



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat d'Odontologia

Treball Final de Grau

**AGENÈSIES DENTÀRIES
FAMILIARS I EL SEU VINCLE
AMB LES ALTERACIONS
SISTÈMIQUES**

Júlia Ros Alsina

Convocatòria: dia 8 de juliol 2016, aula 221, 10:30h

Resum

Introducció

Dins de les anomalies del desenvolupament de la dentició temporal i permanent, la que es presenta amb major freqüència és l'agenèsia. Aquesta alteració produeix com a conseqüència un desequilibri en el sistema estomatognàtic.

Actualment es presenta l'agenèsia com a resultat de l'alteració d'una via de senyalització específica (WNT) i de la mutació de diferents gens, que a la vegada poden associar-se amb entitats sistèmiques com per exemple la poliposi i el càncer colorectal.

Objectius

L'objectiu d'aquest treball és conèixer els factors genètics implicats en l'agenèsia dental i aprofundir en la seva relació amb les alteracions sistèmiques.

Material i mètodes

La recerca d'informació s'ha realitzat per una banda a partir d'una revisió de la literatura que parla sobre les mutacions genètiques i alteracions causants de l'agenèsia, i per l'altre revisant els articles que tracten sobre la relació amb altres alteracions.

Les bases de dades utilitzades han estat PubMed, Cochrane, Elsevier Science Direct i Embase. A partir dels termes MeSH específics s'han avaluat les revisions i els articles originals rellevants d'acord amb els criteris d'inclusió i exclusió.

Resultats

S'han utilitzat un total de 18 articles originals i 8 revisions sistemàtiques que han complert amb els criteris d'inclusió establerts, i s'han classificat segons el contingut i el tipus d'estudi.

Discussió

El volum principal d'estudis fins al moment, es centren principalment en les nombroses variacions genètiques associades a l'agenèsia dental, i en les possibles relacions d'aquestes mutacions amb altres alteracions sistèmiques.

D'altra banda s'ha començat a parlar de la planificació d'estudis moleculars per tal de determinar la freqüència i la relació de l'agenèsia dental amb les diverses patologies, i per poder establir una associació de gens, útil pel desenvolupament de fàrmacs i nous tractaments.

Conclusions

Tot i que els resultats trobats fins ara expliquen només un petit percentatge de la prevalença real, la identificació dels gens presents en el desenvolupament dental i en les mutacions, ens permet comprendre l'etiologia i la patogènia de les afeccions relacionades amb les agenèsia dental. És però, necessari, la realització de nous estudis familiars, per tal de progressar en el coneixement de tots els mecanismes responsables i poder desenvolupar, en un futur proper, noves tècniques diagnòstiques i tractaments.

Abstract

Introduction

Among the anomalies of the development of temporary and permanent teeth, the most common is agenesis. This alteration is a negative factor for the development of an adequate dental occlusion and consequently this produces an imbalance in the stomatognathic system.

Currently, agenesis occurs as a result of the disruption of a specific signalling pathway (WNT) and the mutation of different related genes, which in turn are associated with other systemic alterations as polyposis and colorectal cancer among others.

Objectives

The main aim of this research is to know the genetic factors involved in dental agenesis and to deepen in its relationship with other systemic disorders.

Material and methods

The research has been made by one hand from a review of the existing literature on genetic mutations and abnormalities that cause the agenesis, and on the other hand from the articles dealing with its relationship with other disorders.

The databases used were PubMed, Cochrane, Elsevier Science Direct and Embase. Through the specific MeSH terms the reviews and original articles were evaluated in accordance with the relevant inclusion and exclusion criteria.

Results

A total of 18 original articles and 8 systematic reviews have met the established inclusion criteria and have been classified according to the content and the type of the study.

Discussion

The main volume of studies so far, mainly focus on the numerous genetic variations associated with dental agenesis, and the possible relationship of these mutations with other systemic disorders.

On the other hand, molecular studies have been planned to determine the frequency and relationship with various pathologies in order to establish associations between these common genes and to develop new treatments for early prevention of other systemic diseases.

Conclusions

Although results found so far explain only a small percentage of actual prevalence, identification of genes presents in tooth development and mutations, allows us to understand the etiology and pathogenesis of diseases related to dental agenesis. It is however necessary, conducting further studies to deepen the knowledge of all the mechanisms responsible and to develop, in the near future, new diagnostic techniques and efficient treatments.

Índex

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | INTRODUCCIÓ | |
| | 1.1 <i>DESENVOLUPAMENT DENTAL</i> | 8 |
| | 1.1.1 Iniciació, morfogènesis i desenvolupament de la dentició | |
| | 1.1.2 Regulació molecular del desenvolupament dental | |
| | Centres de senyalització | |
| | Factors de transcripció | |
| | 1.2 <i>AGENÈSIA DENTAL CONGÈNITA</i> | 13 |
| | 1.2.1 Definició, diagnòstic i terminologia | |
| 2 | OBJECTIUS DEL TREBALL | 15 |
| 3 | MATERIALS I METODES | 16 |
| 4 | RESULTATS | 17 |
| 5 | DISCUSSIÓ | 21 |
| | 5.1 Etiologia i patogènesis | |
| | 5.2 Agenèsies dentals en els síndromes. | |
| | 5.3 Agenèsia i càncer | |
| | 5.4 Tractament | |
| 6 | CONCLUSIÓ | 31 |
| 7 | BIBLIOGRAFIA | 33 |

1. Introducció

1.1 Desenvolupament dental

1.1.1 Iniciació, morfogènesi i desenvolupament de la dentició

El cicle vital de l'òrgan dentari comprèn una sèrie de canvis químics, morfològics i funcionals que comencen durant la sisena setmana de vida intra-uterina (45 dies aproximadament) i que continua al llarg de tota la vida de la dent.

