



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AGENESIA DENTÁRIA CONGÉNITA COMO FATOR DE RISCO
NA PREDISPOSIÇÃO AO CANCRO: UMA ABORDAGEM
BIOQUÍMICA**

Trabalho submetido por
Teresa Isabel Lopes Gregório
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AGENESIA DENTÁRIA CONGÉNITA COMO FATOR DE RISCO
NA PREDISPOSIÇÃO AO CANCRO: UMA ABORDAGEM
BIOQUÍMICA**

Trabalho submetido por
Teresa Isabel Lopes Gregório
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Carla Ascenso

e coorientado por
Prof. Doutor Pedro Oliveira

outubro de 2022

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, um agradecimento ao Instituto Universitário Egas Moniz, por 5 anos de crescimento e aprendizagem enriquecedores, e por todas as competências adquiridas, tanto a nível académico como pessoal, que agora levo para a minha vida profissional.

À minha orientadora, Prof. Doutora Carla Ascenso, por todo o apoio, incentivo e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho, e por ser uma Professora que sempre admirei desde o início do meu percurso académico.

Ao meu coorientador, Prof. Doutor Pedro Oliveira, por toda a confiança em mim depositada e pelo interesse no tema desenvolvido, e por toda a empatia criada com os seus alunos.

Aos meus amigos e colegas de faculdade, Carolina, Francisco, Joana, Maria e Patrícia por terem sido, em todos os momentos, o meu porto de abrigo. Pela amizade e cumplicidade que fizemos crescer nos últimos anos.

Por fim, aos meus pais Mariana e Jorge e à minha irmã Catarina, por serem os meus alicerces em tudo o que faço na vida, por todo o amor, admiração e educação.

RESUMO

A formação do padrão embrionário e a morfogénese da maioria dos órgãos são reguladas por diversos mecanismos moleculares e fisiológicos, e são nestes processos que podem ocorrer determinadas mutações genéticas, que desencadeiam diversos tipos de anomalias. Durante a odontogénese estão descritas várias vias de sinalização que regulam o desenvolvimento dos dentes. Quando ocorrem mutações nessas vias, são observadas posteriormente anormalidades no desenvolvimento do dente, podendo afetá-los em número, levando a agenesia dentária. Na literatura, está descrito que a agenesia dentária congénita poderá ser causada pela interrupção do desenvolvimento do dente, pela mutação de um determinado gene levando à supressão da sua função. A proliferação, a diferenciação, a polaridade, o movimento celular e a renovação de células-tronco são processos cruciais no desenvolvimento e manutenção da homeostase dos tecidos e são regulados através de uma via de sinalização denominada Wnt. Esta via tem sido associada a um conjunto de fenómenos biológicos devido a possíveis desregulações, em que uma deficiência ou sobreativação de determinados fatores pode levar ao aumento do risco de variadas doenças sistémicas, assim como o cancro, e ainda a distúrbios de desenvolvimento, como as malformações dentárias. Certas mutações em determinados genes, como o *AXIN2*, estão relacionadas com a agenesia dentária, assim como com vários tipos do cancro. A ligação entre agenesia dentária e o cancro pode então ser estudada através de genes que estão envolvidos simultaneamente na odontogénese e na carcinogénese, e que tenham sofrido mutações. A confirmação da relação entre a agenesia dentária e algumas formas de cancro pode, portanto, ser proposta como um marcador tumoral preditivo. A abordagem desta anomalia dentária como um indicador precoce de risco vai contribuir para o aumento da deteção de neoplasias nos estágios iniciais da doença.

Palavras-chave: Agenesia dentária; Cancro; Vias de sinalização; Via de sinalização Wnt

ABSTRACT

Embryonic pattern formation and morphogenesis of most organs are regulated by several molecular and physiological mechanisms, and it is in these processes that certain genetic mutations can occur, which trigger different types of anomalies. During odontogenesis, several signaling pathways are described that regulate the development of teeth. When mutations occur in these pathways, abnormalities in the development of the tooth are later observed, which may affect them in number, leading to tooth agenesis. In the literature, it is described that congenital tooth agenesis may be caused by the interruption of tooth development, by the mutation of a certain gene leading to the suppression of its function. Proliferation, differentiation, polarity, cell movement and stem cell renewal are crucial processes in the development and maintenance of tissue homeostasis and are regulated through a signaling pathway called Wnt. This pathway has been associated with a set of biological phenomena due to possible deregulations, in which a deficiency or overactivation of certain factors can lead to an increased risk of various systemic diseases, such as cancer and even developmental disorders, such as malformations. dental. Certain mutations in certain genes, such as *AXIN2*, are related to tooth agenesis, as well as to several types of cancer. The link between tooth agenesis and cancer can then be studied through genes that are simultaneously involved in odontogenesis and carcinogenesis, and which have undergone mutations. Confirmation of the relationship between tooth agenesis and some forms of cancer can therefore be proposed as a predictive tumor marker. Addressing this dental anomaly as an early risk indicator will contribute to an increase in the detection of neoplasms in the early stages of the disease.

Keywords: Tooth agenesis; Cancer; Signaling pathway; Wnt signaling pathway

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
ÍNDICE GERAL.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS.....	9
LISTA DE SIGLAS.....	11
I. INTRODUÇÃO.....	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	17
II.1. AGENESIA DENTÁRIA CONGÊNITA	17
II.1.1. Etiologia.....	18
II.1.1.1. Fatores genéticos condicionantes de agenesias dentárias.....	18
II.2. ODONTOGÊNESE	20
II.2.1. Morfogênese do gérmen dentário	22
II.2.2. Citodiferenciação.....	22
II.3. VIAS DE SINALIZAÇÃO ENVOLVIDAS NO DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO.....	24
II.3.1. Via de sinalização Wnt.....	25
II.3.1.1. Estrutura da via de sinalização Wnt/ β -catenina.....	26
II.3.1.2. Mecanismo da via de sinalização Wnt/ β -catenina.....	26
II.3.1.3. Modo de atuação da via de sinalização Wnt/ β -catenina no desenvolvimento.....	28
II.3.1.4. Modo de atuação da via de sinalização Wnt/ β -catenina no cancro	29
II.4. GENES ENVOLVIDOS NA AGENESIA DENTÁRIA NÃO SINDRÓMICA.....	30
II.4.1. Gene <i>AXIN2</i>	30
II.4.2. Gene <i>MSX1</i>	31
II.4.3. Gene <i>PAX9</i>	31
II.4.4. Gene <i>WNT10A</i>	32
II.4.5. Gene <i>EDA</i>	32
II.5. AGENESIA DENTÁRIA COMO MARCADOR PREDITIVO DO CANCRO	33
II.6. TUMORES ASSOCIADOS AOS GENES ENVOLVIDOS NA AGENESIA DENTÁRIA	36
II.6.1. Cancro colorretal	36
II.6.2. Cancro do ovário	38
II.6.3. Cancro da mama	39
II.6.4. Cancro do pulmão.....	39
II.6.5. Cancro do estômago	40

II.7. VIA DE SINALIZAÇÃO WNT, MSX1 E PAX9 COMO PROGNÓSTICO OU POTENCIAL FERRAMENTA TERAPÊUTICA PARA O CANCRO.....	40
III. CONCLUSÃO	43
IV. BIBLIOGRAFIA	45

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** - Gráfico demonstrativo do nº de mutações em 15 genes responsáveis pela Agenesia Dentária não síndrômica (laranja) e síndrômica (azul), baseado nos dados da Human Gene Mutation Database (HGMD). Adaptado de [27].....19
- Figura 2** - Moléculas envolvidas nas diferentes fases da Odontogénese (da esquerda para a direita): Fase inicial, Fase de botão, Fase de capuz, e Fase de campânula. Legenda: azul escuro, secretado; verde, citoplasma; azul, membrana; rosa, núcleo; roxo, dois ou mais; laranja, desconhecido. Adaptado de [37].21
- Figura 3** - Representação esquemática da via de sinalização Wnt/ β -catenina ou via de sinalização canónica Wnt ativa (esquerda): os ligantes Wnt ligam-se aos recetores compostos pelas proteínas LRP5/6, sendo a proteína citoplasmática DVL ativada, induzindo a supressão de GSK3 β . Subsequentemente, a β -catenina transloca-se para o núcleo, ligando-se aos fatores de transcrição TCF/LEF para induzir a transcrição do gene alvo; e inativa (direita): na ausência do ligantes Wnt, o complexo de destruição da β -catenina, um complexo formado por AXIN, CK1 α , GSK3 β e APC, fosforila a β -catenina, que posteriormente sofre degradação através da proteólise mediada pela Ubiquitina. Adaptado de [72].28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Genes mutantes e tipos de dentes ausentes em 10 indivíduos com oligodontia isolada, num estudo de caso-controlo feito na Suécia. Legenda: M, molares; PM, pré-molares. Adaptado de [96].	33
Tabela 2 - Estudo transversal dedicado à investigação da associação epidemiológica e molecular entre agenesia dentária e história familiar de cancro; 82 indivíduos com diagnóstico de agenesia dentária e 328 indivíduos sem esta condição. Distribuição dos diferentes tipos de cancro nos casos e nos indivíduos de controlo. Adaptado de [41].	35

LISTA DE SIGLAS

AC	<u>A</u> deno <u>c</u> arcinoma
APC	Polipose Adenomatosa Coli (do inglês <u>A</u> denomatous <u>P</u> olyposis <u>C</u> oli)
AXIN	<u>A</u> xina
AXIN2	do inglês <u>A</u> xis <u>I</u> nhibitor 2
BMP	Proteínas Morfogénicas do Osso (do inglês <u>B</u> one <u>M</u> orphogenetic <u>P</u> roteins)
CCE	<u>C</u> arcinoma de <u>C</u> élulas <u>E</u> scamosas
CK1 α	Caseína Quinase 1 α (do inglês <u>C</u> asein <u>K</u> inase 1 α)
CRC	Cancro Colorretal (do inglês <u>C</u> olorectal <u>C</u> ancer)
Dvl	do inglês <u>D</u> ishevelled
EDA	Ectodisplasina-A (do inglês <u>E</u> ctodysplasin <u>A</u>)
EMT	Transição Epitelial-Mesenquimal (do inglês <u>E</u> pithelial- <u>M</u> esenchymal <u>T</u> ransition)
EOC	Cancro Epitelial do Ovário (do inglês <u>E</u> pithelial <u>O</u> varian <u>C</u> ancer)
FGF	Fator de Crescimento Fibroblástico (do inglês <u>F</u> ibroblast <u>G</u> rowing <u>F</u> actor)
Fzd	do inglês <u>F</u> rizzled
GSK3 β	Glicogénio Sintase Quinase 3 β (do inglês <u>G</u> lycogen <u>S</u> ynthase <u>K</u> inase 3 β)
HERS	Bainha Epitelial de Hertwig (do inglês <u>H</u> ertwig's <u>E</u> pithelial <u>R</u> oot <u>S</u> heath)
Hh	do inglês <u>H</u> edgehog
IEE	Epitélio de Esmalte Interno (do inglês <u>I</u> nnner <u>E</u> namel <u>E</u> pithelium)
LOH	Perda de Heterozigosidade (do inglês <u>L</u> oss of <u>H</u> eterozygosity)
LRP	Proteína relacionada ao recetor de Lipoproteína (do inglês <u>L</u> ipoprotein- <u>R</u> elated <u>P</u> rotein)
MSX1	do inglês <u>M</u> uscle <u>S</u> egment <u>H</u> omeobox, homolog 1
NSCL/P	Fenda labial não-sindrómica com ou sem fenda palatina (do inglês <u>N</u> on-syndromic cleft lip with or without cleft palate)
NSCLC	Cancro do pulmão de células não-pequenas (do inglês <u>N</u> on-small cell lung cancer)
OEE	Epitélio de Esmalte Externo (do inglês <u>O</u> uter <u>E</u> namel <u>E</u> pithelium)
PAX9	do inglês <u>P</u> aired <u>B</u> ox gene 9
PCP	Polaridade celular planar (do inglês <u>P</u> lanar <u>C</u> ell <u>P</u> olarity)
PEK	Nó de esmalte primário (do inglês <u>P</u> rimary <u>E</u> namel <u>K</u> not)
SCLC	Cancro do pulmão de células pequenas (do inglês <u>S</u> mall <u>C</u> ell <u>L</u> ung <u>C</u> ancer)
SEK	Nó de esmalte secundário (do inglês <u>S</u> econdary <u>E</u> namel <u>K</u> not)
Shh	do inglês <u>S</u> onic <u>H</u> edgehog

SNP Polimorfismo de Nucleótido Único (do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*)

TCF/LEF Fator de célula T/fator intensificador linfóide (do inglês *T-cell factor/lymphoid enhancer factor*)

TNF Fator de necrose tumoral (do inglês *Tumor Necrosis Factor*)

Wnt do inglês *Wingless/Integrated*

WNT10A do inglês *Wingless type MMTV Integration site family, member 10A*

I. INTRODUÇÃO

A agenesia dentária trata-se de uma condição na qual o paciente tem ausência de um ou mais dentes, como resultado de uma perturbação que terá ocorrido durante o processo de desenvolvimento do dente. É uma das anomalias humanas mais comuns, e acredita-se que esteja associada a fatores genéticos e/ou ambientais. Um estudo realizado em 2004 [1] sugeriu, pela primeira vez, que a agenesia dentária poderia ser de facto um indicador de suscetibilidade ao cancro.

O cancro, também conhecido como neoplasia, é um crescimento anormal de um ou mais tecidos. A patologia oncológica é uma doença que afeta grande parte da população mundial, devido às suas características invasivas. Atualmente, é uma das maiores causas de morte e um enorme desafio para a Ciência. A taxa de sobrevivência tem tido, nos últimos anos, uma tendência crescente devido à inovação e melhoria dos tratamentos, mas, no entanto, os seus custos são ainda bastante elevados. Este crescimento deve-se também aos diagnósticos precoces, de modo que encontrar os marcadores tumorais preditivos biológicos e fenotípicos teria um grande impacto neste processo.

