

Bases moleculares de la agenesia dental no sindrómica: revisión de la información bibliográfica

Molecular bases of non syndromic dental agenesis: review of the literature

Presentado: 16 de agosto de 2012
Aceptado: 11 de diciembre de 2012

Clara Teicher, Alejandrina Valvo, Alicia Nannini

Servicio de Odontopediatría, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario, Argentina

Resumen

Este trabajo pretende actualizar los conocimientos acerca de las bases moleculares de la agenesia dental no sindrómica.

Más de doscientos genes codifican múltiples proteínas con funciones necesarias para el desarrollo dental. Los factores de transcripción *MSX-1* y *PAX-9* son fundamentales para activar la expresión proteica sinérgica de la cascada de señalización de las proteínas morfogénicas óseas, responsables de la progresión secuencial de la odontogénesis. En busca de las posibles causas de agenesias dentarias no sindrómicas, se han detectado dieciocho mutaciones de tipo *missense* de pares de dominio del gen humano *PAX-9*, mutaciones de haploinsuficiencia funcional en los genes *PAX-9* y *MSX-1* y múltiples polimorfismos de localizaciones diversas. En todos los casos fue notable la disminución del nivel de expresión de las proteínas mutantes (a las que los genes antes mencionados codifican como transcritores), la cual afectó la capacidad de unión al ADN de éstas.

El impacto deletéreo de estas mutaciones para generar agenesias dentarias selectivas continúa siendo objeto de estudio.

Palabras clave: Agenesia dental, agenesia no sindrómica, *MSX-1*, *PAX-9*.

Abstract

This work included a literature review updating knowledge about the molecular basis of dental non syndromic agenesis.

*More than 200 genes encode multiple proteins with functions necessary for dental development. Transcription factors *MSX-1* and *PAX-9* are fundamental to activate a synergistic protein expression of the cascade of bone morphogenic proteins signaling, responsible for odontogenesis sequential progression. Looking for possible causes of non syndromic dental agenesis, 18 missense mutation pairs of domain of human gene *PAX-9*, functional haplo-unsufficiency *MSX-1* and *PAX-9* mutations and many polymorphisms of different locations were detected. In all cases it was remarkable the decrease in level of expression of mutant proteins (genes above appointed encode as transcribers) affecting their union capacity to DNA.*

The detrimental impact that these mutations may have to generate selective dental agenesis is still under study.

Key words: Dental agenesis, non-syndromic agenesis, *MSX-1*, *PAX-9*.

Introducción

La agenesia dental se define como la falta de uno o más dientes, resultante de la ausencia congénita de los gérmenes dentales. También se la denomina anodoncia, anodontismo, hipodoncia u oligodoncia.

El informe de casos de esta patología es común, tanto en la dentición permanente como en la decidua, aunque la primera se encuentra afectada con mayor frecuencia^{1,2}. La prevalencia de agenesia en los dientes permanentes oscila entre el 1,6% y 9,6%, dependiendo de la población estudiada; en la dentición decidua la prevalencia es menor (entre el 0,5% y el 0,9%)³. Cuando

un diente primario no se desarrolla, la correspondiente pieza permanente tampoco lo hace⁴.

La mayoría de las personas presenta una o dos agenesias de piezas dentales (hipodoncia); por lo general, los más afectados son los segundos premolares permanentes y los incisivos superiores. Alrededor del 1% de la población sufre la ausencia de seis o más piezas dentarias (oligodoncia)⁵⁻⁷.

Algunos autores mencionan que no hay predilección por el sexo⁸; sin embargo, estudios más recientes demuestran que los hombres son más afectados que las mujeres, en una relación de 2:1⁹.

La hipodoncia puede ocurrir como una condición aislada (hipodoncia no sindrómica), o puede estar asociada a una enfermedad sistémica o síndrome (hipodoncia sindrómica).