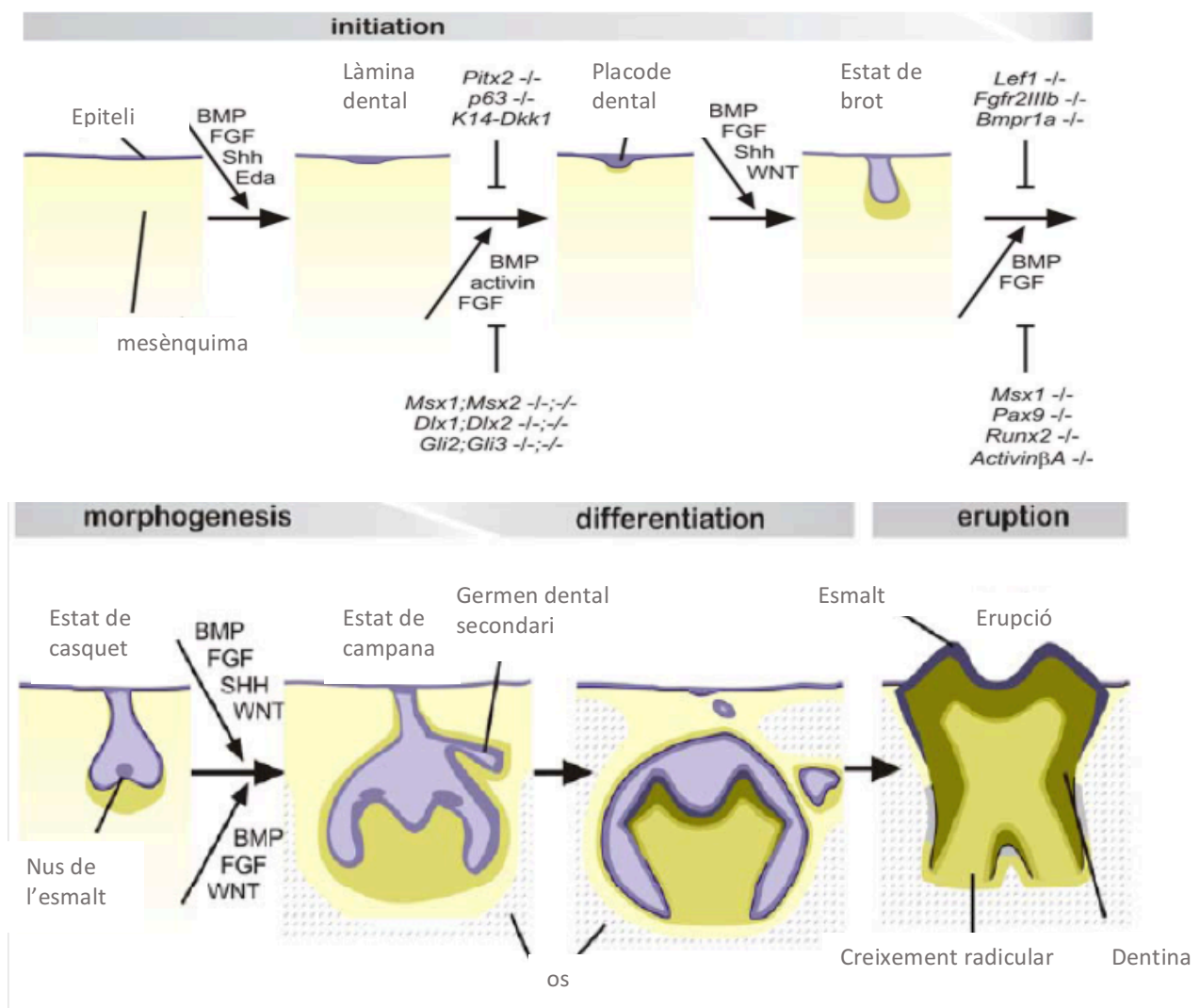


Fig 1 Resum del desenvolupament dental i regulació molecular essencial. Les senyals procedents de l'epiteli es mostren a sobre i les senyals procedents del mesènquima a sota de l'esquema.

Nieminen Pekka, molecular genetics of tooth agenesis. University of Helsinki. 2007; 1-114

1.1.2 Regulació molecular del desenvolupament dental

Durant dècades, s'han utilitzat noves tecnologies per descobrir els mecanismes i la regulació genètica del desenvolupament dental. Els models utilitzats més comuns, han estat els molars mandibulars de ratolins. S'ha utilitzat tant l'immunohistologia com la hibridació in situ, per estudiar l'expressió genètica durant el desenvolupament i la diferenciació dental, els resultats obtinguts s'han aplicat en humans i altres mamífers gràcies a la presència d'uns mecanismes i base genètica similars. Tot i això, els estudis en humans, incloent la clonació de la posició de varis gens que causen diferències en el desenvolupament d'anomalies dentals, han estat de gran importància per a la comprensió de la regulació genètica del desenvolupament i el patró de la dentició humana¹.

El desenvolupament dental segueix una xarxa molecular complexa, perfectament regulada sota un estricte control genètic que determina la posició, nombre, mida i forma de les dents².

Les interaccions complexes entre l'epiteli i el mesènquima són responsables de la regulació durant totes les etapes de desenvolupament. Durant l'etapa de casquet, el nus de l'esmalt funciona com un important centre de senyalització que regularà la forma de la dent.

Senyals en el desenvolupament dental

Diverses famílies de molècules de senyalització, també anomenades factors de creixement, i els seus receptors, actuen de manera recíproca entre l'epiteli i el mesènquima durant el desenvolupament dental (*Fig 1*).

Les famílies més estudiades són el **factor de creixement transformant β** (TFG β), el qual inclou **proteïnes morfogèniques òssies** (BMPs), el **factor de creixement de fibroblast** (FGF), el **factor de creixement epidèrmic** (EGF) i les **famílies hedgehog** (Hh) i **Wingless** (Wnt)². Un o més membres d'aquestes cinc famílies s'han trobat implicats en el desenvolupament de les dents, i també en altres òrgans³.

El nus de l'esmalt primari, determina la forma de la dent i expressa nombroses molècules de senyalització, d'entre elles: *Fgf4*, *Fgf3*, *Fgf9*, *BMP2,4,7*, *Shh* i *Wnt*. Aquestes, són les responsables de regular la formació epitelial en l'etapa de casquet.

En canvi, el nus de l'esmalt secundari, determinarà la posició i mida de la cúspide, per tant la forma de la dent². *Fgf4* és la senyal localitzada específicament als nusos de l'esmalt secundari, tot i que també s'hi expressen altres senyals com *Shh* i *BMP4*.

Les vies de senyalització actuen d'una manera jeràrquica, interactiva i iterativa. Una via sovint provoca un senyal recíproca d'una altra via o diferents vies s'antagonitzen entre si per limitar l'abast de la resposta cel·lular.

Els factors *Wnt*, *Hedgehog*, *Notch* *Tgf- β* , *Fgf* i *Vegf*, es troben a l'inici de les vies senyalitzadores i tenen un paper fonamental en el desenvolupament dental. El conjunt de factors de transcripció activats, forma un codi de desenvolupament que es correspon amb cada un dels diferents tipus de teixit. Si els gens que codifiquen aquests factors, s'activen o s'inhibeixen de manera inapropiada, es produeix un canvi de codi que dona lloc a l'especialització d'un altre teixit. Aquest canvi s'anomena *transformació homeòtica* i els gens implicats, *gens homòtics*³.

Les vies de senyalització més importants són:

1. **BMP (Proteïna morfogènica òssia):** Aquesta proteïna forma part del factor de creixement transformant beta. Els membres de la família BMP tenen un paper important en el desenvolupament d'os i cartílag, Indueix l'expressió de *MSX1* i *Lef*. Forma part dels components d'osteoinducció i està relacionada amb la interacció entre l'epiteli i el mesènquima. És el component principal de senyalització per a induir l'odontogènesi al mesènquima.

- **BMP4** (Proteïna morfogenètica òssia 4): Es tracta d'una proteïna codificada per el gen *BMP4* el qual es troba al cromosoma 14q22-q23.

Forma part de la família de BMP i aquesta, de la superfamília TFG β . Actua com una senyal d'interacció en la determinació de les posicions de les dents, té un paper important en la morfogènesi, com inductor de la diferenciació tant d'odontoblasts i ameloblasts i a més, actua en l'expressió de MSX1 i MSX2¹.

2. **FGFs (Factor de creixement fibroblàstic):** Estimula la divisió i proliferació cel·lular a l'epiteli i al mesènquima. A més, indueix l'expressió MSX1. S'expressa en l'etapa d'iniciació epitelial (FGF8, -9), al nus de l'esmalt (Fgf3, -4, -9, -20) i en el mesènquima dental (Fgf3, -10). També assenyalen als receptors expressats diferencialment per les cèl·lules mesenquimals i epitelials.
3. **Wnt:** Proteïnes de transducció de senyals. Transporten les senyals dins d'una cèl·lula mitjançant els receptors de superfície cel·lular.
4. **Shh (sònic Hedgehog)** Es tracta d'una proteïna que pertany a la família de la via de senyalització Hedgehog^{1,2}.

Factors de transcripció

Els factors de transcripció són proteïnes que regulen la transcripció de gens en el nucli, i s'agrupen en les regions moleculars que intervenen en la unió d'aquests a l'ADN.

Els factors de transcripció que contenen *homeobox*, són un grup específic de factors de transcripció, els quals es coneixen com els principals gens reguladors².

La característica particular d'aquests gens que contenen *homeobox*, és que actuen com a reguladors de la posició específica durant l'embriogènesi i la seva transcripció està regulada en funció de l'ordre en el seu genoma. Les mutacions en aquests gens provoquen que les cèl·lules no entenguin la seva localització i formin òrgans fora de la seva posició normal.

El desenvolupament dental esta regulat per nombrosos gens que contenen *Homeobox*, incloent: MSX1, MSX2, DLX1, DLX2 i BARX1, a part d'altres grups que inclouen els gens aparellats *Pax 9* i *Lef 1*, un grup de factors de transcripció d'alta mobilitat (HMG-group transcription factor)².

