour l'ensemble des cellules.



- **Complexe homéotique de la drosophile et Homéogènes Hox**

Ces gènes de la drosophile sont également présents chez les mammifères en particulier chez la souris chez l'homme et leur expression dans des territoires particuliers doit déterminer la mise en place axiale de l'embryon.

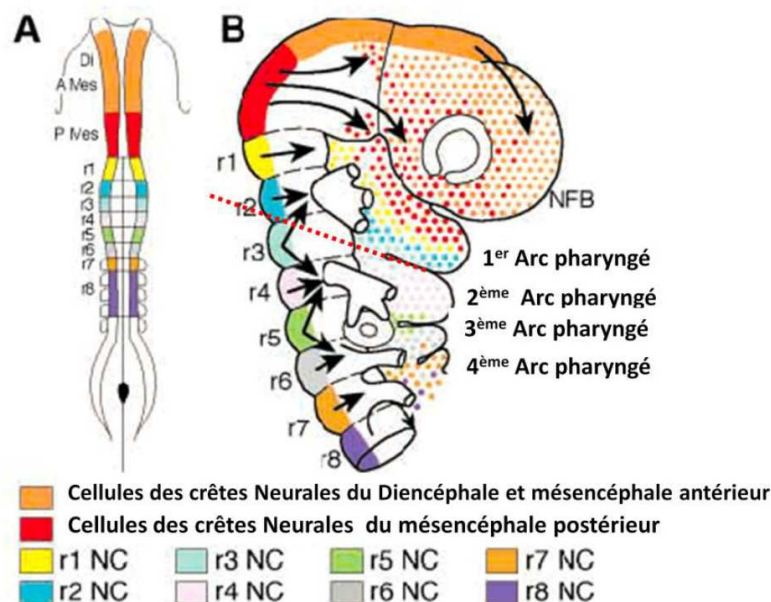


Chez l'homme, les homéogènes sont les gènes hox. Ces gènes hox définissent un code, **le code hox**. Ce code est responsable de la mise en place des différents compartiments corporels : le tronc, les membres supérieurs et inférieurs. **Mais ces gènes hox ne sont pas exprimés au niveau de la tête.**

Existence d'une colinéarité spatiale et temporelle. Plus un gène est localisé en 3' d'un complexe plus il est exprimé antérieurement et précocément.

- **Code hox et développement facial**

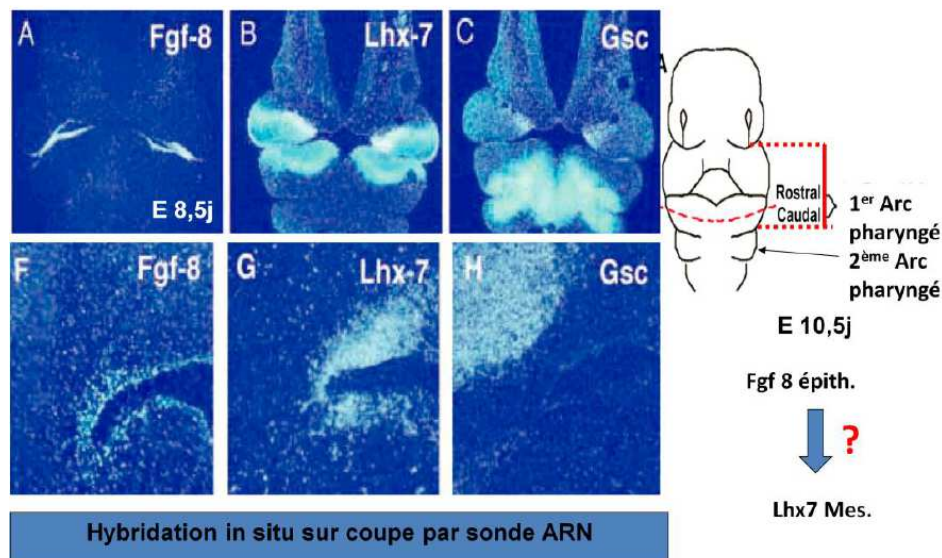
Au niveau de la tête, les cellules des crêtes neurales expriment des gènes qui sont des gènes dits **divergents ou parahox** qui sont le support de l'organisation de la partie céphalique. Les gènes hox sont responsables du développement du corps dans son entier à l'exception de la tête. Les gènes **non hox ou divergents** migrent dans le premier arc pharyngé et proviennent des rhombomères 1 et 2 et de la partie postérieure du mésencéphale.



