

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Anomalías de número, forma y tamaño de los dientes (II parte)

MSc. Dr. Reinaldo Alain Rivas de Armas, Dra. Liu Barrios Cañizares

Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

En el período comprendido entre septiembre de 2011 y julio de 2012 se realizó en la Facultad de Estomatología de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara una revisión de las publicaciones impresas, clásicas y frecuentes, y se emplearon buscadores especializados de información científica para obtener datos actualizados sobre las anomalías en el número, la forma y el tamaño de los dientes. La búsqueda constituye la segunda parte de otra anteriormente publicada en esta Revista y se enriqueció a través del intercambio con investigadores de la mencionada temática. Los contenidos teóricos encontrados fueron debidamente analizados y criticados por los autores para seleccionar la información a utilizar, la que se agrupó, para su presentación, en cuatro subtemas: I. Medio ambiente, genética y alteraciones dentarias, II. Asociación con alteraciones sistémicas, III. Genes y desarrollo dentario y IV. Perspectivas futuras. El acopio, la discriminación y el ordenamiento de los contenidos revisados dio lugar a este documento teórico que representa un nuevo producto útil como material docente y que brinda información actualizada sobre tan controvertido tema.

Palabras clave: anomalías dentarias, anodoncia, genes

SUMMARY

In the period from September 2011 to July 2012 a review of printed, frequent and classical publications was conducted at the Faculty of Dentistry of the Medical University in Villa Clara using search engines specialized in scientific information to obtain updates on the abnormalities in the number, shape and size of the teeth. The search is the second part of an article previously published in the journal Acta Medica del Centro and was enriched through exchanges with researchers on that theme. The theoretical contents found were properly analyzed and criticized by the authors in order to select the information to be used, which was grouped for presentation in four sub-themes: I Environment, genetics and dental alterations; II Association with systemic disorders; III Genes and tooth development; IV Future prospects. The collection, discrimination and ordering of the reviewed content led to this paper. It represents a new product that is useful as a teaching material and provides updated information on this controversial topic.

Key words: tooth abnormalities, anodontia, genes

Las anomalías dentarias constituyen una amplia gama de posibilidades clínicas que exigen una correcta interpretación en los pacientes desde el punto de vista individual. Clásicamente, dentro de los factores propuestos como causales para estas anomalías se encuentran los traumas, las infecciones durante el desarrollo dental, la sobredosis de radiación, la disfunción glandular, el raquitismo, la sífilis, el sarampión durante el embarazo y los disturbios intrauterinos severos; sin embargo, los factores más comunes asociados son los evolutivos en general y los hereditarios en particular, los que son el resultado de una o más mutaciones puntuales en un sistema poligénico ligado cerrado, más a menudo transmitidos con un patrón autosómico dominante.¹⁻³

En los últimos años se han abierto nuevos horizontes en cuanto al entendimiento del control genético en la morfogénesis dental. Se conoce la reciente identificación de genes cuyas mutaciones causan hipodoncia: el MSX1, el PAX9 y la proteína de señalización (EDA); también se han establecido relaciones con determinadas alteraciones sistémicas.⁴⁻⁶ A su vez los adelantos de la ingeniería genética vaticinan, en un futuro no muy lejano, la posibilidad de corrección de estas anomalías gracias a la regeneración tisular de los tejidos involucrados.⁶

I. Medio ambiente, genética y alteraciones dentarias

En cuanto a las relaciones entre las alteraciones medio ambientales y la Genética se han descrito enfermedades nosológicas relacionadas con el exceso de flúor en el agua de consumo humano⁷ o, más recientemente, las relacionadas con la exposición a dioxinas en conexión con el síndrome MIH (molares/incisivos/hipoplasia), que suele presentarse entre los seis y los 12 años de edad.¹

La teoría de que la ausencia del incisivo lateral superior tiene base genética y posible influencia de factores ambientales en su expresión fenotípica ha sido abordada por varios autores y apoyada por descubrimientos de restos fósiles.⁸ Otras investigaciones apuntan también al efecto medioambiental en el surgimiento de las anomalías dentarias, como el caso del estudio realizado por Alaluusua, en 2004, con 48 sujetos de las áreas afectadas 25 años antes por el accidente de dioxinas de Seveso, Italia, donde el 12,5% de los examinados padecían hipodoncia de incisivos laterales y segundos premolares.⁹

