

# Detección polimórfica del rs104893850 de *MSX1* y rs28933373 de *PAX9* en personas con agenesia dental no sindrómica.

## *Polymorphic detection of rs104893850 of MSX1 and rs28933373 of PAX9 in people with non syndromic dental agnesia.*

Edgar Germán Gurrola-González,\* Graciela Zambrano-Galván,‡,§  
Marcelo Gómez-Palacio-Gastélum,‡,¶ Víctor Hiram Barajas-Pérez‡,||

### RESUMEN

**Introducción:** la agenesia dental no sindrómica (ADNS) genera efectos negativos en la salud oral y psicosocial de los seres humanos. El determinante genético desempeña un papel importante en su desarrollo. **Objetivo:** determinar la frecuencia de los polimorfismos rs104893850 de *MSX1* y rs28933373 de *PAX9* en pacientes de seis a 18 años con ADNS. **Material y métodos:** estudio transversal prolectivo en el cual se revisaron individuos de seis a 18 años sin defectos congénitos y originarios del estado de Durango. Después de haber obtenido su consentimiento para formar parte del estudio, se estableció el diagnóstico de ADNS a través de una inspección clínica odontológica y un examen radiográfico. Se tomó una muestra de sangre capilar para la genotipificación de los polimorfismos a través de la técnica de qPCR-HRM. **Resultados:** de un total de 124 individuos, 77 (62%) mujeres y 47 (38%) hombres; sólo 39 presentaron ADNS. En el análisis polimórfico de rs104893850 de *MSX1* y rs28933373 de *PAX9* se obtuvo 94.9% y 84.6% respectivamente de homocigotos mutados. **Conclusiones:** se obtuvo una alta frecuencia de hipodontia, el diente que mostró más agenesia fue el órgano dentario 18. Las mutaciones polimórficas están presentes en una alta proporción de agenesia dental.

**Palabras clave:** agenesia dental, hipodontia, *MSX1*, *PAX9*.

### ABSTRACT

**Introduction:** non-syndromic dental agenesis (NSDA) generates negative oral health and psychosocial effects in humans. The genetic determinant plays an important role in its development. **Objective:** to determine the frequency of *MSX1* rs104893850 and *PAX9* rs28933373 polymorphisms in patients aged 6 to 18 years with NSDA. **Material and methods:** prolective cross-sectional study, in which individuals aged 6 to 18 years without congenital defects and from the city of Durango were reviewed. After obtaining their consent to be part of the study, the diagnosis of NSDA was established through a clinical dental inspection, a radiographic examination and a capillary blood sample was taken for the genotyping of the polymorphisms through the qPCR-HRM technique. **Results:** out of a total of 124 individuals, 77 (62%) females and 47 (38%) males; only 39 presented ADNS. In the polymorphic analysis of rs104893850 of *MSX1* and rs28933373 of *PAX9* we obtained 94.9% and 84.6% respectively of mutated homozygotes. **Conclusions:** a high frequency of hypodontia was obtained, and the tooth that presented the most agenesia was dental organ 18. Polymorphic mutations are present in a high proportion for dental agenesia.

**Keywords:** dental agenesia, hypodontia, *MSX1*, *PAX9*.

\* Práctica privada. Maestro en Ciencias Estomatológicas.

‡ Universidad Juárez del Estado de Durango. México.

§ Doctora en Ciencias Biomédicas. Laboratorio de Nutriepigenética y Nutrición Clínica, Centro de Investigación en Alimentos y Nutrición, Facultad de Medicina y Nutrición.

¶ Doctor en Ciencias Médicas. Investigación y postgrado. Facultad de Odontología.

|| Maestro en Ciencias Estomatológicas. Investigación y postgrado. Facultad de Odontología.

Recibido: 03 de septiembre de 2022. Aceptado: 20 de octubre de 2022.

