

A GENÉTICA DA ODONTOGÊNESE

GENETIC MODEL OF TOOTH DEVELOPMENT

Elisângela Ribeiro da SILVA¹; José Bento ALVES²

1. Doutoranda em Genética, Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, professora, Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil. elisangela@uber.com.br; 2. Professor Adjunto, Doutor, Faculdade de Odontologia, Universidade de Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

RESUMO: Este artigo apresenta uma revisão bibliográfica sobre a genética da formação dos dentes. São aqui abordadas as principais moléculas envolvidas na interação epitélio-mesênquima, responsável pela formação da estrutura dental. O objetivo é contribuir para um melhor entendimento da cascata genética envolvida na formação do dente, bem como auxiliar na prática odontológica, procurando despertar a atenção do profissional para o conhecimento científico e facilitar assim a identificação de possíveis problemas, como as má oclusões, suas causas e conseqüências.

PALAVRAS-CHAVE: Interação epitélio-mesênquima. Odontogênese. Evolução.

INTRODUÇÃO

O sorriso é uma expressão facial que diferencia os homens de outros primatas. O principal componente de um sorriso perfeito é uma dentição sadia e completa (SILVA; PEREIRA; FAGGIONI JÚNIOR, 2005). Uma dentição completa e funcional é pré-requisito também para a sobrevivência de muitos animais. A dentição dos mamíferos consiste de dentes que se desenvolveram como órgãos discretos, e no homem, de anterior para posterior, a dentição é dividida dentro das regiões de incisivos, caninos, pré-molares e molares (SCAREL et al., 2003).

Os dentes são mais que estruturas duras que cortam ou trituram os alimentos. Vivos ou mortos são de grande contribuição para os estudos de biologia, ecologia e paleontologia. O dente é composto basicamente por fosfato de cálcio, em forma de cristais de hidroxiapatita, e proteínas fibrosas em diferentes proporções. Anatomicamente são divididos em dois componentes principais, a coroa e a raiz, separados por uma região denominada colo. É formado em sua maior porção pela dentina, tecido mineralizado presente tanto na coroa quanto na raiz. A coroa é coberta pelo esmalte, um tecido altamente mineralizado e a raiz é coberta por um tecido semelhante ao osso, denominado cimento. Dentro do dente existe a polpa dental, tecido conjuntivo especializado que aloja células especializadas denominadas odontoblastos, vasos e nervos (BERGQVIST, 2003).

Nos últimos anos muitos progressos têm sido feitos no entendimento do mecanismo que controla a formação do dente. O desenvolvimento do dente é controlado por interações específicas entre o epitélio e o mesênquima. Esta é a formidável

tarefa de mais de 200 genes que participam da formação dos dentes (THESLEFF; HUMERINTA, 1981; THESLEFF; JERNVALL, 2000).

REVISÃO

Odontogênese

Nos mamíferos, o desenvolvimento dos dentes é um processo complexo que envolve a interação recíproca entre o epitélio dental e o ectomesênquima originário das células da crista neural, envolvendo mudanças no potencial odontogênico desses tecidos no decorrer desse processo. O primeiro sinal do desenvolvimento do dente aparece com a banda epitelial primária, onde o processo odontogênico inicia com a formação de botões epiteliais localizados na região dos futuros dentes. Células ectomesenquimais se diferenciam em volta do botão epitelial para formar a papila dental, precursora da polpa dental e dentina, sendo esta secretada em fases mais avançadas do desenvolvimento por células já diferenciadas, os odontoblastos. Os estágios subseqüentes são; capuz, campânula, coroa e raiz, sendo a fase de campânula aquela onde os ameloblastos, formadores do esmalte iniciaram sua diferenciação. A matriz da dentina, que se forma na periferia da papila dental durante a dentinogênese, antecede a deposição do esmalte ou amelogênese, iniciando ambas na junção amelodentinária. Finalmente, após completada a deposição de esmalte e dentina na coroa, o dente inicia a formação de sua raiz e entra em erupção (SCAREL et al., 2003).

Evolução

A complexidade e a dinâmica da formação do dente pode ser exemplificada observando as mudanças nas dentições ocorridas durante o curso

da evolução dos vertebrados. Dentes cônicos formam a dentição de vertebrados inferiores, e não há oclusão entre as mandíbulas opostas. A função usualmente se restringe à preensão e perfuração de comida. O estabelecimento da oclusão dental em mamíferos permitiu um melhor processamento da comida e um conseqüente aumento na eficiência da entrada de nutrientes no sistema digestório. O desenvolvimento da mastigação foi, no entanto, um passo chave que permitiu aos mamíferos competir com o aumento da demanda de energia necessária para suportar os altos níveis de atividade. O dente é usualmente o fator mais significativo de controle da oclusão, porque o ajuste entre maxila e mandíbula durante a mastigação é regulado principalmente pelos contatos oclusais entre as cúspides, depressões, e fissuras de dentes opostos das maxilas (KEMP, 1982).

Embora o mecanismo básico da interação celular epitélio-mesênquima, que guia a diferenciação dos tecidos odontogênicos, seja altamente preservado, a passagem de répteis para mamíferos implicou na mudança da dentição. Muitos répteis são homodontes, tendo todos os dentes com forma similar, e são polifiodontes, significando que os dentes são continuamente repostos até o final da vida. O aparecimento da heterodontia e difiodontia nos mamíferos foi um processo gradual, pois esta característica iniciou durante os períodos geológicos permiano e triássico (KEMP, 1982).

Durante o curso da evolução dos mamíferos, a mudança na forma dos molares mostra a mudança da capacidade do dente de perfurar e cortar para a de esmagar e moer, bem como a tendência contínua da redução do número de dentes (STOCK et al., 1997). Neste cenário, a agenesia dental em humanos pode ser entendida como uma tendência evolucionária e qualquer um dos genes envolvidos na formação do dente pode ter participado da evolução da dentição.

