

## ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DA AGENESIA DENTÁRIA CONGÊNITA

### MOLECULAR AND CLINICAL ASPECTS OF CONGENITAL DENTAL AGENESIS

Larissa Nogueira Soares Ribeiro  
Paula Ferreira  
Francisco Wanderley Garcia de Paula-Silva  
Alexandra Mussolino de Queiroz

#### RESUMO

A agenesia dentária consiste em uma anomalia comum de desenvolvimento, que resulta na alteração do número de dentes presentes na cavidade bucal e afeta aproximadamente 20% da população. Sua etiologia está associada a fatores ambientais, como infecções, traumas, quimioterapia, radioterapia e causas genéticas. Atualmente a etiologia mais aceita para explicar a ocorrência das anomalias dentárias é a alteração na expressão de genes específicos. Com base no conhecimento dos genes e fatores de transcrição envolvidos na odontogênese, presume-se que diferentes formas fenotípicas de agenesia dentária são causadas por mutações em diferentes genes. Os genes envolvidos na agenesia dentária em humanos incluem os fatores de transcrição (MSX1 e PAX9) que desempenham um papel crítico durante o desenvolvimento craniofacial e o gene que codifica uma proteína envolvida na via de sinalização canônica Wnt (AXIN2). Dessa maneira, a proposta do presente estudo é discutir sobre os principais genes que têm sido relatados como reguladores da formação dental e a ocorrência de mutações nestes genes que poderiam resultar em agenesias dentárias.

DESCRITORES: Mutação • Anodontia • Fator de transcrição PAX9 • Fator de transcrição MSX1 • Proteínas Wnt.

#### ABSTRACT

Dental agenesis is a common developmental anomaly which affects approximately 20% of the population and results in a reduction of number of teeth present in the oral cavity. The etiology is associated with environmental factors, such as infections, trauma, chemotherapy, radiotherapy, and genetic causes. Currently the widely accepted theory to explain the occurrence of dental agenesis is the change in the expression of specific genes. Different phenotypic patterns of dental agenesis are caused by mutations in genes and transcription factors involved in odontogenesis. In humans those genes include transcription factors (MSX1 and PAX9) that play a critical role during development and the gene coding for a protein involved in the canonical Wnt signaling (AXIN2). Therefore, the purpose of this study is to discuss about dental agenesis and the key genes that have been reported as regulators of dental formation and how the occurrence of mutations in these genes could result in dental agenesis.

DESCRIPTORS: Mutation • Anodontia • PAX9 transcription factor • MSX1 transcription factor • Wnt proteins.

## INTRODUÇÃO

A agenesia dentária consiste em uma anomalia de desenvolvimento, que resulta na alteração do número de dentes presentes na cavidade bucal, muito comum nos seres humanos (Karjalainen<sup>1</sup>, 1999, Matalova *et al.*<sup>2</sup>, 2008). Sua etiologia está relacionada a fatores ambientais e a causas genéticas. Dentre os fatores ambientais estão as infecções, como rubéola (Gullikson<sup>3</sup>, 1975); diferentes tipos de traumatismos nos processos alveolares (Schalk-van der Weide *et al.*<sup>4</sup>, 1992); uso de substâncias químicas ou drogas, como talidomida e a quimioterapia (Axrup *et al.*<sup>5</sup>, 1966); radioterapia (Maguire *et al.*<sup>6</sup>, 1987, Nasman *et al.*<sup>7</sup>, 1997), distúrbios na inervação da mandíbula (Kjaer *et al.*<sup>8</sup>, 1994, Andersen *et al.*<sup>9</sup>, 2004).

Com base no conhecimento atual dos genes e fatores de transcrição que estão envolvidos no desenvolvimento dos dentes, presume-se que diferentes formas fenotípicas de agenesia dentária observadas clinicamente são causadas por mutações em diferentes genes, os quais desempenham funções distintas na cascata de sinalização intracelular. Esse conhecimento tem levado ao entendimento das causas de uma grande variedade de padrões de agenesia, assim como das associações de agenesia dental com outras anomalias orais. Atualmente, a lista dos genes envolvidos na hipodontia não síndrômica em humanos inclui os genes que codificam o fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ) e os fatores de transcrição (MSX1 e PAX9), que desempenham um papel crítico durante o desenvolvimento craniofacial, assim como os genes que codificam uma proteína envolvida na via de sinalização canônica Wnt (AXIN2) (Matalova *et al.*<sup>2</sup>, 2008, De Coster *et al.*<sup>10</sup>, 2009). Os genes MSX1 e AXIN2, envolvidos nas etapas iniciais da odontogênese, estão associados com agenesia dentária em indivíduos que apresentam alterações como a fissura palatina e o cancro colo-retal (Bailleul-Forestier *et al.*<sup>11</sup>, 2008).