A agenesia dentária e o cancro são duas anomalias distintas que ocorrem em diferentes etapas da vida. Nos últimos anos, a comunidade científica tem vindo a demonstrar cada vez mais interesse neste assunto, apostando em estudos e investigações que tragam evidências da íntima relação que possa existir entre as duas.

A formação do padrão embrionário e a morfogénese da maioria dos órgãos são reguladas por diversos mecanismos moleculares e fisiológicos, e são nestes processos que podem ocorrer determinadas mutações genéticas que levam a anomalias, podendo desencadear em anomalias dentárias [2], ou mesmo em doenças sistémicas. Sendo que as anomalias dentárias podem providenciar alguns dos mais precoces sinais de determinadas desordens sistémicas, o Médico Dentista tem a aptidão de ser o primeiro profissional de saúde a detetar alguns destes sinais, resultando na deteção prévia, tratamento rápido e numa alta taxa de sobrevivência. O estudo dos mecanismos fisiológicos e moleculares que estão na base do desenvolvimento dos diferentes órgãos e tecidos, assim como das estruturas dentárias, pode propiciar um grande avanço no que concerne à relevância clínica deste assunto.

Embora o desenvolvimento de tecidos e órgãos, e o cancro, estejam distantes à primeira vista, existem neles características fundamentais em comum. Ambos os

processos têm uma base genética caracterizada por crescimento celular rápido (des)controlado e, muitas vezes, partilham as mesmas vias de sinalização. Devido à interconexão das vias da carcinogénese e da odontogénese, a agnesia dentária pode ser indicada como um marcador adequado para a deteção precoce da predisposição ao cancro. Variantes em genes associados à agnesia dentária podem servir como alvos prognósticos ou terapêuticos em casos de cancro [3].

O objetivo da presente revisão narrativa trata-se de compreender os mecanismos fisiológicos e moleculares que estão na base do desenvolvimento dos diferentes órgãos e tecidos, assim como das estruturas dentárias e as mutações que neles ocorrem, e ainda comparar a conexão nas vias de sinalização da odontogénese e da carcinogénese, para que determinadas anomalias dentárias possam ser descritas como fator de risco para a predisposição ao cancro. A abordagem desta anomalia dentária como um indicador precoce de risco poderá contribuir para o aumento da deteção de neoplasias nos estágios iniciais da doença. Apesar de ainda serem necessários mais estudos para confirmar esta associação, é uma possibilidade que não deve ser excluída, visto que pode ser uma vantagem no diagnóstico e tratamento precoces, e também na prevenção desta doença.

Durante a odontogénese estão descritas várias vias de sinalização que regulam o desenvolvimento dos dentes. Quando ocorrem mutações nessas vias, são observadas posteriormente anormalidades no desenvolvimento do dente, podendo afetá-los em número, levando a agnesia dentária. Na literatura, está descrito que a agnesia dentária congénita poderá ser causada pela interrupção do desenvolvimento do dente, pela deleção ou alteração de um determinado gene levando à supressão da sua função. A proliferação, a diferenciação, a polaridade, o movimento celular e a renovação de células-tronco são processos cruciais no desenvolvimento e manutenção da homeostase dos tecidos e são regulados através de uma via de sinalização denominada Wnt. Esta via tem sido associada a um conjunto de fenómenos biológicos devido a possíveis desregulações, em que uma deficiência ou sobreativação de determinados fatores pode levar ao aumento do risco de variadas doenças sistémicas, assim como o cancro e ainda a distúrbios de desenvolvimento, como as malformações dentárias. A complexidade dos sinais Wnt e o seu papel funcional é crucial no desenvolvimento e crescimento. A sua ativação durante a embriogénese facilita a formação de novos organismos por diferenciação celular, polarização e migração, sendo também comum a sua contribuição durante o desenvolvimento de muitos tumores e outras doenças sistémicas [4].

Certas mutações em determinados genes, como o *Axis Inhibitor 2 (AXIN2)*, mostrou-se estarem relacionadas com a agenesia dentária, assim como com vários tipos do cancro [1]. A ligação entre agenesia dentária e o cancro pode então ser estudada através de genes que estão envolvidos simultaneamente na odontogénese e na carcinogénese, e que tenham sofrido mutações. A confirmação da relação entre a agenesia dentária e algumas formas de cancro pode, portanto, ser proposta como um marcador tumoral preditivo.

II. DESENVOLVIMENTO

II.1. AGENESIA DENTÁRIA CONGÊNITA

A agenesia dentária caracteriza-se por ser uma anomalia dentária comum em seres humanos, com 6,4% de prevalência, podendo variar de acordo com o sexo, raça ou etnia [5]. É classificada por número de dentes ausentes, como: hipodontia, oligodontia e anodontia. A hipodontia, a condição mais comum, é caracterizada pela ausência de menos de seis dentes permanentes, excluindo os terceiros molares. Pode ocorrer na dentição decídua, com uma prevalência 0,1-1-5%, e sem diferença de sexo. Já na dentição permanente, a prevalência de hipodontia estimou-se ser de 5-7%, sendo as mulheres 1,5 vezes mais afetadas do que os homens [6]. A oligodontia, relativamente rara e com uma prevalência de 0,3%, é a ausência de mais de seis dentes permanentes, também excluindo os terceiros molares [7]. A anodontia é a ausência de todos os dentes numa ou em ambas as dentições, ocorrendo muito raramente e apenas em algumas formas de displasia ectodérmica [8]. À exceção dos terceiros molares, os segundos pré-molares inferiores (3-4%), os incisivos laterais superiores (1-2,5%), e os segundos pré-molares superiores (1-2%) são os dentes permanentes mais afetados [6,9]. A agenesia de dentes permanentes é a anomalia dentária mais frequente, e uma das anomalias de desenvolvimento mais prevalente em humanos [10]. Afetam tanto a dentição decídua como permanente, com prevalências variáveis. A dentição decídua é raramente afetada, mas quando tal ocorre, o sucessor permanente é também afetado [11].

A agenesia dentária trata-se de uma anomalia craniofacial humana comum que pode ser causada tanto por variações genéticas, como por fatores ambientais, sendo eles o trauma, infecções, tabaco, cirurgia, entre outros [12,13]. Esta condição dentária pode resultar de uma falha no início da formação do dente, de uma redução do potencial odontogénico da lâmina dentária, ou de um desenvolvimento interrompido durante o estágio inicial – por exemplo, devido à alteração molecular no mesênquima associado ao botão dentário inicial ou à lâmina dentária do dente. Uma diminuição gradual do potencial odontogénico da lâmina dentária pode explicar por que razão a agenesia dentária afeta mais frequentemente o último dente a desenvolver-se dentro da dentição. O dente mais frequentemente ausente é o terceiro molar permanente, sendo que pelo menos um terceiro molar está ausente em 23% das pessoas [2] e, portanto, é excluído da classificação acima.

II.1.1. ETIOLOGIA

II.1.1.1. Fatores genéticos condicionantes de agnecias dentárias

As anomalias dentárias podem ocorrer de forma isolada (mais comum) ou fazendo parte de uma síndrome [14]. Ocorrendo em diversas desordens genéticas, estas anomalias funcionam como sinais importantes no seu diagnóstico [15].

É sabido que o desenvolvimento dentário é bastante complexo, sendo que cerca de duzentos genes estão implicados durante o processo [16]. A agnesia dentária congênita é tipicamente uma anomalia isolada presente em indivíduos normalmente desenvolvidos, mas também tem sido associada a mais de 150 condições síndrômicas: pode ser classificada como não síndrômica, afetando apenas a dentição [17], ou síndrômica, em que existe o envolvimento de outros órgãos ou tecidos, podendo então estar relacionada com síndromes genéticas, incluindo, como exemplo, a displasia ectodérmica e o Síndrome de Klinefelter [18]. Em ambas as situações, a genética parece ser o principal componente etiológico [19]. Embora muitos fatores possam contribuir para a etiologia da agnesia dentária, existem fortes evidências que comprovam que os fatores genéticos desempenham um papel predominante na patogénese desta doença.

A distinção entre agnesia dentária isolada e síndrômica nem sempre é concreta, uma vez que muitos dos mesmos genes causam ambas as condições [2]. Quando não síndrômicas, a agnesia pode ser causada por mutações nos genes *WNT10A*, *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2*, *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *LTBP3*, *LRP6*, *WNT10B*, *GREM2* e *SMOC*, sendo que até 50% dos casos de agnesia dentária foram atribuídos a mutações do gene *WNT10A* [20–25].

As vias de sinalização que controlam as interações entre o epitélio e o mesênquima aquando da odontogénese são cruciais para o desenvolvimento dentário. A interação mútua entre estes genes, em períodos específicos no processo de odontogénese, tem um papel preponderante na autoregulação do processo. A ausência ou mutação num destes genes pode impedir a progressão do desenvolvimento do órgão dentário para a fase seguinte e consequentemente provocar agnesia desse dente [26].

De acordo com um estudo da análise genética das vias de sinalização responsáveis pela agnesia dentária não síndrômica [27], após uma extensa análise de bancos de dados publicamente acessíveis, foram revelados 15 genes responsáveis por esta condição,

juntamente com as suas vias de sinalização Wnt/ β -catenina, TGF- β /BMP e EDA/EDAR/NF- κ B. No entanto, a análise de correlação genótipo-fenótipo, demonstrou que a maioria dos genes causais são também responsáveis pela agenesia dentária síndrómica, e ainda outras condições. Num total de 198 mutações diferentes dos 15 genes responsáveis pela agenesia dentária não síndrómica, 182 mutações (91,9%) são derivadas de sete genes (*AXIN2*, *EDA*, *LRP6*, *MSX1*, *PAX9*, *WNT10A* e *WNT10B*), em comparação com as 16 mutações restantes (8,1%) identificadas nos outros oito genes (*BMP4*, *DKK1*, *EDAR*, *EDARADD*, *GREM2*, *KREMEN1*, *LTBP3* e *SMOC2*). Ainda, a análise de especificidade em termos da proporção de mutações não síndrómicas *versus* mutações síndrómicas, em cada um dos sete genes mencionados acima, demonstrou uma taxa de especificidade de 98,2% em *PAX9*, 58,9% em *WNT10A*, 56,6% em *MSX1*, 41,2% em *WNT10B*, 31,4 % em *LRP6*, 23,8% em *AXIN2* e 8,4% em *EDA*.

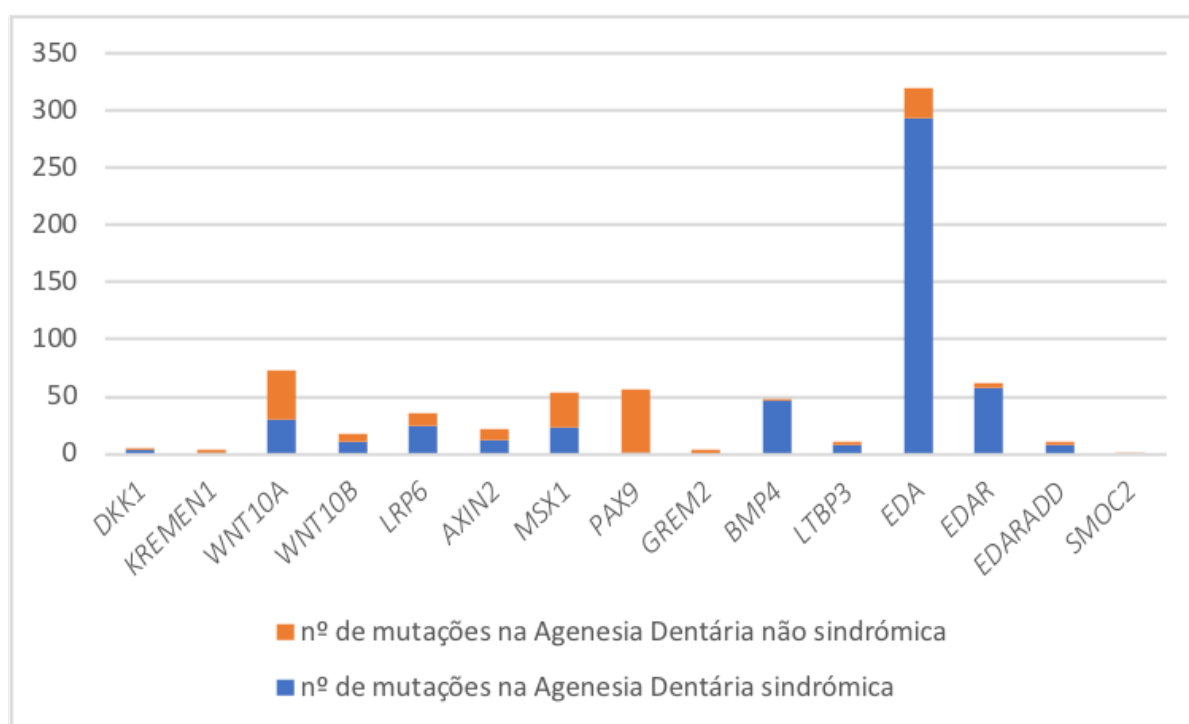


Figura 1 - Gráfico demonstrativo do nº de mutações em 15 genes responsáveis pela Agenesia Dentária não síndrómica (laranja) e síndrómica (azul), baseado nos dados da Human Gene Mutation Database (HGMD). Adaptado de [27].

II.2. ODONTOGÉNESE

A formação de todos os dentes ocorre através de um processo intrínseco de formação e migração, com o objetivo de alcançar e adquirir a sua função na cavidade oral. Esse processo embriológico denomina-se por odontogénese e conduz à formação dos dentes, tanto decíduos, como definitivos. A odontogénese inclui o processo de formação dentária, a sua erupção e integração com os tecidos periodontais de suporte, ossos maxilares e mandibular e os sistemas circulatório e nervoso [28]; e inicia-se por volta da quinta ou sexta semana de vida intrauterina [29].