MSX1 i PAX9 són factors de transcripció íntimament involucrats en les xarxes genètiques que regulen el desenvolupament de les dents.

1. **MSX 1 (Segment muscular Homeobox 1):** Es tracta d'una proteïna codificada per el gen *msx1*, el qual pertany a la família de gens homeòtics de segmentació muscular. Aquesta actua com a repressor transcripcional durant el procés d'embriogènesi. S'expressa en molts teixits, entre els quals les dents i els ossos durant l'organogènesi i té un paper en la formació del patró límbic, en el desenvolupament craniofacial, especialment en l'odontogènesi i en la inhibició del creixement de tumors. MSX1 és induït per senyals epitelials en el mesènquima dental i és necessari per a l'expressió dels senyals com BMP4 i Fgf3, així com per a l'expressió del receptor de Shh i els factors de transcripció Lef1 i Runx2. S'expressen on es requereixen les interaccions epiteli-mesènquima i participen en el control de la formació dels processos palatins. Les alteracions en aquest gen, inicialment conegut com homeobox 7, s'han associat a llavi leporí, paladar fes, *síndrome de Witkop*, *síndrome de Wolf-Hirschhorn* i *hipodòncia autosòmica dominant*⁴.
1. **PAX9 (Paired box gene):** Forma part de la família de gens aparellats (Pax gene) Localitzat al Cromosoma 14 locus 14q12-q13. Els gens Pax funcionen com a reguladors clau de l'organogènesi durant el desenvolupament embrionari. S'expressen específicament en el mesènquima i són essencials per la morfogènesis dentària. Aquest està regulat per senyals epitelials, especialment FGF8. En els ratolins que presenten mutació d'aquest gen, s'observa una expressió deteriorada de BMP4 a l'etapa de brot i de MSX1 i Lef1 una mica més tard. Les alteracions en aquest gen causen oligodòncia severa. Els ratolins amb mutacions en PAX9, presenten un error parcial de desenvolupament de les dents, en un grau important s'observa en els tercers molars i els incisius i en un grau més petit en els altres molars. La diferenciació dels ameloblasts i la dentinogènesi també es veu afectada⁶.
2. **Shh (sònic Hedgehog):** Proteïna codificada per el gen Shh. Es tracta d'una de les 3 proteïnes presents en els humans a la via de senyalització Hedgehog (HH).

Es restringeix a engruiximents específics de l'epiteli i té un paper crucial en la morfogènesis i formació de cúspides.

3. **Lef 1 (factor d'intensificació de cèl·lules limfoides):** Es tracta d'una proteïna nuclear que s'expressa a les cèl·lules precursors de les cèl·lules B i T. L'única funció en odontogènesis és activar el FGF4 i regular la resposta de les senyals de Wnt a través de la interacció de la B-catenina. El seu dany causa mutació en etapa de casquet.

L'expressió de MSX1 és inicialment activada per la senyal epitelial BMP4 i alhora és necessari per una senyal recíproca de BMP4 del mesènquima, formant així un bucle autoregulat¹.

L'expressió de PAX9 és necessària per a mantenir i millorar aquest bucle, juntament amb el sinergisme amb MSX1. No obstant això, s'ha demostrat en ratolins amb mutacions en PAX9 que aquest també és clau per al desenvolupament de la dent⁶

La pèrdua i els defectes en la funció de MSX1 i PAX9 en els éssers humans, causen fracàs parcial de desenvolupament i/o agenèsia dental. Aquests defectes són selectius: defectes en MSX1 associat especialment amb agenèsia de segons premolars i tercers molars, mentre que els defectes en PAX9 afecten en particular als molars permanents⁶.

Altres canvis en la seqüència de MSX1 s'ha relacionat amb presència de fissures palatines i displàsia ungueal⁷.

1.2 Absència dental congènita

1.2.1 Definició, diagnòstic i terminologia

L'Agenèsia dental és l'absència d'una o més dents, que resulta d'una anomalia en els estadis inicials del desenvolupament dental. Aquest fenomen és comú en les dues denticions a causa d'un trastorn de la làmina dental, que impedeix la formació del germen dental. Una dent es defineix congènitament absent si no ha erupcionat a la cavitat oral i no és visible a les proves radiogràfiques.

Qualsevol dent pot estar afectada, però és més freqüent trobar aquesta anomalia en la dentició permanent⁸. La manca d'una o algunes dents permanents sense cap altre desordre sistèmic, és el fenotip més comú i lleu.

Els segons premolars inferiors, els incisius laterals superiors i els tercers molars, són les dents més freqüentment afectades. Aquestes mateixes dents també es troben sovint absents en la forma més severa: l'oligodòncia⁸.

L'absència dental, freqüentment és bilateral i presenta una tendència familiar. Aquesta també pot ser sindròmica, és a dir que pot estar associada amb malformacions, síndromes o disfuncions involucrant altres òrgans¹⁰.

Moltes alteracions es creuen causades per factors genètics, ja que s'han trobat 250 gens relacionats amb el desenvolupament dental i directament amb la morfogènesis d'altres òrgans⁹. Fins ara només s'han identificat i analitzats 4 gens relacionats amb l'agenèsia dental no sindròmica: (PAX9, MSX1, AXIN2 i EDA). L'agenèsia causada per modificacions en el gen EDA es presenta principalment en els incisius i les mutacions en AXIN2 són responsables de l'agenèsia mixta severa¹¹.

Així doncs, els nens de 3 a 4 anys són susceptibles al diagnòstic d'absència congènita de dents primàries mitjançant l'examen clínic i als 12 als 14 anys per a les dents permanents, excloent els tercers molars.

El diagnòstic radiogràfic pot realitzar-se posteriorment als 6 anys per a les dents permanents excloent els tercers molars i després dels 10 anys si aquests també s'estudien¹².

La hipodòncia és la terminologia més utilitzada per descriure el fenomen d'absència dental congènita general. Tot i això, podem trobar en literatura altres terminologies per descriure una reducció en nombre de dents: *oligodòncia*, *anodòncia*, *aplàsia dental*, *absència dental congènita*, *absència dental*, *agenèsia dental* o *falta de dents*.

Els termes hipodòncia i oligodòncia poden aparèixer en: casos aïllats, formes esporàdiques, com a tret familiar aïllat, no sindròmics, en síndromes multiorgànics o associats a entitats sistèmiques¹³.

Hipodòncia, s'utilitza en un sentit més concret quan el nombre de dents absents és un o pocs. En canvi, oligodòncia es defineix com una falta més ampla de dents.

Parlarem d'anodòncia, en casos extrems, denominant una absència completa de dents. De totes maneres no existeix una definició en la literatura que inclogui els límits d'aquesta classificació, però en els últims anys s'ha utilitzat les següents definicions¹³:

- **Hipodòncia:** absència d'1 a 5 dents (excloent els tercers molars)
- **Oligodòncia:** absència de més de 5 dents (excloent els tercers molars)
- **Anodòncia:** absència completa de dents.

2. Objectius

L'objectiu d'aquest treball, és el coneixement dels gens i les cadenes genètiques que participen en el desenvolupament dental, les causes d'herència i la identificació de les variacions genètiques presents en les diferents formes d'agenèsia, així com la relació d'aquesta amb alteracions sistèmiques i càncer.

- Quines són les alteracions orals i/o sistèmiques que es relacionen amb l'agenèsia dental.
- Quines mutacions genètiques són causa de l'agenèsia dental i la seva relació amb altres alteracions sistèmiques.
- Esbrinar a on es troba la investigació actual sobre aquests camp.
- Es podran diagnosticar certes malalties sistèmiques com el càncer de colon a partir de l'agenèsia dental en un futur proper?
- Com es pot avançar en la recerca sobre l'agenèsia com a diagnòstic d'altres alteracions.

