

Alterações epigenéticas associadas a agenesia dentária não síndrômica: uma revisão sistemática

Maria Eduarda de Oliveira Almeida¹  | Lucas Guimarães Abreu¹ 

¹Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Objetivo: Avaliar se alterações epigenéticas estão associadas à ocorrência da agenesia dentária não síndrômica.

Métodos: Buscas computadorizadas foram conduzidas no PubMed, Web of Science, Ovid, Embase e Scopus. Consultas na literatura cinzenta (Open Grey), no Google Scholar e pesquisas manuais nas listas de referências dos artigos incluídos também foram realizadas. Apenas estudos caso-controle avaliando indivíduos com e sem agenesia dentária não síndrômica eram elegíveis. A seleção dos estudos, a extração de dados e a avaliação do risco de viés (ferramenta da Universidade da Adelaide) foram realizadas por dois autores de forma independente. Devido à diferença metodológica dos artigos incluídos, uma meta-análise não foi possível.

Resultados: 206 artigos foram identificados nas bases de dados. Após a remoção de 128 duplicatas e a análise de 78 referências, oito artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos. Os estudos incluídos foram realizados na China, Turquia, Tunísia, Romênia e República Tcheca. As datas de publicação ocorreram entre 2015 e 2023. Os estudos com as menores amostras avaliaram cinco indivíduos com agenesia e cinco sem agenesia e o estudo com a maior amostra avaliou 625 indivíduos com agenesia e 1144 indivíduos sem agenesia. No total, essa revisão analisou 1325 indivíduos com agenesia e 1867 sem agenesia. Dos 33 polimorfismos de nucleotídeo único avaliados, 19 deles estavam potencialmente associados a uma maior suscetibilidade à agenesia dentária não síndrômica, sendo eles identificados nos genes PAX9, AXIN2, WNT10A, MDM2, MSX1 e BMP2. Foram identificadas 29 novas mutações. No geral, os artigos incluídos apresentaram baixo risco de viés.

Conclusão: Existe a associação de algumas alterações epigenéticas com a ocorrência de agenesia dentária não síndrômica.

Descritores: agenesia dentária; hipodontia; metilação do DNA; modificação de histonas; RNA não codificante; alteração epigenética.

Data de envio: 13/10/23
Data de aceite: 03/01/2024

INTRODUÇÃO

A odontogênese está sob estrito controle genético¹ e é um processo complexo que envolve eventos moleculares múltiplos e sobrepostos em vias de sinalização². Fatores ambientais e mutações genéticas em qualquer estágio do processo podem afetar ou interromper o desenvolvimento do dente, resultando na agenesia dentária². A agenesia

dentária não síndrômica é uma das anomalias do desenvolvimento dentário mais frequentes na população mundial³. A agenesia dentária não síndrômica é caracterizada pela ausência congênita de um ou mais dentes, com exceção do terceiro molar, não associada a presença de outras síndromes tais como, síndrome de Down ou displasia ectodérmica ou alguma anomalia congênita, como a fissura labiopalatina. De acordo com a literatura, o termo “hipodontia”

Autor para Correspondência:

Lucas Guimarães Abreu

Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais. CEP: 31.270-900. Telefone: +55 31 3409 2433.

E-mail: lucasgabreu01@gmail.com

refere-se à ausência de um a seis dentes, excluindo os terceiros molares. Já o termo “oligodontia” refere-se à ausência de mais de seis dentes, também excluindo os terceiros molares, e “anodontia” representa a ausência de todos os dentes. Os dentes mais acometidos por esta condição são o segundo pré-molar inferior, o incisivo lateral superior e o segundo pré-molar superior. Dados de uma revisão sistemática com meta-análise mostram que a prevalência de agenesia pode variar de 0,15% a 16,18%.

Essa anomalia pode afetar a aparência do indivíduo, mastigação, fala, desenvolvimento facial e a saúde como um todo. O desenvolvimento dessa desordem tem sido associado como resultante de múltiplos fatores, tendo os fatores genéticos posição de destaque pela variação substancial de prevalência de agenesia em diferentes grupos étnicos, análises de gêmeos, bem como estudos familiares². Apesar de sua etiologia permanecer desconhecida, estudos em nível molecular apontam algumas alterações epigenéticas como importantes responsáveis por alterações no desenvolvimento craniofacial e, conseqüentemente, no aumento da susceptibilidade à agenesia dentária não sindrômica².

As alterações epigenéticas podem causar perda de função de proteínas envolvidas em processos moleculares. As principais alterações epigenéticas descritas na literatura são a metilação do DNA, remodelamento da cromatina ou modificações de histonas e o RNA não codificante. Essas alterações podem ser herdadas geneticamente ou sofrerem influência de fatores ambientais. Tendo isso em vista, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a associação de alterações epigenéticas com a ocorrência da agenesia dentária não sindrômica.

MATERIAL E MÉTODOS

PROTOCOLO

O relato dessa revisão sistemática foi orientado pelas diretrizes do Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA)¹⁰.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Uma pergunta PECO a ser respondida nesta revisão sistemática foi estruturada da seguinte forma:

P (população) = indivíduos

E (exposição) = alterações epigenéticas, tais como metilação do DNA, modificação de histonas e RNA não codificante

C (comparação) = ausência de alterações epigenéticas, tais como metilação do DNA, modificação de histonas e RNA não codificante

O (o desfecho) = agenesia dentária não sindrômica

Para obtermos resposta para esta pergunta foi realizada uma busca de artigos completos de estudos originais que avaliaram como as alterações epigenéticas podem afetar a expressão gênica dos indivíduos e a ocorrência de agenesia dentária não sindrômica. Estudos com qualquer desenho (longitudinal, caso-controle e transversal) eram elegíveis, desde que possuíssem grupo controle. Nenhuma restrição quanto ao idioma ou a data de publicação foi imposta. Estudos avaliando indivíduos com anormalidades não dentárias adicionais, como lábio leporino e/ou fenda palatina (FL/P) ou outras síndromes, indivíduos com dentes perdidos por motivos adquiridos, tais como trauma, extração por cárie dentária ou extração com finalidade ortodôntica, foram excluídos desta revisão sistemática. Resumos de congressos, revisões da literatura, cartas ao editor, relatos de caso clínico, estudos sem grupo de comparação, editoriais e estudos qualitativos ou série de casos também não foram considerados.

FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Uma busca nas bases de dados eletrônicas PubMed (National Library of Medicine), Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), Ovid (Wolters Kluwer) e Embase (Elsevier) foi realizada em dezembro de 2021 e atualizada em dezembro de 2023. As referências identificadas e seus respectivos resumos foram importadas para o software online Endnote (Clarivate Analytics, London, UK). Após a remoção de duplicatas, as referências e os resumos foram exportados e organizados em um arquivo “Word” para facilitar a leitura. Consultas na literatura cinzenta (Open Grey), no Google Scholar e pesquisas manuais nas listas de referências dos artigos incluídos também foram realizadas. As estratégias de busca com as palavras-chave unidas por operadores booleanos podem ser visualizadas na Tabela 1.

Tabela 1. Bases de dados e estratégias de busca.

