

Yüz ve çene gelişimine etki eden faktörler

Mehmet Ural*, Ahmet Koçak*, Alev Aksoy**

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Isparta
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD, Isparta

Özet

Yüz ve çene gelişimi, erken embriyonik dönemde gerçekleşen önemli bir olaydır. Bu gelişim sırasında, embriyonun içinde gerçekleşen hücre göçünün zamanlamasının yanı sıra, iç ve dış kaynaklı pek çok faktörün de oldukça önemli bir yere sahip olduğu anlaşılmıştır. Gelişim biyolojisindeki en temel konulardan biri de, aralarında diş, Meckel kıkırdağı ve dil gibi farklı fenotiplere sahip dokuların gelişimi sırasında zaman ve konum yönünden kısıtlı sinyallerin nasıl gönderildiğinin ve alındığının ortaya çıkarılmasıdır. Farklı fenotiplerin şekillenmesinde, hücre ve dokuların zamanlamasını, sıralanmasını ve konumunu düzenleyen bir dizi büyüme ve transkripsiyon faktörünün olduğu anlaşılmıştır. Yüz gelişimi söz konusu olduğunda, özellikle kıkırdak gelişimi üzerine etki eden faktörler ön plana çıkmaktadır. Çünkü, kondrogenezis süreci kıkırdak hücrelerinin farklılaşmasını, çoğalmasını ve kemikleşme yoluyla iskelet yapılarına dönüşmesini kapsar. Yüz gelişimine etki eden faktörlerin daha ileri seviyede araştırılması yoluyla, doğumsal anormalliklerin hücre seviyesindeki oluşum mekanizması daha net bir şekilde ortaya çıkarılabilir.

Anahtar kelimeler: Yüz ve çene, Gelişim, Faktörler.

Abstract

The factors that affect face and jaw development

Face and jaw development is one of the most important events at early embryonic period. During this development, it has been understood that the timing of embryonic cell migration and the effect of many other endogenous and exogenous factors have an important place. One of the most fundamental issues of development biology is to reveal the signaling pathway of the time and place restricted signals involved in the development of different tissues like tooth, Meckel's cartilage and tongue. It has been found that there are series of growth and transcription factors that regulate the cell and tissue timing, sorting and positioning during the phenotypical morphogenesis. When face development is discussed, factors that affect cartilage development are especially prominent, because the chondrogenesis process involves the differentiation, proliferation and ossification of the chondrocytes. It is possible to reveal the formation mechanism of birth abnormalities at cellular level more clearly via the further studies regarding the factors that affect face development.

Key words: Face and jaw, Development, Factors.

Giriş

Yüz taslağı, dördüncü haftanın başlarında stomodeum etrafında belirir. Bu olay, prosensefalon ve rombensefalon organize edici merkezlerin uyarıcı etkisi altında gerçekleşir. Tek medyan frontonazal çıkıntı ve birer çift maksiller ve mandibüler çıkıntılar, bu gelişimde önemlidir. Çift olan çıkıntılar, birinci çift brankiyal veya faringeyal arkuslardan köken alır. Bütün bu çıkıntılar, dördüncü haftada nöral krestten arkuslara göç eden nöral krista hücrelerinin çoğalmasıyla meydana gelir. Bu hücreler, yüz ve ağız bölgesindeki kıkırdak, ligament ve kemik yapılarının

kaynağıdır. Frontonazal çıkıntıdan alın, ilkel ağzın rostral sınırı ve burun, maksiler çıkıntıdan maksilla, temporal kemiğin yassı parçası ve zigomatik kemik, mandibüler çıkıntıdan ise mandibula gelişir. Dördüncü haftanın sonunda, frontonazal çıkıntının ventrolateralinde yüzey ektodermi iki taraflı oval kalınlaşmayla, "nazal plaklar" denilen burun ve burun boşluğu taslaklarını meydana getirir. Bu plakların kenarındaki mezenşim çoğalır ve mediyal ve lateral nazal çıkıntılar denilen atnalı biçimindeki yükseklikleri meydana getirir. Lateral nazal çıkıntıdan burun kanatları, mediyal nazal çıkıntıdan ise burun septumu gelişir. İntermaksiller segmentten dudağın dikey yarığı (filtrum), maksillanın premaksiller parçası ve bununla ilgili dişeti, birincil (primer) damak ve iki