3. Materials i mètodes

Per arribar als objectius proposats, s'ha realitzat una revisió bibliogràfica a partir de la informació recollida seguint els següents **criteris d'inclusió**:

- Literatura dels darrers 15 anys, és a dir del 2000 fins a l'actualitat.
- Present dins les bases de dades utilitzades: PubMed (Medline), Cochrane Library, Embase i Elsevier Science Direct.
- Accés a l'article complet.
- Paraules clau: "*Tooth agenesis*", "*Gene mutation*"; "*MSX1 gene*"; "*PAX9 gene*"; "*Hypodontia*"; "*Signalling molecules*", "*Associated syndromes and dental agenesis*" "*agenesis and cancer*", "*agenesis and systemic diseases*" "*Agenesis and EDA*" "*HED*".

Els 48 articles obtinguts a partir d'aquests criteris, han estat revisats i seleccionats en funció del contingut i del títol.

Seguidament s'ha procedit a la lectura del resum dels articles pre-seleccionats i s'ha descarregat la versió completa de 26 articles. La majoria d'ells es trobaven disponibles a les bases de dades, i si no era el cas, s'ha realitzat la recerca de l'article original o de la revisió sistemàtica en qüestió. Finalment s'ha llegit el text complet de les publicacions seleccionades, la opinió de l'autor i l'impacte de la revista. S'han seleccionat 18 articles originals i 8 articles de revisió els quals contenien un recull de les evidències publicades en articles amb impacte.

Finalment, han servit com a font d'informació, dues tesis presentades a Hèlsinki els anys 2001 i 2007 i quatre llibres : *Fisiologia de la reproducció i desenvolupament humà*, *Mineralized tissues in Oral and craniofacial Sciences: Biological Principles*, *Oral pathology: Clinical Pathological Correlations*, i *Oral and Maxilofacial Pathology*.

4. Resultats

Per a la recerca de la literatura sobre les agenèsies dentàries, incloent el seu mecanisme genètic, el desenvolupament i la seva relació amb altres entitats sistèmiques, s'han trobat una quantitat extraordinària d'articles, sobre els quals s'han van aplicar els criteris d'inclusió i exclusió de manera que:

- 7 articles van ser exclosos per ser publicats anteriorment a l'any 2000
- 6 articles van ser exclosos per un contingut centrat concretament sobre els mecanismes genètics específics sobre la població animal.
- 7 articles van ser exclosos per poc impacte o repetició de la informació amb altres articles amb més evidència.
- 2 articles no permetien l'accés al format complet

Finalment es van acabar seleccionant 18 articles originals i 8 revisions que tracten la recerca del 2000 al 2015. Aquests articles van ser seleccionats segons el tema que tractava cadascun de manera que no només hi ha una relació entre els articles sinó també entre els diferents aspectes descrits en aquest treball (genètica, desenvolupament i relació amb altres entitats sistèmiques i/o càncer).

| Autors de l'article | Temes dels que tracta | Any de publicació | Tipus d'article |
|--|---|-------------------|-------------------------|
| R. Kist, M. Watson, X. Wang et al. ⁶ | <i>Pax 9, Hypodontia, oligodontia, Tooth development</i> | 2005 | <i>Article original</i> |
| Y. Suzuki, P. Jezewski, J. MAchida et al. ⁷ | <i>cleft lip, cleft palate, MSX1, genes and environmental interactions, Tgfa, Tgfb3</i> | 2004 | <i>Article original</i> |
| F. Kolenc Fusé ¹¹ | <i>Hypodontia; MSX1; Oligodontia; PAX9; Tooth agenesis</i> | 2004 | <i>Article Original</i> |
| S. Ponce-bravo, G. Sanchez, I. Morales ¹² | <i>agenesia; anodoncia; anodontismo; desarrollo; hipodoncia; oligodoncia</i> | 2004 | <i>Article Original</i> |
| V. Tallón Walton, M. Manzanares Céspedes, P. Carvalho-Lobato et al. ¹³ | <i>Gene mutation; MSX1 gene; Maxillofacial development; PAX9 gene; Tooth agenesis</i> | 2014 | <i>Article original</i> |
| Nordgarden H, Jensen JL, and Storhaug K ¹⁴ | <i>Tooth agenesis; ectodermal dysplasia; atopic disease.</i> | 2001 | <i>Article original</i> |
| Järvinen E, Salazar-Ciudad I, Birchmeier W, Taketo MM, Jernvall J, and Thesleff I ²⁷ | <i>organ renewal, regeneration, tooth development, activator-inhibitor model.</i> | 2006 | <i>Article Original</i> |
| Giles RH, van Es JH, and Clevers H ²⁸ | <i>Wnt signaling pathway, Colorectal cáncer, carcinogenesis</i> | 2003 | <i>Article original</i> |
| Park K, Kim K, Rho SB, Choi K, Kim D, Oh SH, Park J, Lee SH ³² | <i>Msx1 p53 Tumor Suppressor , apoptosis, carcinogenesis</i> | 2005 | <i>Article original</i> |
| Polakis ³¹ | <i>Wnt, carcinogénesis, gene mutation.</i> | 2000 | <i>Article original</i> |
| Pirinen S, Kentala A, Nieminen P, Varilo T, Thesleff I, and Arte S ²¹ | <i>Recessively inherance, hypodontia,</i> | 2001 | <i>Article Original</i> |

| Autors de l'article | Temes dels que tracta | Any de publicació | Tipus d'article |
|--|--|-------------------|-------------------------|
| P A Jezewski, A R Vieira, C Nishimura, B Ludwig, M Johnson⁴ | <i>Cleft lip and palate, non syndromic agenesis, MSX1</i> | 2003 | <i>Article Original</i> |
| Mikkola ML, Thelseff I⁵ | <i>EDA, EDAR, TNF, Ectodermal organogènesis, Morphogenesis, HED</i> | 2003 | <i>Article Original</i> |
| Lexner M, Bardow A, Hertz J, Nielsen L.¹⁷ | <i>HED, EDA, Ectodermal dysplasia, Tooth formation</i> | 2007 | <i>Article Original</i> |
| Mustonen T, Limonen M, Pummila M, Kangas AT, Laurikkala J et al.¹⁸ | <i>Ectodysplasin, Ectodermal oganogenesis, Developement</i> | 2004 | <i>Article Original</i> |
| Casal ML, Lewis JR, Mauldin EA, Tardivel A, Ingold K et al¹⁹ | <i>EDA, X- linked, Ectodermal dysplasia HED, Agenesis</i> | 2007 | <i>Article Original</i> |
| Mues GI, Griggs R, Hartung AJ, Whelan G, Best LGet al²⁰ | <i>Ectodermal dysplasia, Agenesis, Tooth developement, EDA</i> | 2009 | <i>Article Original</i> |
| Ponti G, Tomasi A, Manfredini M, Pellacani G.²⁶ | <i>Familial Adenomatous Polyposis, Gardner síndrome, Peutz-Jeghers syndrome,</i> | 2016 | <i>Article Original</i> |

Els articles de revisió inclosos, han estat esmentats almenys en tres dels articles originals. Això ha donat un total de 19 articles inclosos per a completar la informació requerida.

| Autors de l'article | Temes dels que tracta | Any de publicació | Tipus d'article |
|---|--|-------------------|-----------------|
| Lammi L., Arte S., Somer M et al. ¹⁵ | <i>Axin 2, Tooth Agenesis, Colorectal Cancer</i> | 2004 | <i>Revisió</i> |
| Clevers H. ²⁹ | <i>Wnt signaling pathway, Colorectal càncer, carcinogenesis</i> | 2006 | <i>Revisió</i> |
| Polakis, ³¹ | <i>Wnt signaling pathway, colorectal cancer</i> | 2007 | <i>Revisió</i> |
| Arboleda A. Echeverri E. Restrepo P. Marin B. Vasquez P et al ⁸ | <i>desarrollo dental, anodoncia, hipodoncia, síndromes, MSX1, PAX9, multifactorial</i> | 2006 | <i>Revisió</i> |
| Lammi L, Halonen k, Pirinen S, Thesleff I, Arte S, Nieminen P. ³⁰ | <i>Colorectal Cancer, Tooth Agenesis, AXIN 2</i> | 2004 | <i>Revisió</i> |
| Giles RH, van Es JH, and Clevers H ²⁸ | <i>Colorectal càncer, Wnt, Signaling ways</i> | 2003 | <i>Revisió</i> |
| Nikopensius T. Annilo, T. Jogomäg, C Glissen, M. Kals et al. | <i>Agenesis, Mutations, Ectodysplasin- A, EDA, non-syndromic agenesis.</i> | 2013 | <i>Revisió</i> |
| Ponce Bravo ²³ | <i>Síndromes, anodòncia.</i> | 2010 | <i>Revisió</i> |

5. Discussió

5.1 Etiologia de l'Agenèsia dental

Factors epigenètics

Hi ha nombrosos factors ambientals que s'associen amb alteracions del desenvolupament dental.

