

AGENESIA DE INCISIVOS LATERALES SUPERIORES Y SU RELACIÓN CON LOS GENES MSX-1, PAX-9 Y SÍNDROMES ASOCIADOS.

MAXILLARY LATERAL INCISOR AGENESIS (MLIA) AND ITS RELATIONSHIP WITH MSX-1 AND PAX9 GENES, AND ASSOCIATED SYNDROMES.

Alejandra Sánchez Mejía*, Lizeth Astrid Arango Ortiz*,
Leidy Cristina Gaitán Blanco*, Juan Esteban Giraldo Giraldo*,
Laura María Giraldo Giraldo*, Cecilia María Martínez Delgado**

RESUMEN

La odontogénesis es el proceso de formación dentaria que se da durante la 6ª a 8ª semana de vida intrauterina durante las etapas de brote, casquete y campana; este proceso está mediado por la interacción de más de 200 genes entre los cuales está principalmente el MSX-1 y PAX-9. Durante este periodo se dan las principales malformaciones del germen dentario; estas malformaciones pueden ser en tamaño, forma y número. El gen PAX-9 es un factor de transcripción y está encargado de mediar el proceso de formación craneofacial y la formación de la boca y el tejido dentario. El gen MSX-1 es un factor de transcripción del ADN y su función más importante es formar el germen dental. La estimulación de estos genes activa la proteína BMP-4 responsable de inducir el proceso de odontogénesis; si esta proteína no se expresa, el proceso de odontogénesis no será exitoso causando así agenesia dental. Esta alteración se ha encontrado con alta prevalencia en pacientes con Síndrome de Down y Síndrome de Pierre Robin. En el presente artículo se expone la relación entre la agenesia de incisivos laterales superiores y manifestaciones sindrómicas de importancia, con la subexpresión de los genes MSX-1 y PAX-9.

PALABRAS CLAVE:

Agenesia; incisivos laterales; MSX1; PAX9; *Bmp4*; polimorfismo; sindrómico.

ABSTRACT

Odontogenesis is the process of tooth formation that occurs during the sixth and eighth week of intrauterine life in the bud, cap and bell stages. This process is mediated by the interaction of more than 200 genes, MSX1 and PAX9 being among the most important ones. The most important malformations of the tooth germ occur during this period. The dental malformations may be in size, shape and number, such as dental agenesis, which is the absence of 1-3 teeth and is among the most common of all the dental anomalies. The PAX 9 gene is a transcription factor that is responsible for mediating face formation, as well as the skull, mouth and tooth structure. The MSX-1 gene is a DNA transcription factor and its most important function is to form the dental germ. The activation of these genes activates the BMP 4 protein, which is responsible for inducing the process of odontogenesis. If the BMP 4 protein fails to activate, the odontogenesis process will not occur successfully, causing dental agenesis. This alteration has been found with high prevalence in patients with Down syndrome and Pierre Robin Syndrome. In this article, the relationship between agenesia of upper lateral incisors and syndromic manifestations of importance, with the subexpression of the genes MSX1 and PAX9, will be exposed.

Key words:

Agenesis; maxillary lateral incisor; MSX1; PAX9; *Bmp4*; polymorphism; syndromic.

* Estudiantes 10º semestre Facultad de Odontología, Universidad CES

** Profesora Facultad de Odontología Universidad CES

INTRODUCCION:

La odontogénesis es el proceso de formación dental, que inicia a partir de la sexta semana de vida intrauterina (VIU); después del nacimiento continua la formación del germen dentario de los dientes permanentes hasta la adolescencia, que culmina con el desarrollo de los terceros molares(1), se caracteriza por ser continuo y con estadios fácilmente distinguibles (brote, casquete y campana), que se forman a partir del ectodermo y el mesénquima(2), para dar paso al desarrollo de la corona seguido por el de la raíz(3).

