

LA SINGULARIDAD DE LOS MAXILARES DENTRO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

Recibido 25/02/2019

Aceptado 09/05/2019

Valdman L,
Mandalunis PM,
Escudero ND

Cátedra de Histología y Embriología

Facultad de Odontología
Universidad de Buenos Aires

RESUMEN

En la odontología es frecuente que se describa la peculiaridad de los huesos maxilares en cuanto a la resistencia a las infecciones en comparación con otros huesos de la economía. O que se plantee un desafío cuando es necesario tomar una decisión acerca de aplicar diferentes conductas terapéuticas en pacientes con patologías óseas sistémicas. Por ello, esta actualización tuvo como objetivo realizar una revisión de la bibliografía para integrar y evidenciar las diferencias y similitudes entre los diferentes huesos de la economía haciendo hincapié en los huesos maxilares. Si bien éstos poseen una gran cantidad de similitudes con el resto de los huesos, también presentan diferencias que los hacen entidades únicas dentro del sistema esquelético como el origen embriológico en las células de las crestas neurales, su alta tasa de remodelación, sin olvidar que estos huesos alojan a órganos que poseen una parte de su estructura en el medio interno y otra porción en medio externo de la cavidad bucal: las piezas dentarias.

Palabras clave: maxilar, biología ósea, embriología, crestas neurales

ABSTRACT

The ability of the jaw bones to resist infection in comparison to other bones has been addressed frequently, as well as the challenge involved in deciding what treatment to use in patients with systemic bone diseases. Hence, the aim of the present update was to review the literature to integrate and detail the differences and similarities among different body bones, focusing on the jaw bones. Although the latter share a number of similarities with other bones, they also have specific features that make them unique in the skeletal system, as is that they embryologically originate from neural crest cells, have a high remodeling rate, and house organs that have part of their structure in the internal environment, and the other part in the external environment of the oral cavity, i.e. the teeth.

Key words: maxillary, bone biology, embryology, neural crest, skeleton

INTRODUCCIÓN

Los clínicos comentan que con cierta frecuencia deben enfrentar una toma de decisión: una paciente con osteoporosis severa diagnosticada en base a la evaluación del cuello femoral y sus vértebras desea colocarse implantes dentales: ¿Qué indicar y con qué pronóstico? Es un tópico que genera debate y tiene sus bases en un tema poco explorado: ¿Todos los huesos son iguales, similares o diferentes? Si difieren, ¿Cuáles lo hacen y cuáles no? ¿Qué huesos difieren menos y cuáles más entre sí? Dicho de otra manera, en relación a las palabras del Dr. Santini Araujo, que parafraseando al Dr. Rómulo Cabrini describía de una manera muy gráfica este tema: "si a un traumatólogo le describen que una fractura expuesta de tibia se ha contaminado con saliva, pronosticará que casi inexorablemente se desarrollará una osteomielitis a menos que se instaure el tratamiento antibiótico adecuado. Sin embargo, en la odontología ese mismo cuadro de herida ósea contaminada con saliva es increíblemente frecuente: siempre que se realiza la extracción de una pieza dentaria, las paredes del alvéolo se hallan sumergidas en saliva hasta la organización del coágulo; pero las osteomielitis son extremadamente infrecuentes en odontología". Nosotros nos preguntamos: ¿Por qué?

El sistema esquelético de los seres humanos se halla conformado por más de doscientos huesos. Los huesos representan verdaderos órganos y como tales, se hallan conformados por varios tejidos entre los cuales se encuentra el tejido óseo, el cual le otorga a estos órganos su característica más distintiva que es brindar una estructura lo suficientemente rígida para cumplir con sus funciones principales de protección y locomoción. Es fácilmente distinguible que los huesos varían en forma (hay huesos planos, cortos y largos), lo cual se relaciona con la función que cumplen dentro de la economía.

