

## Formação do esmalte dentário, novas descobertas, novos horizontes

Clarice Nishio\*

A formação do esmalte dentário é um processo biológico complexo, porém bem coordenado e que envolve duas fases: secreção e maturação<sup>9</sup>. O desenvolvimento do esmalte é regulado por células epiteliais, ameloblastos, que expressam um importante conjunto de genes que codificam a produção de proteínas essenciais para a formação desse tecido dentário<sup>6</sup>.

Sabe-se até o presente momento que, durante o estágio de secreção, os ameloblastos sintetizam e secretam proteínas da matriz do esmalte, tais como amelogenina, ameloblastina e enamelin; e da enzima enamelin, também chamada MMP-20<sup>6,9</sup>. A deficiência de uma dessas proteínas e/ou enzimas pode levar à má formação dentária, tal como uma hipoplasia do esmalte (amelogênese imperfeita) de diversas magnitudes de severidade. Porém, o mecanismo de como cada uma dessas proteínas exerce a sua função e influencia o processo de mineralização do esmalte dentário ainda permanece obscuro.

Recentemente, foram identificadas duas novas proteínas, chamadas amelotina<sup>3,7</sup> e apina<sup>5,6</sup> (em Inglês, *amelotin* e *apin*), que também são sintetizadas pelos ameloblastos. Diferentemente das outras proteínas, a amelotina e a apina são produzidas durante a amelogênese no estágio de maturação; fase importante para o desenvolvimento final da dureza do esmalte. Essas duas novas substâncias são codificadas por dois diferentes genes que, de acordo com a sua localização genômica e estrutural, fazem parte de um mesmo grupo de proteínas que secreta e estabiliza íons de Ca e PO<sub>4</sub> no corpo e/ou guia a deposição de CaPO<sub>4</sub> em matrizes extracelulares

receptoras. A similaridade dessas proteínas, encontradas tanto em seres humanos como em suínos, ratos e camundongos, sugere que são proteínas que se perpetuam nas espécies mamíferas<sup>6</sup>.

Estudos com imunolocalizadores<sup>3,7</sup> demonstraram que a amelotina está presente tanto na lâmina basal, na interface com a superfície do esmalte, como no epitélio juncional. Uma vez que o epitélio juncional é uma estrutura que está firmemente aderida à superfície dentária, especula-se que a amelotina tenha alguma participação no processo de adesão celular<sup>7</sup>. O epitélio juncional é uma estrutura especializada que veda a superfície do dente na cavidade bucal. A perda da sua integridade é um dos primeiros processos que ocorre durante o desenvolvimento da doença periodontal, podendo levar à perda óssea e dentária<sup>2</sup>.

Em relação à nova proteína apina, pouco se sabe sobre o seu mecanismo de função e atividade. No entanto, tem-se sugerido que a apina exerce um papel fundamental nas fases finais de formação dentária, pois sua atividade foi localizada apenas na fase transitória de pós-secreção da amelogênese, estendendo-se até a fase de maturação do esmalte dentário. Assim como a amelotina, a apina foi identificada tanto na lâmina basal como no epitélio juncional e, por isso, especula-se que ela também tenha alguma participação no mecanismo de adesão celular<sup>6</sup>.

Estudos prévios, utilizando diferentes materiais e métodos, já encontraram apina em fragmentos de DNAC de vários tecidos, tais como da glândula lacrimal<sup>8</sup>, da glândula salivar, da traquéia<sup>4</sup>, do naso<sup>6</sup>, da língua<sup>12</sup>, do dente<sup>5,6,7,9</sup>, entre outros. Além dis-

\* Pós-doutoranda, Laboratório de Estudo de Tecidos Calcificados & Biomateriais (<http://www.nancicalcifiedtissuegroup.com/Home.htm>), Faculdade de Odontologia, Universidade de Montreal, Canadá.

so, foi verificada também a presença de apina em alguns tipos de carcinomas - como o cervical<sup>10</sup>, o gástrico<sup>1,4</sup>, o do pulmão, o do seio<sup>4</sup> - e em tumores epiteliais odontogênicos calcificantes<sup>11</sup>. No entanto, não se sabe, ainda, a significância da presença dessa proteína em diversos tipos de carcinomas; se é apenas uma coincidência, se ela pode ser associada como um fator etiológico ou se é possível estabelecer alguma relação com o diagnóstico e o prognóstico dessas doenças.

De acordo com Moffatt et al.<sup>6</sup>, a presença tanto de amelotina quanto apina no epitélio juncional sugere que essas duas substâncias possam interagir para mediar a adesão do epitélio à superfície dentária. Uma das diferenças entre essas duas proteínas é que, como a apina interage com superfícies mineralizadas e é encontrada em certos neoplasmas calcificantes, ela pode ter uma maior participação no processo de mineralização do que a amelotina. A amelotina, por sua vez, como parece estar envolvida

apenas no processo de adesão celular, não é considerada uma verdadeira proteína da matriz do esmalte.