Citar como: Gurrola-González EG, Zambrano-Galván G, Gómez-Palacio-Gastélum M, Barajas-Pérez VH. Detección polimórfica del rs104893850 de *MSX1* y rs28933373 de *PAX9* en personas con agenesia dental no sindrómica. Rev ADM. 2022; 79 (6): 304-311. <https://dx.doi.org/10.35366/108703>



## INTRODUCCIÓN

La agenesia dental se define como un desorden múltiple determinado genéticamente que se manifiesta como la ausencia congénita de uno o más dientes en la fórmula dental normal.<sup>1</sup> Es la malformación craneofacial que se presenta con más frecuencia y su expresión puede variar a partir de la ausencia de un solo órgano dentario, por lo general la agenesia de un tercer molar hasta la dentición completa; sin embargo, esta última es más común en la presencia de un síndrome.<sup>2</sup> Se han planteado numerosas hipótesis sobre la etiología de la hipodoncia en la literatura, éstas se pueden considerar evolutivas o anatómicas. La complejidad de las teorías de agenesia dental apunta a una etiología multifactorial que involucra regulación genética y factores ambientales relacionados con el fracaso de la ontogénesis.<sup>3,4</sup> Las fracturas, procedimientos quirúrgicos y otros traumas en la zona facial se han determinado como una causa del mal desarrollo de la fórmula dental.<sup>5</sup> Para elaborar el diagnóstico de ausencia dental, primero se realiza una cuidadosa anamnesis y una inspección oral clínica detallada; a la sospecha de agenesia dental se indica una ortopantomografía con el fin de corroborar el diagnóstico presuntivo considerando la edad del paciente.<sup>5-7</sup> Las ADNS pueden ser esporádicas o familiares, y guardan numerosas formas de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X.<sup>2</sup>

La agenesia dental se clasifica como no sindrómica o sindrómica, esta última generalmente tiene otras anomalías hereditarias.<sup>8</sup> Aunque existen múltiples y variadas clasificaciones para la agenesia dental, la que más se utiliza es:

1. Hipodoncia, definida como la ausencia congénita de uno a cinco dientes, excluyendo los terceros molares.

2. Oligodoncia, definida como la falta congénita de más de seis dientes, excluyendo los terceros molares.
3. Anodoncia, definida como la ausencia total de dientes.<sup>4</sup>

De acuerdo con Raúl Díaz Pérez y colaboradores, la prevalencia de ADNS es variable según el tipo de dentición y población; en la dentición permanente las mujeres suelen ser más afectadas que los hombres en una proporción de 3:2.<sup>5</sup> La dentición permanente es la más afectada con una prevalencia de 1.6 a 9.6% en comparación con la dentición decidua que es sólo de 0.5 a 0.9%; la ausencia de los terceros molares no se tomó en cuenta, ya que por sí sola esa entidad presenta una prevalencia de 20%.<sup>2</sup>

La literatura reporta que existen más de 220 genes que participan en la odontogénesis.<sup>3</sup> Las ADNS se asocian clásicamente con mutaciones en cuatro genes: PAX9, MSX1, WNT10A y AXIN2.<sup>9,10</sup> Muchos de los genes que participan en la odontogénesis también participan durante la formación y desarrollo de otros órganos; esto explica la presencia de agenesias dentarias en por lo menos 45 síndromes, siendo los más comunes las displasias ectodérmicas (*Tabla 1*).<sup>2</sup>



**Figura 1:** Ortopantomografía de paciente con agenesia dental no sindrómica.

**Tabla 1:** Polimorfismos rs104893850 de *MSX1* y rs28933373 de *PAX9*.

Gen	Función	Polimorfismo	Provoca
<i>MSX1</i>	Expresión de tejidos embrionarios regula la forma y posición de los órganos dentarios	rs104893850 (Q, Gln) → Ter C → T	Función deficiente de la proteína que afecta las vías de señalización durante la odontogénesis
<i>PAX9</i>		rs28933373 (K, Lys) → (E, Glu) A → G	

**Tabla 2: Condiciones de amplificación de rs104893850 en MSX1.**

Fases	1ª amplificación		2ª amplificación	
	T (°C)	Tiempo	T (°C)	Tiempo
Desnaturalización inicial	95	5 min	95	15 min
Segunda desnaturalización	95	45 s	95	15 s
Alineación	61.1	45 s	60	15 s
Extensión	72	1 min	95	15 s
Número de ciclos	45		20	

Diseñados por PrimerQuest Design Tool de la compañía Integrated DNA Technologies.