Al profundizar en la teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos el desarrollo de la Genética demuestra, cada vez con mayor claridad, que estas lesiones prenatales de naturaleza ambiental actúan sobre un terreno genéticamente predispuesto, por lo que existe una relación estrecha entre genotipo y ambiente; en este caso la tetraciclina sería el ejemplo más claro de un medicamento con acción deletérea sobre el desarrollo dentario propiamente dicho al provocar la hipoplasia del esmalte dental y la disminución del índice de crecimiento óseo lineal.¹⁰

De manera que al integrar estos conocimientos se puede considerar que las alteraciones de la dentición temporal proporcionan información sobre los trastornos metabólicos o ambientales que han sufrido los dientes durante un período de tiempo que comienza en el segundo trimestre del embarazo y se

extiende hasta después del parto; de igual forma, la dentición permanente es un registro sumamente exacto de las alteraciones de la odontogénesis en el período comprendido entre el nacimiento y los 12 años.¹¹

II. Asociación con alteraciones sistémicas

Estudios recientes han establecido la relación entre determinadas mutaciones genéticas con agenesias dentarias familiares asociadas a poliposis o a neoplasias colo-rectales, a hipercolesterolemia familiar y a alergias, entre otras enfermedades.¹²⁻¹⁷ Otros investigadores como Tallón-Walton y colaboradores han valorado la prevalencia de las agenesias dentarias y su relación con otras anomalías bucales y con determinadas enfermedades sistémicas; sus resultados apuntan a un 9,48% de prevalencia global con los terceros molares incluidos y de 7,2% sin ellos; se correlacionan con dientes conoides, microdoncia, supernumerarios y prognatismo mandibular y con enfermedades sistémicas como formas de alergia y alteraciones endocrinas, digestivas y cardíacas congénitas.¹⁸ Recientemente un grupo de investigadores finlandeses informaron el descubrimiento de una larga familia con predisposición al cáncer de colon y a una rara malformación dental congénita; ellos describen la causa como una mutación específica de un gen llamado AXIN2 que se expresa selectivamente en ciertos tipos de órganos y también juega un papel regulatorio en la homeostasia celular. En esencia la mutación ocasiona una afectación en el desarrollo dental temprano y luego contribuye al surgimiento de pólipos y, eventualmente, de cáncer en el colon.²

De acuerdo con estos científicos este es uno de los pocos descubrimientos en los que una mutación en un gen causa hipoplasia en un órgano e hiperplasia en otro. Los profesionales de la salud bucal deben estar concientes de esta posible asociación como un ejemplo más de que los descubrimientos de Genética Molecular que se realizan en la actualidad incrementan la interrelación entre las disciplinas tradicionales.²

III. Genes y desarrollo dentario

La importancia de la Genética se ha incrementado en años recientes porque busca una aproximación al entendimiento de las anomalías dentomaxilofaciales, entre ellas las anomalías dentarias de número y forma, así como otras alteraciones del desarrollo.

Para considerar el papel de los genes en el desarrollo dentario es importante prestar interés hacia determinadas cuestiones: el número, la forma y la localización de los dientes, que muestran variaciones entre las especies y dentro de la propia especie humana. Como ejemplo de variaciones interespecíficas citamos las diferencias entre las denticiones humanas y las de los chimpanzés, así como las del hombre actual y sus ancestros; como variaciones intraespecíficas se mencionan las denticiones de los caucásicos y los asiáticos o las de las personas pertenecientes a una misma raza.

Por otro lado el desarrollo dentario se inicia en los primeros estadios de desarrollo embrionario. Durante la formación de la matriz dentaria y del esmalte el control genético es muy fuerte; sin embargo, durante el desarrollo de la forma y el tamaño dentario este control es menos fuerte, lo que significa que sufre también la influencia de los factores ambientales.