Genes envolvidos na odontogênese

A interação epitélio-mesênquima governa o desenvolvimento não só dos dentes, como também de órgãos epidermais como folículos pilosos e glândulas mamárias. Esta interação é recíproca e seqüencial, onde cada componente tem um papel importante na organogênese, dependendo do órgão e estágio de desenvolvimento (LUMSDEN, 1988; JAHODA, 1992). A fase inicial do desenvolvimento desses órgãos é semelhante, sendo caracterizado por um botão epitelial cercado por células mesenquimais. A partir daí, o desenvolvimento desses órgãos diverge para formar órgãos especializados e com grandes diferenças

morfológicas, celulares e funcionais (DASSULE; MCMAHON, 1998; JERNVALL; THESLEFF, 2000)

Embora o mecanismo molecular relacionado ao desenvolvimento normal dos dentes, em humanos, não seja ainda completamente conhecido, estudos em outros vertebrados têm mostrado várias moléculas envolvidas na interação epitélio-mesênquima, que comanda o desenvolvimento de todos os órgãos derivados do ectoderme incluindo os dentes, pêlos e glândulas mamárias (ELISÂNGELA et al., 2003).

Três mecanismos têm sido propostos para a transmissão indutiva dos sinais na interação dos tecidos durante a organogênese: fatores difusíveis, contato célula-célula, e interação mediada pela matriz extracelular (SEXÉN et al., 1976).

Mais de 200 genes foram identificados no desenvolvimento do dente em mamíferos (JERNVALL; THESLEFF, 2000; PARR; MCMAHON, 1994). Alguns desses genes pertencem a família HOX, que contem uma região denominada homeobox, uma seqüência de DNA conservada durante a evolução, encontradas inicialmente em genes de drosófilas (MAAS; BEL, 1997; MCGINNIS et al., 1984). Na região homeobox encontra-se a região de homeodomínio, um ligante do DNA onde se associam os fatores de transcrição (DAVIDSON, 1995; MANZANARES; KRUMLAUF, 2001). Os genes homeóticos estudados em mamíferos são homólogos aos genes das drosófilas. O conjunto dos genes Hox está presente dos cefalocordados até os mamíferos porém, sua ortografia é um pouco diferente. O gene *msh* da drosófila é homólogo ao *Msx1* do rato e ao *MSX1* humano (SCAREL et al., 2003).

A expressão combinada de membros de grupos da família de genes homeóticos (genes Hox) reguladores, desempenha importante papel na especificação posicional de estruturas no sistema esquelético. Análises de expressão em embriões mostraram que genes Hox têm uma combinação específica de alguns de seus genes, como um "código Hox", responsável pelo "modelamento" ou embriogênese de determinadas regiões do embrião (HUNT et al., 1991). De acordo com essa idéia, o código Hox utilizado para modelamento da região craniofacial dos vertebrados (considerando-se os aspectos evolutivos), inclui membros dos grupos de genes Muscle segment (*Msx*), Distal-less (*Dlx*), Goosecoid (*Gsc*) e Paired (*Pax*). Estes grupos de genes foram propostos para definir, pela sobreposição dos domínios de expressão, as regiões em que se originarão os dentes incisivos, molares e

caninos na mandíbula em desenvolvimento (SHARPE et al., 1995).

No desenvolvimento do dente, além dos fatores de transcrição, existem outras moléculas que têm papel importante no processo, como fatores de crescimento e moléculas da matriz extra-celular (ECM) (VAAHTOKARI; VAINIO; THESLEFF, 1991).

Esse grupo de moléculas tem expressão combinada na dinâmica interação entre os tecidos epitelial e mesenquimal como uma cascata molecular, que promove o desenvolvimento do dente (SHARPE et al., 1995).

Fatores de transcrição

Fatores de transcrição são moléculas que interagem com o DNA modulando a expressão de um gene. A inativação no gene que codifica um fator de transcrição pode modificar o fenótipo, especialmente se sua expressão ocorrer nos estágios iniciais da embriogênese (SATOKATA; MAAS, 1994). Serão citados a seguir alguns fatores de transcrição envolvidos na odontogênese.

1 - DLX: Distal-less homeobox

O grupo Dlx recebeu sua denominação a partir da homologia observada com o genoma de *Drosófila*, e é composto por seis membros no genoma de mamíferos que são arranjados em três pares mais estreitamente ligados: Dlx1 e Dlx2- Dlx7 e Dlx3- Dlx6 e Dlx5 (WEISS; STOCK; ZHAO, 1998).

Os genes Dlx1 e Dlx2 são expressos nos processos mandibulares e maxilares. O domínio de expressão do Dlx1 nos arcos mandibulares é mais distalmente restringida do que o Dlx2, Dlx5 e Dlx6. A expressão do Dlx3 e Dlx7 no arco mandibular é claramente coincidente com a área formadora de elementos dentais (ZHAO, 2000).

O papel do Dlx3 na amelogênese foi comprovado por uma mutação em humanos que foi associada com hipoplasia do esmalte (PRICE et al., 1998). A inativação do Dlx5 afeta a maturação do esmalte dental (DEPEW et al., 1999).

2. LEF: lymphoid enhancer-binding factor 1

Lef1 é um fator de transcrição expresso em linfócitos de ratos adultos, em células da crista neural, germes dentais, folículos pilosos, e outros tecidos durante a embriogênese (TRAVIS et al., 1991; WATERMAN et al., 1991; OOSTERWEGEL et al., 1993; VANGENDEREN et al., 1994; ZHOU et al., 1995). Este gene foi mapeado no cromossomo humano 4 (q23-q25) e em ratos no cromossomo 3,

perto do Egf (fator de crescimento epidermal) (MILATOVICH et al., 1991).

Este gene é um membro da família de proteínas HMG (high mobility group proteins) que tem a capacidade de induzir uma dobra na dupla hélice do DNA (GIESE et al., 1992; LOVE et al., 1995). No entanto, Lef1 ativa a transcrição somente com a colaboração de outras proteínas ligantes do DNA (CARLSSON et al., 1993). No contexto do receptor de célula T (T-cell receptor), a proteína Lef1 aparece tendo um papel arquitetural, participando da formação de um complexo nucleoprotéico, promovendo a justaposição de sítios de transcrição não adjacentes (LOVE et al., 1995).