**Tabla 3: Condiciones de amplificación de rs28933373 en PAX9.**

Fases	1ª amplificación		2ª amplificación	
	T (°C)	Tiempo	T (°C)	Tiempo
Desnaturalización inicial	95	5 min	95	15 min
Segunda desnaturalización	95	45 s	95	15 s
Alineación	56.7	45 s	60	15 s
Extensión	72	1 min	95	15 s
Número de ciclos	45		20	

Diseñados por PrimerQuest Design Tool de la compañía Integrated DNA Technologies.

El gen MSX1 se encuentra en Ch4p16.3-p16.1 desempeña un gran papel para la expresión de tejidos embrionarios, una de sus principales funciones es la regulación de la forma y posición de los órganos dentarios, de igual manera el gen PAX9 ubicado en Ch14q12-q13 está relacionado con la formación de los órganos dentarios más específicamente de molares.<sup>1,11</sup>

La detección oportuna de estos rasgos genéticos podría contribuir a implementar acciones correctivas en niños a temprana edad. Existe una posible relación que cuanto mayor sea la contribución genética a la procedencia de este tipo de alteraciones, menor es la posibilidad de prevenir y cuanto más tardío sea su diagnóstico, mayor repercusión tendrá en la respuesta al tratamiento, teniendo una gran influencia en la estética facial y manejo del espacio originado por la ausencia del órgano dental. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue detectar por medio de un estudio molecular los polimorfismos

rs104893850 de MSX1 y rs28933373 de PAX9 y determinar un diagnóstico adecuado de ADNS en individuos de seis a 18 años nacidos en el estado de Durango.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, prolectivo de tipo epidemiológico molecular, en el cual se incluyeron individuos de seis a 18 años de edad, originarios del estado de Durango, que acudieron a las clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Juárez del estado de Durango en el periodo de febrero de 2018 a enero de 2020 y que presentaran ADNS. Se excluyeron los pacientes que indicaran haber recibido alguna transfusión sanguínea, presentaran ausencia de dientes permanentes por extracción, tuvieran defectos congénitos, con historial de algún traumatismo en los maxilares o padecieran algún síndrome. Primero se consiguió la

firma del consentimiento informado como lo indicó el «Comité de Ética en Investigación Hospital General 450 del Estado de Durango», el cual evaluó y aprobó el estudio. El diagnóstico de ADNS se estableció a través de una inspección clínica odontológica y un examen radiográfico.

La historia clínica odontológica abarcó aspectos clínico patológicos, antecedentes heredofamiliares y preguntas relacionadas con su salud bucal, para el correcto llenado de ésta se realizó una inspección clínica extraoral, donde se puso atención a los tejidos de origen ectodérmico incluida la piel, cabello, uñas, glándulas sudoríparas y oídos para descartar un posible síndrome que el paciente pudiese desconocer. Para corroborar diagnósticos de ADNS se solicitó un examen radiográfico específicamente una ortopantomografía, esta imagen nos aportó información múltiple del estado general del paciente, la existencia de patología o la presencia o ausencia de órganos dentarios (Figura 1). Por último, se obtuvieron 10  $\mu\text{L}$  de sangre capilar del dedo anular que se recolectó en tubos foliados que contenían 100  $\mu\text{L}$  de NaOH (hidróxido de sodio) para someter la muestra a lisis alcalina para la genotipificación de los polimorfismos.

