



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**ROL DE LA GENÉTICA EN LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE LA
HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR. UNA REVISIÓN NARRATIVA.**

Role of genetics in the clinical manifestation of Molar Hypomineralization. A narrative review.

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la
Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos
exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: DIEGO ALEJANDRO BENAVENTE ZÁRATE
DENISSE ALEJANDRA HERRERA FUENTES**

PROFESOR GUÍA: DR. VIDAL PÉREZ VALDÉS

TALCA - CHILE

2021

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS

Profesor Guía:
Dr. Vidal Pérez Valdés
ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-1213-6274
Google Scholar:
https://scholar.google.com/citations?hl=pt-BR&user=ynq8SXsAAAAJ
Correo electrónico:
vperez@usalca.cl

DEDICATORIA

Agradezco de corazón a toda mi familia, en especial a mis padres por su comprensión y su apoyo incondicional, por instarme a ser siempre un mejor profesional y una persona íntegra. Gracias a todas sus virtudes, dignas de admiración, ellos se han transformado en un ejemplo a seguir. Gracias por creer en mí y darme la oportunidad de estudiar tan hermosa profesión.

Sin duda han sido años muy difíciles, desearía poder compartir la felicidad de terminar este proceso con tantas personas que ya no están físicamente, pero que sí lo están en mi mente y corazón. A todos ellos, por siempre apoyarme y motivarme a superarme y a ser alguien mejor, les agradeceré eternamente.

Finalmente, pero no menos importante agradezco a todos mis amigos por estar siempre presentes y alegrarme la vida universitaria, en especial a Denisse, ¡Gracias por aguantarme tanto!, Gracias por ser una persona tan dedicada y confiable. Por lejos la mejor partner.

Diego.

Dedico este trabajo a mis padres Aldeny y Fernando y a mis hermanos Valentina y Fernando Andrés por el apoyo permanente y todo el esfuerzo que realizaron para que llegara a esta etapa. También, a mis abuelos y familia en general por su preocupación y motivación para salir adelante.

Gracias a mis buenos amigos José Pablo, Elizabeth, Andrea y en especial a Diego, con quien compartimos este desafío. Estaré siempre agradecida por su dedicación y esmero, así como su compañía en los momentos más complejos.

A mi pastor y guía espiritual, por ayudarme a fortalecer mi fe en Dios y estar siempre presente.

Denisse.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Vidal Pérez, pues a pesar de la distancia y la pandemia, siempre estuvo atento y dispuesto a ayudarnos con la realización de este trabajo. Nos instó, motivó en circunstancias difíciles e hizo de nuestra memoria un capítulo agradable de la Universidad.

Gracias a nuestras familias, por apoyarnos incondicionalmente durante todos estos años y a aquellos profesores que siempre tuvieron la buena disposición y entrega para incentivarlos y ayudarnos a llegar a esta etapa.

El camino sigue, esta es solo nuestra primera parada.

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	8
4.1. GENERALIDADES DE HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR.....	10
4.2 ETIOLOGÍA DE HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR	13
4.3. ROL DE LA GENÉTICA EN LA HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR.....	16
5. CONSIDERACIONES FINALES.....	23
6. REFERENCIAS.....	25

1. RESUMEN

La Hipomineralización Molar (MH) es un defecto de esmalte que genera preocupación e interés a nivel global por su alta prevalencia y las consecuencias negativas que produce en la vida de los niños afectados. A pesar de que múltiples investigaciones han tratado de explicar su causa, aún no es posible definirla; siendo necesario comprenderla, si queremos prevenir su ocurrencia.

La literatura describe una etiología multifactorial para la MH. En este contexto, los factores ambientales como enfermedades relacionadas con la madre, condiciones neonatales o postnatales y enfermedades respiratorias se sugieren como potenciales agentes asociados con esta condición. Sin embargo, en los últimos años, las líneas de investigación parecieran indicar que la genética podría jugar un rol significativo en los aspectos clínicos de la MH. Con el objetivo de determinar si la genética cumple una función en la expresión de la MH, esta revisión narrativa propone que existe una mayor prevalencia de la condición en gemelos monocigóticos. Además, genes que codifican proteínas propias de la amelogénesis como la amelogenina, ameloblastina y algunos asociados a la respuesta inmune podrían estar asociados a la MH.

Este trabajo apoya la perspectiva de un origen multifactorial y el efecto aditivo entre factores ambientales y genéticos en el fenotipo clínico de las lesiones de hipomineralización en pacientes con la MH. Además, ofrece potenciales lineamientos para centrar los estudios etiopatogénicos futuros de la condición.