Atualmente a etiologia mais aceita para explicar a ocorrência das anomalias dentais é a alteração na expressão de genes específicos, embora existam poucos estu-

dos nessa área. Dessa maneira, a proposta do presente estudo é discorrer sobre os principais genes que têm sido relatados como reguladores da odontogênese e a ocorrência de mutações nesses genes que poderiam resultar em agenesias dentárias.

## REVISÃO DA LITERATURA

**Classificação das agenesias dentárias**

As agenesias podem ser classificadas quanto ao número de dentes envolvidos em hipodontia, oligodontia e anodontia total. Hipodontia é definida como a ausência congênita de menos de 6 dentes permanentes, oligodontia como a ausência congênita de mais de 6 dentes permanentes e anodontia total como a ausência de todos os dentes permanentes (Matalova *et al.*<sup>2</sup>, 2008) (Figura 1).

A hipodontia pode ocorrer como uma condição isolada chamada hipodontia não-sindrômica, a qual envolve um dente (aproximadamente 80% dos casos), poucos dentes (menos de 10%) ou muitos dentes (menos de 1%) (Schalk-van der Weide *et al.*<sup>4</sup>, 1992, Arte *et al.*<sup>12</sup>, 2001, Muller *et al.*<sup>13</sup>, 1970, Bergstrom<sup>14</sup>, 1977, Rolling e Poulsen<sup>15</sup>, 2001, Hobkirk e Brook<sup>16</sup>, 1980), ou pode ser associada com uma condição sistêmica ou síndromes clinicamente reconhecidas, chamada hipodontia síndrômica, refletindo essencialmente a heterogeneidade genética e fenotípica do estado (De Coster *et al.*<sup>10</sup>, 2009).

**Aspectos epidemiológicos**

A incidência da ausência de dentes permanentes tem sido relatada entre 2,6% e 11,3% dos indivíduos, dependendo dos perfis demográficos e geográficos, excluindo-se os terceiros molares, que são ausentes em 9 a 30% da população (Bondemark e Tsiopa<sup>17</sup>, 2007, Brook<sup>18</sup>, 1974). Na dentição permanente, os segundos pré-molares inferiores são os dentes mais frequentemente ausentes, seguido pelos incisivos laterais superiores (Bondemark e Tsiopa<sup>17</sup>, 2007, Brook<sup>18</sup>, 1974, Chosack *et al.*<sup>19</sup>, 1975). Além disso, padrões distintos de agenesia foram detectados na dentição permanente: a agenesia unilateral é mais comum do que as bilaterais; incisivos, terceiros molares e segundo molares são os