Las muestras fueron incubadas a una temperatura de 28° a 37° antes del análisis. Durante éste, los análisis para

polimorfismo se realizaron en tres pasos por la amplificación del sitio polimórfico por PCR (reacción en cadena de la polimerasa [*Polymerase Chain Reaction*, por sus siglas en inglés]). Acto seguido, por el análisis de fusión de los productos de amplificación. A continuación se describe dicho análisis: primero se realizó una amplificación por PCR convencional de punto final utilizando GoTaq Master Mix (Promega Inc. 29 Madison, WI) con el objetivo de obtener cantidades semejantes de productos de amplificación de cada una de las muestras (Tablas 2 y 3). La primera reacción de amplificación PCR punto final de 15  $\mu\text{L}$  fue: GoTaq Master Mix 7.5  $\mu\text{L}$ , agua 5.7  $\mu\text{L}$ , iniciador sentido 0.3  $\mu\text{L}$ , iniciador antisentido 0.3  $\mu\text{L}$  y lisado sanguíneo 1.2  $\mu\text{L}$ . La segunda reacción de amplificación para cada muestra (15  $\mu\text{L}$ ) se preparó de la siguiente manera: GoTaq Master Mix 7.5  $\mu\text{L}$ , agua 3.75  $\mu\text{L}$ , iniciador sentido 0.35  $\mu\text{L}$ , iniciador antisentido 0.35  $\mu\text{L}$  y 0.75  $\mu\text{L}$  del templado obtenido en la primera amplificación.

Luego se realizó el análisis de alta resolución de fusión (HRM por sus siglas en inglés [*High Resolution Melting*]), el cual se basa en la caracterización de los productos de PCR de acuerdo al comportamiento de disociación de las cadenas de ADN, ya que el método HRM es sensible incluso a un simple cambio de base, la temperatura de