Palabras clave: Hipomineralización Molar, Genética, Amelogénesis

2. ABSTRACT

Molar Hypomineralization (MH) is an enamel defect that generates concern and interest worldwide due to its high prevalence and negative consequences on affected children. Although multiple investigations have tried to explain its cause, it is still not possible to define it; being necessary to improve the understanding of it, if we want to prevent its occurrence.

The literature describes a multifactorial etiology for HM. In this context, environmental factors such as maternal-related illnesses, neonatal or postnatal conditions, and respiratory illnesses are suggested as potential agents associated with HM. However, in recent years, researches seem to indicate that genetics could play a significant role in the clinical aspects of this condition. In order to determine whether genetics play a role in the expression of MH, this narrative review proposes that there is a higher prevalence of the condition in monozygotic twins. Furthermore, genes that encode proteins of amelogenesis such as amelogenin, ameloblastin and some associated with the immune response could be associated with MH.

This work supports the perspective of a multifactorial origin and the additive effect between environmental and genetic factors on the clinical phenotype of hypomineralization lesions in patients with HM. In addition, it offers potential guidelines to focus future etiopathogenic studies of the condition.

Key words: Molar hypomineralization, Genetics, Amelogenesis

3. INTRODUCCIÓN

La Hipomineralización Molar (MH) es un particular defecto del desarrollo dentario (DDD= D3s) en esmalte cuya prevalencia varía entre 2,4 y 40,2% a nivel mundial (1). La MH causa dolor y sufrimiento comprometiendo significativamente la calidad de vida en los niños afectados (2). Si bien su etiopatogenia no es clara, diversos estudios asociarían su causa a múltiples factores ambientales(3), sin embargo, en los últimos años la genética pareciera mostrar un rol preponderante en la manifestación clínica de la MH (4-6).

La formación del esmalte, conocida como amelogénesis, es un proceso complejo y que en el caso del primer molar permanente puede durar hasta los 3 años de vida (7) . Durante este tiempo, la amelogénesis podría ser alterada por múltiples factores (genéticos como ambientales), modificando las propiedades estructurales del esmalte en formación (8, 9). En el caso de la MH, estas zonas circunscritas de hipomineralización, también conocidas como opacidades demarcadas, se presentan principalmente en uno o los cuatro primeros molares permanentes incluyendo o no a los incisivos (9). También pueden afectar a los segundos molares primarios y en algunos pacientes altera ambas denticiones (10). Clínicamente estas opacidades se ubican en el tercio incisal de los molares involucrados y pueden ser de distinto color, blancas, amarillas o cafés, siendo estas últimas las con mayor susceptibilidad a la fractura pues el esmalte de estos dientes es frágil, poroso y con un menor contenido mineral (11).

Por las escasas propiedades físicas del esmalte afectado, el sufrir de la MH se asocia con una mayor susceptibilidad a desarrollar lesiones de caries por la alta vulnerabilidad que presenta el diente afectado al quiebre post eruptivo. Además, la MH puede causar sensibilidad, dolor y se ha reportado una alta tasa de fracasos de los tratamientos rehabilitadores; así como, un mayor riesgo de extracciones prematuras especialmente en los casos más severos (12, 13). Es preocupante que una condición tan prevalente a nivel mundial y que afecta la calidad de vida de quienes la manifiestan no tenga aún protocolos de manejo clínico que permitan un cuidado oportuno.

Tal como se ha mencionado, la causa de la MH es desconocida, sin embargo, pareciera mostrar una etiología multifactorial, con la intervención de factores ambientales

(prenatales, neonatales y postnatales) y genéticos (3, 14). De hecho, en los últimos años se ha sugerido que los factores genéticos podrían tener alguna participación en la causa de la MH. Ahora bien, ¿cuál es el rol de la genética en la manifestación clínica de la hipomineralización molar?

Creemos que la genética podría tener un papel importante en la MH, por lo mismo nos resulta imperante identificar su función y cómo podría modificar los procesos de formación del esmalte; además, de reconocer los genes involucrados en la condición que se relacionan con la amelogénesis. Desde esta mirada, es pertinente considerar cómo la sobreexpresión de ciertos genes asociados a la formación del esmalte podrían influir en la generación de una estructura de esmalte hipomineralizado (5). Sumado a ello, entender cómo los genes involucrados en la respuesta inmunológica de un individuo podrían participar en la manifestación clínica de la MH. Esto podría ayudar a explicar la variabilidad clínica que presenta esta condición. Por esa razón el objetivo de nuestra revisión es determinar cómo la genética participa en las manifestaciones clínicas de la MH (4).