A dentição humana inclui duas fases: a dentição decídua ou temporária, e a dentição permanente ou definitiva. Entre os 6 e 12 anos de idade, estão presentes na cavidade oral tanto os dentes decíduos como os permanentes, constituindo assim a dentição mista [30]. A odontogénese consiste num processo complexo resultante da interação constante e recíproca entre o epitélio da cavidade oral, de origem ectodérmica, e o mesênquima dentário, que migrou originalmente da crista neural craniana [31,32]. Esta interação é mediada por uma série de moléculas sinalizadoras tais como FGF (fator de crescimento fibroblástico), Wnt (*wingless/integrated*), BMP (proteínas morfogénicas do osso) e Hh (*Hedgehog*) que induzem diversos mecanismos intracelulares, como a expressão de fatores de transcrição [33], tais como membros das famílias PAX, MSX e RunX [34,35].

A formação dos dentes, ou odontogénese, engloba a formação da lâmina dentária, a fase de botão, a fase de capuz e a fase de campânula, que ocorrem de forma sequencial (Figura 1) [28]. A designação de cada fase distinta está relacionada com a morfologia que as estruturas celulares apresentam. As três fases desencadeiam o aparecimento e proliferação de células diferenciadas, que originam a formação da dentina e do esmalte, através dos processos de dentinogénese e amelogénese, respetivamente, culminando na formação do dente.

A literatura moderna utiliza uma nomenclatura funcional para descrever a odontogénese e engloba-a em quatro fases: iniciação, morfogénese, citodiferenciação e aposição da matriz. A dentição decídua inteira inicia a sua formação entre a sexta e oitava semana de desenvolvimento embrionário e o desenvolvimento dos elementos dentários permanentes acontece através de extensões linguais, desta lâmina primária, em relação ao órgão de esmalte dos dentes decíduos, na primeira metade do quarto mês de desenvolvimento embrionário [36]. A fase de iniciação, que determina a localização e o

número de dentes [36] tem início na quinta semana de desenvolvimento [28] e começa com um espessamento do epitélio oral (banda epitelial primária) [31].

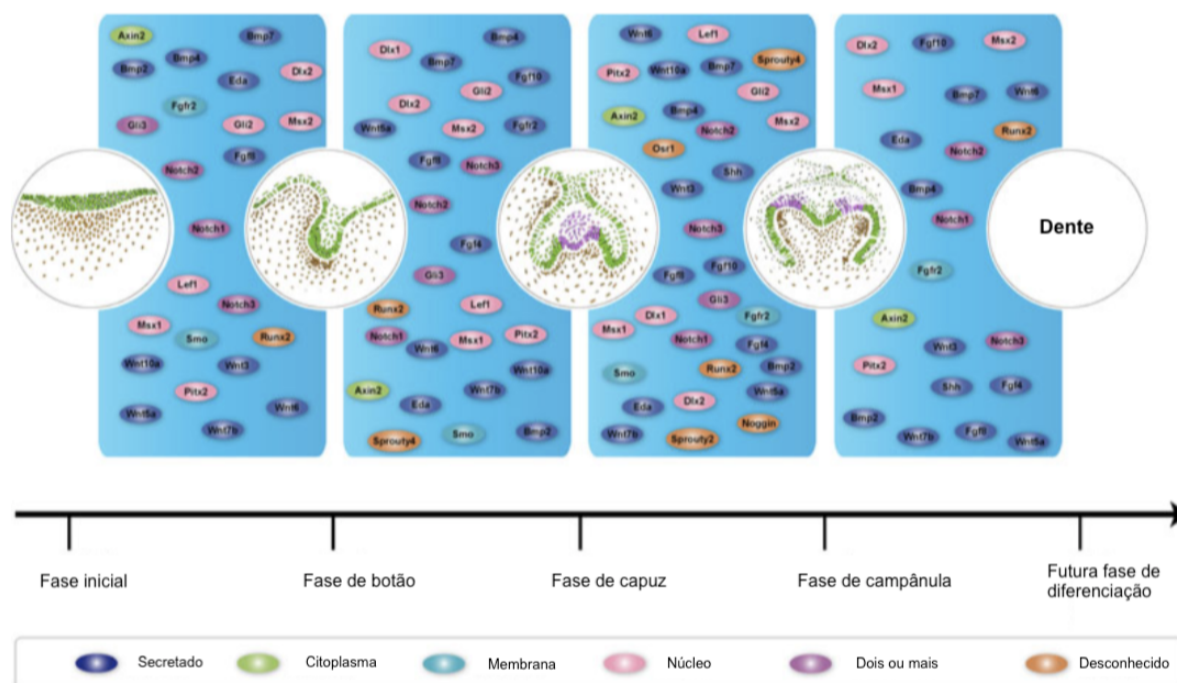


Figura 2 - Moléculas envolvidas nas diferentes fases da Odontogênese (da esquerda para a direita): Fase inicial, Fase de botão, Fase de capuz, e Fase de campânula. Legenda: azul escuro, secretado; verde, citoplasma; azul, membrana; rosa, núcleo; roxo, dois ou mais; laranja, desconhecido. Adaptado de [37].

Tal como todos os processos de desenvolvimento, a odontogênese é altamente complexa e regulada dinamicamente, com centenas de genes coexpressos em *reciprocal networks*. Trata-se de um processo complexo e dinâmico que envolve várias proteínas reguladoras que interagem reciprocamente entre si, com o objetivo de criar vias de sinalização. A agenesia dentária, sendo ela irreversível, pode ocorrer pela perturbação deste equilíbrio. Esta ausência congênita de um ou mais dentes pode ter uma causa genética ou uma causa ambiental (fármacos, trauma, infecções, dieta, químicos), que está ligada ao desenvolvimento *in utero* [38,39].

Sendo um processo intrínseco de interação recíproca com o envolvimento de um largo número de genes, existe a possibilidade da ocorrência de mutações em muitos desses genes, que podem desregular todo este processo, estando então associadas à hipodontia [40,41]. Estes genes que comandam o desenvolvimento dentário têm também

funções importantes e associações moleculares noutros órgãos e sistemas. Portanto, uma alteração genética que culmina em hipodontia pode levar ao aparecimento de anormalidades noutras partes do corpo humano [42].

II.2.1. MORFOGÉNESE DO GÉRME DENTÁRIO

O início da fase de botão caracteriza-se pela penetração do epitélio dentário proveniente da lâmina dentária para o ectomesênquima subjacente, juntamente com uma condensação das células ectomesenquimais ao seu redor [28].

A fase de capuz acontece com a continuação da invaginação do epitélio, em que o componente epitelial do gérmen dentário relembra a forma de um capuz que assenta sobre uma agregação ectomesenquimatosa de forma esférica. Nesta fase, a componente epitelial é denominada órgão de esmalte, e a esfera ectomesenquimatosa corresponde à papila dentária. Tanto o órgão de esmalte como a papila dentária estão envolvidos por um outro conjunto de células ectomesenquimais chamado folículo/saco dentário que separa o órgão dentário dos restantes tecidos maxilares e mandibulares [28].

Na região central do órgão de esmalte, surge o nó de esmalte primário (PEK) que serve como centro de sinalização, onde são secretadas localmente moléculas de sinalização. Cada gérmen dentário possui um PEK na fase de capuz. Existem ainda os nós de esmalte secundários (SEK) que determinam a localização das cúspides na fase de campânula do gérmen dentário em molares [43].

II.2.2. CITODIFERENCIAÇÃO

A citodiferenciação inicia-se com a fase de campânula. O órgão de esmalte cresce para uma forma de campânula e a sua camada profunda afunda e engloba a papila dentária, enquanto o folículo dentário continua a encapsular todas estas estruturas. Nesta fase ocorre diferenciação das células do órgão de esmalte em quatro grupos de células distintos (baseados na sua morfologia e função): epitélio de esmalte interno (IEE), estrato intermédio, retículo estrelado e epitélio de esmalte externo (OEE) [28].

A fase de campânula tardia caracteriza-se pela deposição de dois tecidos mineralizados principais, esmalte e dentina, produzidos por ameloblastos e odontoblastos

respetivamente. Tais eventos requerem uma histodiferenciação terminal do IEE e da papila dentária em ameloblastos e odontoblastos respetivamente. O órgão de esmalte começa a adquirir, através da contínua divisão das células do IEE, uma estrutura tridimensional que se assemelha à futura coroa do dente (morfodiferenciação). As células do IEE continuam a sua divisão a diferentes velocidades determinando a forma precisa da coroa dentária [28].

Após os odontoblastos secretarem a primeira camada de pré-dentina, as células do IEE recebem sinais que induzem a diferenciação terminal dos pré-ameloblastos em ameloblastos [28]. Seguidamente à deposição completa da matriz, acredita-se que os ameloblastos sofrem apoptose.

Dada a completa formação da coroa, as células da extremidade apical da campânula continuam a proliferar e originam a bainha epitelial de Hertwig (HERS). Esta estende-se até ao futuro ápex do dente, envolvendo a papila dentária, enquanto interagem com as células ectomesenquimais da mesma. Essas mesmas células adjacentes à camada interna da HERS sofrem diferenciação em odontoblastos e formam a dentina radicular [44].

À medida que a formação da raiz progride, as células do folículo dentário entram em contacto com a bainha de Hertwig, enquanto esta ganha perfurações na sua estrutura, constituindo uma malha. Isto permite que as células do folículo dentário entrem em contacto com a superfície da dentina radicular, induzindo a sua diferenciação em cementoblastos, que produzem proteínas da matriz do cimento, e fibroblastos, que produzem o ligamento periodontal. Além disso, algumas células derivadas da bainha de Hertwig também se diferenciam em cementócitos. A bainha de Hertwig desintegra-se formando os restos epiteliais de Malassez [44].

A raiz do dente consiste num conjunto de dentina radicular e canais radiculares, em que as células pulpares (incluindo células mesenquimais indiferenciadas e células sanguíneas), vasos e nervos dão suporte à polpa. Na parte exterior, a raiz é coberta por cimento que proporciona inserção ao osso alveolar através um tecido de conexão fibroso ao qual se dá o nome de ligamento periodontal [28].

A bainha de Hertwig determina o número de raízes do dente, formando um par de extensões em forma de língua que se fundem na base da futura câmara pulpar dentária, resultando na formação da furca radicular. Enquanto a raiz se forma, o dente começa a mover-se verticalmente em direção à cavidade oral, de modo a erupcionar numa posição funcional e formar o plano oclusal [28].

II.3. VIAS DE SINALIZAÇÃO ENVOLVIDAS NO DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO

A base genética da agnesia dentária tem sido atribuída principalmente a alterações nos genes que regulam as vias de sinalização das interações epitélio-mesenquimais na lâmina dentária. Devido ao grande número de moléculas envolvidas, presume-se que haja um mecanismo poligenético no desenvolvimento de defeitos na dentição [45].

As interações epitélio-mesenquimais sequenciais e recíprocas, essenciais em todos os aspetos da morfogénese dentária como padronização, tamanho e número de dentes, envolvem uma série bem ordenada de sinais ativadores e inibidores que exercem a regulação sobre a proliferação, diferenciação e organogénese celular. Em particular, fatores de crescimento, fatores de transcrição e os seus recetores correspondentes, bem como outros morfogénios solúveis, formam uma rede regulatória a nível molecular que controla sinergicamente ou antagonicamente a transdução de sinal intra/intercelular durante a odontogénese. O estudo de vias de sinalização cruciais, como por exemplo BMP, Wnt, Notch, Shh e FGF, tem uma crescente importância na potencial rede de sinalização integrada responsável pela formação do dente [37].

Genes mutantes que codificam os componentes da via canónica Wnt/ β -catenina e genes associados a Wnt são responsáveis pelo maior risco genético de agnesia dentária isolada, quando comparados com genes envolvidos noutras vias [46,47]. A via de sinalização Wnt/ β -catenina está envolvida em muitos aspetos do desenvolvimento embrionário e é ativada espaço-temporalmente nas regiões de formação do dente em todos os estágios do desenvolvimento dentário, implicando assim o seu papel essencial no processo da odontogénese [48].

As comunicações entre células, assim como os sinais dos nódulos do esmalte, são mediadas por mais de 350 moléculas sinalizadoras, incluindo fatores de transcrição e fatores de crescimento. As interações sinérgicas e antagónicas entre ácidos nucleicos e proteínas podem desencadear a sua ativação ou inibição local. A morfologia final, a posição e o número de dentes são precisamente regulados por essas complexas redes de sinais, sendo portanto de extrema importância que cada molécula envolvida esteja presente na hora certa, no lugar certo e na quantidade certa [31,49]. Na literatura, variantes dos genes *PAX9*, *MSX1*, *AXIN2*, *EDA*, *EDAR* e *WNT10A* são as mais frequentemente mencionadas [27,50–52].

O dente parece ser um dos órgãos mais simples do corpo humano mas, no entanto, o seu desenvolvimento é regulado por várias moléculas em etapas distintas, e por um complexo conjunto de redes de sinalização indutivas, desde o início até ao fim da diferenciação. Vários estudos foram realizados para investigar vias de sinalização canónicas BMP, Wnt, Notch, FGF e *Sonic hedgehog* (Shh), que podem funcionar de forma sinérgica ou antagónica durante o desenvolvimento do dente [53–56].

