

ETIOLOGIA MULTIFACTORIALĂ ÎN DECLANȘAREA ANOMALIILOR DENTO- MAXILARE

Trifan Valentina¹, Bușmachi Ion¹, Ciuclea
Mihaela¹, Sîrbu Mihaela¹, Moraru Mariam¹
¹ *Catedra de ortodonție, Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*

Rezumat

Introducere: Anomaliile dentare de număr, structură, mărime, formă și poziție, precum și malocluziile scheletale sunt frecvente și au un impact semnificativ asupra funcției orale, esteticii faciale și calității vieții. Progresele în genetica moleculară oferă noi perspective asupra mecanismelor ereditare care reglează dezvoltarea craniofacială. **Scopul:** Studiarea și analiza factorilor genetici în declanșarea anomaliilor dento-maxilare, cunoașterea căroră, poate oferi un suport considerabil în acordarea asistenței ortodontice. **Material și metode:** A fost realizată o revizuire sistematică conform ghidurilor PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Au fost analizate articole indexate în PubMed și Google Scholar, utilizând termeni cheie privind genetica, malocluziile scheletale de clasă II/III și anomaliile dentare. **Rezultate:** Au fost identificate 19 gene asociate cu malocluzia scheletală de clasă II și 53 de gene cu malocluzia scheletală de clasă III, dintre care 4 gene comune. Agenezia dentară, anomaliile de dimensiune și poziție a dinților, care sunt adesea observate împreună, sunt componentele unei afecțiuni complexe, controlate genetic. **Concluzii:** Factorii genetici au un rol determinant în etiologia malocluziilor scheletale și anomaliilor dentare, facilitând diferențierea acestora de cele induse de factori de mediu. Înțelegerea bazelor genetice deschide perspective pentru ortodonția personalizată și planificarea tratamentului în funcție de profilul genetic individual. Sunt necesare studii genetice extinse pentru validarea și integrarea acestor date în practica clinică.

Cuvinte-cheie: *genă, anomalie dentară, malocluzie scheletală, creștere cranio-facială.*

Introducere:

Aparatul dento-maxilar în cursul său de formare și dezvoltare poate fi supus diferitor influențe de ordin general sau local, care pot conduce către apariția anomaliilor dento-maxilare. Anomaliile dento-maxilare sunt de etiologie plurifactorială și apar, de regulă, ca rezultat al acțiunii unui complex de factori, care se influențează și se intercondiționează

THE MULTIFACTORIAL ETIOLOGY IN THE ONSET OF DENTOMAXILLARY ANOMALIES

Trifan Valentina¹, Bușmachi Ion¹, Ciuclea
Mihaela¹, Sîrbu Mihaela¹, Moraru Mariam¹
¹ *Department of Orthodontics, State
University of Medicine and Pharmacy “Nicolae
Testemițanu”*

Abstract

Introduction. Dental anomalies concerning number, structure, size, shape, and position, as well as skeletal malocclusions, are common and significantly impact oral function, facial aesthetics, and overall quality of life. Advances in molecular genetics offer new insights into the hereditary mechanisms regulating craniofacial development. **Aim of the study:** The objective of this study is to analyze the genetic basis underlying the onset of dento-maxillary anomalies, the understanding of which may provide substantial support in orthodontic practice. **Materials and methods.** A systematic review was conducted according to the PRISMA 2020 guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Indexed articles from PubMed and Google Scholar were analyzed using keywords related to genetics, skeletal Class II/III malocclusions, and dental anomalies. **Results.** Nineteen genes were identified as being associated with skeletal Class II malocclusion and fifty-three genes with skeletal Class III malocclusion, with four genes being common to both. Dental agenesis, anomalies in tooth size and position—often observed in combination—are components of a genetically controlled complex condition. **Conclusions.** Genetic factors play a determining role in the etiology of skeletal malocclusions and dental anomalies, facilitating the distinction between inherited and environmentally induced conditions. Understanding the genetic basis opens the door to personalized orthodontics and treatment planning based on an individual's genetic profile. Extensive genetic studies are needed to validate and integrate these findings into clinical practice.

Keywords: gene, dental anomaly, skeletal malocclusion, craniofacial growth.