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	tooth agenesis OR anodontia OR hypodontia OR oligodontia OR congenitally missing teeth OR non-syndromic tooth agenesis AND epigenetic OR DNA methylation OR histone modification OR non-coding RNA OR microRNA
Web of Science	tooth agenesis OR anodontia OR hypodontia OR oligodontia OR congenitally missing teeth OR non-syndromic tooth agenesis AND epigenetic OR DNA methylation OR histone modification OR non-coding RNA OR microRNA
Ovid	tooth agenesis OR anodontia OR hypodontia OR oligodontia OR congenitally missing teeth OR non-syndromic tooth agenesis AND epigenomics OR epigenomic OR epigenetics OR epigenetic OR DNA methylation OR histone modification OR non-coding RNA OR microRNA OR microRNAs
Scopus	“tooth agenesis” OR anodontia OR hypodontia OR oligodontia OR “congenitally missing teeth” OR “non-syndromic tooth agenesis” AND epigenomics OR epigenomic OR epigenetics OR epigenetic OR “DNA methylation” OR “histone modification” OR “non-coding RNA” OR microRNA OR microRNAs
Embase	“tooth agenesis” OR anodontia OR hypodontia OR oligodontia OR “congenitally missing teeth” OR “non-syndromic tooth agenesis” AND epigenomics OR epigenomic OR epigenetics OR epigenetic OR “DNA methylation” OR “histone modification” OR “non-coding RNA” OR microRNA OR microRNAs
OpenGrey	Mesma do PubMed
Google Scholar	Mesma do Pubmed

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos que foram incluídos nesta revisão sistemática foi realizada em duas etapas. Na Etapa 1, todos os títulos/resumos das referências recuperadas na busca eletrônica foram avaliados por dois autores da revisão. Para favorecer a concordância, os dois autores discutiram detalhadamente os critérios de elegibilidade antes da leitura dos títulos/resumos. As referências que obedeceram aos critérios de elegibilidade foram incluídas nessa revisão sistemática. Para as referências cujos títulos/resumos apresentaram informações insuficientes para uma decisão, o texto completo foi resgatado e analisado na Etapa 2 pelos mesmos dois autores de forma independente. As referências cujos textos completos obedeceram aos critérios de elegibilidade também foram incluídas. Uma discussão foi realizada, nos casos de divergências entre os dois autores quanto à seleção dos artigos, até que uma decisão sobre inclusão ou exclusão fosse tomada.

EXTRAÇÃO DE DADOS

Os artigos selecionados foram submetidos à extração dos seguintes dados: nome dos autores, ano de publicação, país onde o estudo foi conduzido, número de indivíduos com agenesia, número de indivíduos controle sem agenesia, informação com relação à idade e sexo desses participantes, o gene estudado e a alteração epigenética avaliada.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

O risco de viés dos artigos incluídos foi avaliado de acordo com a classificação da Universidade de Adelaide¹¹. Os seguintes itens foram avaliados: Os grupos eram comparáveis, exceto pela presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles? Os casos e controles foram combinados adequadamente? Os mesmos critérios foram utilizados para identificação de casos e controles? A exposição

foi medida de forma padrão, válida e confiável? A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?

Foram identificados fatores de confusão? As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? Os desfechos foram avaliados de forma padrão, válida e confiável para casos e controles? O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo? Foi realizada uma análise estatística apropriada? Para cada item, a resposta podia ser sim (baixo risco de viés) ou não (alto risco de viés). Dois autores participaram desta etapa. Se houvesse divergência na avaliação, uma discussão era feita até que um consenso fosse obtido.

SÍNTESE DOS RESULTADOS

Devido à diferença metodológica dos artigos incluídos, uma meta-análise não foi possível. Desta forma, uma análise qualitativa

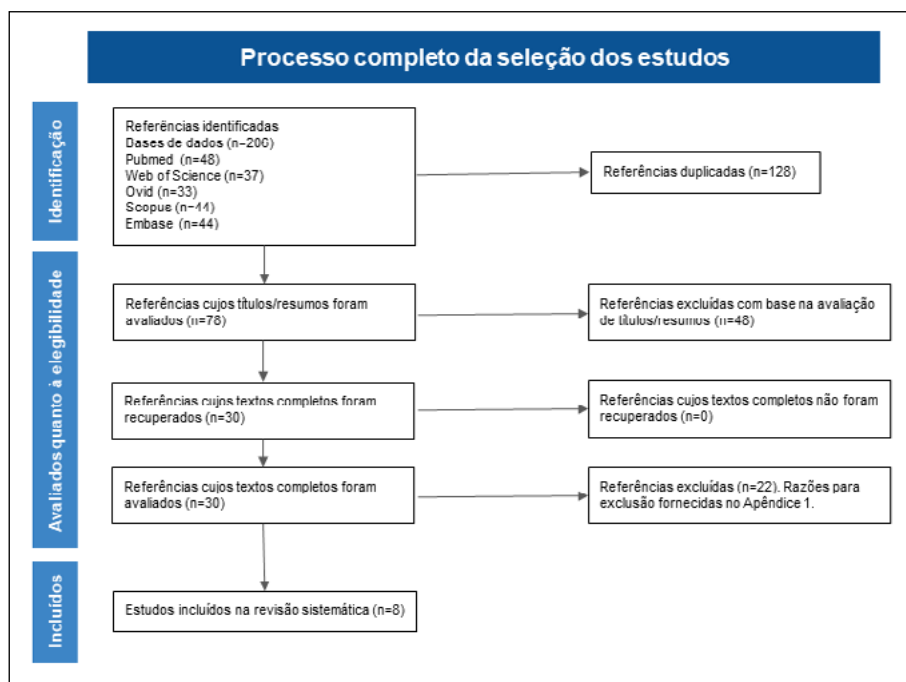
dos artigos incluídos foi realizada. Os resultados foram disponibilizados em tabelas.

RESULTADOS

ESTUDOS SELECIONADOS

Um total de 156 referências foram recuperadas durante a busca. Após a remoção de 97 duplicatas, os títulos/resumos de 59 referências foram avaliados. Um total de 28 artigos foram selecionados para leitura do texto completo e oito preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática^{2-4,12-15}. Nenhum estudo adicional foi identificado no Open Grey, no Google Scholar e na lista de referências dos artigos incluídos. O processo de seleção dos artigos é ilustrado na Figura 1. Os 22 artigos excluídos após a leitura do texto completo e as razões para exclusão estão no Apêndice 1.

Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática.



CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos incluídos foram realizados na China^{2,3,12,15}, Turquia, Tunísia¹, República Tcheca¹³ e Romênia¹. Os oito estudos eram estudos caso-controle. As datas de publicação ocorreram entre 2015¹³ e 2023^{15,16}. Com relação aos indivíduos que apresentavam agenesia dentária não síndrômica, os estudos com as menores amostras avaliaram cinco indivíduos^{2,14} e o estudo com a maior amostra avaliou 625 indivíduos¹². Já em relação aos indivíduos sem

agenesia dentária, o estudo com menor amostra também avaliou cinco indivíduos² e o estudo com a maior amostra avaliou 1144 indivíduos¹². No total, essa revisão analisou 1325 indivíduos com agenesia e 1867 sem agenesia. Somente dois estudos forneceram informação com relação ao sexo dos participantes (presença de homens e mulheres na amostra)^{12,16}. A faixa etária dos indivíduos com agenesia dentária não síndrômica e aqueles sem agenesia dentária variou entre seis e 24 anos. Em três estudos, a faixa etária dos participantes não foi informada^{4,14,15}.