II.3.1. VIA DE SINALIZAÇÃO WNT

A via de sinalização Wnt está associada à diferenciação, polarização e migração durante o desenvolvimento celular, sendo que é expectável também o seu envolvimento na biologia do cancro [57]. O maior componente desta via de sinalização é a família de proteínas Wnt, que ativam os recetores das membranas celulares de forma parácrina e autócrina. As proteínas Wnt, secretadas por células, podem induzir mecanismos celulares através da ativação das proteínas membranares *Frizzled* (Fzd), e por proteínas intracelulares e fatores de transcrição que regulam a expressão genética. A estrutura desta via está baseada em três vias de sinalização: a via canónica β -catenina dependente, e duas vias não-canónicas β -catenina independentes: via de sinalização PCP (polaridade celular planar) e via de sinalização Ca^{2+} [57]. Enquanto a via canónica Wnt regula o destino da célula, a via não canónica é responsável pela polaridade celular. Os componentes da via Wnt distribuem-se em glicoproteínas extracelulares (19 ligantes Wnt a nível humano), recetores transmembranares (Fzd e LRP5/6), proteínas citoplasmáticas (Dvl, APC, AXIN, GSK3 β , β -catenina, etc.), fatores de transcrição nucleares, e várias moléculas associadas a Wnt (MSX1, DKK1, KREMEN1 e ANTXR1).

A via de sinalização Wnt/ β -catenina, ou via de sinalização canónica Wnt, é um eixo de sinalização conservado que participa em diversos processos fisiológicos, como proliferação, diferenciação, apoptose, migração, invasão e homeostase tecidual [58–60]. Esta via de sinalização, estando envolvida em vários aspetos do desenvolvimento embrionário e sendo ativada espaço-temporalmente nas regiões de formação do dente em todos os estágios do desenvolvimento dentário, torna-se essencial no processo da odontogénese e tem sido, portanto, proposta como o principal regulador da formação dentária [48]. A inibição desta sinalização no epitélio inicial, leva à interrupção do desenvolvimento do dente no estágio de lâmina [61]. Evidências crescentes indicam ainda

que a desregulação da cascata Wnt/ β -catenina contribui para o desenvolvimento e progressão de alguns tumores sólidos e malignidades hematológicas [62–65].

É sabido que mutações no gene *AXIN2*, inibidor de Wnt, causam uma forma rara de oligodontia na qual a formação do dente permanente é afetada e, ainda, que estas mutações têm sido também associadas a uma predisposição ao cancro colorretal [1].

II.3.1.1. Estrutura da via de sinalização Wnt/ β -catenina

A estrutura da via canónica Wnt pode ser agrupada em três componentes principais: as proteínas membranares, o complexo de degradação e a proteína β -catenina. Na membrana celular existem recetores Fzd para proteínas Wnt, e perto dos recetores Fzd estão localizados domínios proteicos de ligação estruturalmente relacionados com os do recetor das lipoproteínas (LRP) de baixa densidade, que são codificados pelos genes *LRP5* e *LRP6* [66,67]. O complexo de destruição é formado a partir da Polipose Adenomatosa Coli (APC), Axina (AXIN), Glicogénio Sintase Quinase 3β (GSK3 β), Caseína Quinase 1α (CK1 α) e proteínas *Dishevelled* (Dvl). Quando a via Wnt/ β -catenina está inativa, o complexo de destruição é formado em torno da proteína β -catenina, à qual as partículas de ubiquitina estão ligadas. Neste processo, a AXIN e a APC são fosforiladas pelas quinases CK1 α e GSK3 β . No caso da via Wnt/ β -catenina estar ativa, a CK1 α e GSK3 β estão ligadas à β -catenina através da proteína Dvl, permitindo a catalisação da reação de fosforilação [68].

II.3.1.2. Mecanismo da via de sinalização Wnt/ β -catenina

A ativação do complexo transmembranar composto pelo recetor Fzd e corecetor LRP5 ou LRP6, medeia a via Wnt canónica dependente de β -catenina, que é uma proteína envolvida na transcrição genética. Esta via de sinalização é desencadeada pela ligação dos ligantes Wnt secretados por glicoproteínas ricas em cisteína aos recetores LRP5/6 e Fzd. Na presença do ligante Wnt, a sua ligação com os recetores na superfície celular induz a Dvl, causando a agregação do complexo APC, AXIN, GSK3 β e CK1 α ao recetor [69].

Quando a via canônica Wnt é ativada, a β -catenina desloca-se para o núcleo e atua como um fator de transcrição. No entanto, quando a via Wnt não está ativa, a proteína β -catenina é ativamente degradada. O nível intracelular da β -catenina é, portanto, regulado pela via canônica Wnt, e a estimulação do complexo Fzd-LRP5/6 resulta na regulação positiva do nível desta proteína. No caso da ausência de ligantes Fzd-LRP, o nível de β -catenina citoplasmática é baixo, sendo a sua degradação assegurada pelo complexo de destruição [68]. A ativação do complexo Fzd-LRP5/6 pelo ligante Dvl leva à inibição da formação do complexo de degradação. A ligação de Dvl a Fzd resulta na exposição dos domínios DIX de Dvl, que são locais de ligação para a AXIN. Esta proteína liga-se à cauda intracelular do LRP, e uma vez ligada ao complexo recetor é incapaz de se ligar à β -catenina e inibe a atividade da GSK3 β . O efeito desta reação em cascata previne a fosforilação da β -catenina, a sua ubiquitinação e a degradação do proteossoma. A β -catenina recém sintetizada acumula-se no citoplasma, eventualmente translocando-se para o núcleo. A β -catenina nuclear substitui então um repressor do fator de célula T/fator intensificador linfóide (TCF/LEF), que são fatores de transcrição que ativam genes responsivos a Wnt.

Dentro do complexo de degradação, a GSK3 β e a CK1 α medeiam a fosforilação da β -catenina, promovendo a sua ubiquitinação e a sua posterior degradação proteassômica [70,71]. Subsequentemente, a fosforilação e inibição de GSK3 β asseguram uma elevação da concentração de β -catenina citoplasmática. A β -catenina não fosforilada no citoplasma migra para o núcleo e acumula-se, interagindo com o fator específico de células TCF/LEF e coativadores, como Pygopus e BCL9, para desencadear uma regulação positiva dos genes alvo.

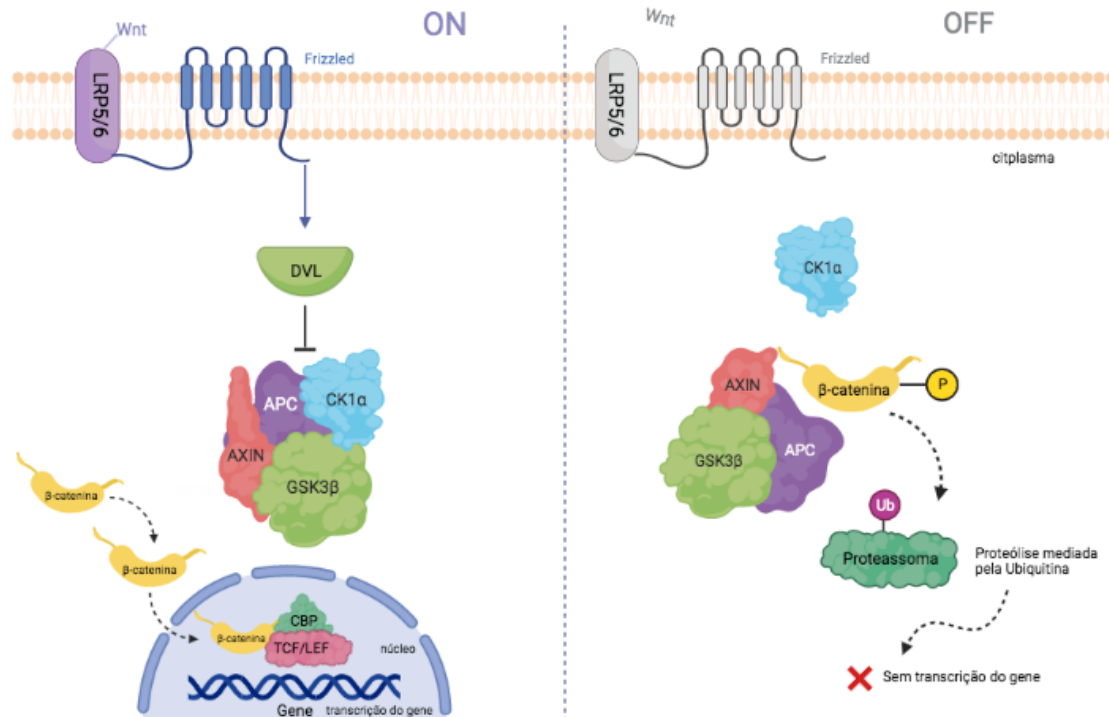


Figura 3 - Representação esquemática da via de sinalização Wnt/β-catenina ou via de sinalização canônica Wnt ativa (esquerda): os ligantes Wnt ligam-se aos receptores compostos pelas proteínas LRP5/6, sendo a proteína citoplasmática DVL ativada, induzindo a supressão de GSK3β. Subsequentemente, a β-catenina transloca-se para o núcleo, ligando-se aos fatores de transcrição TCF/LEF para induzir a transcrição do gene alvo; e inativa (direita): na ausência dos ligantes Wnt, o complexo de destruição da β-catenina, um complexo formado por AXIN, CK1α, GSK3β e APC, fosforila a β-catenina, que posteriormente sofre degradação através da proteólise mediada pela Ubiquitina. Adaptado de [72].

II.3.1.3. Modo de atuação da via de sinalização Wnt/β-catenina no desenvolvimento

A sinalização Wnt/β-catenina é um sistema evolutivamente conservado que desempenha um papel crucial na embriogênese, organogênese e homeostase, tendo-se desenvolvido cedo na filogenética. Esta via sinalizadora é conhecida como uma importante via regulatória que controla processos de desenvolvimento durante a morfogênese tecidual [73–75].

Durante a gastrulação, uma etapa importante no desenvolvimento embrionário, a β-catenina promove a formação da linha primitiva na parte posterior do embrião. Uma mutação no gene *Wnt3*, que é um ligante de LRP5/6, interrompe a gastrulação bloqueando a linha primitiva e, consequentemente, a formação do mesoderma e da endoderme definitiva. Durante a embriogênese precoce, a via de sinalização Wnt/β-catenina regula,

portanto, o destino celular das células endodérmicas embrionárias que fornece a organogênese desejada [76].

II.3.1.4. Modo de atuação da via de sinalização Wnt/ β -catenina no cancro

Na via Wnt/ β -catenina, uma regulação anormal do fator de transcrição β -catenina, que é o componente principal da via de sinalização Wnt, leva a eventos precoces na carcinogênese [77–80]. A expressão aumentada de β -catenina pode ser causada pelos seguintes fatores: mutações no gene de β -catenina, anormalidades no complexo de destruição de β -catenina, mutações em APC, expressão aumentada de ligantes Wnt e perda de inibição ou diminuição da atividade das vias regulatórias. A sinalização Wnt/ β -catenina é ativada em muitos tipos de cancro.

A ativação anormal da via Wnt/ β -catenina tem sido relatada como um dos fatores predisponentes em muitos tipos de cancro. Por exemplo, no melanoma cutâneo, a β -catenina nuclear liga-se a fatores de transcrição do tipo TCF/LEF e, consequentemente, estimula a expressão de genes a jusante, como *ciclina D1* e *c-MYC*. A expressão aumentada dos genes mencionados altera a progressão do ciclo celular e contribui para a carcinogênese [81].

A transição epitelial-mesenquimal (EMT) é o processo pelo qual as células epiteliais polarizadas adquirem o fenótipo mesenquimal. Este processo pode ser induzido por várias vias de sinalização, incluindo a Wnt/ β -catenina. Observando a correlação entre células-tronco cancerígenas, processo EMT e sinalização Wnt/ β -catenina, foi comprovado que o crescimento de tumores primários converte células não cancerígenas em células-tronco cancerígenas por processos relacionados à EMT. Vários estudos confirmaram que os genes alvo da sinalização Wnt estão implicados na adesão celular, o que consequentemente tem um impacto na EMT. Isso sugere um modelo que integra vários processos essenciais, que fundamentam o desenvolvimento da doença, e deve ser apresentado como um alvo importante para novas terapias [82].

II.4. GENES ENVOLVIDOS NA AGENESIA DENTÁRIA NÃO SINDRÓMICA

II.4.1. GENE *AXIN2*

A ligação genética entre a agnesia dentária e a via Wnt foi evidenciada pela primeira vez pela identificação de uma mutação do gene *AXIN2* (do inglês *Axis Inhibitor 2*), numa família finlandesa com historial de oligodontia [1]. Esta família apresentava oligodontia isolada (não síndrômica) e ainda um fenótipo colorretal variável com penetrância total. Neste caso, o fenótipo oligodontia era totalmente penetrante nos indivíduos portadores da mutação do gene *AXIN2*. Quase todos os membros da família com oligodontia apresentavam neoplasias colorretais, variando de polipose a malignidade colorretal sem pólipos [83,84].

Um dos genes mais relacionados com a agnesia dentária é o *AXIN2*, que é altamente expresso no nó de esmalte e nos odontoblastos mesenquimais durante a odontogénese. Até ao momento, nove diferentes mutações no gene *AXIN2* foram identificadas na agnesia dentária não síndrômica, e doze mutações na agnesia dentária síndrômica e outras condições. A proteína expressa por este gene tem uma importante função na morfogénese craniofacial, e pacientes com Polimorfismo de Nucleótido Único (SNP) do *AXIN2* não têm molares, pré-molares, incisivos superiores, e incisivos inferiores permanentes [85]. Este gene codifica um inibidor intracelular do sinal Wnt/ β -catenina sendo, portanto, categorizado como um regulador negativo da via de sinalização Wnt. Verificou-se que as mutações em *AXIN2* aumentam a degradação da β -catenina e reduzem a ativação da via Wnt [86], caracterizando-se portanto como um inibidor da via de sinalização Wnt.

A proteína *AXIN2* organiza o complexo multiproteico da APC, β -catenina e GSK3 β . Na via canónica Wnt/beta-catenina, esta proteína tem duas funções: trata-se de um componente citoplasmático que funciona como um regulador negativo da sinalização canónica Wnt, induzindo a degradação da β -catenina. É também um alvo direto para a via de sinalização Wnt canónica e, portanto, forma um *loop* de feedback negativo. As alterações de nucleótidos no gene *AXIN2* estão relacionadas com a agnesia dentária [21].