La mayoría de las malformaciones dentales ocurren entre la sexta y octava semana de VIU debido a que en este período se produce la transformación de estructuras embrionarias importantes (4) de la siguiente manera: durante la sexta semana se forma el piso de boca, premaxila, procesos nasales y palatinos; en la séptima semana ocurre la separación de los procesos nasales de la premaxila y durante la octava semana ocurre un proceso de osificación osteocondral de los procesos alveolares maxilares del canino al tercer molar, posteriormente se activan cascadas secuenciales de señalización en el mesénquima que da inicio a la odontogénesis(5,6).

Las anomalías dentales se pueden clasificar según la forma, en conoidismo, ~~% de~~ in dente+, taurodontismo; según el tamaño en microdoncia, macrodoncia, fusión, geminación; y según número, por defecto y por exceso; en el primer caso, la agenesia dental, la oligodoncia, la hipodoncia y la anodoncia; en el segundo caso, los dientes supernumerarios(7).

La agenesia dental también conocida como hipodoncia (8-10), es la ausencia congénita de uno o más dientes. ; según estudios realizados en Portugal se reportó una prevalencia mundial del 20% de la agenesia dental, siendo la más alta de las anomalías dentales y, en este porcentaje, la agenesia del incisivo lateral superior es de 1,4% (5). Su etiología es multifactorial, están involucrados diferentes factores como nutrición, infección, traumatismo, drogas (9). La herencia es otro de los factores aportantes con un riesgo relativo 15 veces mayor que personas sin dicho antecedente.

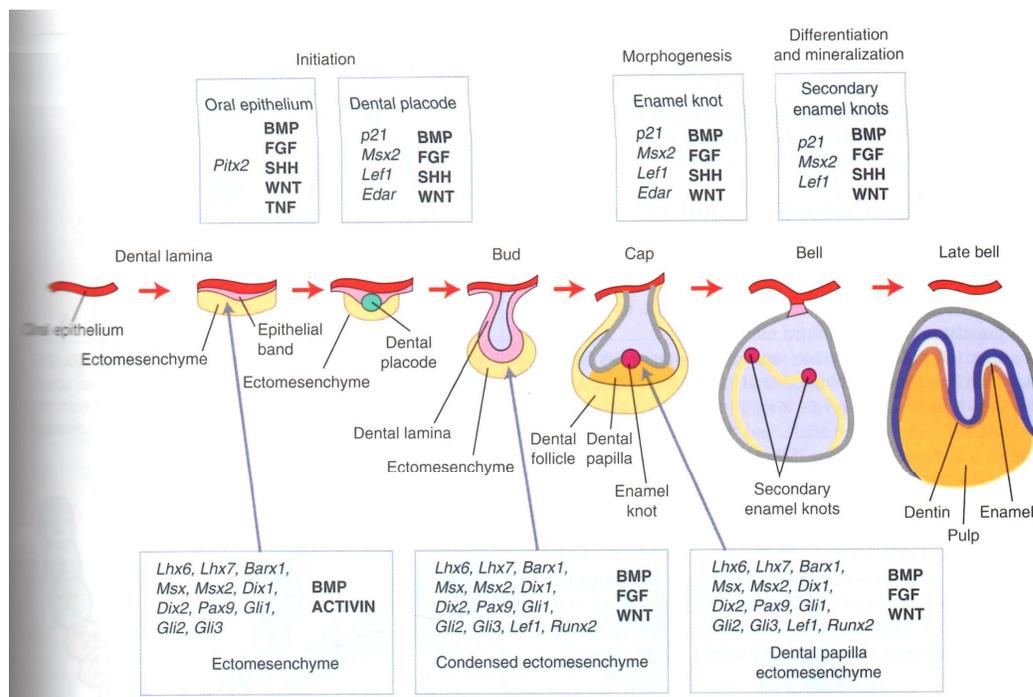
La literatura soporta que la agenesia puede estar asociada con alrededor de 120 síndromes, como el Síndrome de Down (SD), Síndrome Van Der Woude, Síndrome de Stickler y el Síndrome de Pierre Robin (SPR) principalmente(10,11). En la forma no sindrómica, varios estudios han encontrado la relación entre agenesia dental y mutaciones atribuidas a los genes PAX9, MSX1, AXIN2 y EDA presentes en los individuos de una misma familia (10,12).