El número de odontoblastos y ameloblastos determinan el **tamaño de la corona dentaria** y dependen de la frecuencia de las mitosis celulares; la distribución espacial de los odontoblastos define la **forma de la corona dentaria**.¹⁹

El tamaño dentario parece ser una característica autosómica poligénica influenciada por genes localizados en los cromosomas sexuales pues algunos estudios en humanos demuestran que, además de genes autosómicos, están también involucrados en el tamaño dentario genes tanto del cromosoma X como del Y. Es de considerar también que los cromosomas sexuales se vinculan con el grosor del esmalte y de la dentina; en relación al primero lo hacen con similar influencia, pero en el espesor de la dentina los del cromosoma Y influyen de forma más determinante.¹⁹

Un estricto control genético, en el que participan más de 200 genes, regula el complejo proceso de la odontogénesis^{3,20-24} y determina la ubicación, la forma y otras características de cada uno de los órganos dentarios, tanto deciduos como definitivos. Las alteraciones de esta cadena determinan las anomalías dentarias que se observan en la clínica²⁵ y pueden ser fácilmente detectadas en la Atención Primaria de Salud. Dichas mutaciones se encuentran en genes claves para el desarrollo de la dentición, como los que codifican a los factores de transcripción MSX1, PAX9 y PITX2, la proteína de señalización (EDA) y su receptor EDAR.

En relación a la hipodoncia, a la Genética y a las perspectivas para el futuro, se debe comprender que el desarrollo dental es un proceso complejo de interacciones recíprocas que, hasta hace muy poco, hemos empezado a conocer. Por supuesto que con un gran número de genes involucrados en el proceso odontogénico la oportunidad de mutaciones que lo afecten es alta.

Se han observado diferencias respecto al tamaño, el número y la morfología de los dientes dentro de las poblaciones humanas modernas y entre ellos y otras especies de primates.^{4,26} El gen de PAX9 juega un papel esencial en el desarrollo de la dentición de los mamíferos y ha sido asociado con las agenesias dentarias selectivas en los humanos y ratones, principalmente se involucra los dientes posteriores.^{4,5} Recientemente se han identificado genes cuyas mutaciones causan hipodoncia: MSX1 para la forma autosómica dominante, PAX9 asociada a la oligodoncia y el gen para la displasia ectodérmica anhidrótica (EDA) en la forma ligada a X.^{13,27}

La agenesia dental (hipodoncia) es la malformación craneofacial más común, puede ocurrir asociada a otras anomalías del desarrollo (sindrómica) o como una condición aislada (no sindrómica); a esta última dos genes han sido estrechamente relacionados: el PAX9 y el MSX1. La haploinfluencia de ellos está relacionada con las formas más severas de hipodoncia, aunque las mutaciones puntuales pueden causar grados variables de severidad en la hipodoncia.²⁷

El gen PAX9 pertenece a una familia de factores de transcripción que en los mamíferos tiene nueve miembros, se expresa ampliamente en el mesénquima

derivado de la cresta neural y está involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidas las piezas dentarias. La expresión del gen MSX1, en 4p16.1, se observa en el mesénquima odontogénico desde muy temprano e inhibe la diferenciación. Las mutaciones con pérdida de función permitirían a las células diferenciarse tempranamente y dejar de proliferar, con la consiguiente falla en la morfogénesis.²⁸

MSX1 y PAX9 son genes que codifican para factores de transcripción que se expresan en el mesénquima, después de la iniciación del desarrollo dental, como respuesta a las señales del epitelio. La agenesia de segundos premolares ha sido asociada con la mutación Arg31Pro del MSX1, otra mutación (Ser105stop) en este mismo gen se identifica con la hipodoncia de premolares y la fisura orofacial en algunos de los individuos de otra familia; por otro lado, mutaciones en el gen PAX9 (219InsG exón 2, A340T exón 2 y 793InsC exón 4) se han relacionado con la oligodoncia y han involucrado, en particular, la agenesia de los molares entre otros ejemplos.²²

Recientes investigaciones demuestran la asociación entre PAX9 y MSX1 en una senda de la señalización que involucra Bmp4; la regulación de la expresión de esta proteína por dicha interacción determina el desarrollo dental desde la fase de casquete hasta el brote.^{6,29-32}

El proceso de desarrollo de los dientes es entonces un proceso complejo en el que participan "muchos jugadores"; esto lleva a pensar que estas alteraciones son condiciones genéticas heterogéneas en donde más de un gen defectuoso contribuye a una gran variabilidad clínica.¹³ Los mecanismos de herencias que usualmente se presentan son de forma autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable, patrones de herencia autosómico recesivo y ligado a X.