II.4.2. GENE *MSX1*

O gene *MSX1* (do inglês *Muscle Segment Homeobox, Homolog 1*), foi o primeiro gene identificado como causa de agenesia dentária não síndrômica humana [87], e pertence a uma família de fatores de transcrição que contém um domínio de ligação ao DNA altamente conservado. Este gene aparenta estar envolvido em múltiplas interações epiteliais-mesenquimais durante a embriogénese, e demonstra ser crítico durante os estágios iniciais de desenvolvimento do germe dentário [88]. A proteína *MSX1* pode desempenhar um papel duplo durante o desenvolvimento inicial do dente, sendo necessária para a iniciação do germe dentário durante a fase de botão, e posteriormente para a proliferação e prevenção da diferenciação dos odontoblastos [89].

O gene *MSX1* codifica para o repressor transcricional e sinaliza uma variedade de células para controlar a proliferação, diferenciação e angiogénese. O *MSX1* é um alvo direto a jusante da sinalização Wnt/ β -catenina durante o desenvolvimento craniofacial e regula a expressão e atividade da via Wnt/ β -catenina. Mutações no gene *MSX1*, codificando um repressor transcricional das vias Wnt e BMP4, foram repetidamente encontradas e identificadas como causa de agenesia dentária não síndrômica [90]. Entre 53 mutações diferentes do *MSX1*, 30 delas estão associadas a agenesia dentária isolada, muitas vezes estando ausentes os segundos pré-molares e terceiros molares. Em contraste, mutações de perda de função do gene *MSX1* foram relatadas como causa de condições mais graves, como síndrome de Witkop, síndrome de Wolf-Hirschhorn e oligodontia com fissura labiopalatina [27]. Estes contrastes indicam que mutações em diferentes domínios do gene abordado têm efeitos diferentes durante o desenvolvimento craniofacial.

II.4.3. GENE *PAX9*

Estudos recentes identificam o gene *PAX9* (do inglês *Paired Box Gene 9*) como um dos genes envolvidos na odontogénese mais amplamente estudados [46]. É amplamente expresso no mesênquima derivado da crista neural que está envolvido no desenvolvimento craniofacial e dentário, e é necessário para a expressão de BMP4, *MSX1* e *LEF1* [91]. O número, posição e morfologia dos dentes podem ser realmente afetados por mutações neste gene. Até ao momento, mais de 50 mutações no *PAX9* foram relatadas como associadas a vários tipos de agenesia dentária congénita, e a outros defeitos

dentários hereditários. A consequência mais comum da mutação do gene *PAX9* é a oligodontia ou a hipodontia autossômica dominante não síndrômica [50].

A proteína PAX9, expressa pelo gene *PAX9*, é um fator de transcrição que regula a expressão dos genes envolvidos na mediação da proliferação celular, resistência à apoptose e migração. Desempenha um papel primário na regulação das interações mesenquimais-epiteliais envolvendo a sinalização BMP4 e Shh [92].

II.4.4. GENE *WNT10A*

A proteína WNT10A (do inglês *Wingless-Type MMTV Integration Site Family, Member 10A*) é expressa em membros embrionários, pele, dentes e folículo piloso. O gene *WNT10A* está identificado no cromossoma 2q35, e é preferencialmente expresso no epitélio dentário e nos nódulos de esmalte, durante o desenvolvimento do dente [93]. Como as primeiras mutações recessivas em *WNT10A* foram identificadas em indivíduos diagnosticados com displasia odontogênica (OMIM 257.980), foram descobertas 73 diferentes mutações, responsáveis por 14 doenças/fenótipos diferentes, com base em dados obtidos pelo *Human Gene Mutation Database* (HGM). 43 das mutações resultaram em agenesia dentária não síndrômica, que são categorizadas em seis condições: agenesia dentária, hipodontia não síndrômica, hipodontia, agenesia do incisivo lateral superior, oligodontia, e agenesia dentária seletiva não síndrômica [47]. Isso torna o *WNT10A* no segundo gene mais frequentemente mutado em indivíduos com agenesia dentária não síndrômica. Uma análise clínica mostrou uma condição de agenesia dentária mais grave em indivíduos afetados portadores de mutações bialélicas *WNT10A* em comparação com aqueles com mutações monoalélicas [94].

II.4.5. GENE *EDA*

A proteína EDA (do inglês *Ectodysplasin A*) é uma proteína transmembranar do tipo II com um pequeno domínio intracelular N-terminal, um domínio extracelular maior que contém uma repetição semelhante ao colagênio, e com um domínio C-terminal com homologia ao fator de necrose tumoral (TNF). Esta proteína, sendo um membro da superfamília de ligandos TNF, possui extensas alternativas de *splicing* que levam a várias

isoformas. As isoformas de *splicing* mais comuns (EDA-A1 e EDA-A2) promovem a transcrição ligando-se a recetores distintos. A EDA-A1 liga-se ao recetor EDA (EDAR), que interage com o domínio de morte associado a EDAR (EDARADD), ativando as vias de sinalização da quinase do fator nuclear κ B (NF- κ B) a jusante [95].

Mais de 100 mutações foram relatadas no gene *EDA*, a maioria das quais estão localizadas nos exões 1, 3 e 5, e são principalmente mutações pontuais, agrupadas nos quatro domínios funcionais da proteína EDA. Inserções ou deleções intragénicas, grandes deleções incluindo perda de todo o exão, e deleção completa do gene foram também relatadas. Recentemente, mutações em *EDA* foram relatadas em algumas famílias de hipodontia não síndrómica ligada ao cromossoma X [95].

Tabela 1 - Genes mutantes e tipos de dentes ausentes em 10 indivíduos com oligodontia isolada, num estudo de caso-controlo feito na Suécia. Legenda: M, molares; PM, pré-molares. Adaptado de [96].

Gene	Indivíduos com mutações	M (nº)	PM (nº)	Incisivos (nº)	Caninos (nº)	Maxila/Mandíbula	Total/Média
<i>EDARADD</i>	1	3	3	0	0	4/2	6/6
<i>AXIN2</i>	3	7	12	6	0	14/11	25/8.3
<i>MSX1</i>	2	8	11	6	0	14/11	25/12.5
<i>PAX9</i>	4	18	17	2	2	23/16	39/9.8
Total	10	36	43	14	2	55/40	95/9.5

II.5. AGENESIA DENTÁRIA COMO MARCADOR PREDITIVO DO CANCRO

Do ponto de vista da genética molecular, a conexão entre a agenesia dentária e o cancro pode ser elucidada através de três principais causas. Em primeiro lugar, existem genes envolvidos na odontogénese que são expressos em tecidos e/ou células tumorais [85,97] - como, por exemplo, o gene *AXIN2* localizado nos centróssomas e fusos mitóticos, sendo que a sua sobreexpressão mostrou induzir instabilidade cromossómica [98], que se acredita ser uma força motriz durante a carcinogénese. Em segundo, as alterações de nucleótidos em determinados genes estão relacionadas tanto com a agenesia dentária como com o cancro [1]. Portanto, as mutações parecem prejudicar a odontogénese e, mais tarde, contribuir para o surgimento do cancro. Em terceiro lugar, de acordo com a epigenética, a metilação destes genes foi também observada em amostras

neoplásicas [99]. É, portanto, de notar que as mutações genéticas parecem interromper o desenvolvimento dos dentes no início da vida e, mais tarde, contribuir para o desenvolvimento do cancro, sendo que as células cancerígenas abrigam um grande número de alterações genéticas, epigenéticas e fenotípicas.

Mutações e SNP em determinados genes, tais como o *AXIN2* [20], *MSX1* [89], *PAX9* [100], e *WNT10A* [101] têm sido relacionados com a agenesia dentária e, ainda, podem estar associados a vários tipos de cancro. Esta condição refere-se a um fenómeno denominado por pleiotropia, que se caracteriza por um único locus genético que afeta múltiplos traços fenotípicos aparentemente não relacionados. É frequentemente identificado como uma única mutação que afeta duas ou mais características *wild-type* em doenças humanas complexas que partilham a mesma via de sinalização genética [101, 102].

Nos últimos anos, foram realizados diversos estudos com o objetivo de corroborar a possível relação entre agenesia dentária e vários tipos de cancro. As seguintes evidências científicas vieram dar ênfase a este tema, tornando-se cada vez mais num assunto de grande interesse e pertinência na comunidade científica.

Um estudo de caso-controlo de Chalothorn et al., (2008) [42], que aborda o cancro epitelial do ovário (EOC), sugere uma possível associação entre EOC e a agenesia dentária, demonstrando que mulheres com este tipo de cancro têm 8,1 vezes mais probabilidade de ter hipodontia do que as mulheres sem ele, sendo que os dentes mais frequentemente ausentes são o incisivo lateral e os pré-molares superiores. Um outro estudo de caso-controlo que debate também o EOC, Fekonja et al., (2014) [40], revela que mulheres com cancro do ovário têm uma probabilidade superior, de 2,87, de ter hipodontia quando comparadas a mulheres saudáveis. Nos casos de diagnóstico de cancro, os segundos pré-molares superiores foram os dentes mais frequentemente ausentes (45,1%), seguidos dos incisivos laterais superiores (32,3%), segundos pré-molares inferiores (16,1%) e incisivos centrais inferiores (6,5%). A hipodontia foi ainda observada com mais frequência na maxila (77,4%) do que na mandíbula (22,6%). Das mulheres com EOC e hipodontia, 21,7% relataram ter história familiar de hipodontia, quando comparado ao grupo de controlo que não tinha nenhum relato de antecedentes familiares.

Num estudo de caso-controlo de Küchler et al., (2013) [41], de historial familiar de cancro, com envolvimento dos genes *AXIN2*, *FGF3*, *FGF10*, *FGFR2*, foi relatado que indivíduos com agenesia dentária tinham uma prevalência aumentada de ter antecedentes

familiares de cancro, sendo que foi encontrada uma associação significativa entre *AXIN2*, *FGF3*, *FGF10* e *FGFR2* e agenesia dentária. Os dentes mais recorrentemente ausentes são os pré-molares superiores e inferiores, incisivo lateral superior e inferior, e incisivo central inferior. Neste estudo, foi observada uma frequência elevada de quase todos os tipos de tumor em famílias de indivíduos com agenesia dentária, principalmente no cancro do cérebro e sistema nervoso, próstata e mama. O cancro da mama foi o mais prevalente, seguido do cancro da próstata, tanto nos casos de agenesia dentária como nos de controlo. A Tabela 2 esquematiza a distribuição dos diferentes tipos de cancro na população estudada. Os indivíduos com agenesia dentária demonstraram ter um risco acrescido de ter antecedentes familiares de cancro feminino: cancro da mama, ovário e colo do útero. Foi também observado um aumento da frequência de história familiar de cancro da mama e de cancro da próstata em indivíduos com pelo menos 1 pré-molar ausente. No grupo com pelo menos 1 incisivo lateral superior ausente, foi encontrada uma frequência acrescida de todos os cancros.

Tabela 2 - Estudo transversal dedicado à investigação da associação epidemiológica e molecular entre agenesia dentária e história familiar de cancro; 82 indivíduos com diagnóstico de agenesia dentária e 328 indivíduos sem esta condição. Distribuição dos diferentes tipos de cancro nos casos e nos indivíduos de controlo. Adaptado de [41].

Tipo de cancro	Casos (%)	Controlo (%)	Valor <i>p</i>	Razão de probabilidade (Intervalo de confiança 95%)
Bexiga	1 (1.2)	4 (1.2)	1.000	1.0 (0.11-9.0)
Cérebro e sistema nervoso	3 (3.7)	1 (0.3)	0.026	12.4 (1.2-120.9)
Ossos	1 (1.2)	1 (0.3)	0.360	4.0 (0.2-65.2)
Mama	10 (12.2)	15 (4.6)	0.009	2.9 (1.2-6.7)
Útero cervical	5 (6.1)	11 (3.4)	0.251	1.8 (0.6-5.5)
Esófago	1 (1.2)	1 (0.3)	0.360	4.0 (0.24-65.2)
Cabeça e pescoço	-	2 (0.6)	0.639	-
Intestino e cólon	5 (6.1)	7 (2.1)	0.093	2.9 (0.9-9.6)
Linfoma	3 (3.7)	4 (1.2)	0.146	3.0 (0.6-14.0)
Fígado	-	7 (2.1)	0.207	-
Pulmão	6 (7.3)	10 (3.0)	0.074	2.5 (0.8-7.1)
Ovário	1 (1.2)	1 (0.3)	0.360	4.0 (0.2-65.2)
Pâncreas	1 (1.2)	2 (0.6)	0.488	2.0 (0.2-22.4)
Próstata	9 (11.0)	11 (3.4)	0.004	3.5 (1.4-8.8)
Rim	1 (1.2)	2 (0.6)	0.488	2.0 (0.2-22.4)
Pele	3 (3.7)	7 (2.1)	0.425	1.7 (0.4-6.8)
Estômago	2 (2.4)	13 (4.0)	0.394	0.6 (0.13-2.7)
Garganta	1 (1.2)	3 (0.9)	0.591	1.3 (0.13-13.0)
Outros cancros	1 (1.2)	4 (1.2)	-	-
Cancro desconhecido*	5 (6.1)	10 (3.0)	-	-

*Inclui 1 de cada um dos seguintes: abdominal, leucemia, laringe, tireóide e pleura.

Relativamente ao cancro colorretal (CRC), num estudo de caso-controlo de Lindor et al., (2014) [104], 4,8% dos casos e 5,7% dos controlos reportaram haver agnesia de pelo menos um dente. Num outro estudo de caso-controlo, de Williams et al., (2018) [105], que aborda o CRC e historial familiar de qualquer tipo de cancro, com o envolvimento dos genes *ATF1*, *DUSP10* e *CASC8*, são relatadas associações significativas entre a agnesia dentária e *ATF1* e *DUSP10*, e uma associação positiva com *CASC8*. Paranjyothi et al., (2018) [106], ainda sobre CRC, observou que 16% de pacientes com cancro e 8% dos indivíduos sem cancro reportaram ter agnesia dentária, sem uma diferença estatística significativa. Os dentes mais frequentemente em falta são o pré-molar inferior, incisivo lateral e pré-molares superiores.