Dada la vulnerabilidad de los procesos génicos, se han considerado como posibles factores etiológicos de las agenesias dentarias no sindrómicas aquellos que podrían trastornar o interferir la odontogénesis en cualquiera de sus secuencias: factores ambientales, procesos inflamatorios o infecciosos localizados que puedan interferir sobre la lámina dental, enfermedades como la rubeola, sífilis, tuberculosis, raquitismo u otros trastornos intrauterinos, la quimioterapia, la radioterapia, los quistes dentígenos o traumáticos, factores genéticos hereditarios, e incluso factores evolucionistas o filogenéticos¹⁰.

Sin embargo, los avances realizados durante los últimos años en el conocimiento de los aspectos moleculares de la odontogénesis permiten afirmar que el desarrollo de la dentición se halla bajo un estricto control genético, que determina las posiciones, el número y las formas de las diferentes piezas dentarias. Actualmente, se sabe que en la odontogénesis participan más de doscientos genes que codifican las proteínas, con diferentes funciones, como factores de transcripción, moléculas de señalización, receptores y moléculas de la matriz extracelular^{11,12}. El control genético del desarrollo dental implica una compleja serie de acontecimientos que pueden dividirse esquemáticamente en dos vías: la de la determinación del tipo, el tamaño y la posición de cada órgano dentario, y la de los procesos específicos para la formación del esmalte y la dentina¹³. Cualquier disturbio en la sincronización de las reacciones en cadena de las moléculas mencionadas puede generar distintas alteraciones, incluido el número de piezas dentarias.

Se ha comprobado que los genes *MSX-1* y *PAX-9** están involucrados en las agenesias no sindrómicas,

mientras que los genes *SHH*, *PITX2*, *IRF6* y *P63* son considerados partícipes de las agenesias sindrómicas¹⁴.

En las hipodoncias no sindrómicas, los patrones en la dentición permanente afectan con mayor frecuencia a los últimos dientes en desarrollo de cada grupo dentario, es decir, a los terceros molares, los incisivos laterales superiores y los segundos premolares inferiores y superiores, lo cual sugiere una posible relación con las tendencias evolutivas¹⁵. Esta vulnerabilidad específica de los últimos dientes en desarrollo indicaría también que la agenesia refleja defectos cuantitativos durante el desarrollo dental¹⁶.

El objetivo de este trabajo fue revisar la bibliografía relativa a los mecanismos moleculares y a la identificación de los genes, los roles y las mutaciones señalados como potenciales responsables de las agenesias dentarias no sindrómicas, a fin de actualizar los conocimientos correspondientes.

Desarrollo

El proceso de desarrollo craneofacial implica la interacción de diferentes tipos de tejidos embrionarios, incluidas las células de la cresta neural. Estas interacciones tisulares obedecen los mismos patrones de interacción epitelio-mesénquima presentes en diferentes órganos y sistemas; una señal inductiva inicial generada por uno de los tejidos da origen a un conjunto de cambios en los otros tejidos relacionados. Este comportamiento ha sido observado en el proceso de desarrollo de múltiples órganos de vertebrados, como el riñón, las glándulas mamarias, las glándulas salivales, los folículos pilosos y los dientes. Las señales producidas por las relaciones epitelio-mesénquima son fundamentales en el desarrollo craneofacial, y las alteraciones relacionadas con su control pueden explicar el surgimiento de anomalías craneofaciales¹⁷.

Recientemente, han sido identificados genes cuyas mutaciones causan hipodoncia: una mutación autosómica dominante en el gen *MSX-1* y otra mutación en el gen *PAX-9* asociada a oligodoncia. Se han observado diferencias respecto del tamaño, el número y la morfología de los dientes entre poblaciones humanas modernas, y entre ellas y otras especies de primates^{18,19}.

MSX-1. Los genes *MSX* representan una familia de genes *homeobox* de vertebrados y constituyen una de las familias más conservadas evolutivamente, en las diferentes especies. En los mamíferos, esta familia está constituida por tres genes: *MSX-1*, *MSX-2* y *MSX-3*.