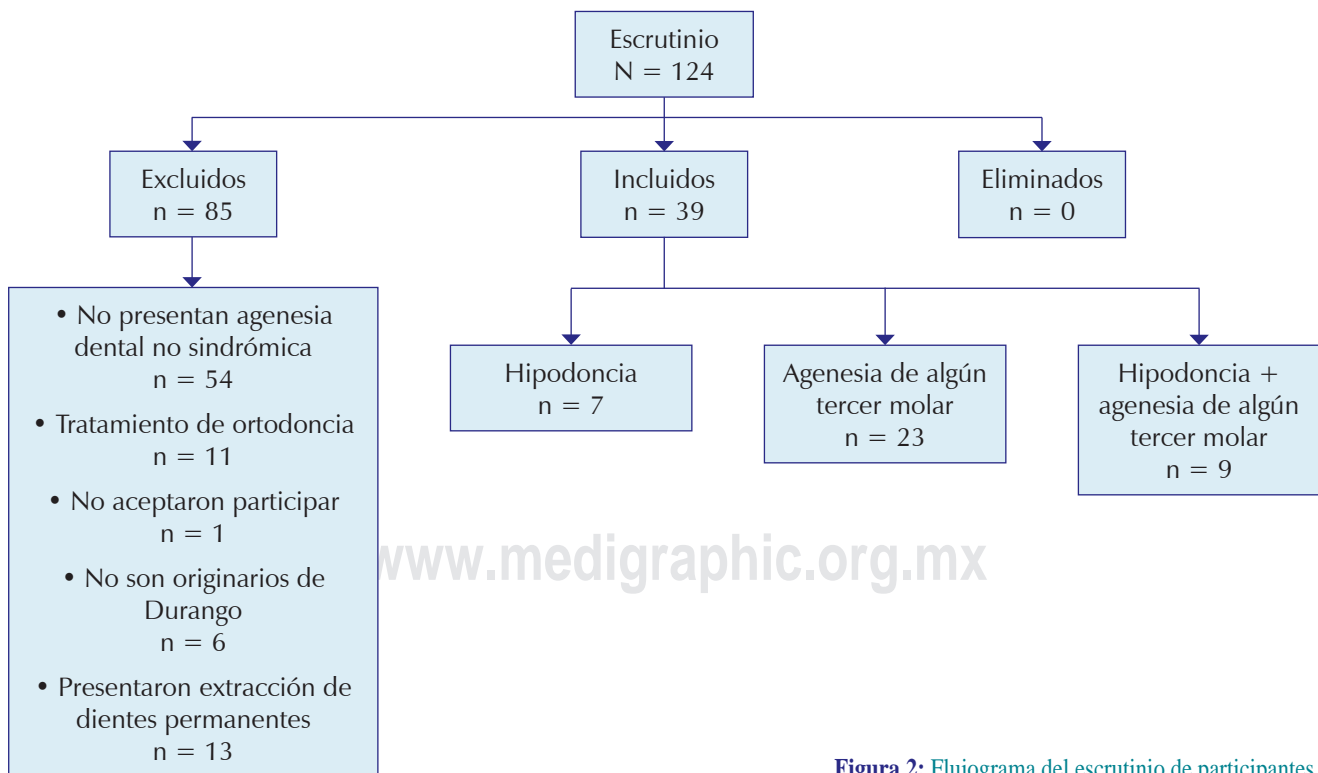


Figura 2: Flujoograma del escrutinio de participantes.

disociación se requiere para determinar inicialmente el punto de fusión para cada nuevo producto PCR-HRM, abarcando una gama de temperaturas de 55 a 95 °C, cubriendo todos los puntos de fusión de acuerdo al tipo de cambio de base.

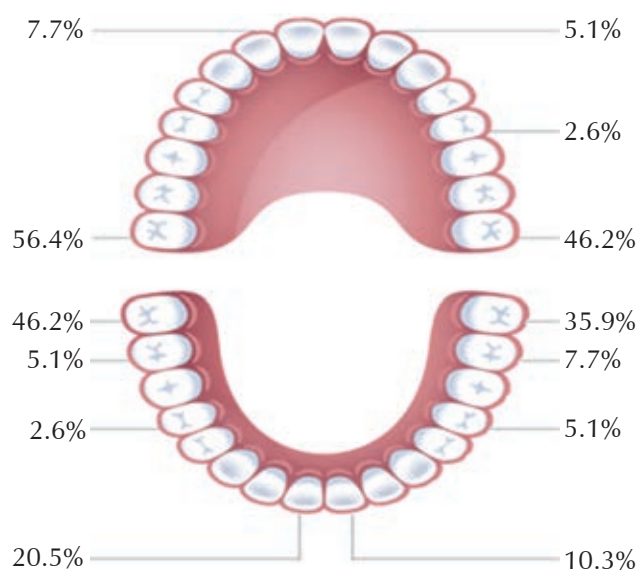
Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de frecuencia y tendencia central, para las variables paramétricas se usó media y desviación estándar. La información se procesó en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 15 (*Statistical Package for Social Sciences*, versión 15-0, SPSS, Inc., Chicago, IL. EUA). Las frecuencias de los polimorfismos en estudio se determinaron por conteo directo, luego se realizó el análisis de genotipos a través del equilibrio Hardy-Weinberg por la prueba de  $\chi^2$ .

### RESULTADOS

Se revisó un total de 124 individuos con una edad media de  $16.2 \pm 4.8$  años, 77 (62%) mujeres y 47 (38%) hombres; sólo 39 (31.4%) presentaron agenesia dental en al menos un órgano dentario (*Figura 2*).

La frecuencia de hipodoncia fue de 12.9% del total de la población revisada, mientras que la ausencia de algún tercer molar se encontró en 25.9%. Cabe aclarar que hubo participantes que se colocaron en ambas categorías, ya que presentaban hipodoncia más la ausencia de algún tercer molar. La agenesia de terceros molares fue el rasgo que más se manifestó en la población, especialmente en las mujeres, mientras que la hipodoncia fue más frecuente en hombres (*Tabla 4*). El órgano dentario más afectado fue el 18, seguido del 28 y 48. Los menos frecuentes fueron el 25 y 45. No se observó ningún primer premolar superior e inferior que estuviese ausente (*Figura 3*).

El rango en el número de ADNS fue de uno hasta ocho órganos dentarios por individuo; la ausencia dental



**Figura 3:** Frecuencia de agenesia dental no síndrómica por órgano dentario (N = 39).

de una sola pieza la presentó 35.9% de los participantes, mientras que se encontró un participante que tenía ausentes ocho órganos dentarios. Los detalles se pueden apreciar en la *Figura 4*. No fue posible evaluar el antecedente heredofamiliar de ADNS en los participantes, ya que más de 80% desconocía si alguno de sus familiares directos tenía esta alteración.