El objetivo del presente artículo es evidenciar la relación entre la agenesia y la no expresión de los genes MSX-1 y PAX-9, mediante una revisión de tema, para aportar a la búsqueda de otros factores que implican, no solo la salud bucal, sino la salud general de quienes presentan esta condición.

Desarrollo del tema

La odontogénesis es el proceso de formación dental en el cual la señal histológica más temprana ocurre en el primer arco branquial el día 11 de gestación a lo largo de los futuros rebordes alveolares; este proceso está marcado con un engrosamiento del epitelio donde se lleva a cabo la formación dental (13) Las células basales se multiplican y se condensan con las células mesénquimales cercanas al epitelio, de esta manera el epitelio se prolifera e invade el tejido mesénquimal. (14)

Estos engrosamientos o placodas, se cree que inician la formación de varias familias dentales. La interacción de las señales estimuladoras e inhibitoras en este proceso son importantes para determinar el lugar de la placoda. El desequilibrio en esta vía conduce a displasia ectodérmica caracterizada por dientes ausentes (oligodoncias) y dientes que no se forman correctamente. El tamaño de la placoda determinara el tamaño de los dientes, su ausencia u otras alteraciones; placodas más pequeñas conllevan a la formación de dientes pequeños o ausentes y placodas mas grandes producirán dientes más grandes o dientes supernumerarios(14) . ver fig 1



(Fig 1) Tomado de ANTONIO NANCI. Ten cate`s Oral Histology. 8th edition. canada: ELSERVIER; 2013. 379 p.

Hasta la actualidad se han encontrado más de 300 genes en ratones y más de 90 en humanos, relacionados con el desarrollo dental, entre los cuales están MSX1, PAX9, AXIN2, WNT10A, EDA, LIM-Homeobox (Lhx) (13).

El Gen pax-9 es uno de los primeros genes mesenquimales que define la localización de los gérmenes dentales. La expresión del gen pax-9 se localiza en el sitio exacto donde los gérmenes dentales se formarán(13). Este gen es inducido por el FGF-8 y es reprimido por proteínas morfogénicas de hueso (BMP-2y BMP-4) se expresa sitios donde el FGF-8 se encuentra pero no las BMPs. Mutación en genes como PITX-2 (factor clave en la formación de los patrones dental), SHH (señaliza la iniciación dental), y Pax-9 son implicados en síndromes que resultan en agenesia dental(15).

Estudios de desarrollo dental en ratones han indicado que la odontogénesis depende de más de 200 genes entre los cuales esta principalmente, el MSX-1 y el PAX-9 ambos encargados de codificar factores de transcripción implicados en el proceso de formación dental(16)(17,18).

El gen MSX-1 es un factor de transcripción altamente expresado en el mesénquima a nivel del cromosoma 4 (19), es el encargado de desarrollar el germen dental, el cual se activa por las Proteínas Morfogenicas Óseas (BMPs) y el Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF)(20). La BMPs, proteínas promotoras incluidas en la familia del Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β)(21), son factores de crecimiento secretados que, además de cumplir una función esencial en las fases más tempranas del desarrollo embrionario, siguen participando en la homeostasis de un gran número de órganos y tejidos adultos (22) El FGF es el encargado de cooperar en la formación del germen dentario durante el desarrollo del embrión, principalmente al momento de la formación de cresta neural donde se activan señales importantes para el desarrollo cráneo facial y dental. Cuando el FGF presenta fallas en el epitelio y mesénquima por alteración de sus receptores esto causaría agenesia dental (23), mientras que el PAX-9 es un factor de transcripción ubicado en el cromosoma 14 que muestra una relación directa con el desarrollo cráneo facial, principalmente con la formación de la boca y los dientes (24).