Yazışma Adresi: Uz Dr. Mehmet Ural
SDÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.
Morfoloji Binası Kat:3 Çüntür/Isparta
Tel: 0 246 211 32 93 Fax: 0 246 237 11 65
E mail: ural15@yahoo.com

adet üst kesici diş gelişir. İkincil (sekonder) damak, maksilla çukıntılarının iç yüzeylerinden uzanan iki mezenşim çukıntısından altıncı haftada gelişmeye başlar. Lateral damak çukıntıları birbirlerine doğru uzarlar ve dilin üzerinde yatay bir konuma gelirler. Bu çukıntılar, daha sonra orta hatta birleşir (1 – 3). Dolayısıyla, yüzün gelişim sürecinde pek çok yapı yer almaktadır. Ayrıca, bu yapılara etki eden çok sayıda faktör de mevcuttur. Yüz gelişimine ilişkin çalışmaların çoğu, sıçanlar ve fareler üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalardan sağlanan sonuçlar, odontogenezin kep aşamasında iç kaynaklı (endojen) EGF'nin (Epidermal Büyüme Faktörünün) mine organ epitelinde yer alan özgün fenotiplere sahip hücrelerin sayısını artıran DNA sentezini uyardığını ve bu yolla molar diş gelişimini düzenlediğini göstermiştir (4). Yüz gelişimini tamamlayıcı bir bileşen olan mandibulanın morfogenezinde, platelet türeyici büyüme faktörü – A (PDGF – A) DNA sentezini, hücre göçünü ve hücre farklılaşmasını uyarır ve bu yolla yara iyileşmesini hızlandırır. Elde edilen veriler, PDGF – A'nın ve bunun hücredeki reseptörü olan P1 – alfa'nın in vitro ortamdaki odontogenez esnasında diş gelişiminin boyutunu ve aşamalarını otokrin mekanizmalar aracılığıyla düzenlediğine işaret etmektedir (5). Dışarıdan kültür ortamındaki mandibula üzerine uygulanan Karaciğer Büyüme Faktörü'nün (HGF) kıkırdak ve kemik gelişimini arttırdığına ilişkin sonuçlar, iç kaynaklı HGF'nin farelerdeki mandibula gelişiminin erken evreleri üzerindeki fizyolojik rolüne işaret etmektedir. (6). Cıvıv embriyolarının mandibula gelişimi esnasında, 5 – fluoro – 2 – deoksiüridin (FUDR) epitelyal mezenşimal / nöral krista hücreleriyle etkileşim yoluyla kondrojenik veya osteojenik mezenşimal hücrelerin farklılaşmasını baskıladığı rapor edilmiştir (7). Yapılan bir diğer çalışmada, büyüme faktörlerinden beta ailesine ait TGF – beta ve aktivin'in dişin morfogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (8). Proteinazların kıkırdak, kemik, dil kasları ve epitel farklılaşması ve mandibuler arkin şekillenmesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, Meckel kıkırdağının ön segmentinin gelişimi esnasında kıkırdak yapısındaki proteoglikanların metalloproteinazlar tarafından baskılandıkları ve bu maddelerin, kranial nöral kristadan, kranial paraksiyal mezodermden ve epitelinden türeyen yapıların morfogenezinde çok önemli rol oynadıkları rapor edilmiştir (9). Slavkin ve arkadaşları, yapmış oldukları bir çalışmada in vitro ortamda plazmadan ve serumdan uzak tutulan embriyonik hücrelerin ve