RIBEIRO LNS  
FERREIRA P  
PAULA-SILVA FWG  
QUEIROZ AM

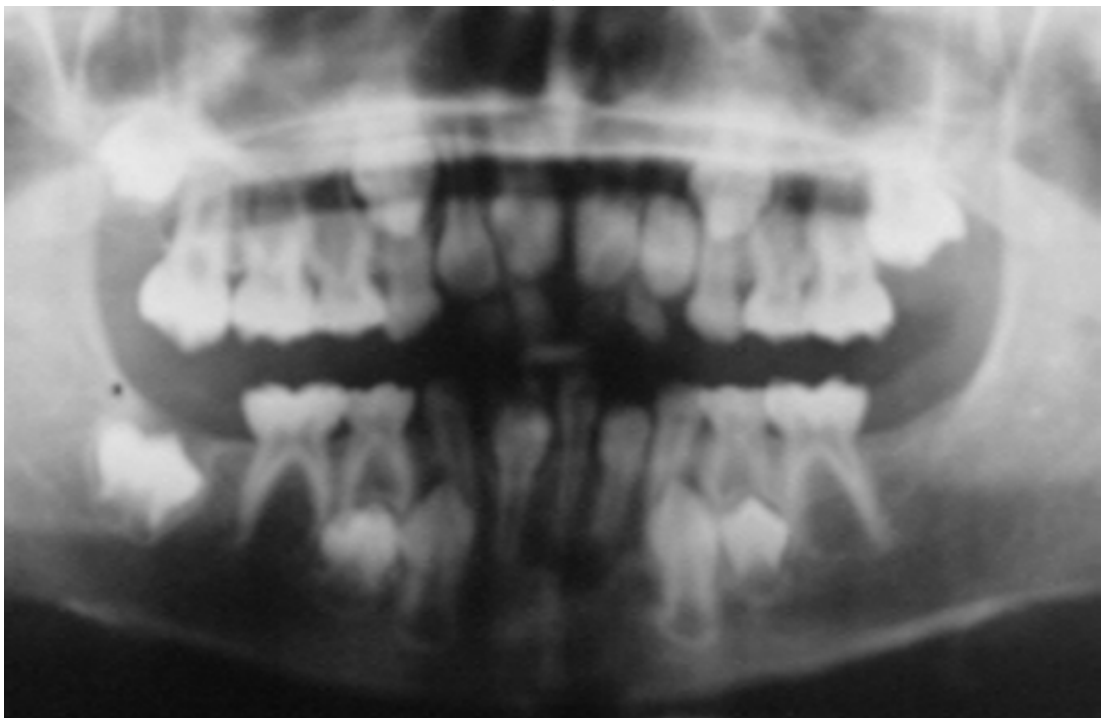
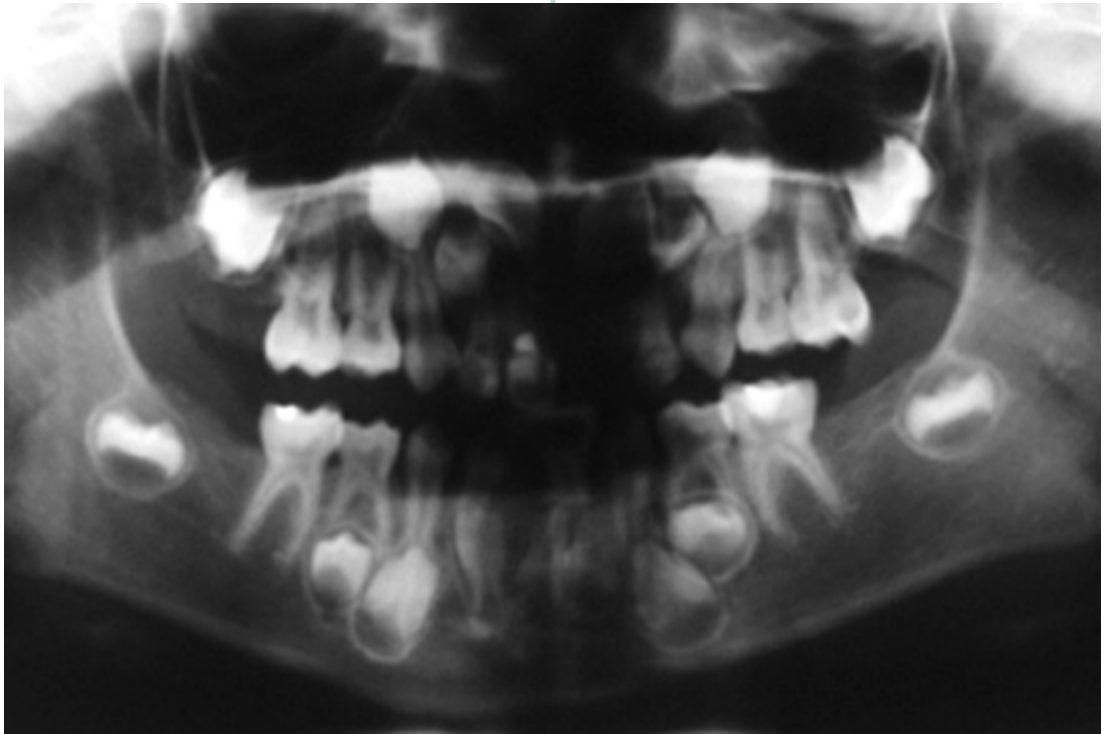
ASPECTOS  
CLÍNICOS E  
MOLECULARES  
DA AGENESIA  
DENTÁRIA  
CONGÊNITA



dentos mais comumente acometidos em todos os quadrantes (Ravn<sup>20</sup>, 1971, Carvalho *et al.*<sup>21</sup>, 1998).