Estos genes se encuentran correlacionados desde el estadio de casquete y campana siendo genes esenciales para la formación del tejido dentario (25. 27). ha reportado que el desarrollo del diente se ve afectado si se produce la anulación de los genes MSX-1 y PAX-9 así como de los factores de transcripción asociados a las proteínas BMP-4 y al FGF encargados de mediar el proceso de formación dental(28,29). Estos genes, que están asociados al sexo, determinarán la frecuencia y cantidad de dientes afectados, siendo las mujeres más predisponentes a sufrir agenesia de incisivos laterales. (29)

Estudios genéticos demuestran diferentes polimorfismos en grupos familiares asiáticos, europeos y de América Latina (18) (30. 32). Los polimorfismos demuestran una mutación proteica que resulta de una sustitución de arginina por

prolina dentro del homeodominio de MSX-1 y las estructuras secundarias del ARNm, produciendo agenesia dental selectiva en los seres humanos, Este, un fenotipo autosómico dominante que afecta a los segundos premolares y terceros molares e incisivos laterales superiores (28). En los análisis realizados se encontró un 100% de presencia del polimorfismo en pacientes y sus familias con agenesia dental de incisivos laterales y oligodoncia (5)(33)(25).

Además en estudios realizados en ratones basados en la búsqueda de los diferentes polimorfismos presentes en el MSX1 Y PAX9 se encontró que este último presentó una mutación silenciosa en el EXON-4, demostrando mecanismos moleculares precisos que contribuyen así al desarrollo de la agenesia dental, la cual ocurre por la sustitución en la porción final de la cadena de aminoácidos de alanina por prolina(34), lo que afecta la transcripción del RNAm y la unión del MSX1 con el PAX9. Esto es necesario para que se dé la correcta unión de las proteínas, que al no ser así se dará la translocación de los aminoácidos en los defectos en la unión al ADN, responsables de la patogénesis dental para esta mutación. Esto se identificó después de un estudio realizado en universidad de Helsinki por Sirpa Arte y colaboradores encontraron además que las uniones entre los dominios del ADN y el FNT (una proteína liberada por la cadena de citosinas encargada de un proceso de inflamación que posteriormente en casos de mutaciones conllevara a problemas genéticos o de destrucción) podría conllevar a una presencia de agenesia dental(30,35).

La correlación genética entre el PAX-9 y el MSX-1 demuestra que en pacientes con agenesia dental selectiva con presencia de polimorfismo en el PAX-9 puede reflejar una baja regulación secundaria en la expresión MSX-1. Esto implica que PAX-9 comparte una expresión genética con MSX-1, pues hay una relación molecular directa en el nivel de transcripción del ARNm (36). Las interrelaciones proteicas demuestran que el PAX-9 forma un complejo de dos macromoléculas diferentes llamado heterodímero con el gen MSX1. Esta interacción aumenta la capacidad del PAX-9 para activar el MSX-1 y el BMP-4 en su expresión durante el desarrollo dental la cual se da por una principal activación del gen PAX9 que posteriormente estimulara al MXS-1 y finalmente otorgando la activación de la proteína promotora BMP-4(37). Cuando existe alguna mutaciones en el gen MSX1 y PAX9 no es posible realizar una transcripción sinérgica o sea una activación coordinada por los dos genes para la adecuada activación de la proteína promotora BMP-4 y por ende tampoco se dará correctamente el proceso de odontogénesis (28) (35,38). Lo que demuestra que interacciones directas entre PAX9 y MSX1 en dos posiciones. El primero es la regulación transcripcional. El segundo es que PAX9 y MSX-1 interactúan como proteínas, es decir través de interacciones proteína-proteína(39).

Se ha encontrado en algunos estudios de casos una herencia autosómica dominante y una autosómica recesiva, esta incoherencia es considerada normal debido a los diferentes fenotipos familiares. Los análisis médicos en algunos artículos demuestran que aparte de la relación de la agenesia de incisivos laterales en pacientes con síndrome de Down y Pierre-Robin, existen anomalías

en uñas, glándulas sudoríparas y dermatitis atópica en pacientes no sindrómicos, lo cual rectifica que la agenesia dental es un defecto multifactorial(10).