Foram estudados os genes miR-146; miR-196; miR-605; miR-618; MSX1; PAX9; AXIN2; EDA; WNT10A e BMP2 e as alterações epigenéticas rs15705; rs235768; rs3178250; miR-146a/rs2910164; miR-196a2/rs11614913; pre-miR-605/rs2043556; pre-miR-618/rs2682818; Intron 1, intron 2 e 3^oUTR regiões do PAX9; exon 2 do gene MSX1 e do gene PAX9; Exon 1, 2 e 3 do

gene PAX 9; Exon 1 e 2 do gene MSX1; metilação de DNA dos genes MSX1, PAX9, AXIN2 e EDA; rs617345; rs4904210; rs12883298; rs12882923; p.Ala783Ser; rs9915936; rs1133683; rs4541111; rs35399989; rs8078753; rs11658824; rs7219582; rs28760438; rs28684769; rs10180544; rs8670. As características dos estudos incluídos estão disponibilizadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos.

(continua)

Autor, ano (País)	Gene estudado	Alteração epigenética estudada	Metodologia						
			Identificação	Critério de inclusão	Protocolo de extração	Extração de DNA	Genotipagem	Análise dos resultados da genotipagem	Análise estatística
Gu et al., 2020 (China)	miR-146, miR-196, miR-605 e miR-618	miR-146a/rs2910164, miR-196a2/rs11614913 pre-miR-605/rs2043556 e pre-miR-618/rs2682818	As amostras foram identificadas por dois dentistas de acordo com radiografias panorâmicas, exames odontológicos e registros de tratamento.	Os controles deveriam possuir dentição permanente completa e ausência de restaurações metálicas. Os indivíduos com agenesia deveriam ter pelo menos um dente ausente, excluindo o terceiro molar. Todos os indivíduos com anormalidades não dentárias adicionais e falta de dentes causada por motivos adquiridos foram excluídos deste estudo.	TIANamp Genomic DNA Kit (TIANGEN, Beijing) (Fan et al., 2018).	Foram coletados 2 ml de sangue venoso de todos os indivíduos.	A genotipagem foi realizada por reação em cadeia da polimerase com o método TaqMan-MGB, utilizando o ABI-Prism 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA, Estados Unidos).	Os resultados foram analisados pelo software SDS (versão 2.4.1) e revistos por dois investigadores independentes.	Os dados foram processados e analisados com o software PLINK (versão 1.07). O teste qui-quadrado e o teste t foram utilizados para analisar a distribuição de idade e gênero entre o grupo caso e controle.
Kirac et al., 2016 (Turquia)	MSX1 e PAX9	Intron 1, intron 2 e 3 ^o UTR do gene PAX9 e exon 2 do gene MSX1 e do gene PAX9	As amostras foram identificadas por históricos médicos e familiares.	Para o grupo caso, era necessário ter agenesia congênita de pelo menos 1 dente permanente, não incluindo terceiros molares. O grupo controle possuía indivíduos com número e formato normal dos dentes.	High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Basle, Switzerle),	Foram extraídos de leucócitos do sangue periférico coletados de cada indivíduo.	A genotipagem foi realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) usando 50–100 ng de DNA total.	Os produtos de PCR purificados foram sequenciados usando o kit DYEnamic ET Terminator Cycle Sequencing Kit (Amersham, Buckinghamshire, Reino Unido) em ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA)	O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar os grupos. Os testes qui-quadrado e exato de Fisher, foram usados para comparar os genótipos. Como as variáveis não apresentam distribuição normal, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis para comparar esses parâmetros entre os grupos.

Autor, ano (País)	Gene estudado	Alteração epigenética estudada	Metodologia						
			Identificação	Critério de inclusão	Protocolo de extração	Extração de DNA	Genotipagem	Análise dos resultados da genotipagem	Análise estatística
Wang et al., 2016 (China)	MSX1, PAX9, AXIN2 e EDA	Metilação do DNA	As amostras foram identificadas por dados retrospectivos e radiografias panorâmicas e também foram submetidas a exame oral completo.	Pacientes com agenesia dentária não sindrômica, ausência congênita de dois incisivos, e quatro pessoas saudáveis com dentição normal como indivíduos controle, além dos dois irmãos.	Amostras de DNA genômico (gDNA) foram extraídas de células epiteliais bucais pelo método Chelex-100 (Sigma) ³⁵ .	Foram extraídos de células epiteliais bucais.	A imunoprecipitação do DNA metilado foi realizada usando esferas magnéticas Biomag TM acopladas com anticorpo monoclonal de camundongo contra 5-metilcitosina. O DNA imunoprecipitado foi purificado por extração com fenol clorofórmio e precipitação com etanol. O DNA enriquecido com MeDIP foi amplificado com um kit WGA da Sigma-Aldrich (GenomePlex [®] Complete Whole Genome Amplification [kit WGA2]).	Os dados brutos foram extraídos como arquivos de pares pelo software NimbleScan. Para evitar a variabilidade técnica e avaliar as diferenças de metilação entre as amostras, a razão log ₂ para chegar a um valor de dados brutos foi normalizada.	As análises estatísticas foram realizadas pelo teste t para amostras independentes. P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.
Haddaji Mas-touria et al., 2016 (Tunísia)	WN-T10A, MSX1, PAX9, AXIN2	(PAX9) rs617345;rs4904210; rs12883298 e rs12882923; (AXIN2) p.Ala783Ser; rs9915936; rs1133683; rs4541111; rs35399989; rs8078753; rs11658824; rs7219582; rs28760438 e rs28684769; (WNT10A) rs10180544.	As amostras foram identificadas por exame oral e radiografias panorâmicas	Familiares (pais e 3 filhos) para confirmar o diagnóstico de agenesia dentária. Além disso, 88 indivíduos saudáveis com dentição completa foram inscritos como controles.	Kit Flexi-gene DNA (Qiagen Inc., Alameda, CA, EUA)	Foram extraídos do sangue periférico dos indivíduos.	A genotipagem foi realizada por reação em cadeia da polimerase, usando Kapa 2G Robust Hot Start Ready Mix (Kapa Biosystems Inc., Wilmington, MA, EUA).	O sequenciamento direto de Sanger foi realizado usando o ciclo RR Mix Big Dye Terminator V3.1, usando o sequenciador ABI 3730XL (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA).	O software utilizado não foi informado.
Lu et al., 2016 (China)	BMP2	rs15705, rs235768 e rs3178250	As amostras foram identificadas por radiografias panorâmicas orais. Os fenótipos dentários foram avaliados por exame oral e inspeção de radiografias dentárias.	Todos os casos elegíveis com pelo menos um dente permanente ausente (excluído o terceiro molar) foram recrutados com os seguintes critérios de exclusão: fissura labial e/ou palatina ou outras síndromes, como a síndrome de Raine não letal ou síndrome HATS,	Tubo de tingimento de anticoagulante com EDTA.	2 ml de sangue total.	O DNA genômico foi extraído das amostras por métodos convencionais com o QIAmp Kit de sangue (QIAGEN, Alemanha). Os SNPs selecionados foram genotipados de acordo com o método convencional Metodologia TaqMan-MGB	Dois pesquisadores revisaram os resultados da genotipagem independentemente de maneira cega.	Todos os testes foram realizados com o software SAS (versão 9.1; SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA). As distribuições em gênero e idade foram testadas pelo teste qui-quadrado e amostra independente t teste.