Segons la literatura, s'ha identificat la implicació de diversos tipus de traumes en la regió dental, ja siguin: fractures, procediments quirúrgics maxil·lars o l'extracció de dents primàries precedents, infeccions virals i toxines.^{1,9,11}

Les dents en desenvolupament són afectades irreversiblement en poliquimioteràpia i en radioteràpia^{1,5,7}. Els efectes depenen principalment de l'edat del pacient i de la dosi aplicada. Els nens, després del tractament de malalties malignes en edats precoces, mostren una detenció en el desenvolupament radicular amb arrels curtes i amb forma de V, arrels amb formació apical prematura, hipoplàsia amelar, microdòncia i hipodòncia. La irradiació produeix efectes més severes que aquells causats per als agents quimioteràpics.

*Ponce et al.*¹² també descriu influències com la intoxicació, hipotiroïdisme, falta d'espai, alteracions metabòliques o nutricionals, traumes perinatals i infeccions com a causes d'agenèsia dental.

S'han identificat agenèsies dentals congènites en nens les mares dels quals han utilitzat un tractament amb *talidomida*® (N- phthaloylglutamimida) durant l'embaràs¹².

A més, altres factors epigenètics podrien estar relacionats, com per exemple aquells capaços de reduir la dosis genètica, alterar les interaccions genètiques i altres agents de modulació post-transcripcionals que podrien explicar l'agenèsia dental associada o no a anomalies sistèmiques¹³.

Factors genètics

Encara que l'agenèsia dental és causada ocasionalment per factors ambientals, en la majoria de casos la hipodòncia presenta una **base genètica**.

El patró d'herència pot ser dominant, recessiu o lligat al sexe, i s'ha trobat que en alguns casos hi ha nombrosos factors genètics que poden actuar conjuntament amb o sense participació de factors ambientals¹⁰

En la hipodòncia familiar el tipus de patró hereditari sembla ser autosòmic dominant amb una penetrància incompleta i una expressivitat variable¹³.

A més, els incisius laterals amb forma de "clavilla", microdòncia, erupcions ectòpiques, arrels curtes, taurodontisme o hipoplàsia amelar, es consideren una manifestació modificada dels mateixos genotips que en hipodòncia¹¹.

També s'ha identificat una predominança femenina¹, però en la majoria d'estudis les diferències no mostren estadístiques significatives.

Nombroses mutacions procedents de MSX1 i PAX 9 s'han identificat en famílies afectades per oligodòncia (*Fig 2 i 3*). La inactivació dels gens MSX1 i PAX9 en humans causa defectes dentals o fissures labiopalatines, displàsia ungueal i síndromes complexos en el cas de mutacions espontànies de MSX1^{2,14}.

Els defectes a la β -Catenina de la proteïna d'unió AXIN2, a més de causar agenèsia dental, també s'ha associat a una predisposició al càncer colorectal¹⁵.

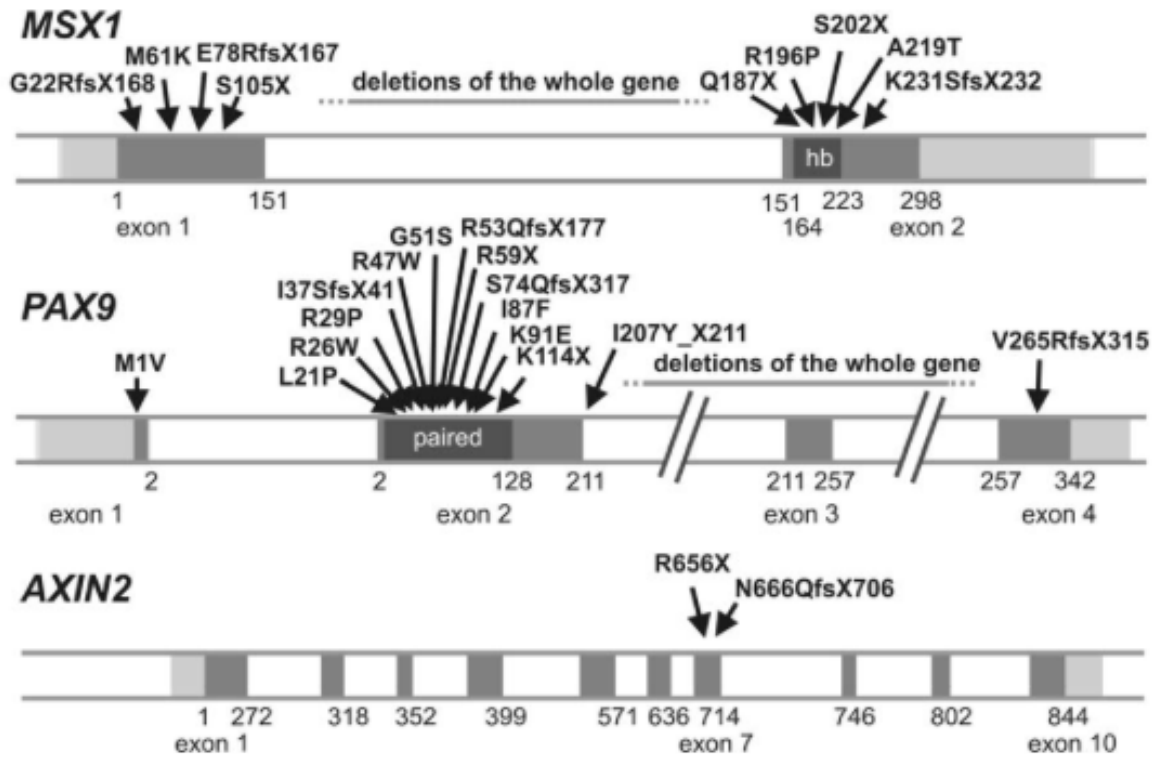


Fig. 2,3 i 4: Estructura genòmica i defectes genètics coneguts en *MSX1*, *PAX9* i *AXIN2*¹. Els números que apareixen a la part inferior dels esquemes, indiquen la posició dels aminoàcids. Els codis estàndard dels aminoàcids s'utilitzen en la descripció de les mutacions. Les X, representen l'aparició d'un codó de terminació (sense sentit), fs (Frameshift), una mutació al marc de lectura com a resultat d'una inserció o una deleció. El color gris clar, representa el codi per el domini d'unió del DNA, i hb el codi per l'home box.

D'altra banda Tot i que no és freqüent trobar articles on es descriguin casos sense alteracions genètiques en pacients amb agenèsia dental, hi ha articles en els quals no s'ha trobat suport suficient per demostrar el paper dels gens més importants, o no s'han trobat mutacions en les regions codificants o en els exons-introns dels gens *PAX9* i *MSX1*, els quals es mencionen en la literatura com els principals relacionats amb l'agenèsia dental¹².

Les alteracions genètiques subjacents, també s'han trobat en diverses formes de displàsia ectodèrmica. Mitjançant la clonació posicional dels gens mutats en la displàsia ectodèrmica hipohidròtica, es va identificar una nova via de senyalització, la senyal *EDA*¹⁶.

Els defectes en el lligant de senyalització, el seu receptor o en els mediadors intracel·lulars de la senyalització, inactiven la via. Essent els resultats entre ratolins i humans comparables, en el ratolins mutats s'ha observat un defecte en el desenvolupament d'incisius i tercers molars i hipoplàsia dels primers molars. Mentre que si el pacient presenta displàsia ectodèrmica hipohidròtica s'observa una agenèsia severa en les dues denticions¹⁷.