II.6. TUMORES ASSOCIADOS AOS GENES ENVOLVIDOS NA AGNESIA DENTÁRIA

II.6.1. CANCRO COLORRETAL

O CRC é o terceiro cancro mais comumente diagnosticado no mundo, e é uma das principais causas de morte relacionadas com tumores. De etiologia multifatorial, ~33% dos casos estão associados a fatores genéticos [107]. Este tipo de cancro começa frequentemente num pólip, ou seja, num crescimento anómalo de tecido epitelial na parede do intestino. Ao longo dos anos, vários investigadores estudaram a associação entre pólipos do cólon e cancro com agnesia dentária, examinando o potencial de uma predisposição a neoplasia do cólon e os genes das vias de sinalização Wnt.

O gene *AXIN2*, é um membro da via de sinalização Wnt que controla vários processos de desenvolvimento. Indivíduos com mutações em *AXIN2*, podem ter simultaneamente agnesia dentária e uma forte predisposição para o cancro do cólon [1].

Um estudo previamente mencionado, realizado em 2004 [1], descreveu uma família Finlandesa em que uma mutação em *AXIN2* foi cosegregada com um fenótipo de agnesia dentária grave, a oligodontia. A descrição adicional da família identificou pólipos colorretais adenomatosos e cancro como parte deste fenótipo. Uma segunda família, também na Finlândia, com a mesma mutação em *AXIN2*, foi relatada num estudo de 29

famílias com a doença polipose adenomatosa [108], que se define como uma doença autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de numerosos pólipos adenomatosos no cólon. O gene *APC*, cujas mutações causam a polipose adenomatosa familiar, é também um componente essencial da via de sinalização Wnt. Assim como o *AXIN2*, as mutações em *APC* podem estar associadas a anomalias dentárias, incluindo dentes ausentes ou supranumerários [109].

Num estudo que relaciona o CRC e a agenesia dentária [104], o sequenciamento direto de dois probandos, ou seja, de dois indivíduos que foram os primeiros numa família a manifestar uma doença genética, e também de cinco familiares com hipodontia, revelou a presença de uma variante P50S no exão 10 do gene *AXIN2* num dos dois probandos com CRC e agenesia dentária, em quatro irmãos com agenesia dentária mas sem CRC, e num irmão não afetado, sem CRC e sem agenesia dentária. Neste estudo, 4,8% dos casos com diagnóstico de CRC, tinham ausência de pelo menos 1 dente, e o sexo feminino é o mais afetado pela ausência de dentes. Foi analisado se existiam famílias em que vários indivíduos relatavam ausência de dentes, e foram encontrados apenas alguns. Houve cinco casos relatados de CRC com um dente ausente, em que um ou mais familiares tinham também dentes ausentes (nenhum desses familiares tinha diagnóstico de CRC); oito dos casos com diagnóstico de CRC que não tinham dentes ausentes, tinham dois ou mais familiares com dentes ausentes; e dos casos de CRC que relataram um ou mais dentes ausentes, 24 não tinham outros familiares pesquisados neste estudo.

Foi ainda feito um estudo com 167 indivíduos com agenesia dentária [83], a maioria com apenas 1 ou 2 dentes ausentes, e encontraram uma associação entre incisivos ausentes e um dos três polimorfismos intragênicos no gene *AXIN2*. A associação mais significativa foi para uma mutação no exão 10 (P50S, rs2240308), e foi concluído neste trabalho que o mesmo forneceu mais evidências de que o gene *AXIN2* contribui para a agenesia dentária.

A associação entre variantes do gene *AXIN2*, CRC e agenesia dentária sugere que estas condições poderão estar associadas. No entanto, nenhum estudo em grande escala de pacientes com CRC foi realizado para avaliar uma associação geral entre neoplasia colorretal e dentes ausentes [104].

II.6.2. CANCRO DO OVÁRIO

O cancro epitelial do ovário é o tumor mais letal do sistema reprodutor feminino e, atualmente, não possui nenhum marcador de diagnóstico ou tratamento eficaz [110]. O risco de desenvolver EOC para a população geral é de 1.6% [111], e 75%-80% dos pacientes não são diagnosticados até o cancro já ter metastizado para além dos ovários, tendo então alcançado o III ou IV estágio da doença [112]. A maioria dos cancros do ovário ocorre devido a alterações genéticas que se desenvolvem durante a vida da mulher, não sendo, nestes casos, hereditário. Porém, cerca de 1 em cada 10 cancros do ovário (10%) são causados por um gene mutado, já ele herdado [109, 110].

Vários estudos reportam um elevado surgimento de casos de cancro em pessoas com hipodontia [1,41,42,113], sendo então de extremo interesse compreender se existe uma etiologia genética comum que predisponha o sexo feminino a ambas as condições.

A deteção precoce do cancro epitelial do ovário é difícil e, como tal, a taxa de mortalidade torna-se demasiado alta [114]. Vários genes que estão na origem da agnesia dentária são também expressos em células tumorais do sistema reprodutor feminino, sugerindo uma possível relação entre desordens nos ovários e hipodontia [115]. Tendo como exemplo, a sobreexpressão de *MSX1* inibe a proliferação celular do carcinoma do ovário, enquanto que a sua deficiência é comum no ovário humano [110]. Esta deficiência de *MSX1* também causa oligodontia na maioria dos dentes posteriores, semelhante ao *PAX9*, um fator de transcrição que se acredita controlar a sinalização mesenquimal BMP4 durante a odontogénese [91,116]. A expressão de *PAX9* é também encontrada nas células cancerígenas epiteliais do ovário [117].

Do estudo de Chalothorn et. al (2008) [42], previamente mencionado, foi descrito um aumento da prevalência de dentes ausentes congenitamente em mulheres com EOC. Dessas mulheres, 20% relataram um ou dois dentes ausentes, contra 3% numa amostra de controlo sem diagnóstico de cancro. Também dez pacientes com quistos nos ovários apresentaram uma prevalência ainda maior de hipodontia: 40%. Esta pesquisa sugere que possam existir fatores genéticos comuns que afetam tanto o desenvolvimento dentário como a suscetibilidade à formação de tumores epiteliais ou quistos do ovário, demonstrando, de facto, uma semelhança à mutação no gene *AXIN2*, que aparenta também estar na origem da agnesia dentária e do CRC.

Vários dos genes que causam agnesia dentária em humanos, são também expressos em células tumorais do sistema reprodutor feminino, sendo eles o *WNT10A*, *MSX1*, *PAX9*,

AXIN2 e *EDA* sugerindo um possível mecanismo para a relação entre distúrbios dos ovários e agenesia dentária [115].

II.6.3. CANCRO DA MAMA

O cancro da mama é uma doença heterogénea decorrente de múltiplas alterações em genes com papéis essenciais no controlo homeostático da proliferação, diferenciação e morte das células epiteliais mamárias [118]. Uma das neoplasias malignas mais comuns em todo o mundo, o cancro da mama é a principal causa de morte entre as mulheres. Este cancro consiste em alterações genéticas que resultam em níveis alterados de mRNA e proteínas, como a ativação ou amplificação de oncogenes ou a perda de genes supressores de tumor [119].

Aparentemente, o gene *AXIN2* é aquele que, estando relacionado com a agenesia dentária, tem a conexão mais próxima ao cancro da mama. Em primeiro lugar, o *AXIN2* foi localizado no cromossoma 17q23-q24, que é uma região que demonstra frequentemente perda de heterozigosidade (LOH) no cancro da mama [120]. Em segundo lugar, foi marcado em tumores da mama de alto grau [121], e em pacientes de mau prognóstico [122]. Em terceiro lugar, os SNPs em *AXIN2* foram relacionados ao cancro da mama. rs3923087 em *AXIN2* está relacionado com a redução do risco de cancro da mama e rs3923086 está significativamente associado com cancro da mama de início precoce (idade ≤ 43 anos) [123].

O gene *MSX1* demonstrou também conexões estreitas ao cancro da mama, incluindo mutações genéticas e alterações de expressão [85].

II.6.4. CANCRO DO PULMÃO

O cancro do pulmão consiste em dois subtipos histológicos principais: cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC: *non-small cell lung cancer*), que inclui carcinoma de células escamosas (CCE) e adenocarcinoma (AC), e cancro do pulmão de pequenas células (SCLC: *small cell lung cancer*).

Embora a mutação do gene *AXIN2* no cancro do pulmão seja rara, a estreita conexão entre o SNP do gene *AXIN2* e cancro do pulmão foi observada. rs2240308 no gene *AXIN2*

mostrou ter uma conexão significativa com cancro do pulmão [124], bem como agenesia dentária [83]. A expressão diminuída de *AXIN2*, que foi associada à baixa taxa de sobrevivência em pacientes em estágio inicial, foi associada à acumulação de β -catenina [125]. O silenciamento epigenético de *AXIN2* leva à acumulação nuclear de β -catenina na cancerinogénese do cancro de pulmão NSCLC. Em CCE, *AXIN2* foi significativamente regulada negativamente e teve uma forte correlação negativa com miR-205, o biomarcador específico de CCE, que teve alta precisão diagnóstica em discriminar CCE de AC e SCLC [126].

Em ambas as linhas de células SCLC e NSCLC, a expressão significativa da proteína PAX9 foi detetada. No NSCLC, o status de ativação do PAX9 correlaciona-se com o subtipo de tecido. O AC apresenta alta probabilidade de ativação do PAX9 em relação ao carcinoma de células escamosas [97]. As alterações epigenéticas são também comuns. O nível de metilação de *PAX9* foi duas vezes maior na célula A549 do que na célula epitelial brônquica humana normal. In vivo, *MSX1* mostrou alta metilação em cancro do pulmão, especialmente em carcinomas de células escamosas [99].

II.6.5. CANCRO DO ESTÔMAGO

No que concerne ao cancro do estômago, foi feito apenas um estudo epidemiológico focado na possível relação entre cancro do estômago e agenesia dentária não síndrômica e fissura labiopalatina (NSCL/P) [127]. De 113 pacientes com cancro do estômago, 11 apresentavam agenesia dentária (9,73%) em comparação com 55 indivíduos do grupo de controlo (8,03%). Relativamente à NSCL/P, cerca de 3% em ambos os grupos.

Deste modo, não foi encontrado nenhum aumento da frequência de agenesia dentária em pacientes com este tipo de cancro.

II.7. VIA DE SINALIZAÇÃO WNT, *MSX1* E *PAX9* COMO PROGNÓSTICO OU POTENCIAL FERRAMENTA TERAPÊUTICA PARA O CANCRO

Durante a odontogénese, o gene *MSX1* é expresso no mesênquima dentário e, subsequentemente, nos seus predecessores – a papila dentária e o saco dentário [128]. A

MSX1 atua como um repressor da transcrição genética através da ligação direta ao domínio do DNA [129]. Recentemente, foi descoberto que a MSX1 tem também um papel na cancerinogénese. O gene *MSX1* estava frequentemente regulado negativamente ou silenciado nas células do cancro da mama e do útero cervical. A metilação do gene *MSX1* foi detetada em quase metade dos tecidos cancerígenos primários, enquanto nos tecidos normais não foi observada nenhuma metilação. A expressão ectópica do *MSX1* inibe a proliferação, a migração e a invasão de células cancerígenas ao bloquear o ciclo celular G1/S e a apoptose celular. A expressão diminuída de β -catenina ativa foi também encontrada após uma expressão ectópica do gene *MSX1* [130,131]. De salientar ainda que, o gene *MSX1* aparenta ter interação com a proteína p53, que é uma proteína supressora de tumor. Relativamente a este tópico, é necessária mais investigação, e ainda descobrir quais são as consequências para os pacientes com agenesia dentária e com uma função do gene *MSX1* comprometida [132].

Em adição, foi demonstrada uma formação de heterodímeros entre PAX9 e MSX1, *in vitro* e *in vivo*. É sabido que a proteína PAX9 é indutora da via de sinalização Wnt, o que implica que existam interações recíprocas a vários níveis entre PAX9, MSX1 e WNT [52,133]. Em tecidos humanos adultos, a expressão de PAX9 foi identificada apenas no esófago e o gene *PAX9* está envolvido no processo de diferenciação normal do epitélio escamoso estratificado. O nível foi diminuindo com o aumento de lesões epiteliais malignas [134].

Estas descobertas indicam que MSX1 e PAX9 estão envolvidas na alteração da via de sinalização Wnt e no cancro.

III. CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura visou contribuir para a compreensão dos fatores genéticos condicionantes da agenesia dentária, bem como dos tumores associados a esses mesmos genes, assim como das vias de sinalização que regulam tanto o desenvolvimento dentário como o desenvolvimento das células cancerígenas. A contínua análise ao processo da odontogénese, juntamente com estudos genéticos em pacientes, tem como objetivo melhorar a nossa compreensão da etiologia das anomalias dentárias e lançar as bases para futuros tratamentos. A agenesia dentária tem assim o potencial de se tornar um marcador predisponente de risco para o futuro desenvolvimento de um tumor, uma vez que a literatura atual aponta efetivamente para uma possível relação entre os genes causadores de agenesia dentária e o cancro. Diversos estudos sugerem que podem existir fatores genéticos comuns que afetam tanto o desenvolvimento dentário, como o desenvolvimento de determinados tumores. A possibilidade de identificação de um marcador clínico odontogénico para o cancro traz interesse adicional aos estudos da associação entre estas duas condições, bem como à regulação genética do desenvolvimento dentário. Estudos familiares, incluindo famílias com muitos membros afetados, são necessários e podem adicionar mais informações sobre possíveis vias moleculares comuns.