Autor, ano (País)	Gene estudado	Alteração epigenética estudada	Metodologia							
			Identificação	Critério de inclusão	Protocolo de extração	Extração de DNA	Genotipagem	Análise dos resultados da genotipagem	Análise estatística	
				ausência dentária por trauma, doença periodontal, extração, cárie ou dente fundido, e ausência do germe do segundo molar na fase de dentição mista. Todos os controles tinham dentição completa, incluindo os terceiros molares, sem qualquer outra deformidade craniofacial.				em um instrumento ABI-Prism 7900 (Applied Biosystems, Foster Cidade, CA).		
Ren et al., 2023 (China)	PAX 9	Variantes de PAX9 no exon 3	Todos os indivíduos foram examinados por especialistas em prótese dentária para determinar seu estado físico e intra oral, e radiografias panorâmicas foram obtidas para verificar a agenesia dentária.	28 indivíduos não consanguíneos com agenesia dentária não sindrômica, que foram encaminhados ao Departamento de Prótese Dentária do Hospital de Estomatologia da Universidade Médica de Hebei, e 100 controles não consanguíneos sem agenesia foram recrutados.	Kit EZNA Blood DNA Midi (Omega Bio-Tek Inc., Norcross, GA, Estados Unidos)	Foram extraídos do sangue periférico dos indivíduos.	As leituras de sequência foram mapeadas para o genoma de referência humano hg19 (GRCh37) usando o alinhador Burrows-Wheeler (v.0.7.17). Pequenos indels e variantes de nucleotídeo único foram identificados usando SAMtools e o Genome Analysis Toolkit (GATK) antes da anotação usando ANNOVAR.	As bibliotecas de DNA foram preparadas usando o Fast Library Prep Kit (iGeneTech Bioscience Co., Ltd., Pequim, China), de acordo com as instruções do fabricante, e sequenciadas na plataforma Illumina NovaSeq 6.000 (Illumina, San Diego, CA, United Estados Unidos) pelo Instituto iGeneTech.	As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, Estados Unidos).	
Ke-rekes-Máthé et al., 2023 (Romênia)	MSX1	Polimorfismo de nucleotídeo único do gene MSX1.	O diagnóstico foi baseado na história dentária, exame clínico e radiografias ortopantomográficas.	Ausência congênita unilateral ou bilateral do incisivo lateral superior permanente e que os dentes permanentes formados estivessem totalmente erupcionados.	O DNA obtido dos espécimes foi quantificado utilizando o sistema básico Eppendorf BioSpectrometer e armazenado a -20 ° C até serem genotipados.	Esfregações bucais tratados com óxido de etileno de etileno (Isohelix DNA Bucal Swabs, Isohelix Ltd., Kent, UK).	A genotipagem da variante genética MSX1 rs8670 foi realizada usando o ensaio de genotipagem TaqMan SNP pré-projetado correspondente em um instrumento de PCR em tempo real 7500 Fast Dx.	O teste qui-quadrado com correção de Yates foi utilizado para comparação do genótipo estudado entre os dois grupos e foi calculado o odds ratio.	Os dados foram inseridos em planilhas do Microsoft Excel e a análise estatística foi realizada utilizando MedCalc (MedCalc Software Ltd., Ostend, Bélgica).	

RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

O estudo de Gu et al., 2020¹², em uma análise de quatro miRNA SNPs (miR-146a/rs2910164, miR-196a2/rs11614913, pre-miR-605/rs2043556, pre-miR-618/rs2682818) observou que, no geral, Rs2043556 mostrou uma associação com a ocorrência de agenesia dentária não síndrômica. Mais especificamente, a associação se deu com a ocorrência de agenesia dentária não síndrômica de incisivos laterais superiores ($p = 0.046$), incisivos inferiores ($p = 0.049$) e caninos superiores ($p = 0.0016$). Concluiu-se que o Rs2043556 afeta a maturação do miR-605-3p e do miR-605-5p e que modificações químicas que ocorrem em moléculas de RNA que não são traduzidas em proteínas, ou seja, em RNAs não codificantes, estão associadas à ocorrência de agenesia dentária não síndrômica.

O estudo de Kirac et al., 2016, no sequenciamento direto, detectou vinte e duas variações no PAX9, das quais 18 eram novas (665 C-ins; 679 G-del; 687 C-ins; 704 C-ins; 719 C-ins; 725 C-del; 726 C-ins; 744 C-ins; 754 A>G; 767 A>G; 800 T del; 836 C-ins; 1409 G-ins; 1437 G-ins; 1451 G-ins; 1454 C-ins; 1509 A-ins; 1510 G-ins). Além disso, sete variações foram encontradas no MSX1, em que cinco delas eram novas (3131 G>C; 3249 T>G; 3310 C>G; 3503 G-ins; 3508 C-del) e uma delas levava à mudança de aminoácidos (3131 G>C). Algumas dessas variações encontradas no PAX9 (665 C-ins; 687 C-ins; 754 A>G; 1451 G-ins; 1475 G>A; 1509 A-ins) e no MSX1 (3232 C>T; 3232 C>T) estavam associadas estatisticamente aos pacientes com agenesia dentária não síndrômica ($p < 0.05$). No entanto, não foi encontrada nenhuma relação entre as variações genéticas e o tipo específico de dentes ausentes congenitamente. Assim, o estudo concluiu que as variações genéticas nos genes PAX9 e MSX1 estão relacionadas à agenesia dentária congênita, especialmente nos incisivos laterais e pré-molares; no entanto, não foi encontrada uma associação específica entre as variações genéticas e o tipo de dentes ausentes, não sendo possível estabelecer uma associação dessas mutações com alterações epigenéticas (RNA não codificante, modificação de histonas e metilação de DNA).

O estudo de Šerý et al., 2015¹³, em uma análise da presença de mutações genéticas nos genes PAX9 e MSX1, em uma família afetada pela oligodontia revelou uma mutação específica (g.9527G > T) em um par de gêmeos afetados, que também apresentavam ausência de dentes específicos, incluindo molares, pré-molares e incisivos laterais. Outros membros da família

também foram examinados, e um padrão similar de agenesia dentária foi observado em alguns indivíduos. Além da mutação identificada, outras variações genéticas foram encontradas nos genes PAX9 (g.5100_5101insC; g.5272C>G; g.10276A>G; g.10289A>G) e MSX1 (g.5354C>G; g.5218G>A; g.8014–8022 delT), tanto nos indivíduos afetados quanto nos indivíduos com dentição normal. Não foram identificadas alterações semelhantes ao estudo de Kirac, et al. (2016). No entanto, essas variações não foram associadas à agenesia dentária neste estudo ($p > 0,05$). Concluiu-se que a mutação g.9527G>T foi identificada nos membros afetados da família com oligodontia e não estava presente nos membros da família com dentição normal. Outras variações genéticas foram encontradas nos genes PAX9 e MSX1, mas não foram diretamente associadas à agenesia dentária neste estudo, não sendo possível estabelecer uma associação dessas mutações com alterações epigenéticas (RNA não codificante, modificação de histonas e metilação de DNA).