La agenesia dental es una condición heterogénea que afecta varias combinaciones de dientes(13), se manifiesta como la ausencia congénita de uno o más dientes. Es una de las anomalías más comunes en el desarrollo craneo facial humano (40),(Agenesia dental: epidemiología, clínica y genética en pacientes antioqueños) afectando 2%-10% de la población, excluyendo los terceros molares (13).

Se estima que es de origen multifactorial influenciada por factores genéticos, ambientales, patológicos y evolutivos involucrados durante el proceso normal de la odontogénesis. La agenesia dental es un signo clínico de alrededor de 49 a 120 alteraciones sindrómicas como Síndrome de Down, Síndrome Pierre-Robin, displasias ectodérmicas Witkop de dientes y uñas+Rieger tipo I (11,40).

La agenesia dental puede contribuir a la disfunción masticatoria, alteración del habla, problemas estéticos, maloclusión y anomalías en cuanto al tamaño de los maxilares (41) En pacientes con agenesia de ILS se observó un aumento en la prevalencia de maloclusión Clase II División 2, entre los hallazgos clínicos se observan retro inclinaciones de los incisivos centrales superiores, una desviación de la línea media superior hacia la derecha(41) en un estudio realizado en Alemania se encontró un porcentaje de prevalencia de agenesia dental de incisivos laterales superiores y maloclusión clase II del 13.9% en mujeres(42).

También se puede presentar una maloclusión clase III causada principalmente por deficiencia maxilar y se observa reducción de la dimensión vertical, tanto dental como esquelética, en pacientes no sindrómicos con hipodoncia que afecta a tres o más dientes(43,44). En cuanto a la relación canina existe una alta prevalencia de relación bilateral canina clase II a causa de la mesialización de los caninos por la ausencia de los incisivos laterales superiores o en otros casos se presenta una relación canina clase I con presencia de diastemas marcados a nivel de los incisivos centrales superiores(45).

La agenesia dental del incisivo lateral superior (ILS) es una anomalía de origen genético multifactorial que afecta un gran porcentaje de la población a nivel mundial y en su mayor parte a mujeres, por lo cual es importante entender sus causas genéticas y características sindrómicas y no sindrómicas de los pacientes que la padecen(10).

Según estudios realizados la prevalencia de agenesia dental de ILS arrojaron los siguientes porcentajes: 11.9% en Brasil, 9,5% en general y para el sexo femenino de 56,2% en España y en China (16,33), mientras que la prevalencia de agenesia de los dientes permanentes en la población general, excluyendo los terceros molares, según un reciente meta-análisis, oscila entre 3,2% y 7,6%; esta prevalencia varía según el tipo de diente, el segundo premolar inferior se ve afectado con mayor frecuencia (3.1%), seguido por ILS (1,7%) y el segundo

premolar superior (1,5%); la agenesia bilateral de los ILS se produce con más frecuencia que la agenesia unilateral(45,46).

La posible explicación es que una cierta mutación genética podría causar una serie de diferentes expresiones fenotípicas, en otras palabras, diferentes anomalías dentales podrían estar asociadas a fenotipos sindrómicos (11). En pacientes con Síndrome de Pierre-Robin, ha sido reportada por varios autores una mayor prevalencia de agenesia dental, aproximadamente de 30% al 50%. En un grupo de 36 pacientes con SPR estudiados en The Craniofacial Center of the Hospital for sick children, Toronto- Canadá, se encontró que el 27,7% tenían agenesia de un incisivo lateral temporal superior, también hubo otros patrones comunes de agenesia dental que involucraban los incisivos laterales superiores. (46) En el Síndrome de Down (SD), la agenesia dental, varía del 50% a 60%. Ninguna de estas características dentales es única para las personas con SD, se producen también en la población normal, pero la frecuencia en las personas con Síndrome de Down es mayor (7).