Introduction

The dento-maxillary system, throughout its formation and development, can be subjected to various general and local influences that may lead to

reciproc[10]. Odată cu apariția „Legilor lui Mendel” despre transmiterea prin ereditate a caracterelor, genetica a devenit o parte componentă importantă a studiilor efectuate atât în științele biologice, cât și în cele medicale. În ortodonție, au început să se accentueze influența factorului genetic în declanșarea unor patologii dento-faciale [8,9]. Conștientizarea despre rolul factorului genetic devine necesar pentru o mai amplă diagnosticare și ulterioară planificare a tratamentului. În acest sens, medicii ortodonți trebuie să țină cont de acest aspect în recunoașterea anomaliilor de tip familial, să cunoască bazele genetice, progresele științifice recente în acest domeniu, dar și aplicarea lor în practica ortodontică. Odată ce factorii ereditari sunt determinați și izolați, medicul ortodont poate stabili și distinge factorii de mediu și poate efectua un plan de tratament individualizat în funcție de etiologie. Prin urmare, este o necesitate de a sublinia clar asocierea dintre genetică și ortodonție. Dintre cele trei dimensiuni ale structurii craniofaciale, dimensiunea sagitală reprezintă principalul punct de interes și cel mai important plan în diagnosticul și planificarea tratamentului ortodontic. Deoarece s-a observat un puternic tipar de ereditate pentru un anumit tip de malocluzie scheletală care se transmite în familii, la diferite populații, nu există nicio îndoială că modificările genomice joacă roluri esențiale în dezvoltarea malocluziilor scheletale. În ceea ce privește anomaliile dentare de număr, sediu, erupție sau structură, toate au la bază factorul genetic, care ulterior poate fi asociat cu alți factori de mediu, astfel generând o serie de tablouri clinice și ulterior abordări terapeutice variate.

Scopul:

Studierea și analiza factorilor genetici în declanșarea anomaliilor dento-maxilare, cunoașterea cărora, poate oferi un suport considerabil în acordarea asistenței ortodontice.

Material și metode:

Pentru a realiza scopul lucrării propuse, au fost urmate ghidurile Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) din 2020. Bazele de date PubMed și Google Scholar au fost căutate utilizând următoarele cuvinte-cheie: “dezvoltare dentară”, “anomaliile dentare”, “mutații”, “gene”, “prognatism”, “retrognatism”, “clasa II scheletică” și “clasa III scheletică”, “malocluzie”. A fost analizată informația cea mai relevantă referitor la subiectul abordat, ulterior fiind selectată și sistematizată, pentru a permite o înțelegere mai amplă a problemei din mai multe perspective.

Rezultate și discuții:

Anomaliile dentare de număr:

Agenezia dentară se prezintă ca cea mai comună anomalie dentară de număr, având o prevalență de 6,4% ce variază în funcție de sex, rasă și etnie[2]. Această anomalie de număr poate apărea în contextul unui istoric de ageneză dentară (familial) sau a unei

the emergence of dento-maxillary anomalies. These anomalies have a multifactorial etiology and typically arise from the interaction of multiple factors that influence and condition each other reciprocally [10]. Since the discovery of Mendel’s laws on the hereditary transmission of traits, genetics has become a fundamental component in both biological and medical research. In orthodontics, the role of genetic factors in the onset of dentofacial pathologies has been increasingly emphasized. Awareness of the genetic contribution is essential for more comprehensive diagnosis and subsequent treatment planning. Therefore, orthodontists must consider this factor when identifying familial anomalies, understand the genetic foundations, be familiar with recent scientific advancements in this field, and apply them in orthodontic practice [8,9]. Once hereditary factors are identified and isolated, the orthodontist can better distinguish environmental influences and develop an individualized treatment plan based on the etiology. Hence, clearly establishing the link between genetics and orthodontics becomes a necessity. Among the three dimensions of craniofacial structure, the sagittal dimension is the primary focus and the most critical plane in orthodontic diagnosis and treatment planning. A strong hereditary pattern has been observed for certain types of skeletal malocclusions within families and across different populations, leaving no doubt that genomic alterations play essential roles in their development. As for dental anomalies involving number, position, eruption, or structure, all have a genetic basis that can be further influenced by environmental factors, thereby generating a variety of clinical presentations and corresponding therapeutic approaches.

Aim of the study

The objective of this study is to analyze the genetic basis underlying the onset of dento-maxillary anomalies, the understanding of which may provide substantial support in orthodontic practice.