Cuando se trata de otros tejidos, como el epitelial por citar algún ejemplo, con claridad distinguimos que todos los epitelios poseen características comunes, pero que difieren ampliamente en muchos aspectos dependiendo de la función que desempeñen. Así, un epitelio plano estratificado queratinizado de la epidermis, de origen ectodérmico, posee la función principal de protección y es diferente al epitelio cilíndrico simple de la mucosa intestinal, de origen endodérmico, que posee como función principal la absorción. Sin embargo, cuando se trata del tejido óseo pareciera que esas diferencias no fueran tan evidentes y existe una tendencia tácita a creer que el tejido óseo a lo largo de todo el organismo presenta homogeneidad en su estructura y funcionamiento. Pero como veremos

más adelante, esa es una visión algo reduccionista.

OBJETIVO

El presente trabajo persigue como objetivo integrar y evidenciar las diferencias y similitudes entre los diferentes huesos de la economía haciendo hincapié en los huesos maxilares. Para ello se han analizado trabajos de investigación indexados en la base de datos Pubmed desde 1980 a 2018.

Características variables del esqueleto Mecanismo de osificación, origen embriológico y control genético

Existe una cuestión biológica y evolutiva que hace del esqueleto cráneo facial una estructura única, mientras que los miembros superiores e inferiores y el esqueleto axial del tronco presentan una estructura ósea conservada evolutivamente (los huesos de nuestro miembro superior son bastante similares a los de un gato, una ballena o un murciélago) (Figura 1). Dicho de otra forma, dichos huesos presentan "homología estructural"; mientras que la variabilidad en la morfología del esqueleto cráneo facial es mayor y la evolución lo ha hecho significativamente distinto entre especies (Helms y Schneider, 2003) y como se describirá más adelante, su origen en las crestas neurales es un elemento clave que hace que la biología ósea cráneo facial sea tan peculiar.

Además de la forma, los huesos varían entre sí en muchos otros aspectos. Una de esas diferencias es el mecanismo de osificación mediante el cual se forman: existen huesos que se originan a partir de tejido mesenquimático embrionario en el seno del cual se diferencian osteoblastos, y a este tipo de osificación se lo denomina osificación directa o endomembranosa; mientras que otros huesos se originan también a partir del mesénquima, pero éste antes de diferenciarse a células óseas, lo hace a un molde de cartílago el cual sí finalmente es reemplazado por tejido óseo, y se denomina a este proceso osificación indirecta o endocondral (Geneser, 2015). Si bien existen escasos huesos que se forman sólo mediante uno de los mecanismos mencionados (por ejemplo, el hueso parietal se forma sólo mediante osificación directa); la mayoría de los huesos se originan mediante ambos mecanismos (por ejemplo, el fémur se origina a partir de un proceso de osificación endocondral a excepción de la porción más externa de la diáfisis que se origina a partir de un proceso de osificación directa) (Carlson, 2014). Para ilustrar estas diferencias, podemos citar que la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1 α , una proteína que acopla la angiogénesis con la osteogénesis) regula la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en osteoblastos y se ha demostrado que HIF1 α es necesaria para la osificación endocondral pero no posee influencia en aquellos huesos de osificación directa o endomembranosa (Chung et al., 2004), los cuales pue-

den formarse sin la presencia de los brotes vasculares indispensables para el desarrollo de una osificación endocondral normal. Incluso, en la bibliografía se describe que la expresión de VEGF en osteoblastos de tejido fetal humano y sus precursores es significativamente mayor en el fémur que en la mandíbula (Marini et al., 2015).

Como introducción al desarrollo embriológico, recordemos que durante la tercera semana del desarrollo el embrión se halla conformado por tres capas superpuestas: la más dorsal es el ectodermo, la más ventral el endodermo y la que queda interpuesta entre ambas, el mesodermo. De ésta última, el mesodermo, derivan la gran mayoría de los tejidos conectivos del organismo y algunos pocos epitelios (sólo mesotelios y endotelios de los vasos sanguíneos), mientras que del endodermo derivan sólo epitelios (del tracto digestivo y respiratorio por ejemplo), glándulas de estirpe epitelial (como el hígado) y ninguna estructura conectiva. Del ectodermo derivan epitelios (como la epidermis de la piel y el epitelio de la mucosa bucal) y una pequeña población de tejidos conectivos. El ectodermo presenta una particularidad: de él deriva también el sistema nervioso central y periférico. Y cuando dicho sistema nervioso comienza a formarse, específicamente el tubo neural, una población de células se desprende y comienza a migrar ordenadamente en varias corrientes para invadir el mesodermo adyacente. En su destino esas células en inicio epiteliales, se diferencian a células conectivas y son llamadas células de las "crestas neurales", que dan origen, por ejemplo, a nada más y nada menos que el complejo dentino pulpar (Hall and Gillis, 2013), el cemento radicular, ligamento periodontal, conectivo de la mucosa bucal y tejido óseo de los maxilares (Carlson, 2014, Arana-Chavez and Massa, 2004; Slavkin et al., 1988).