A incidência da ausência de dentes na dentição decídua é consideravelmente menor, ou seja, 0,4 a 0,9% dos indivíduos na União Europeia (Kramer *et al.*<sup>22</sup>, 2008, Yonezu *et al.*<sup>23</sup>, 1997) e da população bra-

sileira (Chung *et al.*<sup>24</sup>, 2008), e cerca de 2,4% na população japonesa (Salama e Abdel-Megid<sup>25</sup>, 1994, Daugaard-Jensen *et al.*<sup>26</sup>, 1997). Nos levantamentos epidemiológicos, em crianças, foi encontrada mais frequentemente a agenesia de um dente decíduo, mais comumente um incisivo lateral, (Daugaard-Jensen *et al.*<sup>26</sup>, 1997,



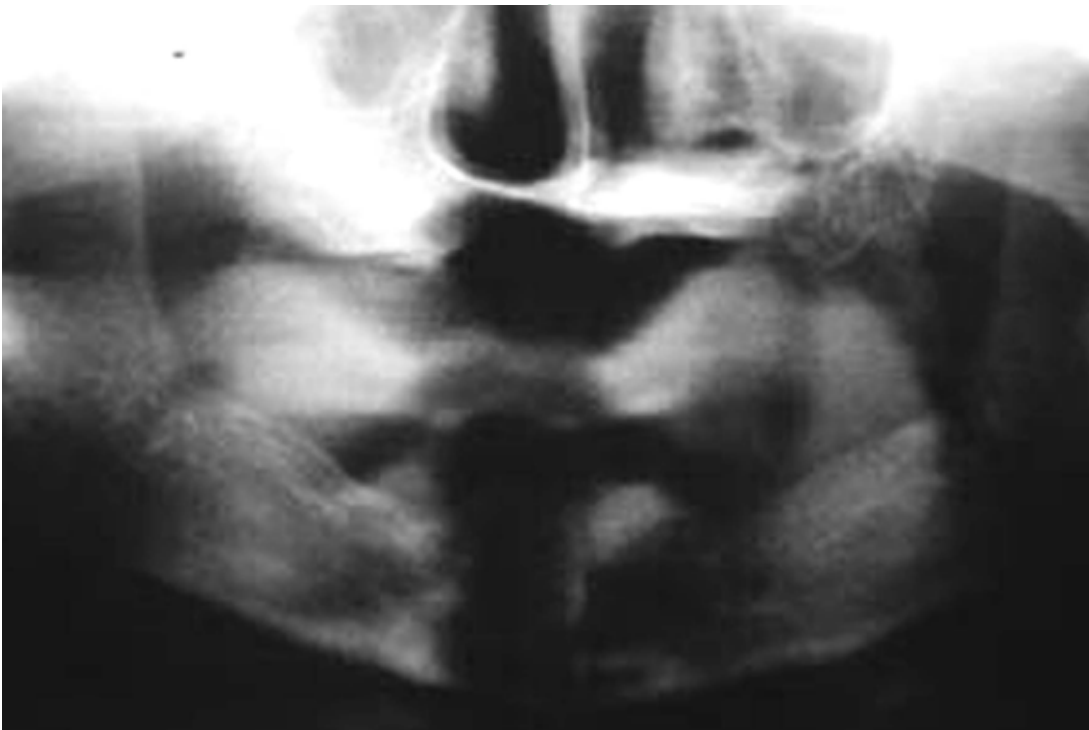
**Figura 1** – (A, B) Oligodontia não-sindrômica em irmãos, sugerindo possível fator genético envolvido.



Lai e Seow<sup>28</sup>, 1989) em 60% dos casos e ausência de mais de dois dentes decíduos em 8% das crianças (Lai e Seow<sup>28</sup>, 1989, Galluccio e Pilotto<sup>29</sup>, 2008).

A possível relação entre a agenesia de um dente decíduo e a presença / ausência de seu sucessor permanente ainda é um assunto controverso (Arte *et al.*<sup>12</sup>, 2001,

Lai e Seow<sup>28</sup>, 1989, Nik-Hussein<sup>30</sup>, 1989), porém é possível afirmar que as taxas de prevalência de agenesia em ambas as dentições são significativamente mais elevadas em mulheres, comparando-se com os homens (3:2, respectivamente) (Brook<sup>18</sup>, 1974, Mattheeuws *et al.*<sup>31</sup>, 2004, Kirzioglu *et al.*<sup>35</sup>, 2005).