O estudo de Wang et al., 2016², em uma análise da distribuição de picos de enriquecimento (EPs) em amostras de indivíduos com agenesia dentária não síndrômica e indivíduos controle não afetados, utilizou-se o método de imunoprecipitação de DNA metilado (MeDIP) para identificar diferenças nos níveis de metilação do DNA entre os dois grupos. Foram identificadas 28.820 sondas que cobriam 6.636 genes com níveis diferenciais de metilação. Os resultados mostraram diferenças significativas nos níveis de metilação de determinados genes entre os dois grupos ($p < 0,05$). A análise do perfil de metilação do promotor revelou 220 picos com níveis de metilação significativamente diferentes entre os grupos com agenesia dentária e controle. Foram identificados nove genes de interesse (NFKBIB, PRKCD, CACNA1A, GRIA4, EDNRB, GRIN2B, BID, HIST1H4D e HEY1) por meio de análise adicional de ontologia genética (GO) e análise de via. A análise de cluster dos picos de enriquecimento diferencial confirmou diferenças estatisticamente significativas nos níveis de metilação entre os grupos de indivíduos com agenesia dentária não síndrômica e o grupo controle ($p < 0,05$). Os nove genes de interesse apresentaram altos níveis de metilação nas amostras de indivíduos com agenesia dentária não síndrômica em comparação com as amostras controle. A análise de GO e via revelou que esses nove genes estão envolvidos em várias vias biológicas relacionadas a processos multicelulares, desenvolvimento, estrutura da cromatina, metabolismo energético, transdução

de sinal celular, transcrição e síntese de proteínas e apoptose celular, sendo possível associar modificações nos níveis de metilação de DNA à ocorrência de agenesia dentária não síndrômica.

O estudo de Haddaji Mastouria et al., 2016¹, em uma análise de membros de uma família, avaliou o pai (indivíduo II.2) e seus três filhos afetados (III.1, III.2 e III.3). Exames clínicos e radiográficos revelaram diferentes padrões de agenesia dentária em cada indivíduo, com variação no número e localização dos dentes ausentes. No indivíduo II.2, foram observadas várias ausências dentárias, incluindo incisivos centrais inferiores, pré-molares superiores e inferiores, primeiros molares superiores e todos os segundos e terceiros molares. Os filhos III.1 e III.2 também apresentaram ausência de incisivos centrais inferiores, e cada um tinha outras ausências dentárias específicas. O filho III.3 tinha apenas a ausência de segundos molares inferiores e terceiros molares. A análise de mutação foi realizada nos genes MSX1, PAX9, WNT10A e AXIN2. Uma nova duplicação heterozigótica de 5 pares de bases (c.592_596dup) foi identificada no exon 2 do gene PAX9 no indivíduo II.2, e essa mutação também foi encontrada nos três filhos afetados. A mutação não estava presente na mãe não afetada. Essa mutação não havia sido identificada pelos estudos de Sery, et al. (2015)¹³ e Kirac, et al. (2016)⁴ e, através desse estudo, não foi possível estabelecer uma associação dessa mutação com alterações epigenéticas (RNA não codificante, modificação de histonas e metilação de DNA). Além disso, uma mutação missense (p.Ala783Ser) foi encontrada no gene AXIN2 em dois dos filhos afetados. No gene WNT10A e no gene MSX1, nenhuma mutação foi observada. Esses resultados sugerem que a duplicação heterozigótica no gene PAX9 está associada à agenesia dentária não síndrômica nessa família, e a mutação missense no gene AXIN2 também pode estar envolvida no fenótipo, o que permitiu o estabelecimento de uma associação entre a modificação de histona (p.Ala783Ser) e a ocorrência de agenesia dentária não síndrômica.

O estudo de Lu, et al., 2016³, em uma análise da associação entre quatro SNPs de miRNA (miR-146a/rs2910164, miR-196a2/rs11614913, pre-miR-605/rs2043556, pre-miR-618/rs2682818) e a ocorrência de agenesia dentária não síndrômica, mostrou associações significativas entre os SNPs rs15705 e rs3178250 e o risco de agenesia dentária. No entanto, as distribuições alélicas desses SNPs não foram significativamente diferentes entre os casos e controles ($p < 0,05$). Em relação à posição

da agenesia dentária, foram encontradas associações significativas entre os SNPs rs15705 e rs3178250 e a agenesia dos incisivos inferiores ($p < 0,05$). Esses SNPs mostraram maior risco de agenesia dos incisivos inferiores quando comparados com os genótipos de referência, sendo possível associar modificações químicas que ocorrem em moléculas de RNA que não são traduzidas em proteínas, ou seja, em RNAs não codificantes, à ocorrência de agenesia dentária não síndrômica. Entretanto, não foram observadas associações significativas entre os SNPs e a gravidade da agenesia dentária ($p < 0,05$). Além disso, análises de haplótipos não revelaram associações significativas ($p < 0,05$). Estudos funcionais foram realizados nos SNPs rs15705 e rs3178250, mostrando que eles podem afetar a capacidade de ligação entre o miRNA e a região 3'-UTR do gene BMP2. Esses SNPs podem contribuir para um aumento na suscetibilidade à agenesia dentária não síndrômica por meio de alterações na expressão do gene BMP2.

No estudo de Ren et al., 2023¹, em uma análise de 28 pacientes com agenesia dentária não síndrômica, cinco (16,7%) apresentaram mutações PAX9 distintas, revelando uma média de 14,6 dentes ausentes, excluindo os terceiros molares. Essas mutações mostraram um padrão de herança autossômico dominante, com predominância de agenesia de molares (37/40) seguida por pré-molares (18/20). Por meio de sequenciamento completo do exoma, cinco variantes de PAX9 foram identificadas no exon 3, incluindo três novas variantes (c.239delC [p.Thr82Profs*3], c.C409T [q.Gln137Ter], c.152G>T [p.Gly51Val]). As variantes identificadas estavam localizadas no domínio de ligação ao DNA do PAX9. A análise estrutural 3D indicou impactos significativos nas variantes. Por exemplo, a variante Thr82Profs*3 causou a ausência do subdomínio N-terminal, enquanto Gln137Ter resultou no truncamento da proteína PAX9 no final do domínio de ligação ao DNA. Outras variantes mostraram alterações em resíduos importantes para a estabilidade estrutural da proteína. O estudo apontou que a localização normal do PAX9 é no núcleo; porém, as variantes Ser49Leu, Arg47Pro e Gly51Val foram expressas tanto no núcleo quanto no citoplasma. Além disso, os níveis de expressão das proteínas variantes Arg47Pro e Gly51Val foram significativamente reduzidos em comparação com a proteína do tipo selvagem, conforme observado em ensaios de Western blot. Diante disso, foi possível estabelecer uma associação entre a modificação de histona e a ocorrência de agenesia dentária não síndrômica.

O estudo de Kerekes-Máthé et al., 2023¹ investigou a prevalência e as características da agenesia dentária não sindrômica, com foco nos incisivos laterais superiores e suas associações genéticas e morfométricas. Dos casos avaliados, 58% exibiram agenesia unilateral do incisivo lateral, enquanto 42% apresentaram agenesia bilateral. Não houve diferença significativa entre homens e mulheres para agenesia unilateral ($p = 0,69$) ou entre os lados afetados na agenesia unilateral ($p = 0,54$). As análises genéticas revelaram associações significativas entre o alelo variante T do gene MSX1 rs8670 e o risco de agenesia dentária não sindrômica dos incisivos laterais superiores. A presença desse alelo aumentou 6,9 vezes o risco de agenesia. Embora na agenesia bilateral a presença do alelo T fosse mais frequente, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,07$). A distribuição dos genótipos estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg para os casos de agenesia de incisivos laterais superiores e os casos controles. A análise multivariada revelou que o fator genético teve um forte efeito nos parâmetros dos incisivos centrais superiores, enquanto a presença de agenesia dentária

não sindrômica unilateral ou bilateral teve um efeito significativo na distância intercuspídea do segundo pré-molar inferior. Diante disso, foi possível associar modificações químicas que ocorrem em moléculas de RNA que não são traduzidas em proteínas, ou seja, em RNAs não codificantes, à ocorrência de agenesia dentária não sindrômica.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Cinco artigos incluídos apresentaram baixo risco de viés para os itens de seleção de grupos equiparáveis, combinação adequada de grupo caso e grupo controle e escolha dos critérios de identificação dos indivíduos^{2,3,12,13,16}. Todos os artigos incluídos apresentaram baixo risco de viés para o método de avaliação da exposição. Apenas um artigo incluído apresentou alto risco de viés para a identificação de fatores de confusão e apresentação de medidas para lidar com esses fatores¹³. Todos os artigos incluídos apresentaram baixo risco de viés para os itens de avaliação de desfecho, período de exposição satisfatório e análise estatística apropriada. A avaliação completa do risco de viés dos artigos incluídos está na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