Estudios realizados en la Universidad de Sao Paulo (Brasil) demuestran que los sujetos con agenesia del ILS presentan una mayor prevalencia de otras anomalías dentales, se observó también una asociación significativa entre la agenesia de ILS y agenesia de otros dientes permanentes, así como una mayor incidencia de microdoncia de ILS, caninos desplazados hacia palatino y angulación distal de los segundos premolares mandibulares; asociaciones que pueden ser explicadas por una interrelación genética con anomalías dentales (11).

CONCLUSIONES:

Durante el proceso de odontogénesis, la no expresión de varios genes, como MSX-1 y PAX-9 en estadio de casquete y campana, impide la adecuada formación del tejido dentario. Dicha no expresión o inactivación, trae como consecuencia una incorrecta transcripción del ADN y de la activación o no, de otras proteínas como la BMP-4; todavía existe controversia acerca de la herencia autosómica dominante en el sexo femenino.

La prevalencia de agenesia de incisivos laterales superiores es de 1,4% en la población general, la más prevalente ocurre en relación con síndromes como el de Pierre- Robin, de Down, entre otros. Por ello la importancia de estudiar de manera interdisciplinaria esta condición, pues no es solo un tema que compete a los odontólogos; también deben participar varias especialidades médicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA:

1. Ten Cate AR. Histología Oral: Desarrollo, Estructura y Función 2 Ed. 2.^a ed. Toronto, Canada: A.R TEN CATE; 1986. 536 p.

2. Cárdenas Jaramillo D. *Odontología Pediátrica*. 4.^a ed. Medellín, Colombia: CIB; 2009.
3. Hu X, Zhang S, Chen G, Lin C, Huang Z, Chen Y, et al. Expression of SHH signaling molecules in the developing human primary dentition. *BMC Dev Biol*. 2013;13:11.
4. Ramesh K, Venkataraghavan K, Kunjappan S, Ramesh M. Mesiodens: A clinical and radiographic study of 82 teeth in 55 children below 14 years. *J Pharm Bioallied Sci*. junio de 2013;5(Suppl 1):S60-2.
5. Alves-Ferreira M, Pinho T, Sousa A, Sequeiros J, Lemos C, Alonso I. Identification of genetic risk factors for maxillary lateral incisor agenesis. *J Dent Res*. mayo de 2014;93(5):452-8.
6. PUC. *Embriología Especial y Desarrollo de la Cara* [Internet]. Escuela de Medicina; Recuperado a partir de: http://escuela.med.puc.cl/paginas/departamentos/anatomia/PortalOdonto/html/embrio_especial/Cara/GuiaDesCara.html
7. Reuland-Bosma W, Reuland MC, Bronkhorst E, Phoa KH. Patterns of tooth agenesis in patients with Down syndrome in relation to hypothyroidism and congenital heart disease: an aid for treatment planning. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. mayo de 2010;137(5):584.e1-9; discussion 584-5.
8. Rakhshan V. Congenitally missing teeth (hypodontia): A review of the literature concerning the etiology, prevalence, risk factors, patterns and treatment. *Dent Res J*. 2015;12(1):1-13.
9. Coelho Neto OL, Reis MF, de Sabóia TM, Tannure PN, Antunes LS, Antonio AG. Clinical and genetic analysis of a nonsyndromic oligodontia in a child. *Case Rep Dent*. 2014;2014:137621.
10. Pandey P, Ansari AA, Choudhary K, Saxena A. Familial aggregation of maxillary lateral incisor agenesis (MLIA). *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
11. Garib DG, Alencar BM, Lauris JRP, Baccetti T. Agensis of maxillary lateral incisors and associated dental anomalies. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. junio de 2010;137(6):732.e1-6; discussion 732-3.
12. Pinho T, Maciel P, Lemos C, Sousa A. Familial aggregation of maxillary lateral incisor agenesis. *J Dent Res*. junio de 2010;89(6):621-5.
13. Atonio Nanci. *Ten cate`s Oral Histology*. 8th edition. Canadá: ELSERVIER; 2013. 379 p.