En cuanto a la frecuencia de los polimorfismos en estudio, se obtuvieron los siguientes resultados: en rs104893850 de *MSX1* el homocigoto mutado T/T lo presentó 94.9%, cabe destacar que no se encontraron participantes con el genotipo de homocigoto silvestre C/C; en rs28933373 de *PAX9* el homocigoto mutado G/G estuvo presente en 84.6% de la muestra, en cambio se obtuvo 12.8% de heterocigoto mutado A/G (*Tabla 5*).

Las frecuencias alélicas de rs104893850 en *MSX1* obtuvimos 97.4% en T y 2.6% en el alelo C; de rs28933373 en *PAX9* fue de 91% en el alelo G y 9% en el alelo A; mientras que de rs1815739 en *ACTN3* el alelo C tuvo 53.9% y el alelo A 46.1% (*Tabla 6*).

### DISCUSIÓN

La odontogénesis es un proceso molecular complejo, susceptible a errores durante las etapas del desarrollo embrionario, que pueden generar alteraciones como agencias dentales, los órganos dentarios más afectados son los terceros molares con una frecuencia de 23%,

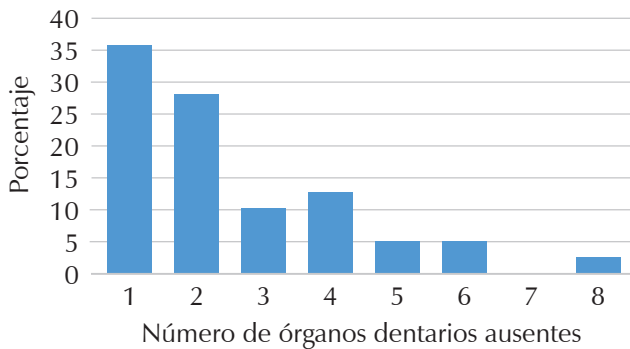
**Tabla 4:** Frecuencias de la agenesia dental no síndrómica.

Sexo	Hipodoncia (N = 39) %	Hipodoncia + agenesia de algún 3er. molar (N = 39) %	Agenesia de 3er. molar (N = 39) %
Mujeres	7.6	12.8	38.5
Hombres	10.3	10.3	20.5
Total	17.9	23.1	59.0

cifra que a menudo sugieren los estudios de agenesia dental.<sup>1,7</sup> Raúl Díaz menciona haber obtenido en población mexicana una frecuencia de agenesia de terceros molares de 21.5%, contrastando con nuestros resultados, donde la agenesia de terceros molares se observó en 25.8% de la población estudiada.<sup>5,7</sup> La prevalencia de ADNS, excluyendo los terceros molares, descrita por la literatura es variable, ya que depende de la población, edad, dentición y sexo; de tal forma en la dentición permanente oscila entre 1.6 y 9.6% excluyendo los terceros molares.<sup>5,12</sup> En el presente trabajo la frecuencia de hipodoncia fue de 12.9%, que es similar a lo reportado en 2013 por Echeverri Escobar en población colombiana, que fue de 12.2%.<sup>1</sup> Según Luz Arboleada, si un diente temporal sufre de agenesia dental, el diente permanente encargado de sustituirlo estaría también ausente en 100% de los casos; la prevalencia descrita en la literatura de agenesias en dentición primaria es menor que en la dentición secundaria y oscila entre 0.5 y 0.9%.<sup>12</sup> En este trabajo no se encontraron participantes con ausencias congénitas de dientes temporales.

En 2005 Larmour reportó la prevalencia de hipodoncia por cada diente, ésta varía de acuerdo con la población; en sujetos caucásicos el segundo premolar inferior y el incisivo lateral superior con frecuencia son los más ausentes. En Reino Unido el segundo premolar inferior es el más afectado, mientras que en poblaciones asiáticas el incisivo central inferior es la pieza que más presenta agenesia. El menos común es el canino superior permanente, cabe destacar que en dicho estudio no se reportan lugares en Latinoamérica.<sup>13</sup> Tratando de buscar similitudes de los resultados obtenidos en nuestro estudio, observamos que los obtenidos en población asiática son los que más se aproximan debido a que muestran un alto porcentaje en la ausencia de los incisivos centrales inferiores, sólo superados por la agenesia de terceros molares.