Els fenotips en els ratolins amb insuficiència o sobre expressió de la senyalització d'EDA, suggereixen que els defectes en les placodes ectodèrmiques i en els nusos de l'esmalt en les dents, serien la base dels defectes ectodèrmics en pacients humans¹⁸.

Actualment s'ha vist en gossos amb displàsia ectodèrmica, que injeccions precoces de la proteïna EDA podria prevenir l'agenèsia dental i altres símptomes d'aquesta malaltia¹⁹. La proteïna EDA recombinant pels humans amb displàsia ectodèrmica i hipodòncia causada per aquesta, esta en desenvolupament. A més, per a la substitució de la proteïna mutada, hi han altres mitjans de tractament com la modulació farmacològica de la via per la qual la proteïna mutada actua o una supressió de la mutació^{1,20}.

5.2 Agenèsies en síndromes

L'agenèsia dental sol ser una anomalia aïllada, sense altres malformacions observables. És però, una característica sovint associada amb fissures orals i desenes de síndromes amb malformacions ben definides^{9,13}.

D'altra banda, en l'agenèsia severa, sovint s'observa l'aparició d'anomalies ectodèrmiques menors^{14,21}, ja que l'ectoderma és un dels tres components embrionaris primordials que al voltant de la tercera setmana del desenvolupament experimenta una subdivisió en el neuroectoderma, el qual donarà origen al sistema nerviós, mentre que la resta d'ectoderma recobrirà tota la superfície embrionària i formarà la epidermis i l'esmalt dental²².

Si l'oligodòncia és considerada una microforma de displàsia ectodèrmica, el volum de secreció de les glàndules salivals es veu reduïda. Per això, també s'ha estudiat la freqüència de símptomes ectodèrmics i els índex de flux salivar en pacients amb oligodòncia, i també s'estan planificant altres estudis moleculars sobre les glàndules salivals en ratolins per tal d'explorar les vies de senyalització durant el desenvolupament dels processos ectodèrmics¹⁴.

Els dos síndromes més característics que s'associen comunament amb l'agenèsia dental són²³⁻²⁵:

1. *Displàsia ectodèrmica*: Aquesta alteració es classifica en anhidròtica i hipohidròtica. La primera és una forma autosòmica dominant i les seves manifestacions són: aplàsia de glàndules sudorípares, absència de glàndules sebàcies, pèl ros, fi i escàs, falta de pestanyes i celles, poques dents que solen tenir una forma cònica. El segon tipus es caracteritza per hipotricosis, hipoplàsia malar, pont nasal ample, llavis invertits, pell periorbital hiperpigmentada, orelles de inserció baixa, pell fina i múltiples absències dentals. Quan es presenten dents anteriors, aquestes són còniques i espiades.
2. *Síndrome oculo-mandibulo-cefàlic*: també conegut com síndrome de Hallermann-Streiff; el pacient presenta microftàlmia, nanisme proporcionat, hipotricosis, hipoplàsia maxilo-mandibular, escleròtiques blaves, microcefàlia, dents permanents absents i hipodòncia de dents primàries²⁴.

Els altres síndromes que poden mostrar absències dentàries són:

- *Síndrome de Christ-Siemens*: Es tracta d'una displàsia ectodèrmica anhidròtica lligada al cromosoma X i es presenta amb absència congènita d'òrgans dentaris i absència glàndules sudorípares i sebàcies.
- *Síndrome de Bööck*: Displàsia ectodèrmica autosòmica dominant descrita en una família sueca i en un cas aïllat, es caracteritza per aplàsia en premolars i tercers molars, hiperhidrosis.

- *Síndrome d'Axenfeld-Rieger*: És un terme genèric que designa malalties genètiques solapades, on l'afectació més important és la disgenèsia del segment anterior de l'ull. A nivell dental presenten oligodòncia i microdòncia associada.
- *Síndrome de Witkop*: (síndrome de dents i ungles). És un altre síndrome de segmentació de la càmera anterior de l'ull. Presenta Displàsia ungueal i hipodòncia.
- *Disostosis Cleidocranial*: Subdesenvolupament del maxil·lar, absència de clavícules, anodòncia falsa o relativa (presència de múltiples dents supernumeràries no erupcionades)^{24,25}.
- *Síndrome de Down*: fàscies mongoloide, cara plana ulls oblics i petits, anomalies cardíques, macroglòssia, malformacions dentàries, hipoplàsia de l'esmalt i freqüentment absència d'òrgans dentaris.
- *Disostosis Craniofacial o Síndrome de Crouzon*: Presenta maxil·lars petits, retràs en l'erupció dental, macro-microdòncia, oligodòncia, hipertel·lorisme, paladar alt, prognatisme mandibular i tancament prematur de les sutures del crani.
- *Síndrome d'Ellis Van Creveld*: Polidactília de mans bilateral condrodissplasia del ossos llargs, la qual es tradueix per nanisme acromegàlic i displàsia ectodèrmica, la qual consisteix en falta del desenvolupament d'ungles i dents.
- *Síndrome de Gardner*: Es caracteritza per la presència de múltiples pòlips gastrointestinals, tumors de teixits tous i durs, alteracions esquelètiques i anomalies oculars i dentàries. Aquestes últimes es presenten en un 30-75% dels pacients amb dents supernumeràries, incloses o no erupcionades, retenció de temporals, hipercementosi, fusió radicular, agenèsies, i quists ontogènics²⁶.
- *Disostosis Mandibulofacial o síndrome de Treacher-Collins*: Paladar profund un 60% cursa amb alteracions dentals com: malposició dental, agenèsia i anomalies de l'esmalt.

5.3 Agenèsia dental i el càncer

La connexió entre l'agenèsia dental i la predisposició al càncer com a conseqüència de defectes a AXIN2, s'explica a causa del paper crític del factor de senyalització WNT en el desenvolupament dental²⁷ i la contribució de la desregulació dels nivells intracel·lulars de catenina en la carcinogènesi^{28,29}.

S'ha arribat a considerar una connexió més general entre l'agenèsia dental i la predisposició al càncer ja que el desenvolupament dental està regulat per mecanismes similars als implicats per a la carcinogènesi colorectal, destacant els punts en comú entre les vies de desenvolupament i l'homeòstasi del teixit^{15,29}. És doncs una possibilitat intrigant poder utilitzar l'agenèsia com a indicador de susceptibilitat per al càncer colorectal(CCR).

La **Wnt** s'involucra en diferents esdeveniments durant el desenvolupament embrionari i porta a la formació de tumors quan s'activa de forma aberrant. Estudis moleculars han demostrat que és responsable del 90% dels CCR, i en menys freqüentment de tumors en altres regions com el carcinoma hepatocel·lular.