14. Ivor A. Mjor, Ole Fejerskov. Human Oral Embryology and Histology. 1.^a ed. Dinamarca: Munksgaard; 1986.
15. Zhang W, Zhang X, Ling J, Liu W, Zhang X, Ma J, et al. Proliferation and odontogenic differentiation of BMP2 gene transfected stem cells from human tooth apical papilla: an in vitro study. *Int J Mol Med*. octubre de 2014;34(4):1004-12.
16. Tallón-Walton V, Nieminen P, Arte S, Carvalho-Lobato P, Ustrell-Torrent JM, Manzanares-Céspedes MC. An epidemiological study of dental agenesis in a primary health area in Spain: estimated prevalence and associated factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. julio de 2010;15(4):e569-74.
17. Mirabella AD, Kokich VG, Rosa M. Analysis of crown widths in subjects with congenitally missing maxillary lateral incisors. *Eur J Orthod*. diciembre de 2012;34(6):783-7.
18. Pinho T, Silva-Fernandes A, Bousbaa H, Maciel P. Mutational analysis of MSX1 and PAX9 genes in Portuguese families with maxillary lateral incisor agenesis. *Eur J Orthod*. octubre de 2010;32(5):582-8.
19. Gutiérrez SJ, Torres DM, Rey JA, Briceño I. Análisis mutacional del gen MSX-1 en pacientes con FLPNS e hipodoncia. *Univ Med Bogotá Colomb* 2009 503346-355. 12 de junio de 2009;
20. De Coster PJ, Mortier G, Marks LA, Martens LC. Cranial suture biology and dental development: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med*. septiembre de 2007;36(8):447-55.
21. Nakatomi M, Wang X-P, Key D, Lund JJ, Turbe-Doan A, Kist R, et al. Genetic interactions between Pax9 and Msx1 regulate lip development and several stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol*. 15 de abril de 2010;340(2):438-49.
22. implicacion de la via de señalización BMP en las celulas dendriticas y linfocitos T CD4 humanos [Internet]. universidad complutense de madrid. Recuperado a partir de: <http://eprints.ucm.es/25297/>
23. Liu C, Gu S, Sun C, Ye W, Song Z, Zhang Y, et al. FGF signaling sustains the odontogenic fate of dental mesenchyme by suppressing β -catenin signaling. *Dev Camb Engl*. noviembre de 2013;140(21):4375-85.
24. Perry GH, Verrelli BC, Stone AC. Molecular evolution of the primate developmental genes MSX1 and PAX9. *Mol Biol Evol*. marzo de 2006;23(3):644-54.
25. Pani S. The genetic basis of tooth agenesis: Basic concepts and genes involved. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2011;29(2):84.

