

Oligodontia

Jorge Faber*

Grandes dificuldades para o tratamento ortodôntico, muitas más oclusões oferecem. Entretanto, poucas são tão desafiadoras quanto aquelas resultantes de oligodontias. Esse problema é definido como a ausência de seis ou mais dentes, excluindo os terceiros molares. As decisões de tratamento tomadas pelo profissional e o paciente afetarão a saúde dentária deste por toda a vida e, frequentemente, a decisão sobre qual caminho seguir não é óbvia.

Essa dificuldade se traduz em grande ansiedade do paciente e seus responsáveis. Procuram mais de uma opinião, informam-se pela Internet e são muito ávidos por esclarecimentos durante a consulta inicial. Prontamente perguntam “qual é a causa disso?”

Uma grande profusão de artigos na área da patologia molecular tem propiciado maior compreensão sobre a etiologia dessa condição. Essas informações devem fazer parte do rol de conhecimentos dos profissionais e podem ser repassadas aos beneficiários do tratamento e suas famílias.

ETIOLOGIA DA OLIGODONTIA

Estudos experimentais e em animais, bem como mutações genéticas no homem, têm indicado que o desenvolvimento da dentição está sob o controle de diversos genes^{2,3}, e distúrbios nesse desenvolvimento podem acarretar várias anomalias dentárias, incluindo a agenesia. Esta é a mais freqüente anomalia craniofacial no homem, ocorrendo em até 20% dos indivíduos, e pode estar presente como parte de uma síndrome genética, ou como um distúrbio familiar não sindrômico⁵. A herança é, tipicamente, autossômica dominante, mas heranças autossômicas recessivas e ligadas ao cromossomo X também podem estar presentes¹.

A manifestação mais grave do problema é a oligodontia e devido ao seu impacto na estética, mastigação e fonação, muitos trabalhos têm sido feitos com ênfase na identificação de suas origens genéticas. Dois genes estão particularmente envolvidos com o fenótipo tanto da ausência unitária, quanto da oligodontia - *PAX9* e *MSX1*⁴. Nesse trabalho são salientadas suas participações na oligodontia.

Gene *PAX9*

O gene *PAX9* está presente no cromossomo 14 e pertence à família de genes *PAX*, que engloba um grupo de fatores de transcrição que atuam durante o início do desenvolvimento do embrião. Ele se expressa no mesên-

quima derivado da crista neural dos arcos mandibular e maxilar, contribuindo para a formação do palato e dos dentes³. A expressão ocorre antes das primeiras manifestações morfológicas da odontogênese³.

Várias famílias já foram estudadas que apresentaram mutações nas regiões codificadoras do gene ou deleções. As oligodontias resultantes afetam os molares^{1,3} em cerca de 80% dos casos², embora pré-molares também possam ser afetados.

Gene *MSX1*

O gene *MSX1* está localizado no cromossomo 4 e é envolvido com múltiplas interações epitélio-mesenchimais durante a embriogênese dos vertebrados⁴. Mostra-se altamente expressado no mesênquima dos germes dentários em desenvolvimento, em particular durante os estágios iniciais da formação. Com efeito, parece ser de importância crítica durante as fases iniciais de desenvolvimento dos dentes². Uma falha em sua expressão reduz a expressão de uma cascata de moléculas sinalizadoras, tal como a Proteína Morfogênica do Osso 4 (BMP4) e alguns fatores de transcrição.

Camundongos transgênicos que o apresentam no-cauteado (sem função) têm anomalias craniofaciais⁴. Em humanos, mutações nas regiões codificadoras causam oligodontias² que afetam diferentes tipos de dentes, especialmente os pré-molares⁵.

A característica mais distinta da oligodontia causada por mutação no *MSX1* é a ausência de primeiros pré-molares, que ocorre em cerca de 75% dos casos².

Comparação das ausências dentárias nas mutações do *PAX9* e *MSX1*

Mutações nos genes *PAX9* e *MSX1* possuem características clínicas distintas quanto ao padrão das ausências dentárias apesar de, aparentemente, esses genes interagirem na formação dos dentes⁶. Os indivíduos afetados por mutações nesses genes possuem alta - mas não diferente - freqüência de ausência de terceiros molares. Assim, a ausência do siso não é um indicador útil de qual gene está provavelmente afetado em uma família ou indivíduo. Também não há diferença na freqüência das ausências quanto ao lado.

Mas indivíduos que possuem mutações nas regiões codificadoras do *PAX9* são mais sujeitos a ter ausentes os primeiros e segundos molares superiores, e os segundos molares inferiores. Por sua vez, aqueles que possuem defeitos no *MSX1* têm mais freqüentemente ausentes os

* Doutor em Biologia - Morfologia, Laboratório de Microscopia Eletrônica da Universidade de Brasília, Mestre em Ortodontia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Clínica privada focada no atendimento de pacientes adultos.