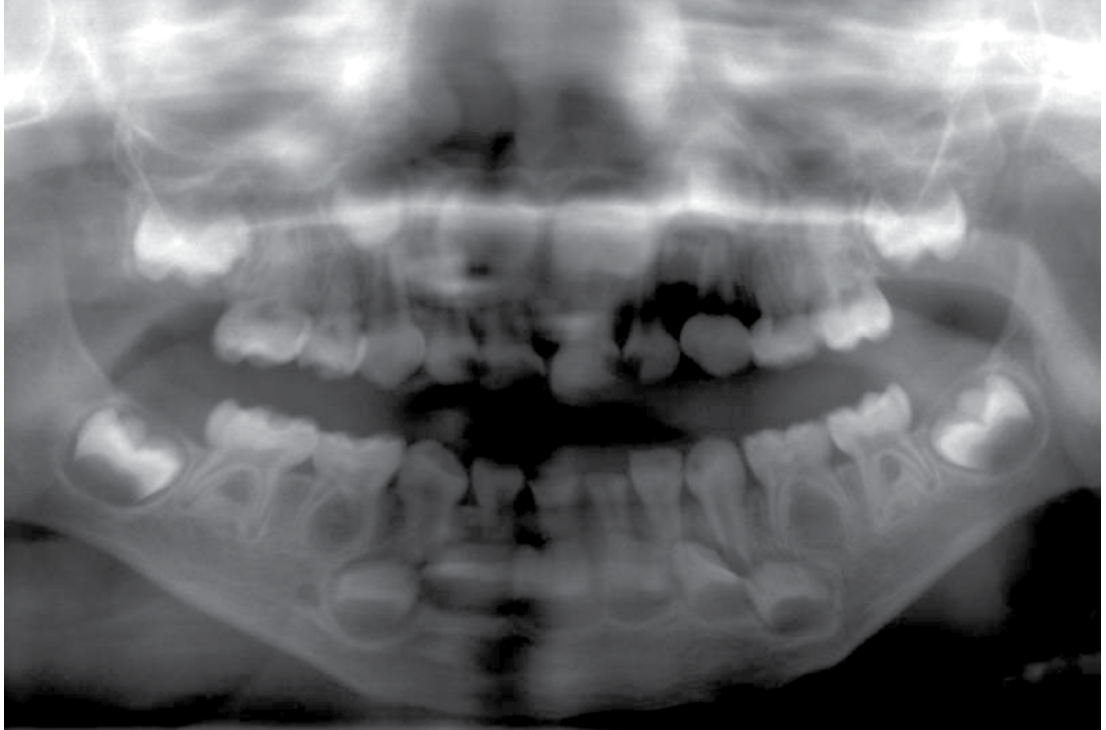
**Figura 2** – Displasia Ectodérmica: (A) Oligodontia em criança do gênero feminino. (B) Anodontia total em criança do gênero masculino.



**Genes envolvidos na agenesia dentária**

1) MSX1: Este gene codifica um membro da família homeobox chamado msh homeobox 1, localizado no cromossomo 4p16.2 (OMIM 106600). A proteína codificada por esse gene atua como um repressor transcricional durante a embriogênese, por meio de interações com os

componentes do complexo de transcrição nuclear e outras homeoproteínas. Esses genes apresentam papel relevante no padrão de formação de membro, desenvolvimento craniofacial e especialmente na odontogênese. Mutações nesse gene têm sido associadas com fissura lábio palatina não sindrômica, síndrome de Witkop,



**Figura 3** – Oligodontia em indivíduo com Síndrome de Rothmund-Thomson.



**Figura 4** – Hipodontia em indivíduo com Síndrome de Williams.



síndrome de Wolf-Hirschorn e hipodontia autossômica dominante.

#### **Oligodontia com mutações em MSX1**

Mutações no gene homeobox MSX1 levam à hipodontia ou oligodontia específicas. Segundos pré-molares e terceiros molares são os dentes mais comumente afetados. Primeiros pré-molares superiores, primeiros molares inferiores, incisivos laterais superiores e inferiores e incisivo central podem estar ausentes. Geralmente não afeta a dentição decídua. Uma mutação nonsense no gene MSX1 foi encontrada em indivíduos com agenesia dentária e várias combinações de fissura de lábio e / ou palato (Gene<sup>36</sup>, 2010).

2) AXIN2: O gene AXIN2 desempenha um papel importante na regulação da estabilidade da beta-catenina na via de sinalização Wnt. Está localizado no cromossomo 17q23-q24 (OMIM 608615).