26. Ortiz M, Mejía CA. Actividad de los genes tipo MSX-1 durante el desarrollo craneofacial [Internet]. 2007. Recuperado a partir de: <http://odontologia.univalle.edu.co/estomatologia/publicaciones/15-01-2007/pdf/06V15N1-07.pdf>
27. Jia S, Zhou J, Gao Y, Baek J-A, Martin JF, Lan Y, et al. Roles of Bmp4 during tooth morphogenesis and sequential tooth formation. *Dev Camb Engl*. 15 de enero de 2013;140(2):423-32.
28. Sylvia ALAPPAT (último), Zun Yi ZHANG, Yi Ping CHEN. Msx homeobox gene family and craniofacial development [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.nature.com/cr/journal/v13/n6/full/7290185a.html>
29. Küchler EC, Risso PA, Costa M de C, Modesto A, Vieira AR. Studies of dental anomalies in a large group of school children. *Arch Oral Biol*. octubre de 2008;53(10):941-6.
30. Arte S, Parmanen S, Pirinen S, Alaluusua S, Nieminen P. Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations. *PloS One*. 2013;8(8):e73705.
31. Boeira Junior BR, Echeverrigaray S. Polymorphism in the MSX1 gene in a family with upper lateral incisor agenesis. *Arch Oral Biol*. octubre de 2012;57(10):1423-8.
32. Wang J, Xu Y, Chen J, Wang F, Huang R, Wu S, et al. PAX9 polymorphism and susceptibility to sporadic non-syndromic severe anodontia: a case-control study in southwest China. *J Appl Oral Sci Rev FOB*. 2013;21(3):256-64.
33. Wang J, Jian F, Chen J, Wang H, Lin Y, Yang Z, et al. Sequence analysis of PAX9, MSX1 and AXIN2 genes in a Chinese oligodontia family. *Arch Oral Biol*. octubre de 2011;56(10):1027-34.
34. van der Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HK. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet*. abril de 2000;24(4):342-3.
35. Mu YD, Xu Z, Contreras CI, McDaniel JS, Donly KJ, Chen S. Mutational analysis of AXIN2, MSX1, and PAX9 in two Mexican oligodontia families. *Genet Mol Res GMR*. 2013;12(4):4446-58.
36. Lopez SIN, Mundstock KS, Paixão-Côrtes VR, Schüler-Faccini L, Mundstock CA, Bortolini MC, et al. MSX1 and PAX9 investigation in monozygotic twins with variable expression of tooth agenesis. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud*. diciembre de 2013;16(6):1112-6.

37. Vieira AR, Meira R, Modesto A, Murray JC. MSX1, PAX9, and TGFA contribute to tooth agenesis in humans. *J Dent Res*. septiembre de 2004;83(9):723-7.
38. Ogawa T, Kapadia H, Feng JQ, Raghoebar R, Peters H, D Souza RN. Functional consequences of interactions between Pax9 and Msx1 genes in normal and abnormal tooth development. *J Biol Chem*. 7 de julio de 2006;281(27):18363-9.
39. Kimura M, Machida J, Yamaguchi S, Shibata A, Tatematsu T, Miyachi H, et al. Novel nonsense mutation in MSX1 in familial nonsyndromic oligodontia: subcellular localization and role of homeodomain/MH4. *Eur J Oral Sci*. febrero de 2014;122(1):15-20.
40. Echeverri J, Vásquez Palacio G, Pineda Trujillo N, Isaza Guzmán DM, Manco Guzmán HA, Marín Botero ML. Agenesia dental: Epidemiología, clínica y genética en pacientes antioqueños. *Av Odontoestomatol [Internet]*. 2013;Vol. 29(3). Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852013000300002&lng=es.
41. Ota K, Arai K. Prevalence and patterns of tooth agenesis in Angle Class II Division 2 malocclusion in Japan. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. julio de 2015;148(1):123-9.
42. Basdra EK, Kiokpasoglou M, Stellzig A. The Class II Division 2 craniofacial type is associated with numerous congenital tooth anomalies. *Eur J Orthod*. octubre de 2000;22(5):529-35.
43. Celikoglu M, Kamak H, Yildirim H, Ceylan I. Investigation of the maxillary lateral incisor agenesis and associated dental anomalies in an orthodontic patient population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. noviembre de 2012;17(6):e1068-73.
44. Oliveira DD, de Oliveira BF, da Mata Cid Pinto LS, Figueiredo DSF, Pithon MM, Seraidarian PI. Interdisciplinary treatment of a class III patient with congenitally absent maxillary lateral incisors. *J Esthet Restor Dent Off Publ Am Acad Esthet Dent Al*. agosto de 2013;25(4):242-53.
45. Pinho T, Lemos C. Dental repercussions of maxillary lateral incisor agenesis. *Eur J Orthod*. diciembre de 2012;34(6):698-703.
46. Antonarakis GS, Suri S. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in patients with nonsyndromic Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. abril de 2014;145(4):452-60.