Materials and Methods

In order to achieve the aim of this study, the 2020 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were followed. The PubMed and Google Scholar databases were searched using the following keywords: “dental development,” “dental anomalies,” “mutations,” “genes,” “prognathism,” “retrognathism,” “skeletal Class II,” “skeletal Class III,” and “malocclusion.” The most relevant information pertaining to the subject was analyzed, selected, and systematized to allow for a more comprehensive understanding of the topic from multiple perspectives.

Results and Discussion

Dental Anomalies in Number

Tooth agenesis is the most common numerical dental anomaly, with a prevalence of 6.4%, varying by sex, race, and ethnicity [2,7]. It can occur in the context of a family history (familial) or due to sporadic mutations, with the familial form being more frequently

mutații (sporadic), dar prevalează caracterul familial al originii sale și mai des se observă ca un caracter „izolat” (nesindromic). Cu toate acestea, agenezia dentară poate apărea și în cadrul unor sindroame, în special în displazia ectodermală, sindromul Klinefelter, Pierre-Robin, Van Der Woude. Cei mai frecvenți dinți care prezintă agenezie dentară sunt molarii trei (9–30%), urmați de premolarii secunzi mandibulari (3–4%), apoi incisivii laterali maxilari (2,2%) și premolarii secunzi maxilari. Cu excepția incisivilor laterali maxilari, agenezia unilaterală este mai frecventă decât agenezia bilaterală. În urma unui studiu de linkage genetic asupra hipodonției, Arte și al., au evaluat 214 membri de familie în 3 generații și au concluzionat că agenezia incisivă – premolară este transmisă autozomal dominant și este asociată cu incisivi superiori de mărime reduse, canini ectopici, taurodontism și tortopozii ale premolarilor[2]. În cazurile de hipodonție, a fost descris fenomenul de haploinsuficiență ca urmare a deleției genei Pax9. O mutație de tip deleție frame shift și o mutație de tip substituție nonsens ale aceleși gene au fost observate în cazul oligodonției. În studiile recente, mutații precum inserții, tranziții, transversii ale genei Pax9 au fost descoperite, ceea ce oferă explicații mai ample pentru înțelegerea mecanismelor patogenetice ce conduc la apariția anomaliilor dentare [5,6]. Pe lângă genele enumerate anterior, s-a constatat că factorul de creștere transformator alfa (TGF-alfa), ar putea avea impact în apariția ageneziei dentare izolate. În trecut, Stafne a evaluat peste 200 cazuri clinice cu hiperdonție și a concluzionat etiologia sa ereditară în 90% cazuri. Brook a raportat o mai mare apariția a dinților supranumerari la rudele apropiate ale persoanelor afectate, comparativ cu populația generală. Modul de transmitere a hiperdonției a fost propus ca autozomal dominant. Mutațiile și polimorfismul uninucleotidic în anumite gene, cum ar fi: AXIN2, MSX1, Pax9, sunt asociate, pe lângă agenezia dentară, cu anumite tipuri de cancer. Melany Clarissa Gamez Medina și al. (2016) [5], menționează în review-ul sistematic, o asociere statistică semnificativă între agenezia dentară și cancerul ovarian, cu șansa ca o pacientă cu cancer ovarian să fie diagnosticată cu agenezie dentară de 6,43 ori mai mare. În cele din urmă, a fost observată o asociere statistică semnificativă între antecedentele familiale de cancer și agenezie dentară, iar rezultatele arată o șansă de 2,71 ori mai mare a apariției simultane a acestor două afecțiuni. De aceea, această anomalie dentară de număr, ce poate fi diagnosticată cu ușurință în copilărie, în urma unui control stomatologic de rutină, ar trebui a fi considerată un marker de risc de neoplasme la vârsta adultă, de aceea e de datoria medicului să ofere îndrumări anticipative adecvate.

Anomaliile dentare de structură:

Amelogeneza imperfectă, ca entitate componentă a acestui grup de anomalii, este caracterizată de discromie dentară cu ocluzie deschisă anterioară și se transmite autozomal dominant, autozomal recisiv sau

observat, often as an isolated (non- syndromic) trait [2]. However, tooth agenesis can also occur as part of syndromes such as ectodermal dysplasia, Klinefelter syndrome, Pierre-Robin sequence, and Van der Woude syndrome. The most frequently missing teeth are third molars (9–30%), followed by mandibular second premolars (3– 4%), maxillary lateral incisors (2.2%), and maxillary second premolars. Except for maxillary lateral incisors, unilateral agenesis is more common than bilateral agenesis. A genetic linkage study on hypodontia by Arte et al. evaluated 214 family members across three generations and concluded that incisor-premolar agenesis follows an autosomal dominant inheritance pattern, and is associated with microdontia of the maxillary central incisors, ectopic canines, taurodontism, and torqued premolars. In hypodontia cases, haploinsufficiency due to PAX9 gene deletions has been described. Frameshift deletion mutations and nonsense substitutions in the same gene have been identified in oligodontia.