Volviendo al esqueleto, otra de las diferencias que aportan heterogeneidad a los huesos es el origen embriológico: el esqueleto axial del tronco, parte del cráneo (base de cráneo y una porción de la calota) y esqueleto apendicular se originan de la hoja mesodérmica del embrión. Los dos primeros derivan del mesodermo de los somitas (que son estructuras abultadas a lo largo de la porción dorsal del embrión de cuarta semana de gestación) y el esqueleto apendicular de la hoja parietal del mesodermo lateral (desdoblamiento de la porción más alejada de la línea media en el embrión de cuarta semana) (Fig 2, colores celeste y rosa respectivamente). Mientras tanto, parte del esqueleto del cráneo y parte del esqueleto de la cara lo hacen a partir de los arcos branquiales, los cuales poseen en su mesénquima células derivadas de las crestas neurales, de origen ectodérmico (Carlson, 2014, (Chung et al., 2004), Langman, 2001, Vitelli 2002) (Fig 2, color verde). Resumiendo: hay huesos originados en mesodermo mesodérmico y huesos originados en mesodermo de la cresta neural (Carlson, 2014).

Durante el proceso de osificación, incluso la expresión génica es diferente: mientras que durante la osificación de tejido óseo de origen puramente mesenquimático se expresa el gen Indian Hedgehog, este gen está ausente durante la osificación de tejido óseo que posee componentes ectodérmicos, como sucede con el mesénquima cefálico, el cual posee células de las crestas neurales (Day and Yang, 2008).

Composición de la matriz extracelular

El origen embriológico y el mecanismo de osificación probablemente se relacionen con otra diferencia: si bien hasta el momento no se han descrito componentes de la matriz extracelular exclusivos de los diferentes tipos de hueso, no todos los huesos poseen la misma proporción de componentes en dicha matriz. En relación a la fase inorgánica, además del grado de mineralización, existen diferencias en relación al tamaño de los cristales de hidroxiapatita, los cuales son más pequeños en la calota y poseen mayor tamaño en los huesos largos (Sodek et al., 2000). En relación a la composición de la matriz orgánica, difiere en la proporción de sus componentes según se trate de huesos largos o huesos craneales (van den Bos et al., 2008). La variabilidad de esta matriz se da tanto a nivel del colágeno, el cual se relaciona con las propiedades biomecánicas del tejido, como a nivel de las proteínas no colagenosas que no poseen una función estructural sino que actúan como factores de regulación (Alford and Hankenson, 2006). Dentro de éstas podemos hallar los factores de crecimiento TGF- β e IGF-I que se hallan en mayor concentración en la calota que en las vértebras (Finkelman et al., 1994), IGF-II que se halla expresado en mayor proporción en la mandíbula que en la cresta ilíaca (Kasperk et al., 1995), el factor derivado del pigmento epitelial y la osteoglicina que se hallan en mayor proporción en la calota que a nivel de huesos largos, y a la inversa ocurre con la condrocalcina, fetuina, trombina, trombospondina 1 y fosfoproteína 24 entre otras (Van den Bos et al., 2008). Además, en los huesos largos son más abundantes la proteína SPARC y la osteopontina (calcium binding proteins), lo que podría guardar relación con el mayor grado de mineralización de los huesos largos (Everts et al., 2009). En cuanto a los maxilares específicamente, se ha descrito que la expresión genética de Wnt-1, SOX10, nestina, y musashi-1 es significativamente mayor en ambos maxilares (superior e inferior) que en fémur y cresta ilíaca (Ichikawa 2014).