Stade d'initiation

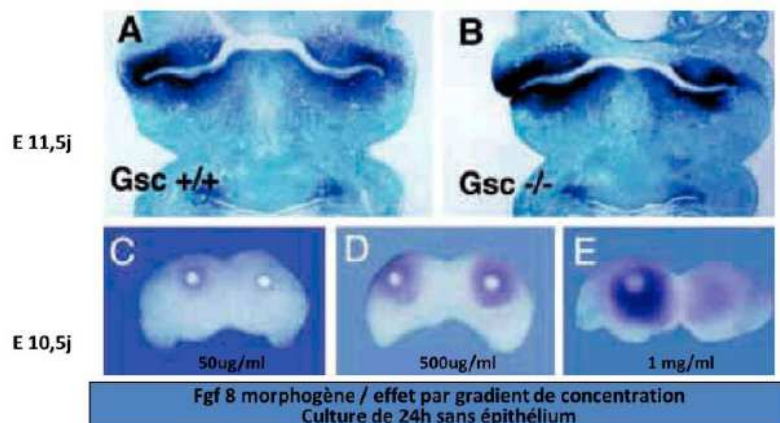
- Mise en place d'un patron moléculaire rostro-caudal

Par hybridation in situ, on peut démontrer qu'à partir du 8^{ème} jour on a l'expression du **Fgf-8** dans l'épithélium odontogène. On peut le voir sur les vues de face de l'embryon et sur les coupes histologiques. Au 10^{ème} jour, on a l'expression d'un facteur de transcription qui est **Lhx-7** au niveau de l'ectomésenchyme rostral. Au 10^{ème} jour, on a une expression importante de **Gsc** abréviation de goosécoïde au niveau de l'ectomésenchyme.