Muchos de los genes que participan en el desarrollo dentario también tienen importantes funciones en el desarrollo de otros órganos, lo que explica la presencia de agenesias dentarias en por lo menos 45 síndromes; los más comunes son las displasias ectodérmicas. El descubrimiento de los genes que participan en los programas de desarrollo dentario y la identificación de mutaciones que producen malformaciones craneofaciales apoyaría la existencia del código de homeoboxes odontogénico postulado por Sharpe.²⁸

Autores como Laurikkala se refieren a la oligodoncia como la ausencia de varios dientes (usualmente más de seis) y frecuentemente la asocian con otros defectos congénitos como las displasias ectodérmicas; en algunos casos de displasias ectodérmicas los pacientes tienen una completa anodoncia (todos los dientes ausentes). Se apoyan en la tesis del papel de tres genes: EDA, EDAR y p63 en el desarrollo de los órganos ectodérmicos y la patogenia molecular de estos síndromes.³³

En otro estudio realizado por Heymann en 2002³⁴ se demostró como la N-Cadherins, -una molécula de adhesión celular con importante participación durante el desarrollo y la formación dental en las interacciones entre el epitelio bucal y las células mesenquimatosas de la cresta neural- no está presente en dientes permanentes intactos, su re-expresión es vista durante los procesos de reparación dentinaria, similar acción a la vista en la diferenciación de los

odontoblastos, por lo que juega un papel importante en el desarrollo dentario normal y patológico.

Se han descubierto genes y algunos de sus productos (proteínas) que son señales químicas para la comunicación entre las células dentro del neuroectodermo de la cresta neural entre ellas y con el epitelio oral (lámina dental, epitelio del órgano del esmalte) y las células del ectomesenquima o las células mesenquimatosas de la papila dental. Todas estas señales, necesarias para la formación dental, funcionan desde un código ARN o ADN dentro de los cromosomas en el núcleo de las células somáticas (ejemplos de moléculas de transcripción: MSX1, MSX2). Alternativamente estas señales funcionan como señales químicas extracelulares, como por ejemplo proteínas morfogenéticas óseas (BMP2 y BMP4), FGF4 y FGF8 (factor de crecimiento fibroblástico) y FGE (factor de crecimiento epidérmico).³⁵

Estas moléculas generan una señal externa química en la superficie celular que se transmite hacia el núcleo de las células, estas señales transmitidas regulan la división celular, la expresión de los genes y la muerte celular programada y también determinan el tiempo, la posición y la forma de cada uno de los dientes en cada cuadrante de los maxilares en formación; la ablación de uno o más genes morforeguladores resulta en agenesias dentarias, anodoncias, dientes ausentes congénitamente como los de la displasia ectodérmica anhidrótica o síndrome de Rieger y también en modificación de la forma y el tamaño de los dientes (hipodoncia u oligodoncia).³⁵

Hace una década los científicos explicaban el ABC de la Genética con la simple regla de que cada gen tenía una sola función. Hoy se enfoca esto con otros conceptos: cada gen tiene múltiples funciones y efectos fisiológicos (o ambos), usualmente comprobados en diferentes partes del organismo relacionadas entre sí. Esta razón explicaría la asociación de las anomalías dentarias de causa genética con otras alteraciones de tipo sistémicas en el organismo.