#### **Oligodontia com mutações em AXIN 2**

Mutações em AXIN2 causam agenesia dentária e câncer colo-retal. Nos pacientes portadores da mutação há ausência de 8 a 27 dentes permanentes. Alterações na dentição decídua foram observadas em apenas um paciente (Gene<sup>37</sup>, 2010).

3) PAX9: Esse gene é um membro da família de fatores de transcrição paired-box. Os membros desta família de genes desempenham um papel crítico durante o desenvolvimento fetal. A função específica dos nove pares de genes é desconhecida, mas pode estar relacionada ao desenvolvimento do epitélio escamoso estratificado, bem como de vários órgãos e elementos esqueléticos. Está localizado no cromossomo 14q13.3 (OMIM 604625).

#### **Oligodontia com mutações em PAX 9:**

Mutações no gene do fator de transcrição PAX9 levam à ausência de molares permanentes com ou sem hipodontia em dentes decíduos. Alguns indivíduos também apresentam ausência de pré-molares superiores e / ou inferiores, bem como incisivos centrais inferiores. A microdontia em indivíduos afetados sugere que PAX9 está envolvido não só no posicionamento e desenvolvimento de determinados dentes, mas também na morfogênese da dentição. Parece haver correlação genótipo-fenótipo em mutações PAX9: mutações missense permitem um fenótipo mais leve do que mutações do tipo frame-shift (Suda *et al.*<sup>38</sup>, 2011, Gene<sup>39</sup>, 2010).



**Figura 5** – Hipodontia em indivíduo com Síndrome de Aase.



Quadro 1- Glossário

Mutação missense	Tipo de mutação pontual na sequência do DNA na qual um único nucleotídeo é modificado, resultando em um códon que será traduzido em um aminoácido diferente da sequência de aminoácidos da proteína original. Pode resultar na tradução de uma proteína não funcional.
Mutação nonsense	Tipo de mutação pontual na sequência do DNA que resulta em um códon de parada prematura, em um códon não transcrito no RNA mensageiro ou em uma proteína truncada, incompleta e não funcional.
Mutação frame-shift	Tipo de mutação por inserção de um ou mais nucleotídeos no DNA celular. Inserções na região de início (frame shift) da codificação de determinado gene podem resultar em produtos alterados.

anodontia dental estão: Aase; Alagile; Apert; Down; Displasia Ectodérmica; Goldenhar (microsomia hemifacial); Incontinência pigmentar (Bloch-Sulzberger); Kabuki; Moebius; Oral-dígito-facial, Tipo I; Rieger, Tipo I; Rieger, Tipo II; Rothmund-Thomson; Disostose Cleidocraniana; Displasia Condroectodérmica; Displasia Ectodérmica de Hay-Wells; Displasia Frontometafisária; Hallermann-Streiff; Johanson-Blizzard; Osteodistrofia Hereditária de Albright; Oto-Palato-Digital, Tipo I; Picnodisostose; Progeria; Van der Woude; Williams (De Coster *et al.*<sup>10</sup>, 2009, Jones<sup>40</sup>, 1998) (Figuras 2 a 6).