De esto podríamos inferir: 1. la diferente proporción de colágeno y el grado de mineralización se relacionan con las funciones mecánicas que desempeña el hueso, según sea necesaria más resistencia a la compresión, tracción o fuerzas flexurales. 2. la diferente proporción de proteínas no colagenosas se relacionaría con el diferente tamaño de los cristales, dado que algunas de ellas son las encargadas de regular el crecimiento de la hidroxiapatita (Roach, 1994).

3. las proteínas no colagenosas se hallan estrechamente relacionadas con la regulación de la remodelación ósea o turnover óseo, por lo que sería esperable una dinámica diferente de acuerdo a su proporción relativa dentro de la matriz ósea (Huja et al., 2006).

Tasa de remodelación

En un estudio se demostró que en perros la tasa de remodelación ósea mandibulares es de 3 a 6 veces mayor que la del fémur (Huja et al., 2006). Esto se podría deber a que la mandíbula tiene una mayor proporción de colágeno inmaduro y una mayor tasa de enlaces cruzados inmaduros, lo que permite una degradación más sencilla de la matriz y resulta en un posible menor grado de mineralización según los autores. En el mismo sentido, otros autores coinciden en que esas propiedades se pueden asociar a un mayor grado de recambio óseo (Matsuura et al., 2014; Vignery and Baron, 1980). En el caso particular de la osteopenia, no debemos olvidar que sumado a las diferencias enumeradas anteriormente, los huesos maxilares son sometidos a una constante e intensa carga mecánica producto de las fuerzas masticatorias (Bando et al., 1998). Estas fuerzas, según el autor, retrasan o impiden en algunos casos la manifestación de la osteoporosis a nivel de los maxilares basándose en que es más frecuente la manifestación de la osteoporosis en los maxilares en pacientes que son edéntulos (Bando et al., 1998).

En relación a la dinámica diferente, se hace evidente en la forma en que la osteopenia progresa en diferentes tipos de hueso (esponjoso/trabecular o compacto) e incluso en diferentes sitios (en un modelo experimental en ratón), instalándose primero en el tejido óseo esponjoso de la tibia, siguiendo por el tejido óseo esponjoso de las vértebras lumbares, parietales, tejido óseo compacto de vértebras lumbares, siendo el último de los sitios estudiados en instalarse la osteopenia el húmero (Kobayashi et al., 1998). Aunque dicho autor no hace alusión a los huesos maxilares, pone en evidencia la heterogeneidad del esqueleto.

Fenotipos celulares

La matriz extracelular es formada y reabsorbida por osteoblastos y osteoclastos respectivamente, a la mayoría se les puede plantear un interrogante lógico: a pesar de presentar en apariencia un mismo fenotipo, ¿Estas células difieren entre sí en algún grado del mismo modo en que lo hacen las matrices? Sí: en cuanto a los osteoblastos es fácilmente deducible que la diferencia más notoria es a nivel de su actividad sintética, que dará como resultado la proporción variable de proteínas colagenosas, no colagenosas, el tamaño de los cristales de hidroxapatita y el grado de mineralización de la matriz (Roach, 1994). En la bibliografía se describe además que los osteoblastos obtenidos a partir de huesos craneales poseen la capacidad de inducir en un intervalo menor de tiempo un mayor número de osteoclastos que aquellos osteoblastos ob-

tenidos a partir de huesos largos, lo cual aporta un factor más de variabilidad entre aquellos huesos de origen mayoritariamente endoncodral y aquellos de osificación directa (Wan et al., 2016). Los osteoclastos, por otra parte, deben adaptarse a la reabsorción óptima de la matriz de los diferentes huesos. Por ello a nivel de los huesos largos, donde el colágeno se halla en mayor proporción en la fase orgánica de la matriz, los osteoclastos se encuentran equipados con una mayor proporción de catepsina K que los osteoclastos de los huesos planos y huesos del cráneo (Everts et al., 2006; Everts et al., 1999), en los cuales ocurre lo inverso con la expresión de TRAP la cual es mayor en los osteoclastos de la calota dado que la proporción de osteocalcina (sustrato de la TRAP) es mayor que en los huesos largos (Perez-Amodio et al., 2006).