Recent studies also report insertions, transpositions, and transversions in PAX9, offering a more nuanced understanding of the pathogenic mechanisms behind dental anomalies [5,6]. Besides PAX9, the Transforming Growth Factor-alpha (TGF- α) gene has also been implicated in isolated tooth agenesis. Historically, Stafne evaluated over 200 cases of hyperdontia and concluded a hereditary etiology in 90% of them. Brook reported a significantly higher prevalence of supernumerary teeth among close relatives of affected individuals compared to the general population, suggesting autosomal dominant inheritance for hyperdontia.

Structural Dental Anomalies

Amelogenesis imperfecta, a key structural anomaly, is characterized by dental discoloration and anterior open bite, and may follow autosomal dominant, autosomal recessive, or X-linked inheritance patterns. It is caused by mutations in at least five genes: AMEL (Amelogenin), ENAM (Enamelin), MMP20 (Matrix Metalloproteinase-20), KLK4, FAM83H. Both primary and permanent dentitions are affected. In a clinical study of hypoplastic amelogenesis imperfecta, anterior open bite was observed in 24% of cases, with severe vertical discrepancies present in a substantial proportion. Mutations in ENAM, which encodes the largest protein in the developing enamel matrix, have been specifically linked to the autosomal recessive forms of the condition. In such clinical scenarios, where hypoplastic teeth coexist with anterior open bite, orthodontists should consider the genetic background of both conditions. Another significant structural anomaly is dentinogenesis imperfecta, inherited in an autosomal dominant fashion. It has three known types: Type I: Syndromic, inherited alongside osteogenesis imperfecta, involving mutations in COL1A1 and COL1A2 (type I collagen genes). Type II and III: Non-syndromic.

X lincat, fiind cauzată de mutația a cinci gene diferite: amelogenin AMEL, Enamelin ENAM, Matrix metalloproteinaza-20 MMP20, KLK4, FAM83H[5]. Sunt afectați atât dinții deciduali, cât și cei permanenți. Într-un studiu clinic cu amelogeneză imperfectă hipoplazică, ocluzia deschisă anterioară s-a prezentat la 24% din cazuri, iar o discrepanță verticală severă s-a manifestat la o bună parte din pacienți. În plus, s-a demonstrat că această anomalie dentară specifică cu transmitere autozomal recisivă a fost cauzată de mutația genei enamelin, care este cea mai mare proteină din matricea smalțului dinților în curs de dezvoltare. Astfel, în situațiile clinice cu dinți hipoplazici și prezența unei ocluzii deschise anterioare, medicul ortodont trebuie să fie documentat despre natura genetică a acestor două entități. O altă anomalie structurală este dentinogeneza imperfectă, cu transmitere autozomal dominantă. La fel, se cunosc trei forme ale acestei patologii: tipul 1-forma sindromică, care este moștenită împreună cu osteogeneza imperfectă și genele care codifică colagenul de tip I, alfa I, COL1A1 și COL1A2. Displazia dentinară, care are subtipuri radiculare și coronare, este o altă anomalie rară, de structură, cu transmitere autozomal dominantă, ce are aceeași etiologie genetică ca și dentinogeneza imperfectă, cu excepția tipului 1 (radicular), a cărei natură genetică încă nu este elucidată[5,6].

Anomalii dentare de sediu:

Importanța factorului genetic în coordonarea dimensiunii și morfologiei dentare a fost demonstrat de studiile pe gemeni. Anumiți autori au raportat că dimensiunea coroanei dentare, în special aspectul bucolingual și cel meziodistal sunt determinate genetic. La fel, s-a sugerat asocierea dintre dinții cu macrodonție și dinții supranumerari. În mod similar, prezența incisivilor laterali înguști, conici, în formă de cuier ar putea fi rezultatul unei variații în expresia hipodontiei[2]. Similar agenzei dentare, s-a demonstrat că anomaliile poziționale ale caninilor afectează unii membri ai familiei și se consideră că se află sub un control genetic puternic. Unii autori au sugerat că caninii ectopici prezintă un model de moștenire multifactorială, cu varianță fenotipică ridicată și penetranță scăzută. Peck și colab. au raportat că caninii deplasați palatinal și frecvent impactați, precum și transpoziția incisivă-canină mandibulară sunt în corelație cu lipsa congenitală a molarilor trei în zona orofacială posterioară. În mod similar, poate exista o asociere între transpoziția canină- primul premolar superior și agenzeria incisivului lateral superior în zona orofacială anterioară. În plus, agenzeria premolarului doi inferior, situat într-o zonă intermediară, este legată de toate anomaliile poziționale ale caninilor. Conceptul de câmp morfogenetic antero-posterior, propus de Butler în 1939, susține investigațiile moleculare actuale, cum ar fi determinarea interacțiunii dintre o singură genă și expresivitatea orofacială specifică locului. În plus, Neubüser și colab., au raportat că există o asociere între factorul de transcripție Pax9 și re poziționarea mugurilor

Dentin dysplasia, including radicular and coronal subtypes, is another rare autosomal dominant structural anomaly. While it shares its genetic background with dentinogenesis imperfecta, the genetic basis of radicular dentin dysplasia (Type I) remains unclear [5,6].

Positional Dental Anomalies

The genetic contribution to tooth size and morphology has been confirmed by twin studies. Genetic factors influence crown size, particularly bucco-lingual and mesio-distal dimensions. Associations have been proposed between macrodontia and supernumerary teeth, as well as between peg-shaped lateral incisors and hypodontia. Like agenesis, ectopic eruption of canines has been observed in familial patterns, suggesting strong genetic control. A multifactorial inheritance model with high phenotypic variability and low penetrance has been proposed for ectopic canines. Peck et al. reported correlations between palatally displaced, impacted canines and mandibular incisor-canine transpositions, along with the congenital absence of third molars in the posterior orofacial region [2]. Similarly, associations exist between maxillary canine-first premolar transposition and agenesis of the maxillary lateral incisor in the anterior region. Mandibular second premolar agenesis has also been linked to multiple positional anomalies of canines. The anteroposterior morphogenetic field theory by Butler (1939) aligns with current molecular studies, including gene expression and spatial interaction. Neubüser et al. reported that the PAX9 transcription factor is involved in tooth bud repositioning within the mesenchyme, offering a molecular explanation for anomalies such as palatally displaced canines and transpositions. Primary failure of eruption (PFE), first described by Profit and Vig [7], is defined as a non-syndromic failure of permanent teeth to erupt despite no mechanical obstruction. The estimated prevalence ranges from 0.06% to 1.6%, with a slight female predilection reported in some studies.

Although any permanent tooth may be affected, second molars and mandibular canines are frequently involved. The presence of multiple unerupted teeth is a characteristic feature. Recent studies have identified mutations in the parathyroid hormone 1 receptor gene (PTH1R), which regulates mesenchymal progenitor signaling, alveolar bone formation, and periodontal ligament development during the eruption process. Therefore, PTH1R is considered a high-priority candidate gene for PFE. Nonetheless, the absence of PTH1R mutations does not exclude a diagnosis of PFE, as other causes – such as ankylosis, tooth impaction, crowding, supernumerary teeth, hypodontia, odontogenic cysts, tumors, or retained teeth— must also be ruled out. Thus, genetic testing should be integrated into a comprehensive diagnostic approach. A genetic tendency for