IV. Perspectivas futuras

Mientras la mayoría de las anomalías dentales puede afectar la calidad de vida de los pacientes, ellas no son fatales, lo que hace a las familias con estos desórdenes disponibles para el estudio. La futura identificación y el análisis de la base genética es esencial para brindar un mejor tratamiento. El profesional de la salud bucal puede facilitar este proceso, colaborar con el genetista y reclutar a los pacientes y sus familias para la investigación.²⁷

Es evidente que la hipodoncia y la oligodoncia tienen rasgos genéticos heterogéneos y, combinando estudios clínicos y de genética molecular, la clasificación de las diferentes formas comenzará a ser más exacta. Estudios como el de Sipa Arte en 2001³⁶ se realizan para la búsqueda de los locus de los genes causantes de la hipodoncia incisivo-premolar, en este se investigaron los rasgos fenotípicos y genotípicos de la agenesia dental familiar. Otro estudio realizado en Helsinki demostró el efecto de las señales de Notch y EDA al regular las células fetales y el proceso de desarrollo de los órganos ectodérmicos.³⁷

Las posibilidades de regeneración dentarias en el Siglo XXI están argumentadas; si se usan los conocimientos sobre Embriología experimental del desarrollo y de

Biología Molecular, la regeneración dental comienza a ser una posibilidad real en las próximas décadas.

En siglos anteriores se usaron los xenoimplantes, los aloimplantes y los autotrasplantes dentarios, que resultan una importante fuente que puede enriquecer la regeneración dentaria; en el futuro se necesitan considerar varias líneas de evidencia:

- ◇ El epitelio del órgano del esmalte y los tejidos del mesénquima de la papila dental contienen células madres durante las etapas postnatales de la vida
- ◇ Los estadios de casquete y campana contienen células madres
- ◇ Las células madres odontogénicas adultas responden a mecanismos o bien químicos o a señales
- ◇ Presumiblemente la médula ósea adulta contiene células madres odontogénicas como los tejidos de la pulpa dental
- ◇ Las interacciones epitelio-mesenquimatosas son prerequisites para la regeneración dental

Todavía quedan algunas dudas para considerar la regeneración dentaria en un futuro muy cercano, a partir de las células madres. En las próximas décadas esto pudiera ser realizado y, de esta manera, se mejoraría la calidad de vida en muchas naciones del planeta.³⁸

En 1999 el Grupo de Trabajo de Genética del Instituto Nacional de Investigación Craneofacial y Dental de los Estados Unidos, en Maryland,^{39,40} expuso una serie de necesidades para el desarrollo en este campo, entre las inmediatas se encuentran:

- ◇ La divulgación a la comunidad científica de los resultados de las investigaciones básicas relacionadas con el tema
- ◇ La necesidad de entrenamiento para la identificación clínica de anomalías y enfermedades genéticas, con atención al consejo genético y a entrenamientos bioéticos especialmente relacionados con pruebas genéticas.

Las necesidades a más largo plazo fueron:

- ◇ Criterios estandarizados para el diagnóstico clínico y fenotípico de las alteraciones genéticas
- ◇ Un controlado vocabulario para facilitar el desarrollo de las investigaciones
- ◇ Soporte infraestructural (bioinformáticos, bases de datos) para el manejo clínico de los informes craneofaciales, bucales y dentales
- ◇ Reclutamiento de pacientes y familias que puedan estudiarse en futuras investigaciones
- ◇ Animar en las Instituciones Académicas la investigación para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las anomalías craneofaciales, bucales y dentales.

Si se examina detenidamente el parecer de este prestigioso grupo de científicos que desarrollan investigaciones llamadas "de fronteras" en el campo craneofacial y bucal a nivel internacional, parece interesante prestar atención en este medio a las posibles propuestas de investigación hacia las **cuestiones bioéticas**, la obtención de **resultados fidedignos del comportamiento de las anomalías dentarias en este medio geográfico**, la posibilidad de interrelacionar la

Ciencia Estomatológica en este fascinante mundo de la **Patología Bucal con la Genética**, los **análisis estadísticos** que se deben realizar y a la necesidad de **asumir una propuesta de vocabulario en lengua española** con la más actualizada información a nivel internacional.