Además de las células propias del tejido óseo que acabamos de describir, también se han descrito diferencias en cuanto a las células estromales de la médula ósea poseyendo las de la mandíbula una capacidad osteogénica significativamente mayor que las de los huesos largos (Aghaloo et al., 2010).

En cuanto al periostio, se ha demostrado en animales que el de los huesos maxilares mantiene en la adultez un perfil de expresión genética propio de su origen en las crestas neurales (las células expresan Wnt-1 y nestina). E incluso que el potencial de reparación de defectos óseos de calota (frontal y parietal) es mayor si se coloca sobre el defecto un periostio obtenido a partir de maxilares, en comparación con el periostio obtenido de fémur o cresta ilíaca (Ichikawa 2014).

Importancia de los modelos knock-out y knock-down

Los modelos knock-out en animales se basan en la inactivación selectiva de genes para estudiar los efectos en el individuo de la ausencia del/los factores que codifica ese gen (Hall et al., 2009; Szymanska, 2007). De la misma manera los modelos knock-down, que en lugar de generar una inactivación completa del gen, logran una inactivación parcial o sub expresión de dichos factores (Szymanska, 2007).

En el estudio del tejido óseo, estos modelos resultan de utilidad dado que si la matriz extracelular difiere entre los huesos largos y planos de la misma forma que varían las células, la alteración de algún componente presente en todos los osteoclastos de la economía por ejemplo, resultará en efectos en todo el esqueleto (ratones knock-out para RANK o RANKL que carecen de osteoclastos muestran un cuadro de osteopetrosis generalizada) (Hofbauer and Heufelder, 2001). Pero si se alteran factores de los osteoclastos que sean distintivos o predominantes en un tipo de hueso, el efecto no será visible en todo el esqueleto sino sólo en aquellos lugares en donde su presencia sea indispensable para su correcto funcionamiento (como la deficiencia en algunas isoformas del intercambiador iónico AE2, que causa osteopetrosis a nivel de los huesos largos sin afectar los osteoclastos