* Se utilizan itálicas para los nombres de los genes, a fin de diferenciarlos visualmente.

El gen *MSX-1*, en particular, cumple múltiples funciones durante el proceso de organogénesis. Codifica para un factor de transcripción que se expresa en sitios donde son requeridas interacciones epitelio-mesénquima, lo que ha llevado a reforzar la hipótesis de su participación en el control de tales interacciones, con gran importancia en el desarrollo craneofacial. Se expresa en estadios tempranos del desarrollo dental, del paladar, del miocardio y sólo en el mesénquima de los gérmenes dentarios. En efecto, a través de modelos animales y estudios de mutación genética, se ha establecido la participación de este tipo de genes en el proceso de odontogénesis, por lo que las mutaciones de estos genes podrían afectar el desarrollo específico de algunos gérmenes dentales. Al parecer, los gérmenes más afectados son los premolares y los molares, porque la mutación de genes *MSX-1* modifica la expresión de proteínas morfogénicas óseas (BMP); además, estos dientes son los últimos en desarrollarse y, por lo tanto, los más susceptibles a sufrir alteraciones²⁰⁻²⁴.

El gen *MSX-1* interactúa con el *PAX-9*, tanto a nivel génico como proteico. El *MSX-1* posee una zona determinada por el límite de un exón con su intrón contiguo, que constituye un dominio de interacción con factores de transcripción como *PAX-9* y otros factores odontogénicos²⁵.

PAX9. El gen *PAX9* pertenece a una familia de factores de transcripción, que en los mamíferos tiene nueve miembros, cada uno de los cuales contiene cuatro exones. Hasta ahora, se han encontrado catorce mutaciones, distribuidas en los exones 1, 2 y 4 (de cuatro exones totales) del gen *PAX9*, que afectan el desarrollo de los dientes. La región con la mayor concentración de mutaciones se manifiesta dentro del segundo exón e incluye la secuencia específica necesaria para que el gen *PAX9* funcione como un factor de transcripción. Las proteínas PAX (*pair box*) se caracterizan por un dominio característico (*paired domain*) de aproximadamente 128 aminoácidos, comúnmente hallado en genes de control del desarrollo. El *PAX9* se expresa ampliamente en el mesénquima derivado de la cresta neural, involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidas las piezas dentarias; es por eso que este gen juega un rol esencial en el crecimiento de la dentición de los mamíferos, y ha sido asociado con las agenesias dentarias selectivas en humanos y ratones, que involucran principalmente a los dientes permanentes. Se ha observado que el porcentaje de células positivas para *PAX9* dentro del epitelio decrece a medida que se incrementa la malignidad de una lesión epitelial; estos resultados

señalan al gen *PAX9* como un marcador sensible para la diferenciación anormal de lesiones del epitelio orofaríngeo²⁶⁻³³.

En personas afectadas por agenesia no sindrómica, se han identificado mutaciones en el gen *PAX-9*, localizadas en 14q12q13. Las mutaciones implicarían pérdida de función y producirían el fenotipo por haploinsuficiencia; sin embargo, el fenotipo más grave descrito hasta el momento se debe a la delección heterocigota del locus de *PAX9*, lo cual confirmaría el mecanismo de haploinsuficiencia y podría indicar que, en las otras mutaciones (*missense*: de sentido equivocado o con pérdida de sentido), las proteínas podrían aún retener parte de su actividad biológica^{12,34,35}.

Interacción de *MSX-1* y *PAX-9*. Tanto *MSX-1* como *PAX-9* interactúan durante la transición del estado de brote al estado de casquete. Sus perfiles de expresión durante el desarrollo temprano del diente se superponen ampliamente. Recientemente, se ha demostrado que *MSX-1* y *PAX-9* tienen la capacidad de formar un complejo que actúa sinérgicamente, activando la transcripción de proteínas morfogénicas óseas (*BMP-4*)²⁰.