Em resumo, novas proteínas relacionadas ao processo de desenvolvimento do esmalte dentário têm sido descobertas e pesquisas estão sendo conduzidas com o propósito de se entender melhor o mecanismo de função desses novos mediadores. Além disso, como a apina também foi localizada em diferentes tecidos epiteliais, sugere-se que ela exerça uma função muito maior que a de participar apenas no processo de mineralização do esmalte dentário.

O entendimento da atividade celular ao nível bioquímico pode não apenas ser de grande contribuição para a compreensão da formação do esmalte dentário, mas também pode trazer novas perspectivas para a regeneração dos tecidos periodontais e até para a possível prevenção e diagnóstico de distúrbios como a má formação dentária e doenças como neoplasias.

## REFERÊNCIAS

1. AUNG, P. P.; OUE, N.; MITANI, Y.; NAKAYAMA, H.; YOSHIDA, K.; NOGUCHI, T.; BOSSERHOFF, A. K.; YASUI, W. Systematic search for gastric cancer-specific genes based on SAGE data: melanoma inhibitory activity and matrix metalloproteinase-10 are novel prognostic factors in patients with gastric cancer. **Oncogene**, Basingstoke, v. 25, no. 17, p. 2546-2557, Apr. 2006.
2. BIDAULT, P.; CHANDAD, F.; GRENIER, D. Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. **J. Can. Dent. Assoc.**, Ottawa, v. 73, no. 6, p. 515-520, July/Aug. 2007.
3. IWASAKI, K.; BAJENOVA, E.; SOMOGYI-GANSS, E.; MILLER, M.; NGUYEN, V.; NOURKEYHANI, H.; GAO, Y.; WENDEL, M.; GANSS, B. Amelotin - a novel secreted, ameloblast-specific protein. **J. Dent. Res.**, Alexandria, v. 84, no. 12, p. 1127-1132, Dec. 2005.
4. KESTLER, D. P.; FOSTER, J. S.; MACY, S. D.; MURPHY, C. L.; WEISS, D. T.; SOLOMON, A. Expression of odontogenic ameloblast-associated protein (ODAM) in dental and other epithelial neoplasms. **Mol. Med.**, Manhasset, v. 14, n. 5-6, p. 318-326, May/June. 2008.
5. MOFFATT, P.; SMITH, C. E.; SOOKNANAN, R.; ST-ARNAUD, R.; NANJI, A. Identification of secreted and membrane proteins in the rat incisor enamel organ using a signal-trap screening approach. **Eur. J. Oral Sci.**, Copenhagen, v. 114, p. 139-146, May 2006. Suppl.1.
6. MOFFATT, P.; SMITH, C. E.; ST-ARNAUD, R.; NANJI, A. Characterization of Apina, a secreted protein highly expressed in tooth associated epithelia. **J. Cell. Biochem.**, New York, v. 103, no. 3, p. 941-956, Feb., 2008.
7. MOFFATT, P.; SMITH, C. E.; ST-ARNAUD, R.; SIMMONS, C.; WRIGHT, J. T.; NANJI, A. Cloning of rat amelotin and localization of the protein to the basal lamina of maturation stage ameloblasts and junctional epithelium. **Biochem. J.**, London, v. 399, p. 37-46, 2006.
8. OZYILDIRIM, A. M.; WISTOW, G. J.; GAO, J.; WANG, J.; DICKINSON, D. P.; FRIERSON JR., H. F.; LAURIE, G. W. The lacrimal gland transcriptome is an unusually rich source of rare and poorly characterized gene transcripts. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, St. Louis, v. 46, no. 5, p. 1572-1580, May 2005.
9. PARK, J. C.; PARK, J. T.; SON, H. H.; KIM, H. J.; JEONG, M. J.; LEE, C. S.; DEY, R.; CHO, M. I. The amyloid protein APin is highly expressed during enamel mineralization and maturation in rat incisors. **Eur. J. Oral Sci.**, Copenhagen, v. 115, no. 2, p. 153-160, Apr. 2007.
10. ROSTY, C.; AUBRIOT, M. H.; CAPPELLEN, D.; BOURDIN, J.; CARTIER, I.; THIERY, J. P.; SASTRE-GARAU, X.; RADVANYI, F. Clinical and biological characteristics of cervical neoplasias with FGFR3 mutation. **Mol. Cancer**, London, v. 4, no. 1, p. 15, May 2005.
11. SOLOMON, A.; MURPHY, C. L.; WEAVER, K.; WEISS, D. T.; HRNCIC, R.; EULITZ, M.; DONNELL, R. L.; SLETTEN, K.; WESTERMARK, G.; WESTERMARK, P. Calcifying epithelial odontogenic (Pindborg) tumor-associated amyloid consists of a novel human protein. **J. Lab. Clin. Med.**, New York, v. 142, no. 5, p. 348-355, Nov. 2003.
12. The FANTOM Consortium. The transcriptional landscape of the mammalian genome. **Science**, Washington, DC, v. 309, no. 5740, p. 1559-1563, Sept. 2005.

### Endereço para correspondência

Clarice Nishio  
Département de Stomatologie - Faculté de Médecine Dentaire,  
Université de Montréal - Pavillon Roger-Gaudry, A209  
Montréal, QC - H3T1JA  
E-mail: clarice.nishio@umontreal.ca