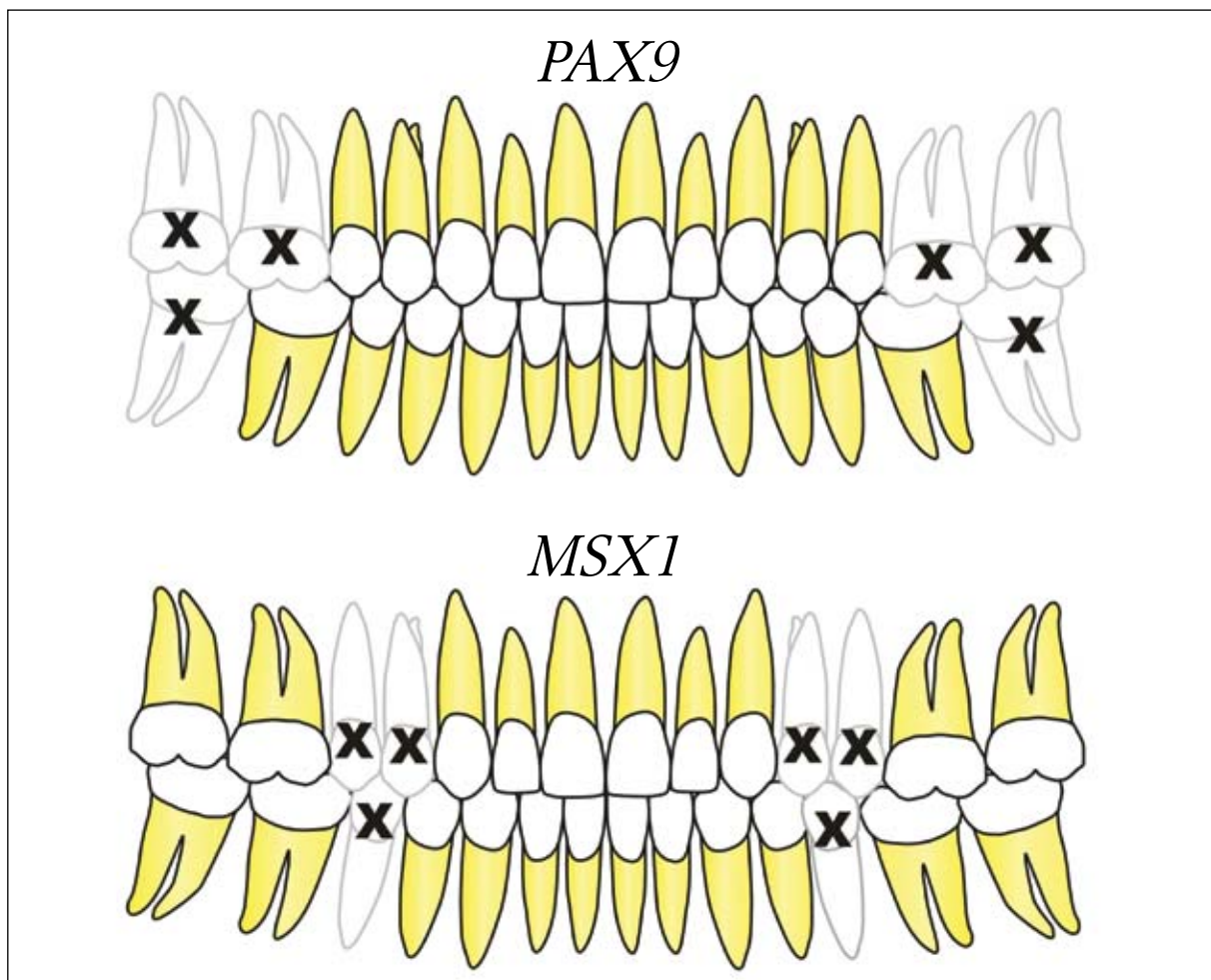


FIGURA 1 – O padrão das ausências dentárias difere nos fenótipos das mutações dos dois genes. Os "X" indicam os dentes frequentemente ausentes no envolvimento dos genes *PAX9* e *MSX1*.

primeiros e segundos pré-molares superiores, e os segundos pré-molares inferiores (Fig. 1)².

CONCLUSÃO

Mutações nas áreas codificadoras dos genes *PAX9* e *MSX1* parecem estar presentes em várias famílias que apresentam oligodontias. As apresentações clínicas das ausências dentárias nas mutações dos dois genes são diferentes.

1. FRAZIER-BOWERS, S. A.; GUO, D. C.; CAVENDER, A.; XUE, L.; EVANS, B.; KING, T.; MILEWICZ, D.; D'SOUZA, R. N. A novel mutation in human *PAX9* causes molar oligodontia. *J Dent Res*, Chicago, v. 81, no. 2, p. 129-133, 2002.
2. KIM, J. W.; SIMMER, J. P.; LIN, B. P. J.; HU, J. C. C. Novel *MSX1* frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res*, Chicago, v. 85, no. 3, p. 267-271, 2006.
3. KLEIN, M. L.; NIEMINEN, P.; LAMMI, L.; NIEBUHR, E.; KREIBORG, S. Novel mutation of the initiation codon of *PAX9* causes oligodontia. *J Dent Res*, Chicago, v. 84, no. 1, p. 43-47, 2005.
4. PERRY, G. H.; VERRELLI, B. C.; STONE, A. C.; Molecular evolution of the primate developmental genes *MSX1* and *PAX9*. *Mol Biol Evol*, Chicago, v. 23, no. 3, p. 644 – 654, March 1, 2006.
5. VIEIRA, A. R. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis may be the best models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res*, Chicago, v. 82, p. 162-165, 2003.
6. VIEIRA, A. R.; MEIRA, R.; MODESTO, A.; MURRAY, J. C. *MSX1*, *PAX9* and *TGFA* contribute to tooth agenesis in humans. *J Dent Res*, Chicago, v. 83, no. 9, p. 723-727, 2004.