Os dados disponíveis de variados estudos clínicos demonstram que a continuação do estudo e acrescido conhecimento da via de sinalização Wnt é uma abordagem terapêutica promissora, pelo facto de ser uma via que está envolvida em tantos processos fisiológicos no organismo humano. Tendo como exemplo casos tumorais, mesmo que o seguimento isolado da via Wnt possa não ser suficiente para o tratamento do cancro, a combinação com quimioterapia poderá ter um efeito sinérgico. Nos últimos anos, vários estudos realizados contribuíram para uma compreensão mais profunda da sinalização Wnt canónica e não canónica. O efeito anómalo da sinalização Wnt canónica não se restringe apenas às células cancerígenas, interagindo também dinamicamente com outros mecanismos fisiológicos.

No entanto são, de facto, necessários mais estudos para esclarecer esta questão. Se, num futuro, for confirmada esta possibilidade, os Médicos Dentistas estarão na linha da frente podendo prestar cuidados não só da Saúde Oral, assim como de todo o organismo humano.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. Lammi L, Arte S, Somer M, Järvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 Cause Familial Tooth Agenesis and Predispose to Colorectal Cancer. *Am J Hum Genet.* maio de 2004;74(5):1043–50.
2. Juuri E, Balic A. The Biology Underlying Abnormalities of Tooth Number in Humans. *J Dent Res.* outubro de 2017;96(11):1248–56.
3. Bonczek O, Krejci P, Izakovicova-Holla L, Cernochova P, Kiss I, Vojtesek B. Tooth agenesis: What do we know and is there a connection to cancer? *Clin Genet.* abril de 2021;99(4):493–502.
4. Sharma M, Pruitt K. Wnt Pathway: An Integral Hub for Developmental and Oncogenic Signaling Networks. *Int J Mol Sci.* 28 de outubro de 2020;21(21):8018.
5. Khalaf K, Miskelly J, Voge E, Macfarlane TV. Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *J Orthod.* dezembro de 2014;41(4):299–316.
6. Brook A, Jernvall J, Smith R, Hughes T, Townsend G. The dentition: the outcomes of morphogenesis leading to variations of tooth number, size and shape. *Aust Dent J.* junho de 2014;59:131–42.
7. Bural C, Oztas E, Ozturk S, Bayraktar G. Multidisciplinary treatment of non-syndromic oligodontia. *Eur J Dent.* abril de 2012;06(02):218–26.
8. Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 15 de junho de 2009;312B(4):320–42.
9. Gkantidis N, Katib H, Oeschger E, Karamolegkou M, Topouzelis N, Kanavakis G. Patterns of non-syndromic permanent tooth agenesis in a large orthodontic population. *Arch Oral Biol.* julho de 2017;79:42–7.
10. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth Agenesis: from Molecular Genetics to Molecular Dentistry. *J Dent Res.* julho de 2008;87(7):617–23.
11. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FPGM, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* junho de 2004;32(3):217–26.
12. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer: Dental Late Effects After Childhood Cancer. *Pediatr Blood Cancer.* março de 2014;61(3):407–

- 16.
13. Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children: Tooth Agenesis and Microdontia after SCT. *Cancer*. 1 de janeiro de 2005;103(1):181–90.
14. Cobourne MT, Sharpe PT. Diseases of the tooth: the genetic and molecular basis of inherited anomalies affecting the dentition: Diseases of the tooth. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. março de 2013;2(2):183–212.
15. Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam RC, Friedlander L, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *Am J Med Genet A*. outubro de 2019;179(10):1913–81.
16. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci*. 1 de maio de 2003;116(9):1647–8.
17. Cobourne MT. Familial human hypodontia – is it all in the genes? *Br Dent J*. agosto de 2007;203(4):203–8.
18. Visinoni ÁF, Lisboa-Costa T, Pagnan NAB, Chautard-Freire-Maia EA. Ectodermal dysplasias: Clinical and molecular review. *Am J Med Genet A*. setembro de 2009;149A(9):1980–2002.
19. Yin W, Bian Z. Hypodontia, a prospective predictive marker for tumor? *Oral Dis*. maio de 2016;22(4):265–73.
20. 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. Eisenberg L, editor. *PLoS ONE*. 22 de agosto de 2013;8(8):e73705.
21. Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, Norderyd J, Dahl N. *WNT 10A* mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. *Am J Med Genet A*. fevereiro de 2014;164(2):353–9.
22. Mues G, Bonds J, Xiang L, Vieira AR, Seymen F, Klein O, et al. The WNT10A gene in ectodermal dysplasias and selective tooth agenesis. *Am J Med Genet A*. outubro de 2014;164(10):2455–60.
23. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Hatsadaloi A, Vogel P, Kawasaki K, Ohazama A, et al. *GREMLIN 2* Mutations and Dental Anomalies. *J Dent Res*. dezembro de 2015;94(12):1646–52.

24. Massink MPG, Créton MA, Spanevello F, Fennis WMM, Cune MS, Savelberg SMC, et al. Loss-of-Function Mutations in the WNT Co-receptor LRP6 Cause Autosomal-Dominant Oligodontia. *Am J Hum Genet.* outubro de 2015;97(4):621–6.
25. Bergendal B, Norderyd J, Zhou X, Klar J, Dahl N. Abnormal primary and permanent dentitions with ectodermal symptoms predict WNT10A deficiency. *BMC Med Genet.* dezembro de 2016;17(1):88.
26. Galluccio G, Castellano M, La Monaca C. Genetic basis of non-syndromic anomalies of human tooth number. *Arch Oral Biol.* julho de 2012;57(7):918–30.
27. Yu M, Wong S, Han D, Cai T. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral Dis.* abril de 2019;25(3):646–51.
28. Kwon HJE, Jiang R. Development of Teeth ☆. Em: *Reference Module in Biomedical Sciences* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 13 de setembro de 2022]. p. B9780128012383642000. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383641132>
29. Costa ALM, Paiva E, Ferreira LP. Saúde oral infantil: uma abordagem preventiva. :10.
30. C. R. B. A, A. L. C, P. K. B. M. PERDA PRECOCE DE DENTES DECÍDUOS: ETIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA E CONSEQUÊNCIAS ORTODÔNTICAS. *Publ UEPG Cienc Biol E Saude* [Internet]. 2007 [citado 1 de setembro de 2022];13(1/2). Disponível em: <http://www.revistas2.uepg.br/index.php/biologica/article/view/447/448>
31. Tucker A, Sharpe P. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet.* julho de 2004;5(7):499–508.
32. Lumsden AGS. Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. :15.
33. Williams M, Letra A. The Changing Landscape in the Genetic Etiology of Human Tooth Agenesis. *Genes.* 16 de maio de 2018;9(5):255.
34. 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.* 1 de abril de 2012;4(4):a008425–a008425.
35. Jheon AH, Seidel K, Biehs B, Klein OD. From molecules to mastication: the development and evolution of teeth: The development and evolution of teeth. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* março de 2013;2(2):165–82.

36. Ferguson CA, Tucker AS, Sharpe PT. Branchial arch patterning. :10.
37. Li Z, Yu M, Tian W. An inductive signalling network regulates mammalian tooth morphogenesis with implications for tooth regeneration. *Cell Prolif.* agosto de 2013;n/a-n/a.
38. Amini F, Rakhshan V, Babaei P. Prevalence and pattern of hypodontia in the permanent dentition of 3374 Iranian orthodontic patients. *Dent Res J.* 2012;9(3):6.
39. Rohilla M. Etiology of Various Dental Developmental Anomalies -Review of Literature. *J Dent Probl Solut.* 22 de março de 2017;019–25.
40. Fekonja A, Čretnik A, Takač I. Hypodontia prevalence and pattern in women with epithelial ovarian cancer. *Angle Orthod.* setembro de 2014;84(5):810–4.
41. Kuchler EC, Lips A, Tannure PN, Ho B, Costa MC, Granjeiro JM, et al. Tooth Agenesis Association with Self-reported Family History of Cancer. *J Dent Res.* fevereiro de 2013;92(2):149–55.
42. Chalothorn LA, Beeman CS, Ebersole JL, Kluemper GT, Hicks EP, Kryscio RJ, et al. Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer. *J Am Dent Assoc.* fevereiro de 2008;139(2):163–9.
43. Dassule HR. Shh regulates tooth growth and morphogenesis. :11.
44. Huang X, Bringas P, Slavkin HC, Chai Y. Fate of HERS during tooth root development. *Dev Biol.* outubro de 2009;334(1):22–30.
45. Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet A.* 1 de dezembro de 2006;140A(23):2530–5.
46. Yin W, Bian Z. The Gene Network Underlying Hypodontia. *J Dent Res.* julho de 2015;94(7):878–85.
47. van den Boogaard MJ, Créton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, et al. Mutations in *WNT10A* are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet.* maio de 2012;49(5):327–31.
48. Thesleff I, Sharpe P. Signalling networks regulating dental development. *Mech Dev.* 1997;13.
49. Tucker AS, Sharpe PT. Molecular Genetics of Tooth Morphogenesis and Patterning: The Right Shape in the Right Place. *J Dent Res.* abril de 1999;78(4):826–34.
50. Bonczek O, Balcar VJ, Šerý O. *PAX9* gene mutations and tooth agenesis: A review. *Clin Genet.* novembro de 2017;92(5):467–76.
51. Wong SW, Han D, Zhang H, Liu Y, Zhang X, Miao MZ, et al. Nine Novel *PAX9*

- Mutations and a Distinct Tooth Agenesis Genotype-Phenotype. *J Dent Res.* fevereiro de 2018;97(2):155–62.
52. Zhang L, Yu M, Wong S, Qu H, Cai T, Liu Y, et al. Comparative analysis of rare *EDAR* mutations and tooth agenesis pattern in *EDAR* - and *EDA* -associated nonsyndromic oligodontia. *Hum Mutat.* novembro de 2020;41(11):1957–66.
 53. Ahn Y, Sanderson BW, Klein OD, Krumlauf R. Inhibition of Wnt signaling by *Wise* (*Sostdc1*) and negative feedback from *Shh* controls tooth number and patterning. *Development.* 1 de outubro de 2010;137(19):3221–31.
 54. Chen J, Lan Y, Baek JA, Gao Y, Jiang R. Wnt/beta-catenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development. *Dev Biol.* outubro de 2009;334(1):174–85.
 55. Klein OD, Minowada G, Peterkova R, Kangas A, Yu BD, Lesot H, et al. Sprouty Genes Control Diastema Tooth Development via Bidirectional Antagonism of Epithelial-Mesenchymal FGF Signaling. *Dev Cell.* agosto de 2006;11(2):181–90.
 56. O’Connell DJ, Ho JWK, Mammoto T, Turbe-Doan A, O’Connell JT, Haseley PS, et al. A Wnt-Bmp Feedback Circuit Controls Intertissue Signaling Dynamics in Tooth Organogenesis. *Sci Signal* [Internet]. 10 de janeiro de 2012 [citado 12 de março de 2022];5(206). Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.2002414>
 57. Wnt signaling pathway in development and cancer. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado 13 de março de 2022]; Disponível em: <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.2.07>
 58. Salik B, Yi H, Hassan N, Santiapillai N, Vick B, Connerty P, et al. Targeting RSPO3-LGR4 Signaling for Leukemia Stem Cell Eradication in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell.* agosto de 2020;38(2):263-278.e6.
 59. Soleas JP, D’Arcangelo E, Huang L, Karoubi G, Nostro MC, McGuigan AP, et al. Assembly of lung progenitors into developmentally-inspired geometry drives differentiation via cellular tension. *Biomaterials.* setembro de 2020;254:120128.
 60. Choi BR, Cave C, Na CH, Sockanathan S. GDE2-Dependent Activation of Canonical Wnt Signaling in Neurons Regulates Oligodendrocyte Maturation. *Cell Rep.* maio de 2020;31(5):107540.
 61. Liu F, Chu EY, Watt B, Zhang Y, Gallant NM, Andl T, et al. Wnt/ β -catenin signaling directs multiple stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol.* janeiro de 2008;313(1):210–24.

62. Zhang M, Weng W, Zhang Q, Wu Y, Ni S, Tan C, et al. The lncRNA NEAT1 activates Wnt/ β -catenin signaling and promotes colorectal cancer progression via interacting with DDX5. *J Hematol Oncol* J Hematol Oncol. dezembro de 2018;11(1):113.
63. Cao MQ, You AB, Zhu XD, Zhang W, Zhang YY, Zhang SZ, et al. miR-182-5p promotes hepatocellular carcinoma progression by repressing FOXO3a. *J Hematol Oncol* J Hematol Oncol. dezembro de 2018;11(1):12.
64. Ge X, Wang X. Role of Wnt canonical pathway in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* J Hematol Oncol. dezembro de 2010;3(1):33.
65. Gajos-Michniewicz A, Czyz M. WNT Signaling in Melanoma. *Int J Mol Sci*. 9 de julho de 2020;21(14):4852.
66. Masuda T, Ishitani T. Context-dependent regulation of the β -catenin transcriptional complex supports diverse functions of Wnt/ β -catenin signaling. *J Biochem (Tokyo)*. janeiro de 2017;161(1):9–17.
67. Karimaian A, Majidinia M, Bannazadeh Baghi H, Yousefi B. The crosstalk between Wnt/ β -catenin signaling pathway with DNA damage response and oxidative stress: Implications in cancer therapy. *DNA Repair*. março de 2017;51:14–9.
68. van Kappel EC, Maurice MM. Molecular regulation and pharmacological targeting of the β -catenin destruction complex: Regulation of the β -catenin destruction complex. *Br J Pharmacol*. dezembro de 2017;174(24):4575–88.
69. Bilić J, Huang YL, Davidson G, Zimmermann T, Cruciat CM, Bienz M, et al. Wnt Induces LRP6 Signalosomes and Promotes Dishevelled-Dependent LRP6 Phosphorylation. *Science*. 15 de junho de 2007;316(5831):1619–22.
70. Wiese KE, Nusse R, van Amerongen R. Wnt signalling: conquering complexity. *Development*. 15 de junho de 2018;145(12):dev165902.
71. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. junho de 2017;169(6):985–99.
72. Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol* J Hematol Oncol. dezembro de 2020;13(1):165.
73. van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development*. 1 de outubro de 2009;136(19):3205–14.
74. Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling in Development and Disease. *Cell*. novembro de 2006;127(3):469–80.