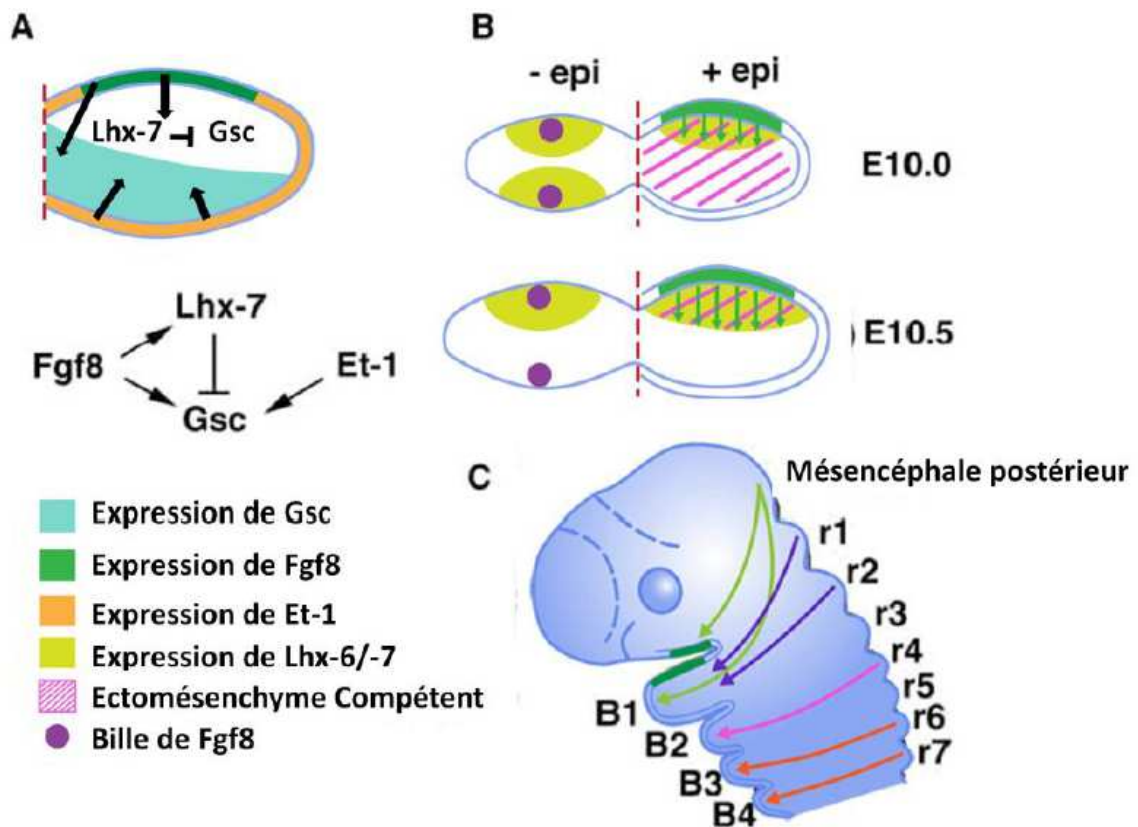
Rôle de FGF8

Les relations entre FGF8, Lhx-7 et Gsc sont très importantes à ce stade. Au 11^{ème} jour, on a une expression forte du gène Gsc et un effet de concentration très important de ce morphogène qui agit par un effet de gradient de concentration. Si on met des billes avec des concentrations différentes, on voit que cette phase d'initiation dépend de la concentration de FGF-8. Il agit comme un **morphogène** important à ce stade du développement.



Régionalisation du premier arc pharyngé

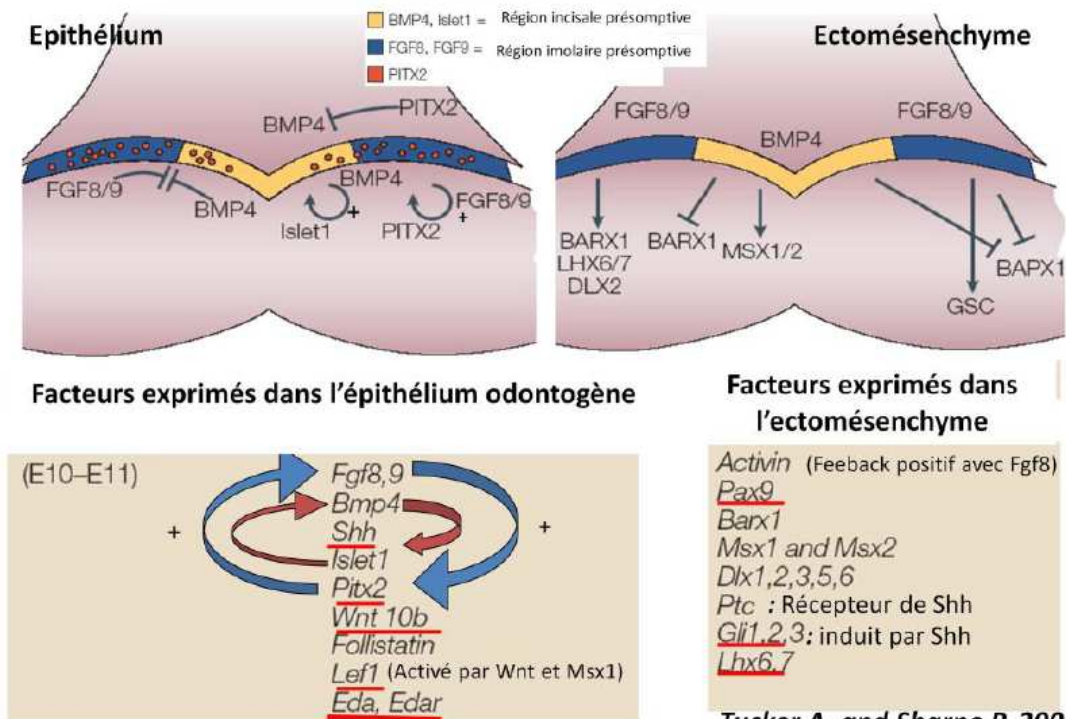
La phase d'initiation du système dentaire va se résumer à, après 8,5 jours de développement embryonnaire, l'expression FGF-8 uniquement dans la partie odontogène. Au 10^{ème} jour, on constate que FGF-8 va induire l'expression de Lhx-7 dans l'ectomésenchyme sous-jacent au niveau rostral et au niveau caudal on aura l'expression de Gsc. L'expression de Lhx-7 va entrainer le blocage de l'expression du gène goosecoïde dans la partie rostrale et c'est à ce mécanisme que l'on doit la **régionalisation du 1^{er} arc pharyngé**. Ces trois gènes régulent la régionalisation du 1^{er} arc pharyngé.