	Gu et al., 2020 (China)	Kirac et al., 2016 (Turquia)	Sery et al., 2015 (República Tcheca)	Wang et al., 2016 (China)	Haddaji Mas-touria et al., 2016 (Tunisia)	Lu et al., 2016 (China)	Ren et al., 2023 (China)	Kerekes-Máthé et al., 2023 (Romênia)
Os grupos eram comparáveis, exceto pela presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles?	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Os casos e controles foram combinados adequadamente?	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Os mesmos critérios foram utilizados para identificação de casos e controles?	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
A exposição foi medida de forma padrão, válida e confiável?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Foram identificados fatores de confusão?	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Os desfechos foram avaliados de forma padrão, válida e confiável para casos e controles?	Sim	Sim.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Foi realizada uma análise estatística apropriada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Sim=baixo risco de viés; Não=alto risco do viés

DISCUSSÃO

Essa alteração pode ocorrer como parte de uma síndrome genética reconhecida ou como uma condição familiar não associada a qualquer síndrome. Ambas as formas estão associadas a mutações de genes relacionados, sendo cerca de 80% dos casos atribuídos a mutações genéticas envolvidas no desenvolvimento crânio facial e dentário e os 20% restantes relacionados a fatores exógenos, tais como quimioterapia, radioterapia, infecção materna por rubéola e exposição a medicamentos¹. Diante disso, a presente revisão sistemática objetivou avaliar a associação de alterações epigenéticas com a ocorrência da agenesia dentária não sindrômica.

Publicados no período de 2015 e 2020, alguns dos estudos incluídos nesta revisão sistemática^{3,12} revelaram que o miRNA SNPs Rs2043556 afeta a maturação do miR-605-3p e miR-605-5p e, conseqüentemente, está associado à ocorrência de agenesia dentária não sindrômica de incisivos laterais superiores, incisivos inferiores e caninos superiores¹². Existem alguns estudos que avaliam também a associação do miRNA SNPs Rs2043556 com o risco geral de câncer¹ e a suscetibilidade à esquizofrenia¹. Todavia, não foram identificados resultados significativos que comprovem essa ocorrência. Além disso, apresentaram variações genéticas nos genes PAX9 e MSX1 que estão relacionadas à agenesia dentária congênita, especialmente nos incisivos laterais e pré-molares. O PAX9 já foi descrito na literatura como um gene que desempenha um papel vital no desenvolvimento craniofacial, mantendo o potencial odontogênico, mutações e polimorfismos associados ao risco de agenesia dentária, hipodontia e tamanho da coroa na dentição². Além disso, de acordo com estudos recentes, o gene PAX9 tem um papel significativo na manutenção da diferenciação de células escamosas, na diferenciação de odontoblastos de células-tronco pluripotentes, cuja desregulação está associada ao início do tumor e à transformação maligna². Em relação ao gene homeobox do segmento muscular (MSX1), estudos apontam que esse gene desempenha um papel crucial nas interações tecido epitelial-mesenquimal no desenvolvimento craniofacial, além de um papel regulador na proliferação, diferenciação e morte celular, sendo as mutações associadas as deformidades fissuradas isoladas e outras alterações dismórficas²¹. No entanto, não foi encontrada uma associação específica entre as variações genéticas e o tipo de

dentes ausentes. Apesar disso, identificou-se a frequência do alelo variante rs8670 do gene MSX1 em diferentes populações, revelando variações significativas entre grupos étnicos. A análise de diferentes estudos relacionados mostrou uma associação entre variantes do MSX1 e a agenesia dentária, especialmente em casos de agenesia de incisivos laterais superiores. Os resultados indicam que variantes específicas do MSX1 podem afetar o tamanho e a forma dos dentes adjacentes aos ausentes, implicando em interações compensatórias durante o desenvolvimento dentário¹. Essas descobertas destacam a complexidade das interações genéticas, epigenéticas e ambientais no desenvolvimento dentário, ressaltando a influência específica das variantes do MSX1 na agenesia dentária e os seus efeitos em diferentes tipos de dentes¹. Em uma família com vários indivíduos afetados por oligodontia, revelou-se uma mutação específica (g.9527G>T), nos genes PAX9 e MSX1, em um par de gêmeos, que também apresentavam ausência de dentes específicos, incluindo molares, pré-molares e incisivos laterais¹³. Foram identificadas também três novas variantes do gene PAX9 (c.152G>T (p.Gly51Val), c.239delC (p.Thr82Profs*3) e c.409C>T (q.Gln137Ter)), juntamente com duas variantes conhecidas, em famílias chinesas Han não relacionadas com agenesia dentária não sindrômica. Os indivíduos afetados apresentaram principalmente agenesia dentária na região molar, com as variantes localizadas na região de ligação ao DNA do gene PAX9. Análises in silico sugeriram que todas as variantes eram patogênicas, com alterações estruturais que afetam a ligação ao DNA e a translocação para o núcleo celular¹. Junto a isso, também foi identificada uma nova duplicação heterozigótica de 5 pares de bases no exon 2 do gene PAX9, associada à agenesia dentária não sindrômica, em uma família analisada, bem como uma mutação no gene AXIN2 que também pode estar envolvida no fenótipo¹. O gene AXIN2 também desempenha um papel na morfogênese da área craniofacial e é essencial para o desenvolvimento dentário, por isso é um dos genes mais estudados associados à agenesia dentária²². Junto a isso, variantes polimórficas no gene AXIN2 são discutidas como indicação de risco de câncer, uma vez que, por ser um importante regulador da via de sinalização Wnt/ β -catenina, participa na regulação da proliferação celular, citometaplasia, migração, apoptose e outras funções importantes e tem mostrado estreitas relações com o desenvolvimento

de câncer²³. Mutações no gene AXIN2 foram encontradas em pacientes com carcinoma colorretal ou hepatocelular, câncer de próstata, câncer de ovário ou de pulmão²².