75. Holland JD, Klaus A, Garratt AN, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Curr Opin Cell Biol.* abril de 2013;25(2):254–64.
76. Wang J, Wynshaw-Boris A. The canonical Wnt pathway in early mammalian embryogenesis and stem cell maintenance/differentiation. *Curr Opin Genet Dev.* outubro de 2004;14(5):533–9.
77. Zhang X, Wang L, Qu Y. Targeting the β -catenin signaling for cancer therapy. *Pharmacol Res.* outubro de 2020;160:104794.
78. Wei CY, Zhu MX, Yang YW, Zhang PF, Yang X, Peng R, et al. Downregulation of RNF128 activates Wnt/ β -catenin signaling to induce cellular EMT and stemness via CD44 and CTTN ubiquitination in melanoma. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* dezembro de 2019;12(1):21.
79. Zhou J, Toh SHM, Chan ZL, Quah JY, Chooi JY, Tan TZ, et al. A loss-of-function genetic screening reveals synergistic targeting of AKT/mTOR and WTN/ β -catenin pathways for treatment of AML with high PRL-3 phosphatase. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* dezembro de 2018;11(1):36.
80. Lim ZF, Ma PC. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* dezembro de 2019;12(1):134.
81. Fan G, Ye D, Zhu S, Xi J, Guo X, Qiao J, et al. RTL1 promotes melanoma proliferation by regulating Wnt/ β -catenin signalling. *Oncotarget.* 1 de dezembro de 2017;8(62):106026–37.
82. Korbut E, Ptak-Belowska A, Brzozowski T. MECHANISMS PROMOTING PHYSIOLOGICAL CELLS PROGRESSION INTO TUMORIGENESIS. :6.
83. Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F, Patir A, Vieira AR. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis. *Arch Oral Biol.* janeiro de 2009;54(1):45–9.
84. Liu W, Dong X, Mai M, Seelan RS, Taniguchi K, Krishnadath KK, et al. Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating β -catenin/TCF signalling. *Nat Genet.* outubro de 2000;26(2):146–7.
85. Menezes ME, Mitra A, Shevde LA, Samant RS. DNAJB6 governs a novel regulatory loop determining Wnt/ β -catenin signalling activity. *Biochem J.* 15 de junho de 2012;444(3):573–80.
86. Yue H, Liang J, Yang K, Hua B, Bian Z. Functional analysis of a novel missense mutation in *AXIN2* associated with non-syndromic tooth agenesis. *Eur J Oral Sci.*

- junho de 2016;124(3):228–33.
87. van den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HKP. *MSX1* mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet.* abril de 2000;24(4):342–3.
 88. Lidral AC, Reising BC. The Role of *MSX1* in Human Tooth Agenesis. *J Dent Res.* abril de 2002;81(4):274–8.
 89. 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.* fevereiro de 2014;122(1):15–20.
 90. Wong SW, Liu HC, Han D, Chang HG, Zhao HS, Wang YX, et al. A novel non-stop mutation in *MSX1* causing autosomal dominant non-syndromic oligodontia. *Mutagenesis.* 1 de setembro de 2014;29(5):319–23.
 91. Peters H, Neubüser A, Balling R. Pax genes and organogenesis: *Pax9* meets tooth development. *Eur J Oral Sci.* janeiro de 1998;106(S1):38–43.
 92. Zhou J, Gao Y, Lan Y, Jia S, Jiang R. *Pax9* regulates a molecular network involving *Bmp4*, *Fgf10*, *Shh* signaling and the *Osr2* transcription factor to control palate morphogenesis. *Development.* 1 de dezembro de 2013;140(23):4709–18.
 93. He H, Han D, Feng H, Qu H, Song S, Bai B, et al. Involvement of and Interaction between *WNT10A* and *EDA* Mutations in Tooth Agenesis Cases in the Chinese Population. Palau F, editor. *PLoS ONE.* 27 de novembro de 2013;8(11):e80393.
 94. Ye X, Attiaie A. Genetic Basis of Nonsyndromic and Syndromic Tooth Agenesis. *J Pediatr Genet.* 26 de setembro de 2016;05(04):198–208.
 95. Fan H, Ye X, Shi L, Yin W, Hua B, Song G, et al. Mutations in the *EDA* gene are responsible for X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia and hypodontia in Chinese kindreds. *Eur J Oral Sci.* outubro de 2008;116(5):412–7.
 96. Bergendal B, Klar J, Stecksén-Blicks C, Norderyd J, Dahl N. Isolated oligodontia associated with mutations in *EDARADD*, *AXIN2*, *MSX1*, and *PAX9* genes. *Am J Med Genet A.* julho de 2011;155(7):1616–22.
 97. Hsu DS, Acharya CR, Balakumaran BS, Riedel RF, Kim MK, Stevenson M, et al. Characterizing the developmental pathways *TTF-1*, *NKX2-8*, and *PAX9* in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 31 de março de 2009;106(13):5312–7.
 98. Hadjihannas MV, Brückner M, Behrens J. *Conductin/axin2* and *Wnt* signalling regulates centrosome cohesion. *EMBO Rep.* abril de 2010;11(4):317–24.

99. Rauch TA, Wang Z, Wu X, Kernstine KH, Riggs AD, Pfeifer GP. DNA methylation biomarkers for lung cancer. *Tumor Biol.* abril de 2012;33(2):287–96.
100. Liang J, Song G, Li Q, Bian Z. Novel missense mutations in PAX9 causing oligodontia. *Arch Oral Biol.* junho de 2012;57(6):784–9.
101. Clauss F, Waltmann E, Barriere P, Hadj-Rabia S, Manière MC, Schmittbuhl M. Dento-maxillo-facial phenotype and implants-based oral rehabilitation in Ectodermal Dysplasia with WNT10A gene mutation: Report of a case and literature review. *J Cranio-Maxillofac Surg.* setembro de 2014;42(6):e346–51.
102. Stearns FW. One Hundred Years of Pleiotropy: A Retrospective. *Genetics.* 1 de novembro de 2010;186(3):767–73.
103. Solovieff N, Cotsapas C, Lee PH, Purcell SM, Smoller JW. Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nat Rev Genet.* julho de 2013;14(7):483–95.
104. Lindor NM, Win AK, Gallinger S, Daftary D, Thibodeau SN, Silva R, et al. Colorectal cancer and self-reported tooth agenesis. *Hered Cancer Clin Pract.* dezembro de 2014;12(1):7.
105. Williams MA, Biguetti C, Romero-Bustillos M, Maheshwari K, Dinckan N, Cavalla F, et al. Colorectal Cancer-Associated Genes Are Associated with Tooth Agenesis and May Have a Role in Tooth Development. *Sci Rep.* dezembro de 2018;8(1):2979.
106. Paranjyothi M, Kumaraswamy K, Begum L, Manjunath K, Litha, Basheer S. Tooth agenesis: A susceptible indicator for colorectal cancer? *J Cancer Res Ther.* 2018;14(3):527.
107. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014: Colorectal Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* março de 2014;64(2):104–17.
108. Renkonen ET, Nieminen P, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Järvelä I, Arte S, et al. Adenomatous Polyposis Families That Screen *APC* Mutation–Negative by Conventional Methods Are Genetically Heterogeneous. *J Clin Oncol.* 20 de agosto de 2005;23(24):5651–9.
109. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, et al. Extra-Intestinal Manifestations of Familial Adenomatous Polyposis. *Ann Surg Oncol.* setembro de 2008;15(9):2439–50.
110. Park J, Park K, Kim S, Lee JH. Msx1 Gene Overexpression Induces G1 Phase Cell Arrest in Human Ovarian Cancer Cell Line OVCAR3. *Biochem Biophys Res Commun.* março de 2001;281(5):1234–40.

111. Bolton KL, Ganda C, Berchuck A, Pharaoh PDP, Gayther SA. Role of common genetic variants in ovarian cancer susceptibility and outcome: progress to date from the ovarian cancer association consortium (OCAC): Review: Ovarian cancer genetics. *J Intern Med.* abril de 2012;271(4):366–78.
112. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, Molecular, and Cytogenetic Features of Ovarian Cancers: Implications for Diagnosis and Treatment. *RadioGraphics.* maio de 2011;31(3):625–46.
113. Hattab FN, Angmar-Månsson B. Oligodontia of the permanent dentition in two sisters with polycystic ovarian syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* outubro de 1997;84(4):368–71.
114. van Nagell JR, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: Findings of 25,000 women screened. *Cancer.* 1 de maio de 2007;109(9):1887–96.
115. Bonds J, Pollan-White S, Xiang L, Mues G, D’Souza R. Is there a link between ovarian cancer and tooth agenesis? *Eur J Med Genet.* abril de 2014;57(5):235–9.
116. Ogawa T, Kapadia H, Feng JQ, Raghov R, Peters H, D’Souza RN. Functional Consequences of Interactions between Pax9 and Msx1 Genes in Normal and Abnormal Tooth Development. *J Biol Chem.* julho de 2006;281(27):18363–9.
117. Muratovska A, Zhou C, He S, Goodyer P, Eccles MR. Paired-Box genes are frequently expressed in cancer and often required for cancer cell survival. *Oncogene.* 11 de setembro de 2003;22(39):7989–97.
118. Sutherland RL, Musgrove EA. Cyclin D1 and mammary carcinoma: new insights from transgenic mouse models. *Breast Cancer Res.* fevereiro de 2001;4(1):14.
119. Zhang DH, Salto-Tellez M, Chiu LL, Shen L, Koay ESC. Tissue microarray study for classification of breast tumors. *Life Sci.* novembro de 2003;73(25):3189–99.
120. Yook JI, Li XY, Ota I, Hu C, Kim HS, Kim NH, et al. A Wnt–Axin2–GSK3 β cascade regulates Snail1 activity in breast cancer cells. *Nat Cell Biol.* dezembro de 2006;8(12):1398–406.
121. Gabrovska PN, Smith RA, Tiang T, Weinstein SR, Haupt LM, Griffiths LR. Development of an eight gene expression profile implicating human breast tumours of all grade. *Mol Biol Rep.* abril de 2012;39(4):3879–92.
122. Ayyanan A, Civenni G, Ciarloni L, Morel C, Mueller N, Lefort K, et al. Increased Wnt signaling triggers oncogenic conversion of human breast epithelial cells by a Notch-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci.* 7 de março de

- 2006;103(10):3799–804.
123. Alanazi MS, Parine NR, Shaik JP, Alabdulkarim HA, Ajaj SA, Khan Z. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in Wnt Signaling Pathway Genes with Breast Cancer in Saudi Patients. Mittal B, editor. PLoS ONE. 14 de março de 2013;8(3):e59555.
 124. Liu D, Li L, Yang Y, Liu W, Wu J. The Axin2 rs2240308 polymorphism and susceptibility to lung cancer in a Chinese population. *Tumor Biol.* novembro de 2014;35(11):10987–91.
 125. Tseng RC, Lin RK, Wen CK, Tseng C, Hsu HS, Hsu WH, et al. Epigenetic silencing of AXIN2/betaTrCP and deregulation of p53-mediated control lead to wild-type b-catenin nuclear accumulation in lung tumorigenesis. :9.
 126. Wei H, Yi J, Yunfeng Y, Chunxue B, Ying W, Hongguang Z, et al. Validation and target gene screening of hsa-miR-205 in lung squamous cell carcinoma. *Chin Med J (Engl).* :7.
 127. Cardoso E, Martelli D, Machado R, Coletta R, de Souza J, Barbosa F, et al. Nonsyndromic cleft lip and palate, gastric cancer and tooth agenesis. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2017;0–0.
 128. Mackenzie A, Ferguson MWJ, Sharpe PT. Hox-7 expression during murine craniofacial development. :11.
 129. Xie H, Cherrington BD, Meadows JD, Witham EA, Mellon PL. Msx1 Homeodomain Protein Represses the α GSU and GnRH Receptor Genes During Gonadotrope Development. *Mol Endocrinol.* 1 de março de 2013;27(3):422–36.
 130. Yue Y, Yuan Y, Li L, Fan J, Li C, Peng W, et al. Homeobox protein MSX1 inhibits the growth and metastasis of breast cancer cells and is frequently silenced by promoter methylation. *Int J Mol Med [Internet].* 7 de fevereiro de 2018 [citado 24 de outubro de 2022]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2018.3468>
 131. Yue Y, Zhou K, Li J, Jiang S, Li C, Men H. MSX1 induces G0/G1 arrest and apoptosis by suppressing Notch signaling and is frequently methylated in cervical cancer. *OncoTargets Ther.* agosto de 2018;Volume 11:4769–80.
 132. Bonczek O, Bielik P, Krejčí P, Zeman T, Izakovičová-Hollá L, Šoukalová J, et al. Next generation sequencing reveals a novel nonsense mutation in MSX1 gene related to oligodontia. Bandapalli OR, editor. PLOS ONE. 7 de setembro de 2018;13(9):e0202989.

133. Jia S, Zhou J, Fanelli C, Wee Y, Bonds J, Schneider P, et al. Small-molecule Wnt agonists correct cleft palates in *Pax9* mutant mice *in utero*. *Development*. 1 de janeiro de 2017;dev.157750.
134. Gerber JK, Richter T, Kremmer E, Adamski J, Höfler H, Balling R, et al. Progressive loss of PAX9 expression correlates with increasing malignancy of dysplastic and cancerous epithelium of the human oesophagus: PAX9 protein in epithelial lesions of the human oesophagus. *J Pathol*. julho de 2002;197(3):293–7.