Lef1 reconhece uma seqüência específica de nucleotídeos no DNA através do domínio HMG. Estudos revelaram que o domínio HMG se liga ao sulco menor da dupla hélice. A região básica se liga de forma cruzada ao estreito sulco maior e contribui para o reconhecimento do DNA (LOVE et al., 1995).

As proteínas com domínios HMG podem ser classificadas em duas subfamílias. Membros de uma subfamília, que incluem HMG-1 e HMG-2, têm múltiplos domínios HMG, ligam-se ao DNA com pouca ou nenhuma especificidade e são encontradas em todos os tipos de células. Membros da outra subfamília, que incluem Lef1, contêm um único domínio HMG, ligam-se em seqüência específica do DNA e são expressos em poucos tipos celulares (LOVE et al., 1995).

Estudos sugerem um essencial papel de Lef1 na formação de vários órgãos e estruturas que requerem a interação indutiva de tecidos (VAN GENDEREN, et al., 1994; TRAVIS, et al., 1991; MILATOVICH et al., 1991, ZHOU et al., 1995). Ratos mutantes para Lef1 perdem dentes, glândulas mamárias e cabelos, mas não mostram defeitos óbvios na população de célula linfóide ao nascimento. O desenvolvimento do dente é iniciado em mutantes para Lef1, no entanto é interrompido antes da formação da papila dental. O desenvolvimento dos folículos pilosos do corpo e glândulas mamárias é incompleto ou paralisado antes da morfogênese. Todos os órgãos afetados pela mutação de Lef1 requerem uma interação de tecidos para seu desenvolvimento (KRATOCHWIL, 1996). A super-expressão forçada de Lef1 em células ectodermiais de ratos transgênicos foi testada, resultando em formação aberrante de folículos pilosos e estruturas parecidas com dentes na região do sulco labial (ZHOU et al., 1995; KRATOCHWIL et al., 1996).

3. MSX: Muscle segment box

A família dos Msx (em ratos) consiste em três membros cromossomicamente não ligados. O gene *Msx1* pertence a um grupo de genes altamente conservados dentro da escala evolutiva, e está incluído em uma grande família chamada de genes homeóticos (genes *Hox*). Em humanos existem os genes *MSX1* e *MSX2*, que não se localizam no mesmo cromossomo (DAVIDSON, 1995), e estão estreitamente envolvidos na odontogênese (MAAS; BEI, 1997). O gene *MSX1* foi localizado no cromossomo 4p16.3-p16.1, enquanto que o *MSX2* está no Cromossomo 5q34-q35

Ratos com inexpressão do gene *Msx1* têm os dentes molares paralisados no estágio de botão e os deficientes de *Msx2*, têm defeitos na morfogênese das cúspides, formação da raiz e diferenciação do órgão do esmalte (MAAS; BEI, 1997; SATOKATA; MAAS, 1994).

Nos humanos, o papel dos genes *MSX* no desenvolvimento crânio facial tem sido esclarecida em estudos que identificaram mutações nesses genes associadas a alterações da normalidade. A transversão na região homeobox no gene *MSX1* resulta na substituição de uma arginina por uma prolina, em um domínio de conservação da proteína. Isso causa uma forma de agenesia dental, no entanto, mutações nos *MSX* não explicam todas as formas de agenesia dental (SCAREL, et al., 2000). Uma mutação no homeodomínio do *MSX2* foi associado com a craniosinostose.

Experimentos realizados com ratos transgênicos, em que o gene *Msx1* foi tornado não-funcional, geraram animais com palato fendido e anodontia, permanecendo a odontogênese interrompida na fase de botão. Vale acrescentar que esses animais não apresentaram mal-formações em outros órgãos. Pode-se explicar esse fato devido à redundância funcional entre os genes *Msx1* e *Msx2* e sua co-expressão em muitos sítios. Comprova-se esse dado por um outro experimento com ratos transgênicos, em que os genes *Msx1* e *Msx2* eram não-funcionais; os animais apresentaram além de anodontia, sérios defeitos no desenvolvimento de muitos órgãos. Conclui-se a importância indubitável da proteína *Msx1* na odontogênese, e compreende-se o fato de ratos transgênicos para o *Msx1* não terem sido compensados pelo gene *Msx2*, já que este é expresso principalmente nos estágios da odontogênese mais avançados ao de botão. Tal padrão de expressão foi comprovado em ratos transgênicos para o gene *Msx2*, os quais não exibiram alteração no número de dentes, mas sim defeitos na morfogênese das cúspides, das raízes dentais e dos órgãos do esmalte (SATOKATA;

MAAS, 1994; MAAS; BEI, 1997; THESLEFF, 1996).

4. PAX: Paired box

Um outro grupo de genes homeóticos é o Pax, cujo nome também advém da homologia com um gene chamado *paired* em *Drosophila*. Esse grupo é formado por nove membros em mamíferos, que apresentam uma região conservada ligante do DNA, nomeada domínio *paired* (UNDERHILL, 2000), sendo que os membros mais estreitamente ligados à odontogênese são os *Pax1* e *Pax9*.

Mutação nos genes *paxs* causa profundos defeitos no desenvolvimento em organismos diversos como moscas, ratos e humanos (CHI; EPSTEIN, 2002).

Experimentos com ratos em que o gene *Pax9* foi eliminado, a odontogênese de molares apresentou-se interrompida na fase de botão, o que é fenotipicamente similar aos resultados em ratos transgênicos para o gene *Msx1* (MAAS; BEI, 1997; STRACHAN; READ, 1994). Recentemente também foi mostrado que mutação no gene *PAX9* está associada com a oligodontia em humanos, afetando principalmente os dentes posteriores da dentição permanente (STOCKTON et al., 2000).

O gene *PAX9* em humanos é localizado no cromossomo 14q12-q13. Mutação nesse gene foi implicada na agenesia dental de uma família com oligodontia autossômica dominante, onde foram afetados pré-molares e molares (STOCKTON et al., 2000). Em outro caso, dois membros de uma pequena família mostraram a ausência de molares e pré-molares tanto na maxila quanto na mandíbula e também de alguns incisivos, causada por uma deleção no *PAX9*. Esses achados sugerem a relação de *PAX9* com a formação do dente em humanos (DAS, 2002).