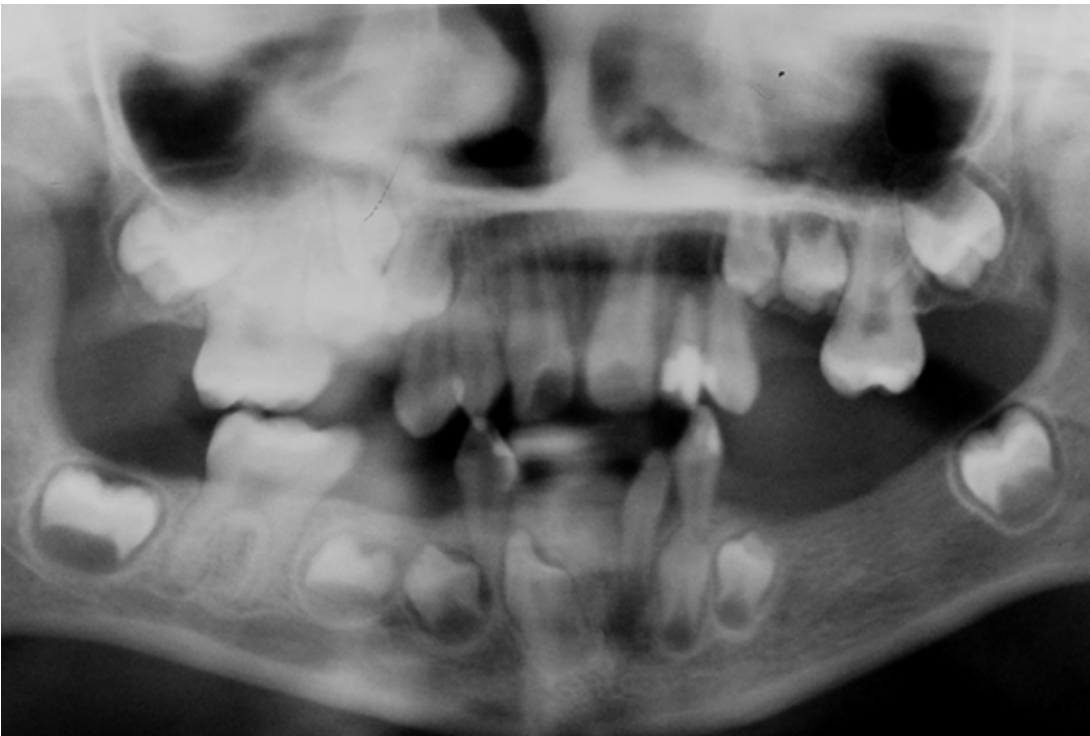
### CONCLUSÃO

Na atualidade, a etiologia mais aceita para explicar a agenesia dentária é a alteração na expressão de genes específicos, sendo o MSX1, AXIN2 e PAX9 os mais estudados. De acordo com os estudos realizados, os dentes mais afetados na dentição permanente são os segundos pré-molares inferiores seguidos pelos incisivos laterais superiores. As ausências dentárias congênitas podem ocorrer como uma condição isolada ou podem estar associadas com uma condição sistêmica ou síndromes clinicamente reconhecidas.

### **Anodontia associada a síndromes genéticas**

Dentre as síndromes relacionadas à





**Figura 6** – Síndrome de Down: (A) Hipodontia e (B) Oligodontia.



1. Karjalainen, Antti. International statistical classification of diseases and related health problems (ICD-10) in occupational health. 1999. [Acesso em: 10/12/2010]. Disponível em: [http://www.who.int/occupational\\_health/publications/en/oehicd10.pdf](http://www.who.int/occupational_health/publications/en/oehicd10.pdf).
2. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res* 2008 Jul;87(7):617-23.
3. Gullikson JS. Tooth morphology in rubella syndrome children. *ASDC J Dent Child* 1975 Nov-Dec;42(6):479-82.
4. Schalk-van der Weide Y, Steen WH, Bosman F. Distribution of missing teeth and tooth morphology in patients with oligodontia. *ASDC J Dent Child* 1992 Mar-Apr;59(2):133-40.
5. Axrup K, Avignon MD, Hellgren K, Herikson C, Juhlin I, Larsson K. Children with thalidomide embryopathy: odontological observations and aspects. *Acta Odontol Scand* 1966 24: (3-21).
6. Maguire A, Craft AW, Evans RG, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI, et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer* 1987 Nov 15;60(10):2570-5.
7. Nasman M, Forsberg CM, Dahllof G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod* 1997 Apr;19(2):151-9.
8. Kjaer I, Kocsis G, Nodal M, Christensen LR. Aetiological aspects of mandibular tooth agenesis--focusing on the role of nerve, oral mucosa, and supporting tissues. *Eur J Orthod* 1994 Oct;16(5):371-5.
9. Andersen E, Skovgaard LT, Poulsen S, Kjaer I. The influence of jaw innervation on the dental maturation pattern in the mandible. *Orthod Craniofac Res* 2004 Nov;7(4):211-5.
10. De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huysseune A. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med* 2009 Jan;38(1):1-17.
11. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet* 2008 Jul-Aug;51(4):273-91.
12. Arte S, Nieminen P, Apajalahti S, Haavikko K, Thesleff I, Pirinen S. Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families. *J Dent Res* 2001 May;80(5):1445-50.
13. Muller TP, Hill IN, Peterson AC, Blayney JR. A survey of congenitally missing permanent teeth. *J Am Dent Assoc* 1970 Jul;81(1):101-7.
14. Bergstrom K. An orthopantomographic study of hypodontia, supernumeraries and other anomalies in school children between the ages of 8-9 years. An epidemiological study. *Swed Dent J* 1977 1(4):145-57.
15. Rolling S, Poulsen S. Oligodontia in Danish schoolchildren. *Acta Odontol Scand* 2001 Apr;59(2):111-2.
16. Hobkirk JA, Brook AH. The management of patients with severe hypodontia. *J Oral Rehabil* 1980 Jul;7(4):289-98.
17. Bondemark L, Tsiopa J. Prevalence of ectopic eruption, impaction, retention and agenesis of the permanent second molar. *Angle Orthod* 2007 Sep;77(5):773-8.
18. Brook AH. Dental anomalies of number, form and size: their prevalence in British schoolchildren. *J Int Assoc Dent Child* 1974 Dec;5(2):37-53.