La expresión de *BMP-4* en el mesénquima dental es el factor clave de señalización para el avance hacia la siguiente etapa del desarrollo dentario. Por este motivo, algunos autores han sugerido que las mutaciones de genes *MSX-1*, por afectar la cascada de señalización de *BMP4*, modificarían el desarrollo específico de algunos gérmenes, como el de los premolares y los molares, debido a que son los últimos en desarrollarse y, en consecuencia, los más susceptibles de sufrir alteraciones (mutación por haploinsuficiencia)^{26,36}.

La haploinsuficiencia funcional resultante de mutaciones de los genes *PAX-9* y *MSX-1* ha sido planteada como la causa subyacente de agenesia dental no sindrómica²⁶.

Por sí solo, el gen *MSX-1* reprime la transcripción del exón proximal de *BMP-4*, pero inducido por (o en combinación con) *PAX-9*, *MSX-1* y *PAX-9* actúan de transactivadores de *BMP-4*⁸, como se describió más arriba. Este sinergismo de *PAX9* con *MSX1* es el único mecanismo documentado para la activación de *BMP-4*, mediada por *MSX1*.

Diversos estudios en modelos experimentales intentan detectar si las diferentes mutaciones encontradas en los factores de transcripción *PAX9* y *MSX1* son causas directas de agenesia dentales selectivas. Ocho de las dieciocho mutaciones ya identificadas de *PAX9* están bien caracterizadas fenotípicamente como mutaciones *missense* de pares de genes de dominio; se las describe

como mutaciones *L21p*, *187F*, *543K*, *GGR*, *CD19-2(A-INS)*, *R28p*, *PR54* y *PAX6*³⁷.

Además, se han descrito múltiples polimorfismos cuyas variantes fueron localizadas en:

- alteraciones de aminoácidos en el dominio *paired* y en la terminación prematura (por 26 aminoácidos) de la traducción (mutación 321-322ins6), que originan inestabilidad del ARN mensajero y, en consecuencia, una disminución tanto en la producción proteica como en la función de *PAX9*³⁸.
- otros polimorfismos situados fuera del dominio de unión al ADN en ambos genes, *MSX1 rs1095* y *PAX9 Ala240Pro*, que no se han descartado en su posible relación con las agencias dentarias^{39,40}.

En estudios en ratas, se ha comprobado que el desarrollo dentario se detiene en ausencia de *MSX1* y/o *PAX9*⁴¹.

Esta disminución o abolición del enlace al ADN del *PAX-9* es la base de los defectos del desarrollo dental en siete de las ocho mutaciones *missense*, mientras que una de las mutaciones parece afectar la transactivación sinérgica con *MSX-1*. La clave estaría, entonces, en la disminución del nivel de expresión de las proteínas mutantes. Esa disminución, a su vez, afectaría la capacidad de unión al ADN, que sería determinante de la gravedad de la agenesia^{41,42}.

Conclusión

La interpretación y el conocimiento del comportamiento de los genes que participan en la odontogénesis, sus mutaciones y las respuestas funcionales que éstas originan siguen siendo un tema de investigación. Se desconoce aún el mecanismo molecular responsable de las agencias dentarias no sindrómicas selectivas.

La agenesia congénita, asociada o no a síndromes, no sólo representa problemas funcionales y estéticos, sino también problemas psicológicos, sobre todo para los jóvenes. Hoy en día conocemos que estas alteraciones del desarrollo están reguladas por la expresión de algunos genes primordiales (más de doscientos).

No hay duda de que las mutaciones afectan las cascadas de activación de la odontogénesis, pero cada vez más estudios coinciden en que la llave del defecto genético estaría en la capacidad de unión al ADN. Resta descubrir el impacto dañino de estas mutaciones *missense* en los mecanismos moleculares.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este estudio y afirman no haber recibido financiamiento externo para realizarlo.