dentari la nivel mezenchimal. Această teorie ar putea oferi cercetătorilor un indiciu despre mecanismele genetice ale anomaliilor poziționale dentare, cum ar fi caninii deplasați palatin sau diferite tipuri de transpoziții. Eșecul primar al erupției, descris inițial de Proffit și Vig[7], este caracterizat prin eșecul erupției non-sindromice a dinților permanenți în absența obstrucției mecanice [4]. Se estimează că incidența variază între 0,06% și 1,6% din populația generală. Poate afecta ambele sexe, deși unele studii sugerează o ușoară predominanță feminină. Poate afecta orice dinte permanent, dar molarii secunzi și caninii inferiori sunt adesea implicați, iar frecvența afectării mai multor dinți este specifică. Numeroase studii au stabilit baza ereditară a acestui fenotip dentar, iar recent au fost identificate mutații în receptorul 1 al hormonului paratiroidian (PTH1R). Acesta are rol în semnalizarea progenitorilor mezenchimali, formarea osului alveolar și dezvoltarea ligamentului periodontal în timpul fiziologiei erupției. Raportarea recentă a mutațiilor PTH1R asociate cu eșecul primar al erupției face ca aceasta să fie o genă candidată de înaltă prioritate pentru confirmarea diagnosticului. Totuși, datele literaturii de specialitate menționează despre prezența acestei anomalii de erupție, în lipsa mutației acestei gene, de aceea un test negativ nu exclude posibilitatea diagnosticului de eșec primar de erupție, precum și prezența eșecului de erupție ca simptom în cadrul altor afecțiuni (anchiloză, incluzie dentară, înghesuire, dinți supranumerari, hipodontie, chisturi odontogene, tumori, retenție dentară), ce necesită un diagnostic clinic și paraclinic complet pentru stabilirea diagnosticului[8]. Prin urmare, testarea genetică ar trebui utilizată ca element de diagnostic în cadrul unei abordări complexe. O tendință genetică pentru caninii maxilari ectopici a fost, de asemenea, raportată în diverse studii de asociere. Peck și colab. au concluzionat că caninii palatal ectopici, ca trăsătură moștenită, reprezintă una dintre anomaliile unui complex de tulburări dentare legate genetic, care apar adesea în combinație cu dinți lipsă, reducerea dimensiunii dinților, dinți supranumerari. Studiile anterioare au arătat, de asemenea, o asociere între caninii maxilari ectopici și malocluzia de clasa II subdiviziunea 2, o trăsătură moștenită genetic[8].

Malocluziile scheletale de clasa II și III:

Aproximativ 150 de gene sunt asociate cu anomaliile cranio-faciale ce prezintă malocluzii. Este demn de remarcat că patru gene (COL1A1, FGFR2, MATN1 și MYO1H) au fost asociate atât cu malocluziile scheletale de clasa II, cât și cu cele de clasa III, indicând faptul că aceste gene ar putea avea roluri cheie de reglare în creșterea craniofacială, în special în dimensiunea sagitală. FGFR2, un receptor proteic, afectează proliferarea, diferențierea și apoptoza osteoblastelor, implicându-se în creșterea osoasă[2]. Mai mult, mutațiile FGFR2 au fost asociate anterior cu boli ale dezvoltării și creșterii osoase, cum ar fi sindromul Apert, un sindrom genetic caracterizat prin fuziunea prematură a oaselor craniului în timpul

maxillary ectopic canines has also been reported in several genome-wide association studies (GWAS). Peck et al. concluded that palatally ectopic canines, as a heritable trait, are part of a genetically linked cluster of dental disorders, often associated with hypodontia, microdontia, and supernumerary teeth. Previous research has also demonstrated associations between ectopic maxillary canines and Class II division 2 malocclusion, a known hereditary pattern [4, 10].

Skeletal Class II and Class III malocclusions

Approximately 150 genes have been implicated in craniofacial abnormalities that involve malocclusion. Notably, four genes—COL1A1, FGFR2, MATN1, and MYO1H – have been associated with both Class II and Class III skeletal malocclusions, indicating key regulatory roles in craniofacial growth, especially in the sagittal dimension. FGFR2 (Fibroblast Growth Factor Receptor 2) influences osteoblast proliferation, differentiation, and apoptosis, playing a crucial role in bone development. Mutations in FGFR2 are linked to skeletal disorders such as Apert syndrome, characterized by premature fusion of cranial sutures and Class III malocclusion. FGFR2 expression is negatively regulated by tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP), encoded by ALPL, which is also associated with Class III malocclusion. The „FGFR2–Phospholipase C (PLC)–NFATc1 pathway” is a shared signaling cascade in both Class II and III skeletal malocclusions. NFATc1 (Nuclear Factor of Activated T-cells, cytoplasmic 1) is a transcription factor involved in osteoclastogenesis, and its expression influences bone resorption.

Reduced NFATc1 signaling results in decreased osteoclast activity. NFATc1 is associated with Class III malocclusion, suggesting that the FGFR2 → PLCγ2 → NFATc1 axis may regulate bone remodeling by modulating osteoblast and osteoclast activity. RUNX2, a transcription factor critical for secondary chondrocyte differentiation and condylar cartilage formation, when deficient, has been shown (in animal models) to lead to mandibular retrognathism and Class II skeletal malocclusion [3]. Genes involved in skeletal muscle development – while not directly contributing to bone growth—still influence jaw length and thus the development of Class II and III malocclusions. Several myosin heavy chain (MYH) genes have been implicated: Elevated expression of MYH3, MYH6, and MYH7 was found in patients with mandibular retrognathism compared to those with mandibular prognathism. No significant differences were found in MYH1, MYH2, and MYH8 expression between the two groups. This suggests that MYH proteins may serve as future targets for studying and modulating sagittal craniofacial growth.