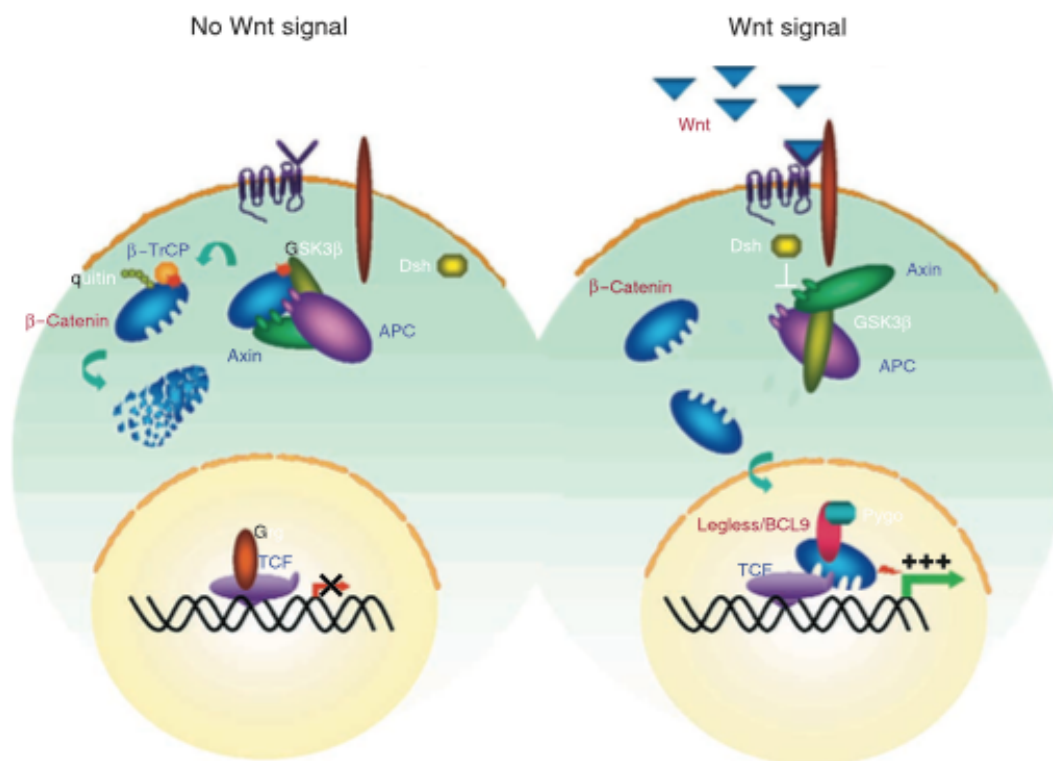


Fig 4. La cascada de senyalització Wnt simplificada. A l'esquerra en absència del lligant Wnt, els nivells de β -catenina són regulats eficaçment per un complex que conté APC, Axin i GSK3B. La transcripció dels gens diana TCF es troba reprimida per la presència dels co-repressors Grg. A la dreta, el lligant Wnt desestabilitza el complex de degradació de la β -catenina, permetent el transport cap al nucli. Un cop allà la β -catenina recluta Lgs/Bcl9 i pygo, i activa els gens diana TCF. Els oncogens estan marcats en rosa, i els supressors en blau.

Durant l'absència de la senyal Wnt, les cèl·lules no estimulades regulen els nivells de β -catenina mitjançant un complex multi proteic que fosforil·la la β -catenina marcant-la per a la posterior degradació. Aquest complex de degradació de la β -catenina està compost per la proteïna supressora de tumor *Poliposi adenomatosa coli* (APC), de l'axin i del glicogen quinasa sintetasa 3 β (GSK3 β).

Durant l'acoblament del lligant al seu receptor, es produeixen una sèrie d'esdeveniments en cascada que desestabilitzen el complex de degradació i això provoca que els nivells de β -catenina fosforilada s'acumulin i es trasloquin al nucli, on la β -catenina funcionarà com a cofactor dels factors de transcripció de cèl·lules T/Potenciador limfoide(TCF/LEF)

Diversos estudis, mostren una alta freqüència de mutacions que activen constitutivament la senyalització de Wnt/ β -catenina i s'ha vist que aquesta via està implicada en alguns tumors humans específics durant la gènesi del càncer³¹.

La progressió cap a la malignitat, s'acompanya d'una seqüència de mutacions en K-RAS, com deleció del cromosoma 18q afectant la codificació dels gens SMAD 2 i 4, p53 i dels gens involucrats en la invasivitat del tumor com la E-cadherina. L'augment dels nivells de β -catenina, acompanya la progressió del tumor²⁸.

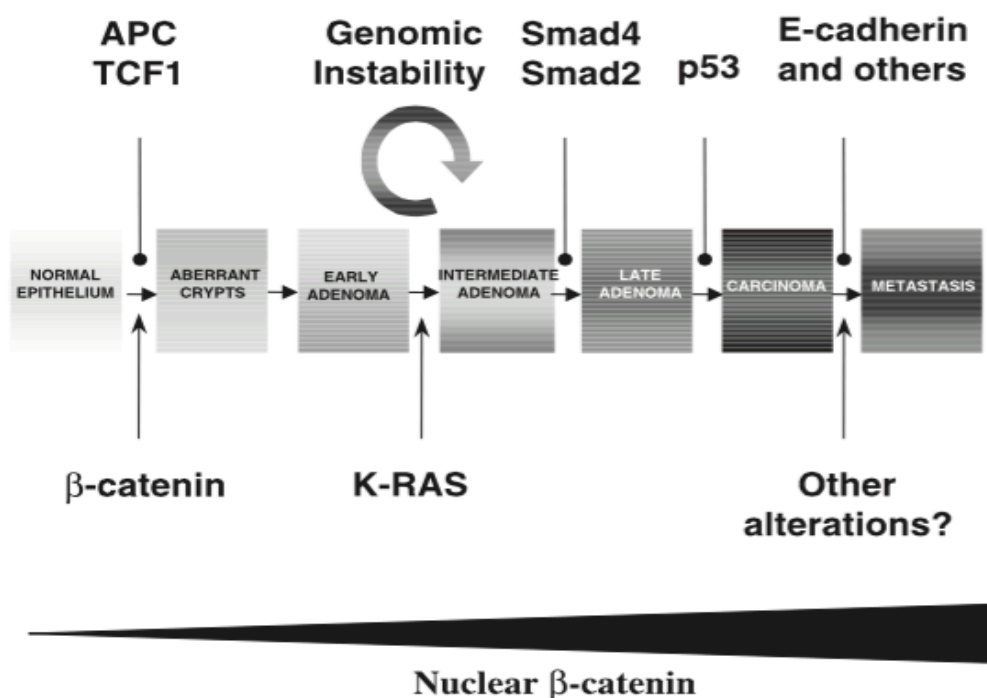


Fig. 5: Les proteïnes supressores del tumor estan representades sobre de la seqüència adenoma-carcinoma, mentre que els oncogens estan descrits a sota²⁸.

El gen que codifica la proteïna p53, s'ha vist freqüentment alterat en els càncers humans. Aquesta, presenta un paper crític en el manteniment de l'homeòstasi cel·lular i la supervivència del tumor mitjançant la modulació de la progressió del cicle cel·lular o l'apoptosi. En alguns estudis³¹, s'ha descobert una nova funció de l'homeobox *MSX1* com a regulador de p53, mostrant que una sobre expressió d'aquest, estabilitza les alteracions en p53 i restaura la funció d'apoptosi fins i tot en presència de l'oncoproteïna (HPV-E6), encarregada de suprimir la funció apoptòtica de p53.

Així doncs, *MSX1* podria ser un objectiu potencial per a la teràpia gènica en carcinomes, a través de la inducció de l'acumulació p53 al nucli i la posterior apoptosi de les cèl·lules canceroses. Seria interessant poder identificar els gens diana en *MSX1* i les proteïnes que actuen en aquest procés per poder explicar clarament les rutes de senyalització i poder desenvolupar fàrmacs per al tractament i prevenció de tumors amb alteració i deteriorament de la funció de p53. És evident que es requereixen nous estudis per tal de contribuir en la comprensió d'aquest mecanisme.

Tot i les complexitats i les opcions genètiques per al desenvolupament de cèl·lules de CCR, l'activació de la via Wnt segueix sent el denominador comú i la inhibició de la seva producció segueix sent un objectiu per a la intervenció terapèutica³¹.

Finalment doncs, són varies les raons per identificar els gens relacionats amb l'agenèsia dental. La primera és la d'adquirir coneixements sobre el procés del desenvolupament dental i que pugui avançar la competència en la bioenginyeria del teixit dental. Una altre raó és la de desenvolupar tractaments per la causa de l'agenèsia dental, el qual ja s'ha començat a fer.

5.4 Tractament

El tractament de l'absència congènita prematura d'òrgans dentaris, és sempre realitzat per un especialista en odontopèdiatria i ortodòncia amb coneixements sobre el desenvolupament facial i en ortopèdia.