dokuların farenin mandibula gelişimi sırasında kıkırdak, kemik ve diş gelişiminin uyarımını güçlendiren büyüme düzenleyici unsurları üretebildikleri hipotezini test etmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada, söz konusu hücrelerin in vitro ortamda otokrin ve parakrin etkilere sahip büyüme unsurları yoluyla fare embriyolarının mandibular morfogenezine, histogenezine ve hücre farklılaşmasına aracılık ettikleri sonucuna ulaşılmıştır (10). Gelişim biyolojisindeki en temel konulardan biri de, aralarında diş, Meckel kıkırdağı ve dil gibi farklı fenotiplere sahip dokuların gelişimi sırasında zaman ve konum yönünden kısıtlı sinyallerin nasıl gönderildiğinin ve alındığının anlaşılmasıdır. Embriyogenez sırasındaki farklı fenotiplerin şekillenmesinde hücre ve dokuların zamanlamasını, sıralanmasını ve konumunu düzenleyen bir dizi büyüme ve transkripsiyon unsurunun olduğu açığa çıkarılmıştır (11). Chai ve arkadaşları, yapmış oldukları bir çalışmada TGF – beta tip II reseptörlerinin kültür ortamında embriyonik diş gelişimini uyardığını ve iç kaynaklı TGF – β 'nin mine organ epitelyal hücre çoğalımı üzerindeki negatif yönlü düzenleme etkisini tersine çevirdiğini ortaya çıkarmışlardır (12). Meckel kıkırdağının gelişimi, kafa ve yüz iskeletinin oluşumu için son derece önemlidir, çünkü Meckel kıkırdağı mandibulanın, malleusun, inkusun ve sfenomandibuler ligamentin oluşumu için bir temel teşkil eder. Kranial nöral krest (KNK) hücreleri, Meckel kıkırdağının oluşumuna oldukça önemli katkı sağlar. Transforme edici büyüme faktörü – beta (TGF – β) ailesine mensup üyeler, kafa ve yüz iskeletinin gelişimi esnasında KNK hücrelerinin çoğalımını ve farklılaşmasını kontrol ederler. TGF – β , etkisini hücre yüzeyinde yer alan özgün tip – I ve tip – II reseptörleri ve fosforillenmiş Smad proteinleri aracılığıyla gerçekleştirir. TGF – β , kıkırdak oluşumunu KNK kökenli kondrositlerin çoğalımını uyarma yoluyla hızlandırmaktadır (13). Yang ve arkadaşları, yapmış oldukları bir çalışmada TGF – β alt tiplerinin fare embriyolarının kafa ve yüz gelişiminde düzenleyici bir işleve sahip olduklarını ortaya çıkarmışlardır (14). Kemik morfogenetik proteinleri (BMP), bazı gelişimsel ve organogenetik süreçlerde yer almaktadır ve bunların kıkırdak gelişiminde anahtar düzenleyici oldukları belirlenmiştir (15). BMP'lerin, bu etkilerini Sox – 5, Sox – 6 ve Sox – 9 gibi transkripsiyon unsurları aracılığıyla gösterdiği dile getirilmektedir (15, 16, 17, 18, 19, 20). Kemik morfogenetik protein – 7

(BMP – 7), endokondral kemikleşmede önemli rol oynar ve uzun embriyonik kemiklerin perikondriyumlarında yüksek oranda ekspresyon edilmektedir. Bu proteinin, son dönem kondrosit farklılaşmasını engellediği öne sürülmüştür. Fakat, BMP – 7'nin hedef hücreler üzerindeki baskılama mekanizmasının nasıl işlediği tam bilinmemektedir (21, 22). Yüz gelişimi söz konusu olduğu zaman, genellikle kıkırdak gelişimi üzerine etki eden faktörler ön plana çıkmaktadır. Çünkü, kondrogenezis süreci kıkırdak hücrelerinin farklılaşmasını, çoğalmasını ve kemikleşme yoluyla iskelet yapılarına dönüşmesini içerir. Dolayısıyla, endokondral kemikleşme kondrositlerin kıkırdak yapıların içinde yoğunlaşmasıyla başlamaktadır. Daha sonra, çoğalım ve hipertrofik farklılaşma söz konusudur. Son aşamada ise, farklılaşan kondrositler apoptoz geçirir ve bunların yerini kalsifiye kemik matriksi alır. Özetle, endokondral kemikleşme basamaklarının birbirleriyle sıkı bir şekilde koordine oldukları açıkça ortaya çıkmıştır. Mesela kıkırdak elemanlarının eklem bölgelerinden kaynaklanan sinyaller, kondrosit çoğalımının ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar ve bu sinyallerden bazıları, hipertrofik bölgeden kaynaklanan sinyallerle etkileşir gibi görünmektedir. Buna ek olarak, periostun farklılaşmasının hipertrofik farklılaşmayla koordine edilmesi amacıyla, perikondriyum / periost kaynaklı sinyallerin farklılaşmakta olan kondrositlerden kaynaklanan sinyallerle etkileşime girdikleri düşünülmektedir (23).