- **Détermination de la région dentaire**

Au niveau épithélial, il y a des boucles de feed-back positif entre Fgf-8 et 9 et le gène Pitx-8 ainsi qu'entre Bmp-4 avec Islet-1. La localisation de Bmp-4 au niveau antérieur et de Fgf-8 au niveau postérieur est entretenue par Pitx qui a un effet inhibiteur sur Bmp-4 et un effet activateur sur Fgf-8. Le facteur de transcription Shh qui est épithélial va entrainer l'expression de Ptc et de Gly1,2 et 3.

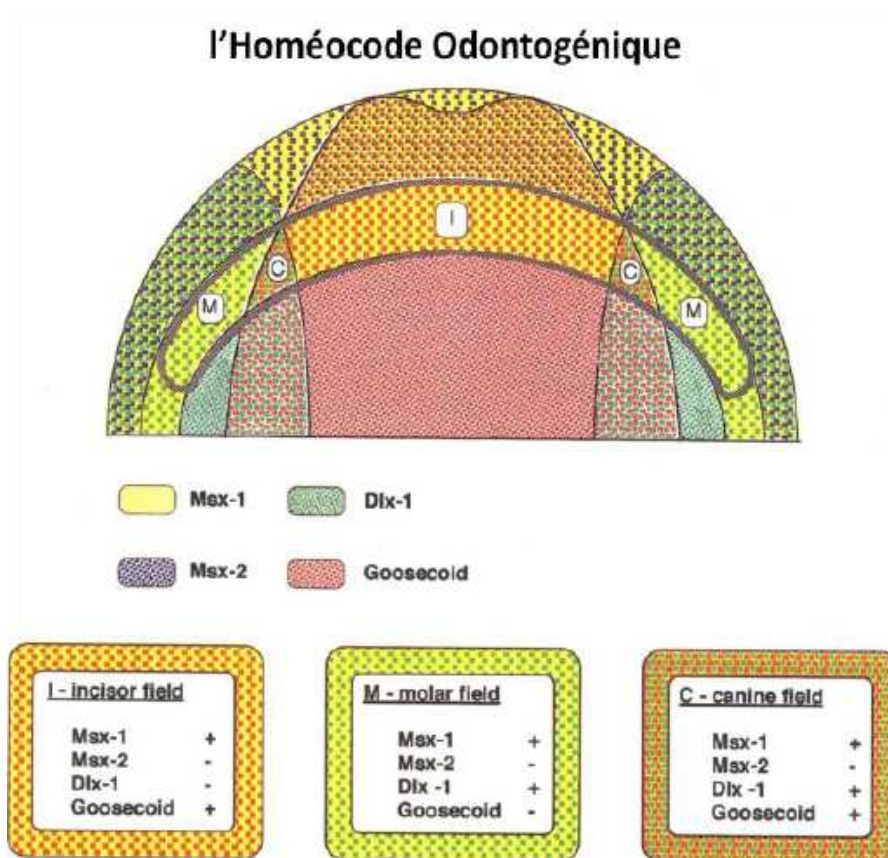
Au niveau ectomésenchymateux, Fgf-8 et 9 va activer le gène Barx- 1, Lhx-6 et 7, Dlx-2 et **l'activine** (permet le développement de la placode dentaire)