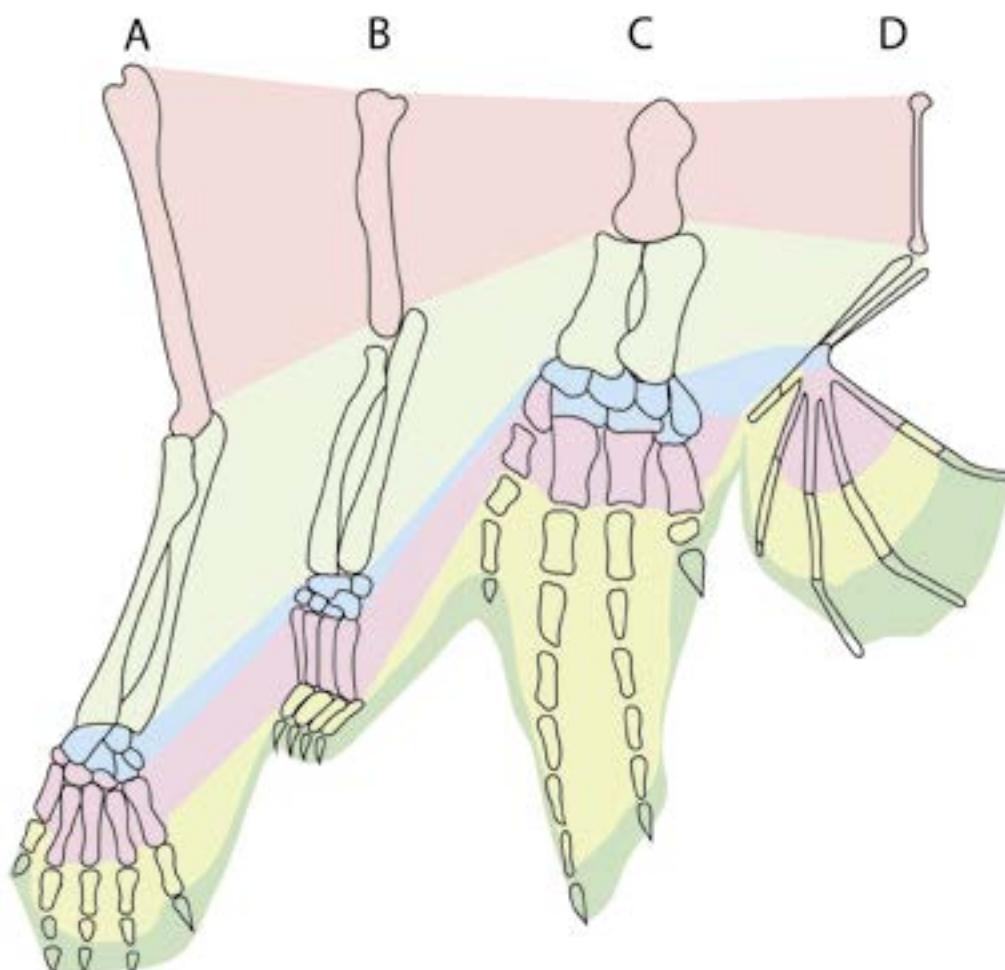


FIGURA 1. Homología de miembros superiores de A- Humano, B- Gato, C- Ballena, D- Murciélago. Cambiando los tamaños y proporciones de los huesos que los componen, no es difícil ver cómo son estructuralmente similares entre sí (modificado de Helms and Schneider, Nature 2003).

craneales, especialmente aquellos relacionados con la erupción dentaria (Jansen et al., 2009).

CONCLUSIÓN

A la luz de lo descrito cada vez resulta más lógica la heterogeneidad en la instalación de algunas patologías óseas; o, como planteáramos al inicio, tal es el ejemplo de la respuesta de los maxilares ante las infecciones: sin duda, si un individuo sufriera la amputación de un miembro por una infección ósea podría tener chances de sobrevivir; pero si sufriera el mismo grado de mutilación a nivel maxilar, sus chances disminuirían drásticamente. Por ello, los huesos maxilares representan entidades altamente adaptadas y singulares. "...en situaciones patológicas como la enfermedad periodontal, los procesos apicales y también las intervenciones relativamente comunes como la extracción dental, ponen en contacto al hueso maxilar con un medio altamente contaminante como es la cavidad bucal. No obstante, la respuesta inflamatoria en el hueso es excepcional..."(Cabrinini, 1988).

Ya no resulta tan extraño que el querubismo y el hiperparatiroidismo por tumor maxilar afecten sólo a huesos maxilares y craneales exclusivamente (Jones et al., 1952 y Marx and Goltzman, 2018, respectivamente), o que de los osteosarcomas osteogénicos solo el 8% se instalen en la región de cráneo facial y cervical (Kumar et al., 2008). Biológicamente esto es fundamental dado que además los maxilares poseen algo que los hace únicos: los dientes; que no son otra cosa que órganos transmucosos que poseen una porción en el interior del organismo (la porción radicular insertada) y una porción en un medio externo bastante contaminado (la cavidad bucal).

Por todo lo descrito, cuando debemos tomar decisiones en relación a nuestros pacientes debemos sopesar dos cuestiones que tienen su base en la compleja biología ósea: la primera es que los huesos maxilares pertenecen al sistema esquelético de dicho paciente y no son entidades separadas por peculiares que sean. La segunda es que si bien los maxilares pertenecen a un sistema, presentan particularidades que los hacen



FIGURA 2. Origen embriológico de los diferentes huesos del esqueleto. Rosa: esqueleto apendicular y de la cintura pélvica y escapular: hoja parietal del mesoderma lateral del embrión. Celeste: esqueleto axial del tronco: mesoderma de los somitas. Verde: esqueleto cráneo facial: crestas neurales. A los dos primeros (rosa y celeste) Carlson los menciona como "mesoderma mesodérmico" mientras que al tercero (verde), como "mesoderma de las crestas neurales".