Nöroektoderm kaynaklı bazı sinyallerin de yüz gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu gerçeği, gözardı edilemez. Marcucio ve arkadaşları, yapmış oldukları bir çalışmada nöroektoderm kaynaklı Shh (sonic hedgehog) sinyal yolunu engellemişler ve sonuçta, ön beyin nöroektodermine yanı sıra, yüz ektodermindeki gen ekspresyonunda bazı değişikliklerin olduğunu ve hücre içinde Shh faktörüne bağlı olarak harekete geçen Ptc ve Gli1 transkripsiyon faktörlerinin de, ektoderm ve komşu mezoderm dokularında azaldığını bulmuşlardır (24). Yüzün gelişiminde, hormonal unsurlar da önemli bir yere sahiptir. Hipotiroidizm kemiklerin gelişiminde duraksamalara yol açarken, tirotoksikoz büyüme döngüsünü hızlandırmaktadır. Tiroid hormonlarının endokondral kemikleşme üzerinde etkilerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Hipotiroidide büyüme plağında ileri derecede organizasyon bozukluklarının olduğu, burasının heparan sülfat yönünden zengin anormal matriks içerdiği ve hipertrofik kondrosit

farklılaşmasının yetersiz olduğu belirlenmiştir. Ortaya çıkan bu etkiler, kollajen tip – X ekspresyonundaki eksiklikle ve paratiroid hormon bağlantılı proteinle (PTHrP) ilgili mRNA ekspresyonundaki artışla bağlantılıdır. Tirotoksik büyüme plaklarında histolojinin çoğunlukla normal olduğu bulunmuştur fakat, burada PTHrP reseptörüne ait mRNA bulunmamıştır (25, 26).

Sonuç olarak, özellikle erken embriyonik dönemde yüzün ve çenenin gelişimini etkileyen çok sayıda faktörlerin ve etkenlerin olduğu ve bunların birbirleriyle karmaşık bir etkileşim içinde oldukları görülmektedir. Bu sahada yapılacak daha ileri seviyedeki çalışmalarla, söz konusu bağlantıların ve yüz – çene gelişimine etki eden faktörlerin altında yatan etki mekanizmalarının açığa çıkarılması mümkün olabilir.

Kaynaklar

1. Moore, Keith L. The Developing Human 6th Edition. W.B. Saunders Company. 1998
2. Sadler, T.W. Medikal Embriyoloji. Palme Yayıncılık. 1993
3. Drews U. Renkli Embriyoloji Atlası. Nobel Tıp Kitabevi. 2000
4. Hu CC, Sakakura Y, Sasano Y, Shum L, Bringas P Jr, Werb Z, Slavkin HC. Endogenous epidermal growth factor regulates the timing and pattern of embryonic mouse molar tooth morphogenesis. *Int J Dev Biol.* 1992 Dec;36(4):505-16
5. Chai Y, Bringas P Jr, Mogharei A, Shuler CF, Slavkin HC. PDGF-A and PDGFR-alpha regulate tooth formation via autocrine mechanism during mandibular morphogenesis in vitro. *Dev Dyn.* 1998 Dec;213(4):500-11
6. Amano O, Koshimizu U, Nakamura T, Iseki S. Enhancement by hepatocyte growth factor of bone and cartilage formation during embryonic mouse mandibular development in vitro. *Arch Oral Biol.* 1999 Nov;44(11):935-46
7. Hall BK. Development of the mandibular skeleton in the embryonic chick as evaluated using the DNA-inhibiting agent 5-fluoro-2'-deoxyuridine. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1987;7(2):145-59
8. Xu X, Jeong L, Han J, Ito Y, Bringas P Jr, Chai Y. Developmental expression of Smad 1-7 suggests critical function of TGF-beta/BMP signaling in regulating epithelial-mesenchymal interaction during tooth morphogenesis. *Int J Dev Biol.* 2003 Feb;47(1):31-9
9. Chin JR, Werb Z. Matrix metalloproteinases