En resumen:

- ◇ No existen criterios estandarizados al conceptuar algunas de las anomalías estudiadas; esta situación es más notable en lo referido a las de número
- ◇ El estudio de las anomalías dentarias debe orientarse en consideración a conceptos y diagnósticos uniformes
- ◇ Son un grupo de anomalías bucofaciales que a pesar de su relativa frecuencia, su prevención, su diagnóstico y su tratamiento son complejos; estos últimos son costosos y no ofrecer los mejores resultados
- ◇ El hecho de que no exista un vocabulario estandarizado es un factor, que añadido, puede explicar la variabilidad de las prevalencias que se informan
- ◇ Existen suficientes elementos para explicar la relación del medio ambiente con la aparición de anomalías en ambas denticiones
- ◇ Los adelantos de la Ingeniería Genética podrían llegar, incluso, a permitir la implantación de gérmenes de cultivo o a subsanar algunas anomalías genéticas de los dientes tempranamente y permitir un desarrollo normal.

Se impone el estudio de la Genética vinculada a la Estomatología para determinar si una anomalía dental se hereda y, en ese caso, trabajar conjuntamente el Genetista y el Estomatólogo en identificar el mecanismo genético subyacente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alaluusua SLP, Torppa J, Tuomisto J, Vartiainen T. Developing teeth as a biomarker of dioxin exposure. *Lancet*. 1999; 353: 206.
2. Longtin R. Chew on This: Mutation May Be Responsible for Tooth Loss, Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(13): 987-9.
3. Ishida K, Murofushi M, Nakao K, Morita R, Ogawa M, Tsuji T. The regulation of tooth morphogenesis is associated with epithelial cell proliferation and the expression of Sonic hedgehog through epithelial-mesenchymal interactions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 feb 18; 405(3): 455-61.
4. Arcuri C, Zito I, Santini F, Muzzi F, Panetta V, Squitti R. Understanding the implications of the PAX9 gene in tooth development. *Eur J Paediatr Dent* 2011 dec; 12(4): 245-8.
5. Kapadia H, Frazier-Bowers S, Ogawa T, D'Souza RN. Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14(4): 403-9.
6. Nakatomi M, Wang X, Key D, Lund J, Turbe-Doan A, Peters H, et al. Genetic interactions between Pax9 and Msx1 regulate lip development and several stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol*. 2010, apr 15; 340(2): 438-49.
7. Buzalaf M, Levy S. Fluoride intake of children: considerations for dental caries and dental fluorosis. *Monog Oral Sci*. 2011; 221: 19-32.
8. Nelsen K, Tayles N, Domett K. Missing lateral incisors in Iron Age South-East Asians as possible indicators of dental agenesis. *Arch Oral Biol*. 2001; 46(10): 963-71.

9. Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, Lukinmaa PL, Kovero O, Needham L, et al. Developmental Dental Aberrations After the Dioxin Accident in Seveso. *Environ Health Perspect.* 2004 sep; 112(13): 1313-18.
10. Taboada Lugo N, Lardoyet Ferrer R, Quintero Escobar K, Torres Sánchez Y. Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* [revista en Internet]. 2004 [citado 07 Feb 2007]; 30(1): [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_1_04/gin07104.htm
11. Garcia BC. Anomalías de la dentición: Número, tamaño y forma. In: *Odontopediatría.* Barcelona: MASSON SA; 2001. p. 53-84.
12. Sinikka Pirinen AK, Pekka Nieminen, Teppo V, Irma Thesle V, Sirpa A. Recessively inherited lower incisor hypodontia. *J Med Genet.* 2001; 38: 551-6.
13. Letra A, Menezes R, Granjeiro J, Vieira A. AXIN2 and CDH1 polymorphisms, tooth agenesis, and oral clefts. *Birth Defects Research. Part A. Clin Mol Teratol.* 2009 feb; 85(2): 169-173.
14. Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F, Patir A, Vieira A. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis. *Arch Oral Biol* 2009 Jan]; 54(1): 45-49.
15. Parkin N, Elcock C, Smith R, Griffin R, Brook A. The aetiology of hypodontia: The prevalence, severity and location of hypodontia within families. *Arch Oral Biol* 2009 dec 2; 54: S52-S56.
16. Aretz DS, Uhlhaas S, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, Propping P. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. *J Med Genet.* 2005; 42: 185-92.
17. Thakker N, Davies R, Horner K, Armstrong J, Clancy T, Guy S, et al. The dental phenotype in familial adenomatous polyposis: diagnostic application of a weighted scoring system for changes on dental panoramic radiographs. *J Med Genet.* 1995; 32(6): 458-64.
18. Bastidas MA, Rodríguez AM. Agenesia dental en pacientes jóvenes. *Rev Estomatol.* 2004; 12(2): 34-43.
19. Robinson WM. *Genética para Odontología.* Porto Alegre: Editora Artemed; 2006.
20. Nele Mattheeuws L, Da GM. Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *Eur J Orthodont.* 2004; 26: 99-103.
21. Wei Y, Lihua C, Wenli L, Li J, Miao S, Xue Z, et al. Novel point mutations in GDF5 associated with two distinct limb malformations in Chinese: brachydactyly type C and proximal symphalangism. *J Human Genet* 2008; 53(4): 368-74.
22. Cobourne MT, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial. *Arch Oral Biol.* 2003; 48(1): 1-14.
23. Kettunen P, Spencer-Dene B, Furmanek T, Kvinnsland I, Dickson C, Luukko K, et al. Fgfr2b mediated epithelial-mesenchymal interactions coordinate tooth morphogenesis and dental trigeminal axon patterning. *Mech Dev.* 2007 nov; 124(11-12): 868-83.
24. Yang W, Cao L, Liu W, Jiang L, Sun M, Zhang X, et al. Novel point mutations in GDF5 associated with two distinct limb malformations in Chinese: brachydactyly type C and proximal symphalangism. *J Human Genet.* 2008; 53(4): 368-74.
25. Jernvall JTI. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev.* 2000; 92: 19-29.
26. Kawada S, Koyasu K, Zholnerovskaya EI, Oda S. Analysis of dental anomalies in the Siberian mole, *Talpa altaica* (Insectivora, Talpidae). *Arch Oral Biol.* 2006; 51(11): 1029-39.
27. Trevor JPPDPIP. Hypodontia: genetics and future perspectives. *Br J Oral Sci.* 2005; 4(13): 1677-82.

28. Kolenc Fuse FJ. Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; 9: 385-95.
29. Chun S, Lee H, Choi Y, Kim K, Baek S, Park E, et al. Analysis of the soluble human tooth proteome and its ability to induce dentin/tooth regeneration. *Tissue Engineering*. 2011 jan; 17(1-2): 181-91.
30. Oshima M, Mizuno M, Imamura A, Ogawa M, Yasukawa M, Tsuji T, et al. Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. *Plos One*. 2011; 6(7): e215-31.
31. Caton J, Bostanci N, Remboutsika E, De Bari C, Mitsiadis T. Future dentistry: cell therapy meets tooth and periodontal repair and regeneration. *J Cell Mol Med*. 2011 may; 15(5): 1054-65.
32. Jussila M, Thesleff I. Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 apr 1; 4(4): 54-8
33. Laurikkala J. Molecular mechanisms of ectodermal dysplasia syndromes [tesis]. Finland: Universidad de Helsinki; 2004.
34. Heymann R, About I, Lendahl U, Franquin J-C, Obrink B, Mitsiadis TA. E- and N-Cadherin Distribution in Developing and Functional Human Teeth under Normal and Pathological Conditions. *Am J Pathol*. 2002; 160(6): 2123-33.
35. Harold CS. What is in a tooth ? *JADA*. 1997; 128: 366-9.
36. Arte S. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia [dissertation]. Helsinki: University of Helsinki; 2001.
37. Mustonen T. Ectodermal organ development [tesis]. Helsinki: Institute of Dentistry; 2004.
38. Yang Chai HCS. Prospects for tooth regeneration in the 21st century: A perspective. *Microsc Res Tech*. 2003 apr 1; 60(5): 469-79.
39. National Institute of Dental and Craniofacial Research, Genetics Workgroup. Bethesda, Maryland (EUA): Final Report of Genetics Workgroup Meeting; 1999.
40. NIH/National Institute of Dental and Craniofacial Research. Maryland National Institutes of Health (NIH); 2012.