Further research is needed to identify which MYH molecules are directly involved and how.

dezvoltării, care prezintă malocluzie scheletală de clasa III. Expresia FGFR2 este reglată negativ de fosfataza alcalină nespecifică (TNAP), codificată de ALPL – o genă recunoscută ca asociată cu malocluzia scheletală de clasa III. „Cascada mediată de fosfolipază C; FGFR2” este una dintre căile îmbogățite comune malocluziei scheletale de clasa II și III. Genetic este influențată și resorbția osoasă prin creșterea expresiei factorului nuclear al celulelor T activate, citoplasmatic 1 (NFATc1), un factor de transcripție care joacă un rol central în promovarea osteoclastogenezei. Prin urmare, afectarea acestei căi reduce osteoclastogeneza. În plus, NFATc1 este o genă asociată cu malocluzia scheletală de clasa III. Astfel, axa de semnal FGFR2→PLCγ2→NFATc1 poate reprezenta una dintre căile esențiale care reglează creșterea și dezvoltarea osoasă, modulând activitatea osteoblastelor și osteoclastelor și contribuind astfel la stabilirea malocluziei scheletale. Factorul de transcripție RUNX2 promovează diferențierea condrocitelor secundare și formarea cartilajului condiliilor mandibulari, variațiile genetice care afectează negativ gena RUNX2 pot conduce mai frecvent la retrognatism mandibular și astfel la malocluzie scheletală de clasa II. Această ipoteză este susținută de studii anterioare pe animale care au arătat că deficiența de RUNX2 la șoareci a dus la lipsa cartilajului condilar mandibular și a osului mandibular. Genele care reglează generarea și activitățile mușchilor scheletici pot să nu fie implicate direct în creșterea și dezvoltarea oaselor și cartilajului, unele dintre acestea joacă totuși un rol în creșterea și dezvoltarea maxilarului și mandibulei, influențând caracteristici precum lungimea și, prin urmare, fiind implicate în dezvoltarea malocluziei scheletale de clasa II și III. Mai multe gene MYH (Myosin Heavy Chain) au fost anterior asociate cu ambele tipuri de malocluzie. În special, niveluri mai ridicate de expresie ale MYH3, MYH6 și MYH7 au fost detectate la pacienții cu retrognatism mandibular comparativ cu cei cu prognatism mandibular, în timp ce nu s-au găsit diferențe semnificative între aceste două populații în ceea ce privește nivelurile de expresie ale MYH1, MYH2 și MYH8. Astfel, se poate afirma că proteinele MYH ar putea constitui ținte pentru cercetări viitoare privind predicția și modificarea creșterii sagittale craniofaciale[3]. În același timp, sunt necesare investigații suplimentare pentru a determina care dintre moleculele MYH sunt implicate și în ce mod în stabilirea malocluziei scheletale, precum și pentru a identifica ce caracteristici au fost eventual trecute cu vederea în studiile anterioare. Histone deacetylase 4 (HDAC4) a fost găsită a fi mai exprimată în mușchiul maseter al pacienților cu malocluzie scheletală de clasa III comparativ cu pacienții cu malocluzie scheletală de clasa II. În plus, două studii independente au arătat o expresie mai mare a lysine acetyltransferase 6B (KAT6B) în mușchiul maseter al pacienților cu malocluzie scheletală de clasa III comparativ cu aceeași țesut din pacienții cu malocluzie scheletală de clasa II, indicând astfel că KAT6B poate fi asociată cu prognatism mandibular. După cum s-a menționat

Additionally, Histone Deacetylase 4 (HDAC4) has shown higher expression in the masseter muscle of patients with Class III malocclusion, as has Lysine Acetyltransferase 6B (KAT6B), further supporting its role in mandibular prognathism. Although considerable data exist on gene function within the musculoskeletal system, their specific impact on craniofacial morphology remains to be fully elucidated [11].