Bibliografía

1. Schalk-van der Weide Y. Distribution of missing teeth and tooth morphology in patients with oligodontia. *J Dent Child* 1992;23:133-9.
2. Atasu M. Congenital hypodontia: a pedigree and dermatoglyphic study. *J Clin Dent* 1995;19:215-24.
3. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2000;117:650-6.
4. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe P, Tucker C. La agenesia dental desde la genética molecular a la odontología molecular. *J Dental Research* 2008;87:617-23.
5. Symons AL, Stritzel F, Stamation J. Anomalies associated with hypodontia of the permanent lateral incisor and second premolar. *J Clin Pediatr Dent* 1993;17:109-11.
6. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of *PAX9* is associated with oligodontia. *Nat Genet* 2000;24:18-9.
7. 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;59:133-40.
8. Silva Meza R. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. *Int J Paediatr Dent* 2003;13:112-6.
9. Ponce-Bravo S, Ledesma-Montes C, Pérez-Pérez G, Sánchez-Acuña G, Morales-Sánchez I, Garcés-Ortiz M. Anodoncia no sindrómica. Estudio clínico-radiográfico. *Revista ADM* 2004;61:171-5.
10. Pineda P, Fuentes R, Sanhueza A. Prevalence of dental agenesis in children with mixed dentition of teaching assistant dental clinics at the Universidad de la Frontera. *Int J Morphol* 2011;29:1087-92.
11. Thesleff I, Nieminen P. Tooth morphogenesis and cell differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1996;8:844-50.
12. Kolenc-Fuse FJ. Agencias dentarias: En busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:385-95.
13. Bailleul-Forester 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 Genetics* 2008;51:273-91.
14. Vieira AR, Modesto A, Meira R, Barbosa ARS, Lidral AC, Murray JC. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) and Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) contribute to human tooth agenesis. *Am J Med Genet* 2002;66:659-71.
15. De Coster P, Marks L, Martens L, Huysseune A. Dental agenesis; genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med* 2009;38:1-17.
16. Nieminen P. Genetics basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009;312B:320-42.