5. Outros importantes fatores de transcrição

O gene *Sonic hedgehog* (*Shh*) é um homólogo vertebrado do gene *hedgehog* (*hh*), que controla na *drosófila* a seguimentação e a organogênese (HAMMERSHMIDT; BROOK; MCMAHON, 1997; JOHNSON; TABIN, 1995). O gene *patched* (*ptc*), originalmente identificado como um gene seguidor da *drosófila* (HOOPER; SCOTT, 1989) codifica uma proteína transmembrana que serve como receptora para *Shh*. Interessantemente, a expressão ectópica do *Shh* leva a expressão ectópica do *Ptc* no desenvolvimento de vários órgão dos vertebrados (ZHANG et al., 1999). No desenvolvimento do dente, *Shh* pode estar envolvido neste processo ativando a expressão do receptor *Ptc* e o fator de transcrição *Gli1*. No

entanto, Gli1 é um componente do caminho sinalizador do Shh (ZHANG et. al., 1999).

Experimentos com camundongos “knockout” mostraram que a deleção de outros genes como a activina e genes Gli1 e Gli2 também

causam agenesia dental, e portanto estão envolvidos na odontogênese (PETERS; BAILING, 1999). Um resumo dos genes cujo envolvimento na odontogênese foi comprovado por experimentos em camundongos “knockout” (Quadro 1).

Quadro 1. Sumário das principais alterações na dentição causado pela deleção de genes em camundongos. +: presença; -: ausência; S: dentes pequenos; F: dentes fusionados; ++: dente extranumerário; (): achado ocasional.

Genes	Incisivos maxilares	Incisivos mandibulares	Molares maxilares	Molares mandibulares	Estágio paralisado
Gli 3-/-	+	+	+	+	
Gli2 -/-	+ (F)	+ (+)	+	+	
Gli2 +/- Gli3 +/-	+	+	+	+	
Gli2 -/- Gli3 +/-	-	+ S	+	+ S	Botão
Gli2-/- Gli3 -/-	-	-	-	-	Botão
Msx1 -/-	-	-	-	-	Botão
Msx2 -/-	+	+	+	+	
Msx1 +/- Msx2 -/-	+	+	+	+	
Msx1 -/- Msx2 +/-	-	-	-	-	Botão
Msx1 -/- Msx2 -/-	-	-	-	-	Lâmina
Dlx1-/-	+	+	+	+	
Dlx2 -/-	+	+	+	+	
Dlx1 -/- Dlx2 -/-	+	+	-	+ (-)	Lâmina
Pax9 -/-	-	-	-	-	Botão
Activin β A -/-	+	-	+	-	Botão
EDA X/Y	+ S	+ S	+ S	+ S	
Lef1-/-	-	-	-	-	Botão
Pax6	++	+	+	+	

Fatores de crescimento

Fatores de crescimento são importantes moléculas sinalizadoras. Um fator de crescimento produzido por uma célula pode afetar o desenvolvimento de outra célula na vizinhança (de forma parácrina), ou pode ter um efeito autócrino (SCAREL, et. al., 2003). Os efeitos dos fatores de crescimento são sempre diretamente mediados pela ligação de receptores de superfície em células específicas (THESLEFF, 1995). A interação sinalizadora que determina a localização, identidade,

tamanho, e forma do dente, tem lugar durante os estágios iniciais do desenvolvimento do dente. Os sinais mais estudados são os da família Fgf, Egf, Tgf. Cada família consiste de vários sinais codificados por diferentes genes (THESLEFF, 2000).

1. FGF: Fator de crescimento fibroblástico

Fgf é uma grande família de proteínas que tem efeitos morfogenéticos potentes em vários órgãos, e são também potentes estimuladores da proliferação celular. Eles induzem a divisão celular

no mesênquima e no epitélio em vários estágios da morfogênese do dente (JERNVALL, 1994; KETTUNEN & THESLEFF, 1998). Elas também previnem apoptose no mesênquima dental (VAAHTOKARI; ABERG; THESLEFF, 1996). Dez membros da família Fgf foram identificados. Essas moléculas têm efeitos biológicos muito similares e existe uma possível redundância funcional entre elas (THESLEFF; SHARPE, 1997; THESLEFF; ABERG, 1999; KETTUNEN; THESLEFF, 1998).

2. EGF: Fator de crescimento epidermal

Egfs têm sido encontrados em tecidos embrionários e a expressão é relatada para a proliferação epitelial (NEXO et al., 1980; PARTANEM, 1990). De fato eles são mitógenos para a ectoderme, endoderme e mesoderme, estimulando a proliferação das células do embrião durante a morfogênese *in vivo* e *in vitro* (CARPENTER; COHEN, 1979). Egfs interagem especificamente com seu receptor, sendo Egfs-R glicoproteínas transmembrana que estão presentes em muitos tipos de células derivadas dos três folhetos embrionários (CARPENTER; COHEN, 1979; ADAMSON, 1990). Egfs e Egfs-R parecem ter sido conservados estrutural e funcionalmente durante a evolução (LIVNEH et al., 1985). Em camundongos, a iniciação da odontogênese é totalmente inibida pelo bloqueio da produção de Egfs *in situ* (KRONMILLER; UPHOLT; KOLLAR, 1991). Esses achados indicam que Egfs estimulam ou mantêm a proliferação de células indiferenciadas durante o desenvolvimento embriológico.

3. TGF-B: Fator de crescimento transformante beta

Membros da super família dos fatores de Tgf-b regulam a proliferação celular diferenciação e apoptose, controlando o desenvolvimento e manutenção de vários tecidos (HSU et al., 2002; PERES et al., 2004) Tgf-b é um fator de crescimento que tem lugar na cascata sinalizadora durante os estágios iniciais do desenvolvimento do dente (SHIMO et al., 2002; VAAHTOKARI; VAINIO; THESLEFF, 1991).

3.1. BMP: Proteína morfogenética do osso

Pertence a família Tgf-b uma classe de proteínas denominadas Bmps (Proteína Morfogenética do Osso), que regulam o desenvolvimento de ossos e cartilagens (DE CONTO, et al., 2004). As famílias de Bmps nos mamíferos são formadas por oito membros que podem ser agrupados em 3 subclasses, baseado na similaridade de aminoácidos.