19. Chosack A, Eidelman E, Cohen T. Hypodontia: a polygenic trait--a family study among Israeli Jews. *J Dent Res* 1975 Jan-Feb;54(1):16-9.
20. Ravn JJ. Aplasia, supernumerary teeth and fused teeth in the primary dentition. An epidemiologic study. *Scand J Dent Res* 1971 79(1):1-6.
21. Carvalho JC, Vinker F, Declerck D. Malocclusion, dental injuries and dental anomalies in the primary dentition of Belgian children. *Int J Paediatr Dent* 1998 Jun;8(2):137-41.
22. Kramer PF, Feldens CA, Ferreira SH, Spiguel MH, Feldens EG. Dental anomalies and associated factors in 2- to 5-year-old Brazilian children. *Int J Paediatr Dent* 2008 Nov;18(6):434-40.
23. Yonezu T, Hayashi Y, Sasaki J, Machida Y. Prevalence of congenital dental anomalies of the deciduous dentition in Japanese children. *Bull Tokyo Dent Coll* 1997 Feb;38(1):27-32.
24. Chung CJ, Han JH, Kim KH. The pattern and prevalence of hypodontia in Koreans. *Oral Dis* 2008 Oct;14(7):620-5.
25. Salama FS, Abdel-Megid FY. Hypodontia of primary and permanent teeth in a sample of Saudi children. *Egypt Dent J* 1994 Jan;40(1):625-32.
26. Daugaard-Jensen J, Nodal M, Skovgaard LT, Kjaer I. Comparison of the pattern of agenesis in the primary and permanent dentitions in a population characterized by agenesis in the primary dentition. *Int J Paediatr Dent* 1997 Sep;7(3):143-8.
27. Shilpa, Thomas AM, Joshi JL. Idiopathic oligodontia in primary dentition: case report and review of literature. *J Clin Pediatr Dent* 2007 Fall;32(1):65-7.
28. Lai PY, Seow WK. A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth. *Pediatr Dent* 1989 Dec;11(4):291-6.
29. Galluccio G, Pilotto A. Genetics of dental agenesis: anterior and posterior area of the arch. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008 Mar;9(1):41-5.
30. Nik-Hussein NN. Hypodontia in the permanent dentition: a study of its prevalence in Malaysian children. *Aust Orthod J* 1989 Oct;11(2):93-5.
31. Mattheeuws N, Dermaut L, Martens G. Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *Eur J Orthod* 2004 Feb;26(1):99-103.
32. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004 Jun;32(3):217-26.
33. Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DR. Hypodontia--a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence Int* 2005 Apr;36(4):263-70.
34. Kirkham J, Kaur R, Stillman EC, Blackwell PG, Elcock C, Brook AH. The patterning of hypodontia in a group of young adults in Sheffield, UK. *Arch Oral Biol* 2005 Feb;50(2):287-91.
35. Kirzioglu Z, Koseler Sentut T, Ozay Erturk MS, Karayilmaz H. Clinical features of hypodontia and associated dental anomalies: a retrospective study. *Oral Dis* 2005 Nov;11(6):399-404.
36. Entrez Gene. MSX1 msh homeobox 1 [Homo sapiens] USA NCBI 2010 [Acesso em 10 Dez. 2010]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4487>.
37. Entrez Gene. AXIN2 axin 2 [Homo sapiens] USA: NCBI; 2010 [Acesso em 10 Dez de 2010]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8313>.



38. Suda N, Ogawa T, Kojima T, Saito C, Moriyama K. Non-syndromic oligodontia with a novel mutation of PAX9. *J Dent Res* 2011 Mar;90(3):382-6.
39. Entrez Gene. PAX9 paired box 9 [ Homo sapiens ]. USA: NCBI; 2010 [Acesso em 10 Dez de 2010]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5083>.
40. Jones K. Smith: padrões reconhecíveis de malformações congênitas. São Paulo: Manole; 1998.

Recebido em: 31/01/2011

Aceito em: 28/03/2011