17. Berrocal MC. *La hipodontia: un análisis genético*. Disponible en: <http://encolombia.com/odontologia/investigaciones/memorias-IVencuentro.htm> [consultado el 5 de noviembre de 2011].
 18. Pemberton TJ, Das P, Patel P. Hypodontia: genetics and future perspectives. *Braz J Oral Sci* 2005;4:695-706.
 19. Kawada S, Koyasu K, Zholnerovskaya EI, Oda S. Analysis of dental anomalies in the Siberian mole, *Talpa altaica* (Insectivora, Talpidae). *Archives of Oral Biology* 2006;51:1029-39.
 20. Tucker AS, Matthews KL, Sharpe PT. Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. *Science* 1998;1136-8.
 21. Ortiz MA, Mejía CA. Actividad de los genes Msx1 durante el desarrollo craneofacial. *Revista Estomatología* (Colombia) 2007;15:34-8. Disponible en: <http://odontologia.univalle.edu.co/estomatologia/publicaciones/15-01-2007/pdf/06V15N1-07.pdf> [consultado el 4 de marzo de 2013].
 22. Chen YP, Bedo M, Woo I, Satokata I, Maas I. MSX-1 controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis. *Development* 1996;122:3035-44.
 23. Pawlonska E, Janik-Papis K, Wisniewska M, Jzcepanka J, Blasiak Januzz J. Las mutaciones de los genes homeobox MSX1 en la falta congénita de dientes permanentes. *Toboku J. Exp Med* 2009;217:307-12.
 24. Wang Y, Kong H, Mues G, D'Souza R. MSX1 Mutaciones: How do They Cause Tooth Agenesis? *J Dent Res* 2011;90:311-6.
 25. Pereira TV, Salzano FM, Mostowska A, Trzeciak WH, Ruiz-Linares A, Chies JAB, et al. Natural selection and molecular evolution in primate PAX9 gene, a major determinant of tooth development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5676-81.
 26. Wang Y, Groppe J, Wu J, Ogawa T, Mues G, Rena N, et al. Pathogenic Mechanisms of Tooth Agenesis Linked to Paired Domain Mutations in Human PAX9. *Hum Mol Genet* 2009;18:2863-74.
 27. Suda N, Ogawat, Kojima T, Saito C, Moriyama K. Non-Syndromic Oligodontia with a Novel Mutation of PAX9. *J Dentres* 2010;90:382-6.
 28. Almeida CV, Andrade SC, Saito CP, Ramenzoni LL, Line SR. Transcriptional Analysis of the Human PAX9 Promoter. *J Appl Oral Sci* 2010;18:482-6.
 29. Wang Y, Wu H, Wu J, Zhao H, Zhang X, Mues G, et al. Identification and functional analysis of two novel PAX9 mutations. *Cells Tissues Organs* 2009;189:80-7.
 30. Kapadia H, Frazier-Bowers S, Ogawa T, D'Souza RN. Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis. *Eur J Hum Genet* 2006;14:403-9.
 31. Mensah JK, Ogawa T, Kapadia H, Cavender AC, D'Souza RN. Functional analysis of a mutation in PAX9 associated with familial tooth agenesis in humans. *J Biol Chem* 2004;279:5924-33.
 32. Gerber JK, Richter T, Kremmer E, Adamski J, Höfler H, Balling R, et al. Progressive loss of PAX9 expression correlates with increasing malignancy of dysplastic and cancerous epithelium of the human oesophagus. *J Pathol* 2002;197:293-7.
 33. Nieminen P, Arte S, Tanner D, Paulin L, Alaluusua S, Thesleff I, et al. Identification of a nonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia. *Eur J Hum Genet* 2001;9:743-6.
 34. Das P, Hai M, Elcock C, Leal S, Brown D, Brook A, et al. Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in PAX9 in families with autosomal dominant hypodontia. *Am J Med Genet* 2003;118:35-42.
 35. Ogawa T, Kapadia H, Wang B, D'Souza RN. Studies on Pax9-Msx1 protein interactions. *Arch Oral Biol* 2005;50:141-5.
 36. Thesleff I. Two genes for missing teeth. *Nat Genet* 1996;134:379-80.
 37. Mues G, Kapadia H, Wang Y, D'Souza R. Genetics and human malformations. *J Craneofac Surg* 2009;20:1652-4.
 38. Jumlongras D, Lin JY, Chapra A, Seidman CE, Seidman JG, Maas RL, Olsen BR. A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia. *Hum Genet* 2004;114:242-9.
 39. Paixão-Côrtes VR, Braga T, Salsano FM, Mundstock K, Mundstock CA, Bortolini MC. PAX9 and MSX1 Transcription Factor Genes in Non-Syndromic Dental Agenesis. *Arch Oral Biol* 2011;56:337-44.
 40. Pinho T, Silva-Fernandes A, Bousbaa H, Maciel P. Mutations Analysis of MSX1 and PAX9 Genes in Portuguese Families with Maxillary Lateral Incisor Agenesis. *Eur J Orthod* 2010;32:582-8.
 41. Wang Y, Kong H, Mues G, D'Souza R. MSX1 Mutaciones: How do They Cause Tooth Agenesis? *J Dent Res* 2011;90:311-6.
 42. Ramos Boeira Jr B, Echeverrigaray S. Dentistry and molecular biology: A promising field to tooth agenesis management. *Toboku J Exp Med* 2012;226:243-9.
- Agradecimientos:** Las autoras agradecen al Dr. Darío Krapf por la revisión del contenido del artículo.

Contacto:

CLARA TEICHER

clariteicher@hotmail.com