A partir dos estudos incluídos no presente trabalho, também foram identificados nove genes de interesse (NFKBIB, PRKCD, CACNA1A, GRIA4, EDNRB, GRIN2B, BID, HIST1H4D e HEY1), por meio de análise adicional de ontologia genética e análise de via, que apresentaram altos níveis de metilação nas amostras de indivíduos com agenesia dentária não síndrômica em comparação com as amostras de um grupo controle, sugerindo o envolvimento de várias vias biológicas relacionadas a processos multicelulares, desenvolvimento, estrutura da cromatina, metabolismo energético, transdução de sinal celular, transcrição e síntese de proteínas e apoptose celular². Ademais, identificou-se uma relação dos SNPs rs15705 e rs3178250, com a possibilidade de afetar a capacidade de ligação entre o miRNA e a região 3'-UTR do gene BMP2. Dessa forma, conclui-se que esses SNPs poderiam contribuir para um aumento na suscetibilidade à agenesia dentária não síndrômica por meio de alterações na expressão do gene BMP2³. Junto a isso, a proteína morfogenética óssea 2 (BMP2), também está relacionada ao desenvolvimento embrionário e à homeostase pós-natal em tecidos e órgãos e em estudos recentes foi avaliada com um potente efeito regulador da diferenciação, proliferação, sobrevivência e apoptose de células cancerígenas².

A principal limitação deste estudo é a ausência de uma meta-análise, que facilitaria a sumarização dos dados. No entanto, o pequeno número de artigos encontrados e a heterogeneidade dos estudos incluídos em termos de alterações epigenéticas e genes avaliados impossibilitou uma análise quantitativa. Estudos futuros avaliando a associação de alterações epigenéticas e a agenesia dentária não síndrômica são fortemente encorajados.

As implicações clínicas das alterações epigenéticas em pacientes com agenesia dentária não síndrômica merecem uma atenção especial. Essas descobertas podem ter relevância direta para as partes interessadas, tais como profissionais de saúde bucal, ortodontistas e pacientes, tendo em vista que o tratamento ortodôntico e reabilitador de agenesias dentárias pode ser clinicamente desafiador. Além do mais, a identificação de pacientes que podem se beneficiar do tratamento odontológico precoce é bastante relevante para a conduta clínica e

sucesso do tratamento¹. Diante disso, torna-se relevante adotar como estratégias de avaliação para identificar as causas da agenesia dentária não síndrômica, englobando exame clínico, histórico familiar, testes genéticos moleculares direcionados e sequenciamento genômico¹. Assim, é possível identificar diferentes padrões de herança, incluindo autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X, realizar o aconselhamento genético para entender o risco de recorrência da condição em famílias afetadas. Em alguns casos, pode-se indicar avaliação de risco genético, sendo todas essas estratégias opções para planejamento familiar em famílias com histórico de agenesia dentária não síndrômica¹.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a agenesia dentária não síndrômica é uma condição genética que resulta na ausência de dentes e sua etiologia envolve fatores genéticos e ambientais. Os estudos incluídos nesta revisão sistemática indicam que parece haver a associação de algumas alterações epigenéticas como RNA não codificante (Rs2043556, rs 15705; rs 3178250; rs8670) modificação de histonas (p.Ala783Ser; p.Gly51Val; p.Thr82Profs*3; q.Gln137Ter), e alterações dos níveis de metilação do DNA ((NFKBIB, PRKCD, CACNA1A, GRIA4, EDNRB, GRIN2B, BID, HIST1H4D e HEY1) com a ocorrência de agenesia dentária não síndrômica. Estudos futuros avaliando essa associação são recomendados.

AGRADECIMENTOS

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro fornecido.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES


“Nenhum conflito de interesse a declarar”

DESCRIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Maria Eduarda de Oliveira Almeida: Concepção, desenvolvimento, coleta e análise dos dados, discussão dos resultados, elaboração e redação do manuscrito.

Lucas Guimarães Abreu: Concepção, desenvolvimento, coleta e análise dos dados, discussão dos resultados, elaboração e redação do manuscrito.

ORCID

Maria Eduarda de Oliveira Almeida  <https://orcid.org/0009-0006-2900-2802>

Lucas Guimarães Abreu  <https://orcid.org/0000-0003-2258-8071>

REFERÊNCIAS

1. Thesleff I. Genetic basis of tooth development and dental defects. *Acta Odontol Scand.* 2000;58(5):191-4.
2. Wang J, Sun K, Shen Y, Xu Y, Xie J, Huang R, et al. DNA methylation is critical for tooth agenesis: implications for sporadic non-syndromic anodontia and hypodontia. *Sci Rep.* 2016;6(1):19162.
3. Lu Y, Qian Y, Zhang J, Gong M, Wang Y, Gu N, et al. Genetic variants of BMP2 and their association with the risk of non-syndromic tooth agenesis. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158273.
4. Kirac D, Eraydin F, Avçilar T, Ulucan K, Özdemir F, Guney AI, et al. Effects of PAX9 and MSX1 gene variants to hypodontia, tooth size and the type of congenitally missing teeth. *Cell Mol Biol.* 2016;62(13):78-84.
5. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(3):217-26.
6. Eliacik BK, Atas C, Polat GG. Prevalence and patterns of tooth agenesis among patients aged 12-22 years: A retrospective study. *Korean J Orthod.* 2021;51(5):355-62.
7. Rakhshan V, Rakhshan H. Meta-analysis of congenitally missing teeth in the permanent dentition: Prevalence, variations across ethnicities, regions and time. *Int Orthod.* 2015;13(3):261-73.
8. Zoghbi HY, Beaudet AL. Epigenetics and human disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(2):a019497.
9. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057-68.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Med.* 2009;3(3):e123-30.
11. Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIM Manual for evidence synthesis.* JBI; 2020.
12. Gu M, Yu X, Fan L, Zhu G, Yang F, Lou S, et al. Genetic variants in miRNAs are associated with risk of non-syndromic tooth agenesis. *Front Physiol.* 2020;11:1052.
13. Šerý O, Bonczek O, Hloušková A, Černochová P, Vaněk J, Míšek I, et al. A screen of a large Czech cohort of oligodontia patients implicates a novel mutation in the PAX9 gene. *Eur J Oral Sci.* 2015;123(2):65-71.
14. Haddaji Mastouri M, Coster P, Zaghabani A, Trabelsi S, May Y, Saad A, et al. Characterization of a novel mutation in PAX9 gene in a family with non-syndromic dental agenesis. *Arch Oral Biol.* 2016;71:110-6.
15. Ren J, Gan S, Zheng S, Li M, An Y, Yuan S, et al. Genotype-phenotype pattern analysis of pathogenic PAX9 variants in Chinese Han families with non-syndromic oligodontia. *Front Genet.* 2023;14:1142776.
16. Kerekes-Máthé B, Mártha K, Bănescu C, O'Donnell MB, Brook AH. Genetic and morphological variation in hypodontia of maxillary lateral incisors. *Genes (Basel).* 2023;14(1):231.
17. Letra A, Chiquet B, Hansen-Kiss E, Menezes S, Hunter E. Nonsyndromic tooth agenesis overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [cited 2021 Jul 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572295/>
18. Moazeni-Roodi A, Ghavami S, Hashemi M. Lack of association between miR-605 rs2043556 polymorphism and overall cancer risk: A meta-analysis of case-control studies. *MicroRNA.* 2019;8(2):94-100.
19. Cao B, Yang M, Kang G, Li R, Zhu X, Kang Q, et al. The relationship between gene polymorphism of miRNAs regulating FGA and Schizophrenia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(9):1436-9.
20. Bhol CS, Patil S, Sahu BB, Patra SK, Bhutia SK. The clinical significance and correlative signaling pathways of paired box gene 9 in development and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1876(1):188561.
21. Paradowska-Stolarz A. MSX1 gene in the etiology of orofacial deformities. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015;69:1499-504.