Nos vertebrados, o subgrupo de Bmp2 e Bmp4 são os mais semelhantes ao gene decapentaplegic (dpp) em drosófila, com aproximadamente 75% de similaridade entre aminoácidos. Esses genes têm 95% de similaridade entre si e podem ser um fator chave para a iniciação e morfogênese do dente (MAAS; BEI, 1997; THESLEFF, 1995).

A proteína Bmp4 tem sido identificada como um sinal indutivo do epitélio na formação dos dentes. A proteína Bmp2 guarda uma homologia de 95% com a Bmp4. A expressão da Bmp2 indica forte correlação com o gene Msx2 na formação dos dentes, de maneira que pode haver uma regulação recíproca entre eles (MAAS; BEI, 1997).

Bmps atuam como sinais que estimulam outros genes, e o envolvimento deles na cascata de eventos de sinalização recíproca tem sido esclarecido.

4. Moléculas da matriz extracelular

A matriz extracelular está envolvida na interação epitélio-mesênquima durante a morfogênese e diferenciação do dente. A odontogênese pode ser perturbada por mutações de genes do colágeno e proteoglicanas (MAAS; BEI, 1997). Estudos funcionais *in vitro* têm mostrado que a integridade da membrana basal é pré-requisito para morfogênese epitelial do dente (SAHLBERG; AUKHIL; THESLEFF, 2001). No desenvolvimento do elemento dental, a membrana basal do epitélio contém colágeno do tipo 1, 3 e 4, laminina, fibronectina e várias proteoglicanas (THESLEFF et al., 1981). Essas moléculas são expressas ao mesmo tempo quando a interação mediada pela membrana basal regula a diferenciação de células ectomesenquimais em odontoblastos (LESOT et al., 1990). Tgf-b1 pode promover a síntese de proteínas da ECM. Pode também modificar receptores da superfície celular e prevenir a degradação de ECM (RASMUSSEN; RAPRAEGER, 1988; RIZZINO et al., 1988).

“Cascata molecular” da recíproca sinalização no desenvolvimento do dente.

A sinalização molecular no desenvolvimento do dente é expressa nos diferentes estágios da odontogênese. A respeito dos estágios de iniciação, explicando o modelo genético da regulação, um modelo de expressão dos genes têm sido proposto por vários pesquisadores (BEI; MAAS, 1998; ZHANG et al., 1999). A expressão de Msx1 no mesênquima dental é inicialmente induzida por derivados epiteliais de Bmps e Fgfs. Interessantemente, Bmps não podem induzir Fgfs e nem o contrário, sugerindo que Bmps e Fgfs atuem

em caminhos diferentes na indução do mesênquima dental. Porém, Fgf8 e Bmp4 podem induzir Msx1 no mesênquima dental e somente Bmp4 pode induzir a expressão de Msx2. Bmp4 e Fgf8 induzem a expressão de Dlx2 no mesênquima dental e somente Fgf8 pode induzir a expressão de Dlx1. Fgf8 estimula a expressão de Dlx1, Dlx2 e Pax9 no mesênquima dental. A parada do desenvolvimento do dente em rato mutante para Msx1 foi associada com a baixa regulação de Bmp4, Fgf3, Lef1, Ptc. Isso sugere que Msx1 está colocado acima dos outros genes na cascata. No entanto, Shh epitelial induz a expressão de Gli1 no mesênquima. Gli pode ativar a expressão de Ptc pela interação com o produto de Msx1, que é induzido no mesênquima por um derivado epitelial, o Bmp4. Bmp4 mesenquimal, que induz Lef1, requer produtos de Msx1 para induzir a expressão de Ptc e promover um feedback positivo para manter a expressão de Msx1 (RAPRAEGER, 1989; TUCKER; KHAMIS; SHARPE, 1998).

Estudos recentes têm elucidado alguns aspectos da sinalização molecular que ocorre durante o estágio de botão da odontogênese. A regulação do Bmp4 no mesênquima de molar, causa a regulação de Lef1 e Dlx2 no botão epitelial. Isso foi deduzido da observação que a adição de Bmp4 exógeno pode parcialmente resgatar o fenótipo do dente e induzir a expressão de Lef1 e Dlx2 no germe molar do mutante Msx1 (BEI; MAAS, 1998). Interessantemente, a expressão ectópica de Bmp4 no mesênquima dental de mutantes Msx1, não pode

resgatar a expressão dos genes Fgf3 e sindecin1 (ZHAO et al., 2000). Similarmente para muitos outros órgãos embrionários, o desenvolvimento dos dentes de mamíferos remonta largamente a interação epitélio-mesênquima.

CONCLUSÕES

O desenvolvimento do dente pode ser dividido em múltiplos estágios, onde o número, tamanho e tipo de dentes são determinados. As mudanças na dentição, ocorridas no curso da evolução dos vertebrados, permitiram um melhor processamento da comida e maior eficiência na absorção de nutrientes pelo organismo, possibilitando aos mamíferos competir pela energia necessária à sobrevivência.

Os dentes são estruturas homologas que permitem a localização e quantificação dos efeitos de mutações genéticas específicas. No entanto, é possível também determinar a fase da odontogênese afetada por essa condição. Esse aspecto faz do desenvolvimento do dente um importante sistema para entendermos um intrincado mecanismo molecular que regula o desenvolvimento, abastecendo uma ligação entre o desenvolvimento e a genética evolucionária.

ABSTRACT: Through a review of the literature, this article discusses the genetic mechanisms that control tooth morphogenesis. Emphasis is placed upon the structure and function of some key molecules that participate in interactions between its epithelial-mesenchymal components. In this paper we will understand the mechanisms that control tooth morphogenesis and the dentistry should pay special attention to possible consequences of tooth number anomalies.

KEYWORDS: Epithelial-Mesenchymal Interactions. Tooth Development. Evolution.

REFERÊNCIAS

ADAMSON, E. D. Growth Factors and Development. In: _____ Developmental of epidermal growth factor receptor. New York: John Wiley; 1990. cap. 1, p. 1-30.