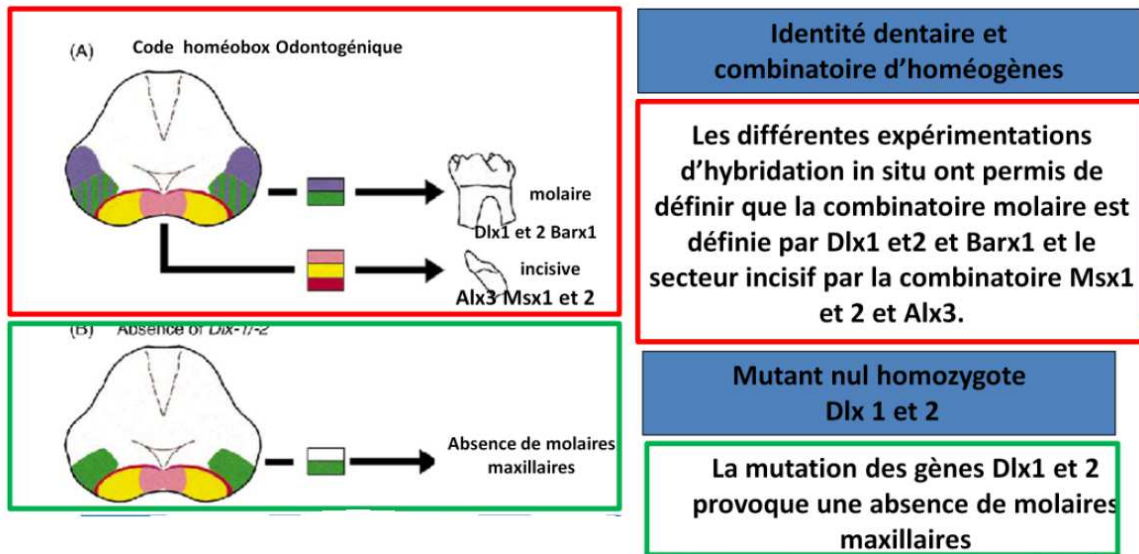
Détermination de l'identité dentaire

- **L'homéocode dentaire**

C'est l'homéocode odontogénique. C'est une théorie ancienne (1995) qui utilise 4 gènes homéogènes : Msx-1, 2, Dlx-1 et goosecoïde. Dans le secteur incisif, il y a expression principalement Msx-1 et goosecoïde, Msx-2 et Dlx-1 ne sont pas exprimés. Au secteur molaire, Msx-1 et Dlx-1 sont exprimés et Msx-2 et goosecoïde ne sont pas exprimés. Au niveau canine, Msx-1, Msx-2 et goosecoïde sont exprimés et Dlx-1 n'est pas exprimé.



- **Code homéobox Odontogénique**



- **Gènes, spécificité de site, problèmes dentaires**

Les problèmes dentaires sont observés soit chez la souris, soit chez l'homme lors de syndromes ou pathologies du développement dentaire.

Gènes impliqués	Mutagenèse souris	Mutagenèse humaine
Pax 9 -/-	Absence de dent	Oligodontie (Pax 9 +/-)
Msx1 -/-	Absence de dent	Hypodontie / Oligodontie (Msx1 +/-)
Pitx 2 -/-	Absence de dent	Oligodontie / Syndrome de Reiger
Bmp 4 -/-	Absence de dent	
Dlx 1 -/- / Dlx 2 -/-	Absence de mol. Sup.	
Actvins A ou / et B	Absence de Mol. Inf.	
FGF 8 -/-	Absence de molaire Présence inc. Inf.	
Axine 2		Oligodontie / Hypodontie
Runx2 +/-		Dents surnuméraires
Ectodysplasine		Dysplasie ectodermique : Anodontie / oligodontie Anomalies de forme

Oligodontie : agénésie de plus de six dents / touche 0,14 % de la population

Hypodontie : agénésie de moins de six dents