- regulate morphogenesis, migration and remodeling of epithelium, tongue skeletal muscle and cartilage in the mandibular arch. *Development*. 1997 Apr;124(8):1519-30
10. Slavkin HC, Sasano Y, Kikunaga S, Bessem C, Bringas P Jr, Mayo M, Luo W, Mak G, Rall L, Snead ML. Cartilage, bone and tooth induction during early embryonic mouse mandibular morphogenesis using serumless, chemically-defined medium. *Connect Tissue Res*. 1990;24(1):41-51. Review
 11. Chai Y, Bringas P Jr, Shuler C, Devaney E, Grosschedl R, Slavkin HC. A mouse mandibular culture model permits the study of neural crest cell migration and tooth development. *Int J Dev Biol*. 1998 Jan;42(1):87-94
 12. Chai Y, Zhao J, Mogharei A, Xu B, Bringas P Jr, Shuler C, Warburton D. Inhibition of transforming growth factor-beta type II receptor signaling accelerates tooth formation in mouse first branchial arch explants. *Mech Dev*. 1999 Aug;86(1-2):63-74
 13. Ito Y, Bringas P Jr, Mogharei A, Zhao J, Deng C, Chai Y. Receptor-regulated and inhibitory Smads are critical in regulating transforming growth factor beta-mediated Meckel's cartilage development. *Dev Dyn*. 2002 May;224(1):69-78
 14. Chai Y, Mah A, Crohin C, Groff S, Bringas P Jr, Le T, Santos V, Slavkin HC. Specific transforming growth factor-beta subtypes regulate embryonic mouse Meckel's cartilage and tooth development. *Dev Biol*. 1994 Mar;162(1):85-103
 15. Fernandez-Lloris R, Vinals F, Lopez-Rovira T, Harley V, Bartrons R, Rosa JL, Ventura F. Induction of the Sry-related factor SOX6 contributes to bone morphogenetic protein-2-induced chondroblastic differentiation of C3H10T1/2 cells. *Mol Endocrinol*. 2003 Jul;17(7):1332-43. Epub 2003 Apr 03
 16. Uusitalo H, Hiltunen A, Ahonen M, Gao TJ, Lefebvre V, Harley V, Kahari VM, Vuorio E. Accelerated up-regulation of L-Sox5, Sox6, and Sox9 by BMP-2 gene transfer during murine fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2001 Oct;16(10):1837-45
 17. De Crombrughe B, Lefebvre V, Behringer RR, Bi W, Murakami S, Huang W. Transcriptional mechanisms of chondrocyte differentiation. *Matrix Biol*. 2000 Sep;19(5):389-94
 18. Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, Schedl A, de Crombrughe B. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev*. 2002 Nov 1;16(21):2813-28
 19. Lefebvre V, Behringer RR, de Crombrughe B. L-Sox5, Sox6 and Sox9 control essential steps of the chondrocyte differentiation pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9 Suppl A:S69-75
 20. Smits P, Li P, Mandel J, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, de Crombrughe B, Lefebvre V. The transcription factors L-Sox5 and Sox6 are essential for cartilage formation. *Dev Cell*. 2001 Aug;1(2):277-90
 21. Haaijman A, Karperien M, Lanske B, Hendriks J, Lowik CW, Bronckers AL, Burger EH. Inhibition of terminal chondrocyte differentiation by bone morphogenetic protein 7 (OP-1) in vitro depends on the periarticular region but is independent of parathyroid hormone-related peptide. *Bone*. 1999 Oct;25(4):397-404
 22. Hogan BL. Bone morphogenetic proteins in development. *Curr Opin Genet Dev*. 1996 Aug;6(4):432-8. Review
 23. Vortkamp A. Interaction of growth factors regulating chondrocyte differentiation in the developing embryo. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9 Suppl A:S109-17. Review
 24. Ralph S, Marcucio, Dwight R, Cordero, Diane Hu and Jill A. Helms. Molecular interactions coordinating the development of the forebrain and face. *Developmental Biology Article in Press*
 25. Stevens DA, Hasserjian RP, Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res*. 2000 Dec;15(12):2431-42
 26. Amizuka N, Davidson D, Liu H, Valverde-Franco G, Chai S, Maeda T, Ozawa H, Hammond V, Ornitz DM, Goltzman D, Henderson JE. Signalling by fibroblast growth factor receptor 3 and parathyroid hormone-related peptide coordinate cartilage and bone development. *Bone*. 2004 Jan;34(1):13-25