BEI, M.; MAAS, R. FGFs and BMP4 induce both Msx1- independent and Msx1-dependent signaling pathways in early tooth development. *Development*, Boston, v. 125, p. 4325-33, dec. 1998.

BERGQVIST, L. P. The role of teeth in mammal history. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, piracicaba, v. 2, n. 6, p. 249-257, july/ sep. 2003.

- CARLSSON, P.; WATERMAN, M. L.; JONES, K. A. The LEF/TCF-1a HMG protein contains a context-dependent transcriptional activation domain that induces the TCR α enhancer in T cells. *Genes & Dev.*, La Jolla, California, v. 7, p. 2418-2430, apr. 1993.
- CARPENTER, G.; COHEN, S. Epidermal growth factor. *Ann Rev Biochem*, Nashville, Tennessee, v. 48, p. 193-216, aug. 1979.
- CHI, N.; EPSTEIN, J. A. Getting your Pax straight: Pax proteins in development and disease. *Trends Genet.*, Philadelphia, v. 18, p. 41-7, may 2002.
- DAS, P.; STOCKTON, D. W.; BAUER, C.; SHAFFER, L. G.; D'SOUZA, R. N., WRIGHT, J. T. et al. Haploinsufficiency of PAX9 is associated with autosomal dominant hypodontia. *Hum. Genet.*, Houston, v. 110, p. 371-6, sep. 2002.
- DASSULE, H. R.; MCMAHON, A. P. Analysis of epithelial-mesenchymal interactions in the initial morphogenesis of the mammalian tooth. *Dev Biol.*, Cambridge, Massachusetts, v. 202, p. 215-27, out. 1998.
- DAVIDSON, D. The function and evolution of Msx genes: pointers and paradoxes. *Trends Genet*, Edinburgh, UK., v. 11, p. 405-11, aug. 1995.
- DE CONTO, F.; SILVA, E. R.; SCAREL, R.; PERES, R. C. Investigação de polimorfismo na região promotora do gene BMP4 em indivíduos com agenesia dental. *RFO*, Passo Fundo, v. 9, n. 1, p. 7-11, jan/jun. 2004.
- DEPEW, M. J.; LIU, J. K.; LONG, J. E.; PRESLEY, R.; MENESES, J. J.; PEDERSEN, R. A. A Dlx5 regulates regional development of the branchial arches and sensory capsules. *Development*, California, San Fran., v. 126, p. 3831-46, may 1999.
- ELISÂNGELA, R. S.; PERES, R. C. R.; SCAREL, R. M.; DE CONTO, F.; LINE, S. R. P. Absence of mutations in the promoter region of the LEF1 gene in Patients with hypodontia. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Piracicaba, v. 2, n. 4, p. 144-146, jan/mar. 2003.
- GIESE, K.; COX, J.; GROSSCHEDL, R. The HMG domain of lymphoid enhancer factor 1 bends DNA and facilitates assembly of functional nucleoprotein structures. *Cell.*, California, San Francisco, v. 69, p. 185-95, jan. 1992.
- HAMMERSHMIDT, M.; BROOK, A.; MCMAHON, A. P. The world according to hedgehog. *Trends Genet.*, Freiburg, Germany, v. 13, p. 14-21, dec. 1997.
- HOOPER, J. E.; SCOTT, M. P. The *Drosophila patched* gene encodes a putative membrane protein required for segmental patterning. *Cell.*, Colorado, v. 59, p. 751-65, sep. 1989.
- HSU, S.; BORKE, J. L.; LEWIS, J. B.; SINGH, B.; AIKEN, A. C.; HUYNH, C. T. Transforming growth factor β 1 dysregulation in a human oral carcinoma tumour progression model. *Cell Prolif.*, Georgia, v. 35, p. 183-92, oct. 2002.
- HUNT, P. The branchial *Hox* code and its implications for gene regulation, patterning of the nervous system and head evolution. *Development*, London, UK., v. 2, p.63-77, sep. 1991.
- JAHODA, C. A. Induction of follicle formation and hair growth by vibrissa dermal papillae implanted into rat ear wounds: Vibrissa-type fibres are specified. *Development*, Scotland, UK, v. 115, p. 1103-9, mar. 1992.
- JERNVALL, J.; KETTUNEN, P.; KARAVANOVA, I.; MARTIN, L. B.; THESLEFF, I. Evidence for the role of the enamel knot as a control center in mammalian tooth cusp formation: Non-dividing cells express growth stimulating FGF-4 gene. *Int J Dev Biol.*, Helsinki, Finland, v. 38, p. 463-9, nov. 1994.

JERNVALL, J.; ABER, G. T.; KETTUNEN, P. KERÄNEN, S. THESLEFF, I.; JERNVALL, J.; et al. The life history of an embryonic signaling center: BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse tooth enamel knot. *Development*, Helsinki, Finland, v. 125, p. 161-9, may 1998.

JERNVALL, J.; THESLEFF, I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech. Dev.*, Helsinki, Finland, v. 92, p. 19-29, sep. 2000.

JOHNSON, R. L.; TABIN, C. The long and short of hedgehog signaling. *Cell.*, Boston, Massachusetts, v. 81, p. 313-6, sep. 1995.

KEMP, T.S. *Mammal-like reptiles and the origin of mammals*. Academic Press, New York, v. 3, p. 102-109, apr. 1982.

KETTUNEN, P.; THESLEFF, I. Expression and function of FGFs 4, 8 and 9 suggest functional redundancy and repetitive use as epithelial signals during tooth development. *Dev. Dyn.*, Helsinki, Finland, v. 211, p. 256-68, sep. 1998.

KRATOCHWIL, K.; DULL, M.; FARINAS, I.; GALCERAN, J.; GROSSCHEDL, R. Lef1 expression is activated by BMP-4 and regulates inductive tissue interactions in tooth and hair development. *Genes Dev.*, California, San Francisco, v. 10, p. 1382-94, aug. 1996.

KRONMILLER, J. E.; UPHOLT, W. B.; KOLLAR, J. Egf antisense oligodeoxynucleotides block murine odontogenesis in vitro. *Dev Biol.*, Connecticut, v. 147, p. 485-8, jun. 1991.