Desde mediados de la década de 1990 se han identificado mutaciones responsables de distintos patrones de agenesia dentaria sindrómica y no sindrómica, de esta manera en 1996 Vastardis identificó la causa de herencia autosómica dominante en la ADNS.<sup>12,14</sup> Kolenc-Fusé indica que la presencia de mutaciones que codifican a los factores de transcripción en los genes *MSX1* y *PAX9* son clave para que la dentición no se desarrolle con normalidad;<sup>2</sup> por lo cual las mutaciones observadas en *MSX1* se asocian con más frecuencia a la hipodoncia en zona de premolares, mientras que las encontradas en *PAX9* se asume que afectan más la zona de molares, especialmente de terceros molares; asimismo las alteraciones en *EDA* provocan con mayor frecuencia ausencia de dientes anteriores.<sup>15,16</sup> En el presente estudio se exploró polimorfismos fuertemente asociados con ADNS, en específico a rs104893850 del gen *MSX1* y rs28933373 del gen *PAX9*, en los resultados se encontró: 100% presentó la mutación en el gen *MSX1*, mientras 97.4% en el gen *PAX9*, esto en los participantes con ADNS; estas cifras nos explican por qué se obtuvo



**Figura 4:** Gráfica de frecuencia en individuos por el número de órganos dentarios ausentes.

**Tabla 5:** Frecuencia genotípica de los polimorfismos.

	rs104893850 en <i>MSX1</i>		rs28933373 en <i>PAX9</i>		
	n	%	n	%	
Homocigoto silvestre	C/C	—	A/A	1	2.6
Heterocigoto mutado	C/T	2	A/G	5	12.8
Homocigoto mutado	T/T	37	G/G	33	84.6
Total		39		39	100.0

**Tabla 6: Frecuencias alélicas de los polimorfismos.**

Polimorfismo	Alelo	n	%
rs104893850 en <i>MSX1</i>	C	2	2.6
	T	76	97.4
Total		78	100.0
rs28933373 en <i>PAX9</i>	A	7	9.0
	G	71	91.0
Total		78	100.0

una mayor proporción de ausencias dentarias en zonas de molares y premolares, mientras que las afectaciones en dientes anteriores fueron menores. Cabe destacar que en este trabajo no fue evaluado el gen *EDA*.

Es de suma importancia estudiar variantes polimórficas en genes relacionados con la odontogénesis como se realizó en este estudio, ya que esto ayuda al entendimiento de la etiología de dicha alteración, asimismo contribuye a explorar que los genes que controlan el desarrollo de los dientes también tienen funciones importantes en otros órganos y sistemas del cuerpo, incluso se han elaborado estudios que sugieren utilizar la hipodoncia como biomarcador para el diagnóstico precoz de cáncer epitelial de ovario; uno se pregunta cómo es posible asociar dos entidades completamente diferentes, esto se debe a los avances en la investigación genética que permiten mayor comprensión de las causas subyacentes de las enfermedades humanas, y que fomentan la exploración y comprensión de las posibles asociaciones genéticas entre afecciones no relacionadas aparentemente.<sup>6</sup>

### CONCLUSIONES

La mutación homocigota TT del polimorfismo rs104893850 de *MSX1* y la mutación homocigota GG del polimorfismo rs28933373 de *PAX9* están presentes en una alta frecuencia en la población estudiada que sufre de agenesia dental. De igual manera, se detectó una alta frecuencia de hipodoncia en la población estudiada, y el diente que mostró más agenesia fue el órgano dentario 18. La hipodoncia se presentó principalmente en los incisivos laterales inferiores. No se encontró ningún caso de oligodoncia en la población de estudio. Se sugiere se sigan realizando más estudios con otras metodologías, enfoques y mayor tamaño de muestra para de esta manera seguir fortaleciendo el conocimiento genético de esta alteración.