únicos dentro de la economía. Y esas características provienen de su origen embriológico en las crestas neurales. Volviendo al interrogante que utilizamos para ilustrar, la paciente diagnosticada con osteoporosis severa ¿puede recibir implantes dentales?. Desde la biología ósea no podemos brindarles soluciones dicotómicamente sencillas: deberá ser evaluada sistémica y localmente como se realiza de rutina con cualquier paciente, pero siendo más exhaustivos dada su condición y haciendo foco en la calidad ósea que presenta localmente antes de tomar cualquier decisión terapéutica. Conocer las bases biológicas de las características de los maxilares nos hace investigadores de nuestros pacientes y de las herramientas terapéuticas disponibles para poder decidir con criterio aquellas que debemos utilizar, para no ser

meros técnicos dedicados a aplicar mecánicamente los protocolos más utilizados por algunos expertos reconocidos.

AGRADECIMIENTOS

Srta. Paula Sol Escudero por las ilustraciones.

BIBLIOGRAFÍA

Aghaloo, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Kang B, Franco R, Dry SM, Atti E, Tetradis S. Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells. *Journal of dental research*, 2010, 89(11): 1293-8.

Alford, A.I. and Hankenson, K.D. Matricellular proteins: Extracellular modulators of bone development, remodeling, and regeneration. *Bone*, 2006, 38(6): 749-57.

Arana-Chavez, V.E. and Massa, L.F. Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2004,36(8): 1367-73.

Bando, K., Nitta, H., Matsubara, M. and Ishikawa, I. Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Annals of periodontology*, 1998, 3(1): 322-6.

Cabrini, R. *Anatomía Patológica Bucal*, Argentina, 1988, 346 pp.

Chung, U.I., Kawaguchi, H., Takato, T. and Nakamura, K. Distinct osteogenic mechanisms of bones of distinct origins. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 2004, 9(4): 410-4.

Day, T.F. and Yang, Y. Wnt and hedgehog signaling pathways in bone development. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 2008, 90 Suppl 1: 19-24.

Everts, V., de Vries, T.J. and Helfrich, M.H., 2009. Osteoclast heterogeneity: lessons from osteopetrosis and inflammatory conditions. *Biochimica et biophysica acta*, 1792(8): 757-65.

Everts, V, Koper W, Hoeben KA, Jansen ID, Bromme D, Clevtjens KB, Heeneman S, Peters C, Reinheckel T, Satfig P, Beertsen W. Osteoclastic bone degradation and the role of different cysteine proteinases and matrix metalloproteinases: differences between calvaria and long bone. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2006, 21(9): 1399-408.