LESOT, H.; KUBLER, M. D.; FAUSSER, J. L.; RUCH, J. V. A 165 kDa membrane antigen mediating fibronectin-vinculin interactions is involved in murine odontoblast differentiation. *Differentiation*, Strasbourg, France, v. 44, p. 25-35, sep. 1990.

LIVNEH E, GLASER, L.; SEGAL, D.; SCHLESSINGER, J.; SHILO, B. Z. The *Drosophila* egf receptor gene homolog conservation of both hormone binding and kinase domains. *Cell.*, Israel, v. 40, p. 599-607, jan. 1985.

LOVE, J. J.; LI, X.; CASE, D. A.; GROSSCHEDL, R.; WRIGHT, P. E. Structural basis for DNA bending by the architectural transcription factor LEF-1. *Nature*, La Jolla, California, v. 376, p. 791-5, jun. 1995.

LUMSDEN, A. G. S. Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. *Development*, London, v. 103, p. 155-69, dec. 1988.

MAAS, R.; BEI, M. The genetic control of early tooth development. *Crit. Rev. Oral Biol.*, Boston, Massachusetts, v. 8, p. 4-39, oct. 1997.

MANZANARES, M.; KRUMLAUF, R. Mammalian embryo: Hox genes. *Encyclopedia of Life Sciences*. 2001. Available from URL: <http://www.els.net>.

MCGINNIS, W.; GARBER, R. L.; WIRZ, J.; KUROIWA, A.; GEHRING, W. J. A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell.*, Switzerland, v. 37, p. 403-8, nov. 1984.

MILATOVICH, A.; TRAVIS, A.; GROSSCHEDL, R.; FRANCKE, U. Gene for lymphoid enhancer-binding factor 1 (Lef-1) mapped to human chromosome 4 (q23-q25) and mouse chromosome 3 near Egf. *Genomics*, California, v. 11, p. 1040-8, apr. 1991.

NEXO, E.; HOLLENBERG, M. D.; FIGUERO, A. A.; PRATT, R. M. Detection of epidermal growth factor-urogastrone and its receptor during fetal mouse development. *Proc Natl. Acad. Sci.*, Bethesda, Maryland, v. 77, p. 2782-5, may 1980.

- OOSTERWEGEL, M.; VAN DER WETERING, M.; TIMMERMAN, J.; KRUISBEEK, A.; DESTREE, O.; MEIJLINK, F. Differential expression of the HMG box factors TCF-1 and Lef-1 during murine embryogenesis. *Development*, Utrecht, The Netherlands, v. 118, p. 439-48, nov. 1993.
- PARR, B. A.; MCMAHON, A. P. Wnt genes and vertebrate development. *Curr Opin Genet Dev.*, Cambridge, Massachusetts, v. 4, p. 523-8, feb. 1994.
- PARTANEM, A. M. Growth Factors and Development. In: _____ The development of epithelial mesenchymal organ of the mouse. New York: John Wiley; 1990. cap. 3, p. 31-53.
- PERES, R. C.; SCAREL, R. M.; SILVA, E. R.; DE CONTO, F.; LINE, S. R. P. Absence of Association Between TGF- β 1 Promoter Polymorphisms and Hypodontia. *Angle Orthodontist*, Piracicaba, Brazil, v. 74, n. 4, p. 58-64, oct. 2004.
- PETERS, H.; BALLING, R. Teeth – where and how to make them. *Trends Genet.*, Neuherberg, Germany, v. 15, p. 59-65, apr. 1999.
- PRICE, J.; BOWDEN, D.; WRIGHT, J.; PETTENATI, M.; HART, T. C. Identification of a mutation in Dlx3 associated with tridento osseous (TDO) syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, Winston-Salem, USA, v. 7, p. 563-9, nov. 1998..
- RAPRAEGER, A. Transforming growth factor (Type b) promotes the addition of chondroitin sulfate chains to the cell surface proteoglycan (syndecan) of mouse mammary epithelia. *J Cell Biol.*, Madison, v. 109, p. 2509-18, jan. 1989.
- RASMUSSEN, S.; RAPRAEGER, A. Altered structure of the hybrid cell surface proteoglycan of mammary epithelial cells in response to transforming growth factor-b. *J Cell Biol.*, Madison, v. 107, p. 1959-67, nov. 1988.
- RIZZINO, A.; KAZAKOFF, P.; RUFF, E.; KUSZYNSKI, C.; NEBELSICK, J. Regulatory effects of cell density on the binding of transforming growth factor beta, epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and fibroblast growth factor. *Cancer Res.*, Nebraska, USA, v. 48, p. 4266-71, feb. 1988.
- SAHLBERG, C.; AUKHIL, I.; THESLEFF, I. Tenascin-C in developing mouse teeth: expression of splice variants and stimulation by TGF β and FGF. *Eur. J. Oral Sci.*, Helsinki, Finland, v. 109, p. 114-24, jan. 2001.
- SATOKATA, I.; MAAS, R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat. Genet.*, Boston, Massachusetts, v. 6, p. 348-56, feb. 1994.
- SAXEN, L.O.; et al. Inductive tissue interactions. In: _____ The cell surface in animal embryogenesis and development. Amsterdam: ed. G. Poste and G. L. nicholson, cap. 7, p. 331-407, 1976.
- SCAREL, R. M.; PASETTO, S.; SILVA, E. R.; PERES, R. C. Genes and tooth development: reviewing the structure and function of some key players. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Piracicaba, Brazil, v. 2, n. 7, p. 339-345, Oct/Dec. 2003.
- SCAREL, R. M.; TREVILATTO, P. C.; DI HIPOLITO, O. J.; CAMARGO, L.; LINE, S. R. P. Absence of mutations in the homeodomain of the MSX1 gene in patients with hypodontia. *Am J Med Genet.*, Piracicaba, Brazil, v. 92, p. 346-9, nov. 2000.
- SHARPE, P.T. Homeobox genes and orofacial development. *Connect Tissue Res.*, London, United Kingdom, v. 32, p. 17-25, aug. 1995.