El tractament consistirà en la col·locació i la utilització d'aparells ortopèdics que tenen com funció primordial dirigir el desenvolupament ossi de les estructures maxil·lofacials fins que el pacient acabi el seu creixement corporal, i amb la col·locació posterior d'aparells protètics o implantoprotètics adequats.

Si el pacient es presenta quan el desenvolupament ja està avançat, caldrà valorar el tractament ortodòntic.

Posteriorment es col·locaran aparells protètics o implanto-protètics que substituiran els òrgans dentaris absents i mantindran ocupat l'espai en les arcades dentàries²³.

6. Conclusions

1. La identificació dels gens que participen en el desenvolupament dental i de les mutacions que produeixen malformacions craniofacials, ens permet comprendre l'etiologia i la patogènia d'aquestes afeccions.
2. Les agenèsies dentàries presenten una expressivitat variable i solen aparèixer associades a altres alteracions de la dentició.
3. Les mutacions trobades fins ara, poden explicar només un petit percentatge de la prevalença observada.
4. S'ha observat fins ara, que hi ha mecanismes genètics diferents per cada grup dentari.
5. La manca de correlació entre els resultats dels diferents estudis, fa pensar que hi ha altres gens i factors de transcripció relacionats amb el complex procés de la odontogènesi.
6. La combinació d'estudis genètics i clínics, permetrà relacionar alteracions genètiques amb els fenotips, permetent un diagnòstic i un tractament precoç.
7. Les noves tècniques permeten diagnosticar precoçment les mutacions que poden desenvolupar malalties genètiques.
8. És imprescindible continuar amb els estudis familiars d'agenèsies dentàries per seguir descobrint les mutacions responsables d'aquesta afectació.
9. La combinació d'estudis clínics i moleculars, és necessària pel coneixement de les causes de les alteracions sistèmiques i dentàries.

Conclusions

1. The identification of gens involved in dental development and mutations appearing in craniofacial malformations, allows us to understand the aetiology and pathogenesis of these disorders.
2. Dental agenesis presents a variable expressivity and are usually associated with other dental disorders.
3. Mutations found to date, can explain only a small percentage of the prevalence observed.
4. Different genetic mechanisms have been identified for each dental group.
5. The lack of correlation between the results from different studies, suggests that, there may be other gens and transcription factors related to the complex process of odontogenesis.
6. The combination of clinical and genetic studies will able to relate the alterations with phenotypes, allowing a diagnosis and early treatment.
7. New techniques allow the realisation of an early diagnosis of genetic mutations that develop diseases.
8. It is essential to continue with studies of family dental agenesis to keep on discovering the responsible mutations for this affections.
9. The combination of molecular and clinical studies is necessary for the understanding of the causes of dental and systemic disorders.

7. Bibliografia

1. Nieminen P. *Molecular genetics of tooth agenesis. Dissertation. University of Helsinki. 2007; 1-114*
2. Thesleff I. *Genetic basis of tooth development and dental defects. Acta Odontol Scand. 2000;58:191–194*
3. Mezquita pla J. *Cap.11: Desenvolupament embrionari i fetal. En: Fisiologia de la reproducció i desenvolupament humà. Edicions Universitat Barcelona;2009; pàg 173.*
4. Jezewski P, Vieira R. *Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate.*
5. Thesleff I. *Developmental biology and building a tooth. Quintessence Int. 2003;34:613–620*
6. Kist R, Watson M, Wang X, Cairns P, Miles C et al. *Reduction of Pax9 gene dosage in an allelic series of mouse mutants causes hypodontia and oligodontia. Hum Mol Genet.2005;23,vol 14:3605-3617.*
7. Suzuki Y, Jezewski PA, Machida J, Watanabe Y, Shi M et al. *In a Vietnamese population, MSX1 variants contribute to cleft lip and palate. Genet Med.2004;6:117-125.*
8. Arboleda L, Echeverri E, Restrepo P, Marín B, Vásquez P et al. *Agnesia dental. Revisión bibliográfica y reporte de dos casos clínicos. Universidad de Antioquia. Colombia. 2006;(18)-1:41-53.*
9. Arte S. *Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. 2001. Dissertation. Institute of Dentistry, University of Helsinki.*
10. Rena N, D'Souza G, Mues I. *Clinical correlate: tooth agenesis. In: Mineralized tissues in Oral and craniofacial Sciences: Biological Principles. Laurie K. McCauley MJ complier. Wiley-Blackwell;2012.p.129-134.*
11. Kolenc F. *Agnesias dentarias: en busca de alteraciones genéticas responsable de la falta de desarrollo. Oral Med Pathol. 2004;9:385 – 95.*
12. Ponce S, Ledesma C, Pérez G, Sánchez G, Morales I et al. *Anodoncia no sindrómica. Estudio clínico radiográfico. ADM.2004; 61(5):171-175.*

13. Tallón-Walton V, Manzanares-Céspedes MC, Carvalho-Lobato P, Arte S, Nieminen P et al. Exclusion of PAX9 and MSX1 mutation in six families affected by tooth agenesis. A genetic study and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 1;19 (3): 248-54.
14. Nordgarden H, Jensen JL, and Storhaug K. Oligodontia is associated with extra-oral ectodermal symptoms and low whole salivary flow rates. *Oral Dis*. 2001; 7: 226-232.
15. Lammi L, Halonen K, Pirinen S, Thesleff I, Arte S, Nieminen P. Mutations in Axin2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet*. 2004;74:1043-50
16. Mikkola ML, Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:211–224
17. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Nielsen LA, Kreiborg S. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ecto-dermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent*. 2007;17:10–18.
18. Mustonen T, Ilmonen M, Pummila M, Kangas AT, Laurikkala J et al. Ectodysplasin A1 promotes placodal cell fate during early morphogenesis of ectodermal appendages. *Development*. 2004;131(20):4907–4919.
19. Casal ML, Lewis JR, Mauldin EA, Tardivel A, Ingold K et al. Significant correction of disease after postnatal administration of recombinant EDA in canine X-linked ectodermal dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2007; 81:1050–1056.
20. Mues GI, Griggs R, Hartung AJ, Whelan G, Best LG et al. From ectodermal dysplasia to selective tooth agenesis. *Am J Med Genet*. 2009;149A:2037–2041.
21. Pirinen S, Kentala A, Nieminen P, Varilo T, Thesleff I, and Arte S. Recessively inherited lower incisor hypodontia. *J Med Genet*. 2001; 38: 551-556.
22. O’Rahilly R, Müller F. Sistema Integumentario. En: O’Rahilly R, Müller F. *Embriología y Teratología Humanas*. 1° Ed. en español. Masson S.A. 1998; 157-66.
23. Ponce-Bravo S. Síndromes vinculados con la anodoncia. *Rev. ADM*. 2010;67:62-3.
24. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathological correlations*. 5th ed. Philadelphia.
25. Neville B, Damm DM, Allen CM, Bouquot J. *Oral and Maxillofacial Pathology*.

Philadelphia: WB Saunders. 2008.

26. Ponti G, Tomasi A, Manfredini M, Pellacani G. Oral mucosal stigmata in hereditary-cancer syndromes: From germline mutations to distinctive clinical phenotypes and tailored therapies. *Gene*.2016;582(1).
27. Järvinen E, Salazar-Ciudad I, Birchmeier W, Taketo MM, Jernvall J et al. Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial Wnt/beta-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103:18627-18632.
28. Giles RH, Van Es JH, Clavers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1653: 1-24.
29. Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling in Development and Disease. *Cell*.2006; Vol. 127.469–480.
30. Lammi L, Halonen k, Pirinen S, Thesleff I, Arte S et al. Mutations in Axin2 cause familial tooth agenesis. *Am. J. Hum. Genet*. 20014;74:1043-1050.
31. Polakis. The many ways of wnt in cáncer. *Genes Dev*. 2000;14: 1837 – 1851.
32. Park K, Kim K, Rho SB, Choi K, Kim D et al. Homeobox Msx1 interacts with p53 tumor suppressor and inhibits tumor growth by inducing apoptosis. *Cancer Res*.2005;65:749-757.