- Everts, V, Korper W, Jansen DC, Steinfirt J, Lammerse I, Heera S, Dochery A, Beertsen W. Functional heterogeneity of osteoclasts: matrix metalloproteinases participate in osteoclastic resorption of calvarial bone but not in resorption of long bone. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1999, 13(10): 1219-30.
- Finkelman, R.D., Eason, A.L., Rakijian, D.R., Tutundzhyan, Y. and Hardesty, R.A. Elevated IGF-II and TGF-beta concentrations in human calvarial bone: potential mechanism for increased graft survival and resistance to osteoporosis. *Plastic and reconstructive surgery*, 1994, 93(4): 732-8.
- Hall, B., Limaye, A. and Kulkarni, A.B., 2009. Overview: generation of gene knockout mice. *Current protocols in cell biology*, Chapter 19: Unit-19.12.17.
- Hall, B.K. and Gillis, J.A., 2013. Incremental evolution of the neural crest, neural crest cells and neural crest-derived skeletal tissues. *Journal of anatomy*, 222(1): 19-31.
- Helms, J.A. and Schneider, R.A., 2003. Cranial skeletal biology. *Nature*, 423: 326.
- Hofbauer, L.C. and Heufelder, A.E., 2001. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 79(5-6): 243-53.
- Huja, S.S., Fernandez, S.A., Hill, K.J. and Li, Y., 2006. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology*, 288(12): 1243-9.
- Ichikawa Y, Watahiki J, Nampo T, Nose K, Yamamoto G, Irie T, Mishima K, Maki K, 2015. Differences in the developmental origins of the periosteum may influence bone healing. *J Periodontal Res.*50(4):468-78.
- Jansen, I.D, Mardones P, Lecanda F, de Vries TJ, Recalde S, Hoebe KA, Schoenmaker T, Ravestloot JH, van Borren MM, van Eijden TM, Bronckers AL, Kellokumpu S, Medina JF, Everts V, Oude Elferink RP. Ae2(a,b)-deficient mice exhibit osteopetrosis of long bones but not of calvaria. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2009, 23(10): 3470-81.
- Jones, W.A., Gernie, J. and Pritchard, J. Cherubism--a familial fibrous dysplasia of the jaws. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 1952, 5(3): 292-305.
- Kasperk, C, Wergedal J, Strong D, Farley J, Wangerin K, Groop H, Ziegler R, Baylink DJ. Human bone cell phenotypes differ depending on their skeletal site of origin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1995,80(8): 2511-7.
- Kobayashi, Y., Goto, S., Tanno, T., Yamazaki, M. and Moriya, H. Regional variations in the progression of bone loss in two different mouse osteopenia models. *Calcified tissue international*, 1998,62(5): 426-36.
- Kumar, V., Cotran, R.S. and Robbins, S.L. *Patología humana*. 2008, Elsevier Health Sciences.
- Marini, M, Bertolai R, Ambrosini S, Sarchielli E, Vannelli GB, Sgambati E. Differential expression of vascular endothelial growth factor in human fetal skeletal site-specific tissues: Mandible versus femur. *Acta histochemica*, 2015, 117(3): 228-34.
- Marx, S.J. and Goltzman, D. Evolution of Our Understanding of the Hyperparathyroid Syndromes: A Historical Perspective. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*.2018.
- Matsuura, T, Tokutomi K, Sasaki M, Katafuchi M, Mizumachi E, Sato H. Distinct characteristics of mandibular bone collagen relative to long bone collagen: relevance to clinical dentistry. *BioMed research international*, 2014: 769414.
- Perez-Amodio, S, Jansen DC, Schoenmaker T, Vogels IM, Reinheckel T, Hayman AR, Cox TM, Saftig P, Beertsen W, Everts V. Calvarial osteoclasts express a higher level of tartrate-resistant acid phosphatase than long bone osteoclasts and activation does not depend on cathepsin K or L activity. *Calcified tissue international*, 2006,79(4): 245-54.
- Roach, H.I. Why does bone matrix contain non-collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralisation and resorption. *Cell biology international*, 1994,18(6): 617-28.
- Slavkin, H.C, MacDougall M, Zeichner-David M, Oliver P, Nakamura M, Snead ML. Molecular determinants of cranial neural crest-derived odontogenic ectomesenchyme during dentinogenesis. *American journal of medical genetics. Supplement*, 1988, 4: 7-22.
- Sodek, K.L., Tupy, J.H., Sodek, J. and Grynpas, M.D. Relationships between bone protein and mineral in

developing porcine long bone and calvaria. *Bone*, 2000, 26(2): 189-98.

Szymanska, H. Genetically engineered mice: mouse models for cancer research. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, 2007, 61: 639-45.

van den Bos, T., Speijer, D., Bank, R.A., Bromme, D. and Everts, V. Differences in matrix composition between calvaria and long bone in mice suggest differences in biomechanical properties and resorption: Special emphasis on collagen. *Bone*, 2008, 43(3): 459-68.

Vignery, A. and Baron, R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *The Anatomical record*, 1980, 196(2): 191-200.

Vitelli F, Morishima M, Taddei I, Lindsay EA, Baldini A. *TbX1* mutation causes multiple cardiovascular defects and disrupts neural crest and cranial nerve migratory pathways. *Hum Mol Genet*; 2002, 11(8):915-22.

Wan, Q, Wan C, Deng L, Liu X, Cao X, Gilbert SR, Bouxsein ML, Faugere MC, Guldberg RE, Gerstenfeld LC, Haase HV, Johnson RS, Schipani E, Clemens TL. Osteoblasts of calvaria induce higher numbers of osteoclasts than osteoblasts from long bone. 2016, *Bone*, 86: 10-21.

Dirección para correspondencia

Cátedra de Histología y Embriología
Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires
M. T. de Alvear 2142, P 1 sector A, C1122AAH
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
E-mail: histologia@odontologia.uba.ar