SHIMO T; WU, C.; BILLINGS, P. C.; PIDDINGTON, R.; ROSANBLOOM, J.; PACIFICI, M. Expression, gene regulation, and roles of Fisp 12/CTGF in developing tooth germs. *Dev. Dyn.*, Pennsylvania, Philadelphia, v. 224, p. 267-78, jul. 2002.

SILVA, E. R.; PEREIRA, M.; FAGGIONI JÚNIOR, G. Anomalias dentárias – Agenesias e supranumerários – Revisão bibliográfica. *Bioscience journal*, Uberlândia, v. 21, n. 2, p. 105-113, May/Aug. 2005.

STOCK, D. W.; WEISS, K. M.; ZHAO-ZHIYONG, Z. Patterning of the mammalian dentition in development and evolution. *BioAssays*, Pennsylvania, Philadelphia, v.19, p.481-490, jan. 1997.

STOCKTON, D. W.; DAS, P.; GOLDENBERG, M.; D'SOUZA, R. N.; PATEL, P. I. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat. Genet.*, Houston, Texas, v. 24, p. 18-9, oct. 2000.

STRACHAN, T.; READ, A. P.; PAX genes. *Curr Opin Genet Dev.*, Newcastle, UK, v. 4, p.427-438, jan. 1994.

THESLEFF, I.; BARRACH, H. J.; FOIDART, J. M.; VAHERI, A.; PRATT, R. M.; MATIN, G. R. Changes in the distribution of type IV collagen, laminin, proteoglycan and fibronectin during mouse tooth development. *Dev Biol.*, Helsinki, Finland, v. 81, p. 182-92, dec. 1981.

THESLEFF, I.; HUMERINTA, K. Tissue interactions in tooth development. *Differentiation*, Helsinki, Finland, v. 18, p. 75-88, oct. 1981.

THESLEFF, I. Homeobox genes and growth factors in regulation of craniofacial and tooth morphogenesis. *Acta Odontol Scand.*, Helsinki, Finland, v. 53, p. 129-34, jan. 1995.

THESLEFF, I. Two genes for missing teeth. *Nature Genetics*, Helsinki, Finland, v.13, p. 379-380, dec. 1996.

THESLEFF, I.; SHARPE, P. Signaling networks regulating dental development. *Mech. Dev.*, Helsinki, Finland, v. 67, p. 111-23, jul. 1997.

THESLEFF, I.; ABERG, T. Molecular regulation of tooth development. *Bone*, Helsinki, Finland, v. 25, p. 123-125, aug. 1999.

THESLEFF, I. Genetic basis of the tooth development and dental defects. *Acta Odontol. Scand.*, Helsinki, Finland, v. 58, p. 191-4, jan. 2000.

THESLEFF, I.; JERNVALL, J. Reiterative signaling and patterning during Mammalian tooth morphogenesis, *Acta Odontol. Scand.*, Helsinki, Finland, v. 58, p. 197-9, jan. 2000.

TRAVIS, A.; AMSTERDAM, A.; BELANGER, C.; GROSSCHEDL, R.; TRAVIS, A.; LEF-1, a gene encoding a lymphoid-specific protein with an HMG domain, regulates T-cell receptor a enhancer function. *Genes Dev.*, California, San Francisco, v. 5, p. 880-94, jun. 1991.

TREVOR, J. P.; PARIMAL, D.; PRAGNA, I. P. Hypodontia: genetics and future perspectives. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Piracicaba, v. 4, n. 13, p. 696-706, apri/jun. 2005.

TUCKER, A. S.; KHAMIS, A.; SHARPE, P. T. Interactions between Bmp-4 and Msx-1 act to restrict gene expression to odontogenic mesenchyme. *Dev. Dyn.*, London, United Kingdom, v. 212, p. 533-9, may 1998.

UNDERHILL, D. A. Genetic and biochemical diversity in the Pax gene family. *Biochem. Cell Biol.*, Edmonton, Canada, v. 78, p. 629-38, mar. 2000.

VAAHTOKARI, A.; VAINIO, S.; THESLEFF, I. Associations between transforming growth factor b1 RNA expression and epithelial-mesenchymal interactions during tooth morphogenesis. *Development*, Helsinki, Finland, v. 113, p. 985-94, aug. 1991.

VAAHTOKARI, A.; ABERG, T.; THESLEFF, I. Apoptosis in the developing tooth: association with an embryonic signaling center and suppression by Egf and FGF-4. *Development*, Helsinki, Finland, v. 122, p. 121-6, dec. 1996.

VAN GENDEREN, C.; OKAMURA, R. M.; FARIÑAS, I.; QUO, R-G.; PARSLow, T. G.; BRUHN, L. Development of several organs that require inductive epithelial-mesenchymal interactions is impaired in Lef-1-deficient mice. *Genes Dev.*, California, San Francisco, v. 8, p. 2691-2703, sep. 1994.

WATERMAN, M. L.; FISCHER, W. H.; JONES, K. A. A thymus specific member of the HMG protein family regulates the human T-cell receptor Ca enhancer. *Genes Dev.*, La Jolla, California, v. 5, p. 656-69, mar. 1991.

WEISS, K.; STOCK, D.; ZHAO, Z. Dynamic interactions and the evolutionary genetics of dental patterning. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, Pennsylvania, USA, v. 9, p. 369-98, dec. 1998.

ZHANG, Y.; ZHAO, X.; HU, Y.; ST AMAND, T; ZHANG, M.; RAMAMURTHY, R. Msx1 is required for the induction of *Patched* by *Sonic Hedgehog* in the mammalian tooth germ. *Dev. Dyn.*, New Orleans, Louisiana, v. 215, p. 45-53, aug. 1999.

ZHAO, Z.; STOCK, D.; BUCHANAN, A. WEISS K. Expression of Dlx genes during the development of murine dentition. *Dev Genes Evol.*, Pennsylvania, USA, v. 210, p. 270-5, mar. 2000.

ZHOU, P.; BYRNE, C.; JACOBS, J.; FUCHS, E. Lymphoid enhancer factor 1 directs hair follicle patterning and epithelial cell fate. *Genes Dev.*, Chicago, Illinois, v. 9, p. 700-13, feb. 1995.