### REFERENCIAS

- Echeverri-Escobar J, Restrepo-Perdomo L, Pineda-Trujillo N, Isaza-Guzman D, Manco-Guzman H, Marin-Botero M. Agenesia dental: Epidemiología, clínica y genética en pacientes antioqueños. *Av Odontoestomatol.* 2013; 29 (3): 119-130.
- Kolenc-Fusé JF. Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004; 9: 385-395.
- Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. Hypodontia: an update on its etiology, classification, and clinical management. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 9378325.
- 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 (3): e248-e254.
- Díaz-Pérez R, Echaverry-Navarrete RA. Agenesia en dentición permanente. *Rev Salud Pública.* 2009; 11 (6): 961-969.
- Chalothorn LA, Beeman CS, Ebersole JL, Kluemper CT, Hicks EP, Kryscio RJ et al. Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer: A case-controlled study. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139 (2): 163-169. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0132.
- Ritwik P, Patterson KK. Diagnosis of tooth agenesis in childhood and risk for neoplasms in adulthood. *Ochsner J.* 2018; 18: 345-350.
- Shahid M, Balto H, Al-Hammad N, Joshi S, Saleh-Khalil H, Mohammed-Somily A et al. Mutations in *MSX1*, *PAX9* and *MMP20* genes in Saudi Arabian patients with tooth agenesis. *Eur J Med Genet.* 2016; 59 (8): 377-385. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.06.004.
- Fournier BP, Bruneau MH, Toupenay S, Kerner S, Berdal A, Cormier-Daire V et al. Patterns of dental agenesis highlight the nature of the causative mutated genes. *J Dent Res.* 2018; 97 (12): 1306-1316.
- Kantaputra PN, Hutsadaloi A, Kaewgahya M, Intachai W, German R, Kopalal M et al. *WNT10B* mutations associated with isolated dental anomalies. *Clin Genet.* 2013; 93 (5): 992-999.
- De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huysseune A. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38 (1): 1-17.
- Arboleda L, Echeverri J, Restrepo L, Marin M, Vásquez G, Gómez J et al. Agenesia dental. Revisión bibliográfica y reporte de dos casos clínicos. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia.* 2006; 18 (1): 47-54.
- Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DR. Hypodontia — A retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence Int.* 2005; 36 (4): 263-270.
- Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet.* 1996; 13: 417-421.
- Gutiérrez Prieto S, Mendoza Otero L. Etiología genética del labio y paladar fisurado e hipodoncia ¿entidades que comparten un mismo gen? *Univ Odontol.* 2006; 25 (57): 34-40.
- Liang J, Qin C, Yue H, He H, Bian Z. Archives of oral biology a novel initiation codon mutation of *PAX9* in a family with oligodontia. *Arch Oral Biol.* 2016; 61: 144-148. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.10.022.

**Conflicto de intereses:** no existe posible conflicto de intereses que declarar.

**Aspectos éticos:** según el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación capítulo I referente a los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Hu-

manos en el artículo 17, dicho estudio se clasifica como investigación con riesgo mínimo.

El capítulo II «La investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes se trabajará en el marco de los artículos 86 y 87». En el presente estudio se cumplió con la confidencialidad de los datos obtenidos del material genético que se sustentan a partir del artículo 103 bis, en materia de salubridad general del genoma humano. El protocolo de estudio se elaboró y fue enviado al «Comité de Ética en Investigación Hospital General 450 del Estado de Durango», el cual evaluó y aprobó con el número de folio 120.

Todos los participantes y padres o tutores fueron informados sobre el estudio, dieron su autorización

por escrito por medio de la firma el consentimiento informado.

**Financiamiento:** esta investigación se realizó con el financiamiento de la Facultad de Odontología de la Universidad Juárez del Estado de Durango a través del Departamento de Postgrado e Investigación durante la estadía del primer autor de la Maestría en Ciencias Estomatológicas que pertenece al Padrón Nacional de Posgrados de Calidad de CONACyT con el registro 03277.

**Correspondencia:**

**Edgar Germán Gurrola-González**

**E-mail:** gesman.306@gmail.com

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)