Conclusions

Identifying the genetic component in most malocclusions and dental anomalies remains a challenge due to their polygenic nature. Awareness of the genetic expression underlying abnormal dento-facial development represents an essential tool for the orthodontist in correcting malocclusions, as it allows for the distinction between inherited and environmentally-induced cases. It also facilitates accurate diagnosis, treatment planning, and prognosis. However, extended genetic studies are still needed to determine all specific genes responsible for particular skeletal and dental variability.

Bibliografie/Bibliography

1. Cakan Derya Germec, Ulkur Feyza, Taner Tulin. The genetic basis of dental anomalies and its relation to orthodontics. In: Eur J Dent. 2013, Sep 7;(Suppl 1):S143-S147. Doi: 10.4103/1305-7456.119092.
2. Graber Lee W., Vanarsdall Robert L., Vig Katherine W.L., Huang Greg J. Orthodontics. Current principles and techniques. Sixth edition, 2017 Elsevier., p.31-45.
3. Gershater E., Li Chenshuang, Ha Pin, Chung Chun-Hsi, Tanna Nipul, Zou Min, Zheng Zhong. Genes and pathways associated with skeletal sagittal malocclusions: A systematic review., in International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22, 13037. Doi.org/10.3390/ijms222313037.
4. Inchingolo Francesco, Ferrara Irene, Viapiano Fabio, Ciocia Anna Maria, Palumbo Irene, Guglielmo Mariafrancesca. Primary Failure Eruption: Genetic Investigation, Diagnosis and Treatment: A systematic review. In Children (Basel). 2023 Nov 2; 10 (11):1781. Doi: 10.3390/children10111781.
5. Mahamad Irfanulla Khan, Nadeem Ahmed, Praveen Kumar Neela, Nayeem Unnisa. The Human genetics of Dental Anomalies. In: Global Med Genet. 2022 Feb 25;9(2):76-81. Doi:
6. Praveen Kumar Neela, Anjana Atteeri, Pavan Kumar Mamillapalli, Vasu Murthy Sesham. Genetics of Dentofacial and Orthodontic Abnormalities. In Global Med Genet. 2021 Feb 1;7(4):95-100. Doi: 10.1055/s-0040-1722303.
7. Proffit William R., Fields Henry W., Larson Brent E., Sarver David M. Contemporary orthodontics. Sixth edition, 2019, Elsevier, p.121
8. Trifan Valentina. Impactul medico-social al anomaliilor dento-maxilare asupra sănătății orale și calității vieții pacienților. Chișinău, 2024, Tipografia Nr 1, 180p.

mai sus, cunoștințele actuale despre funcțiile genelor asociate malocluziei scheletale de clasa II și III în sistemul musculoscheletal sunt extinse, însă impactul specific al acestor gene asupra regiunii craniofaciale rămâne în mare parte necunoscut[3,8].

Concluzii

Identificarea componentei genetice în majoritatea malocluziilor și anomaliilor dentare este în continuare o provocare, din cauza naturii lor poligenice. Conștientizarea expresiei genetice a dezvoltării anormale dentofaciale constituie un instrument indispensabil pentru medicul ortodont în corectarea malocluziei, întrucât permite separarea malocluziilor moștenite de cele cauzate de factori de mediu, la fel, facilitează diagnosticul, tratamentul și prognosticul acestuia. Cu toate acestea, sunt necesare în continuare studii genetice extinse pentru a determina toate genele specifice care duc la o anumită variabilitate scheletică sau dentară.

9. Trifan Valentina, Lupan Ion, Trifan Daniela, Calfa Sabina. Morbiditatea prin anomalii dento-maxilare în Republica Moldova. In: Medicina Stomatologică, Chișinău, 2015, nr.1(34), p.47-51. ISSN 1857-1328.
10. Trybek Grzegorz, Jaron Aleksandra, Trybek Ewa-Gabrysz, Rutkowska Monika, Markowska Aleksandra, Chmielowiec Krzysztof. Genetic Factors of Teeth Impaction: Polymorphic and Haplotype Variants of PAX9, MSX1, AXIN2 and IRF6 genes. In: INT J Mol Sci.2023 Sep 9;24(18):13889. Doi: 10.3390/ijms241813889.
11. Uribe Moreno, Miller S.F. Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. In Orthod Craniofac Res. 2015, April; 18(01): 91-99. Doi:10.1111/ocr.12083.
12. Zegan G. Ortodonție și ortopedie dento-facială. Tehnici contemporane. Editura PIM, Iași, 2012, p.82.