22. Hlouskova A, Bielik P, Bonczek O, Balcar VJ, Šerý O. Mutations in AXIN2 gene as a risk factor for tooth agenesis and cancer: A review. *Neuroendocrinol Lett.* 2017;38(3):131-7.
23. Li S, Wang C, Liu X, Hua S, Liu X. The roles of AXIN2 in tumorigenesis and epigenetic regulation. *Fam Cancer.* 2015;14:325-31.
24. Li TT, Lai YW, Han X, Niu X, Zhang PX. BMP2 as a promising anticancer approach: functions and molecular mechanisms. *Invest New Drugs.* 2022;40(6):1322-32.

Apêndice 1: Artigos que foram excluídos após a leitura do texto completo e motivos da exclusão

1. Bhol CS, Patil S, Sahu BB, Patra SK, Bhutia SK. The clinical significance and correlative signaling pathways of paired box gene 9 in development and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1876:188561.

Motivo da exclusão: O estudo consiste em uma revisão bibliográfica.

2. Camilleri S, Lewis CM, McDonald F. Ectopic maxillary canines: segregation analysis and a twin study. *J Dent Res*. 2008;87:580-3.

Motivo da exclusão: Não avaliava agenesia dentária e sim ectopia de canino.

3. Carels C. Génétique et complexe dento-facial [Genetics and the dento-facial complex]. *Orthod Fr*. 2006;77:79-84.

Motivo da exclusão: O estudo consiste em uma revisão bibliográfica.

4. Consolaro A, Cardoso MA, Consolaro RB. Maxillary lateral incisor partial anodontia sequence: a clinical entity with epigenetic origin. *Dental Press J Orthod*. 2017;22:28-34.

Motivo da exclusão: O estudo consiste em uma revisão bibliográfica.

5. Dreesen K, Swinnen S, Devriendt K, Carels C. Tooth agenesis patterns and phenotype variation in a cohort of Belgian patients with hypodontia and oligodontia clustered in 79 families with their pedigrees. *Eur J Orthod*. 2014;36:99-106.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

6. Frazier-Bowers SA, Vora SR. Genetic disorders of dental development: Tales from the bony crypt. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15:9-17.

Motivo da exclusão: O estudo consiste em uma revisão bibliográfica.

7. 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*. 2017;79:42-7.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

8. Mathian VM, Gawthaman M, Karunakaran R, Vinodh S, Manikandan S, Sundaram AM. Nonsyndromic oligodontia in siblings: A rare case report. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6:S200-3.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

9. Li C, Cui Y, Zhou C, Sun J, Zhou X. Epigenetics in odontogenesis and its influences. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018;13:110-7.

Motivo da exclusão: O estudo consiste em uma revisão bibliográfica.

10. Lovelina FD, Anitha, Jimson S. Hypodontia - genetic or environmental? A case report of monozygotic twins. *Biomed & Pharmacol J*. 2015;8SE:109-112.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

11. Mohamed NF, Jayaraj G, Babu Y. Tooth agenesis - a review. *Eur J Mol Clin Med*. 2020;7:3224-38.

Motivo da exclusão: O estudo consiste em uma revisão bibliográfica.

12. Parkin N, Elcock C, Smith RN, Griffin RC, Brook AH. The aetiology of hypodontia: the prevalence, severity and location of hypodontia within families. *Arch Oral Biol*. 2009;54:S52-6.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

13. Peck S, Peck L, Kataja M. Site-specificity of tooth agenesis in subjects with maxillary canine malpositions. *Angle Orthod*. 1996;66:473-6.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

14. Swinnen S, Bailleul-Forestier I, Arte S, Nieminen P, Devriendt K, Carels C. Investigating the etiology of multiple tooth agenesis in three sisters with severe oligodontia. *Orthod Craniofac Res*. 2008;11:24-31.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

15. Tallón-Walton V, Manzanares-Céspedes MC, Carvalho-Lobato P, Valdivia-Gandur I, Arte S, Nieminen P. Exclusion of PAX9 and MSX1 mutation in six families affected by tooth agenesis. A genetic study and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19:e248-e254.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

16. Tatematsu T, Kimura M, Nakashima M, Machida J, Yamaguchi S, Shibata A, et al. An aberrant splice acceptor site due to a novel intronic nucleotide substitution in MSX1 gene is the cause of congenital tooth agenesis in a Japanese family. *PLoS One*. 2015;10:e0128227.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

17. Townsend GC, Richards L, Hughes T, Pinkerton S, Schwerdt W. Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs. *Aust Dent J*. 2005;50:95-100.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

18. Amorim BR, Santos PAC, Lima CL, Andia DC, Mazzeu JF, Acevedo AC. Protocols for genetic and epigenetic studies of rare diseases affecting dental tissues. *Methods Mol Biol*. 2019;1922:453-92.

Motivo da exclusão: O estudo consiste em uma revisão bibliográfica.

19. Baccetti T. An analysis of the prevalence of isolated dental anomalies and of those associated with hereditary syndromes: a model for evaluating the genetic control of the dentition characteristics. *Minerva Stomatol*. 1993;42:281-94.

Motivo da exclusão: O estudo consiste em uma revisão bibliográfica.

20. Bartolo A, Calleja N, McDonald F, Camilleri S. Dental anomalies in first-degree relatives of transposed canine probands. *Int J Oral Sci*. 2015;7:169-73.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

21. Lin G, Chen Z, He F. Congenital absence of all permanent second molars: a rare case report and literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:20341-4.

Motivo da exclusão: O método não incluía o grupo controle.

22. Tadros M, Brook AH, Ranjitkar S, Townsend GC. Compensatory interactions between developing maxillary anterior teeth in a sample of twins. *Arch Oral Biol*. 2019;97:198-207.

Motivo da exclusão: O objeto de estudo principal não era a influência epigenética em casos de agenesia dentária não sindrômica.

Epigenetic alterations associated with non-syndromic tooth agenesis: a systematic review

Aim: To assess whether epigenetic alterations are associated with the occurrence of non-syndromic tooth agenesis.

Methods: Computerized searches were conducted in PubMed, Web of Science, Ovid, Embase, and Scopus databases. Grey literature searches (Open Grey), Google Scholar, and manual searches in the reference lists of included articles were also performed. Only case-control studies evaluating individuals with and without non-syndromic tooth agenesis were eligible. Study selection, data extraction, and bias assessment (University of Adelaide tool) were independently conducted by two authors. Due to methodological differences in the included articles, a meta-analysis was not feasible.

Results: This study identified 206 articles in the databases. After removing 128 duplicates and reviewing 78 references, eight articles met the eligibility criteria and were included. The included studies were conducted in China, Turkey, Tunisia, Romania, and the Czech Republic. Publication dates ranged from 2015 to 2023. Studies with the smallest sample assessed five individuals with agenesis and five without agenesis, and the study with the largest sample assessed 625 individuals with agenesis and 1,144 without agenesis. In total, this review analyzed 1,325 individuals with agenesis and 1,867 without agenesis. Of the 33 single nucleotide polymorphisms evaluated, 19 were potentially associated with an increased susceptibility to non-syndromic tooth agenesis, and these were identified in the PAX9, AXIN2, WNT10A, MDM2, MSX1, and BMP2 genes. Twenty-nine new mutations were identified. Overall, the included articles demonstrated a low risk of bias.

Conclusion: There is an association between certain epigenetic alterations and the occurrence of non-syndromic tooth agenesis.

Uniterms: tooth agenesis; hypodontia; DNA methylation; histone modification; non-coding RNA; epigenetic alteration.