4.1. GENERALIDADES DE LA HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR

En los últimos años la Hipomineralización Molar (*Molar Hypomineralisation*; MH, por su acrónimo en inglés) ha generado un profundo interés y preocupación a nivel mundial debido a la alta frecuencia de su presentación clínica y sus consecuencias en la calidad de vida de los niños afectados, siendo considerada un problema de salud a nivel global (15-17). Se ha descrito que cerca de un tercio de los pacientes con la MH presentan molares con grandes zonas de hipomineralización con fractura post eruptiva y una mayor experiencia de lesiones de caries de rápida evolución, sobre todo en individuos con alto riesgo cariogénico (18). Además, la posible exposición dentinaria en las lesiones profundas genera sensibilidad constante ante estímulos térmicos, dolor a la masticación y cepillado, lo cual conlleva a una higiene oral deficiente que favorecería la retención de biofilm y podría agravar el cuadro clínico (19). Por tanto, es una situación que requiere la atención de los profesionales.

Clínicamente, este defecto del desarrollo dentario (DDD=D3s) del esmalte se presenta con zonas de hipomineralización, conocidas como opacidades demarcadas, ubicadas en al menos un primer molar permanente (afectando o no a los incisivos permanentes) de apariencia blancas, amarillas o cafés (11), que se disponen en relación al tercio incisal o cuspídeo del diente (20). En la literatura también se ha descrito que esta condición puede presentarse como largas extensiones de esmalte fracturado y que podría afectar todo el espesor del esmalte (21). Esto último se traduce en la formación de una estructura débil, porosa, con deficientes propiedades de resistencia a la fractura y menor dureza (22).

A menudo, la dentición primaria puede verse involucrada con la MH; en especial los segundos molares primarios y en algunos pacientes ambas denticiones pueden estar afectadas en sucesión. Esto se debe a que, durante el desarrollo dentario, existe una co-localización anatómica entre el segundo molar primario y el primer molar permanente por lo que una injuria sistémica que afecte el desarrollo del esmalte del segundo molar primario pudiera afectar también la formación adamantina del primer molar permanente (23). En este sentido, podemos mencionar que la formación del esmalte dentario puede dividirse en dos etapas; una

de secreción y otra de maduración (24). En la primera, el ameloblasto secreta gran cantidad de proteínas siendo la más abundante la amelogenina (25, 26), mientras que en la segunda la matriz proteica es reabsorbida y el calcio y el fosfato presentes favorecen su mineralización. Al final de este proceso el esmalte contiene aproximadamente un 95% de minerales y menos de un 1% de material orgánico (25).

No obstante, diversos estudios parecieran indicar que la MH tal vez podría ocurrir por una alteración durante la amelogénesis, donde podría verse afectada la fase de maduración y alterar la mineralización regular del esmalte (26, 27). En este proceso complejo, interactúan múltiples variables y hasta el momento, no ha sido posible establecer con certeza cómo una alteración en la amelogénesis formaría las opacidades demarcadas características de la MH. Ciertamente el esmalte dentro de la opacidad presenta una disminución de la cantidad de minerales de hasta un 70%, con mayor presencia de carbonatos y un aumento del componente proteico, especialmente la albúmina sérica (18), pero esto es variable incluso en los dientes afectados de un mismo paciente y debiera ser analizado con más detalle.

Como se desprende de lo descrito anteriormente, el tratamiento rehabilitador del esmalte hipomineralizado es complejo. De hecho, la dificultad para realizar procedimientos restaurativos con técnicas adhesivas convencionales es mayor, ya que no existe un sustrato biológico ideal, sin embargo, esto también podría explicarse por la dificultad que significa para los clínicos determinar los bordes de la lesión y tratar adecuadamente el diente afectado. En esta misma línea, se ha descrito que los pacientes con la MH requieren hasta 10 veces más intervenciones o tratamientos en comparación con niños que no presentan esta condición a los 9 años (28); incluso a la edad de 18 años los molares afectados por zonas de hipomineralización habían sido tratados 4.2 veces más de lo normal en comparación a niños control que presentaban primeros molares sanos (29).

Si observamos a nivel global, la prevalencia de la MH es significativamente alta y pareciera variar según país, región, grupos de edad y raza. De hecho, se han reportado estudios que indican que su prevalencia varía entre 2.4% y 40.2% a nivel mundial. Algunos ejemplos son Bulgaria (2,4%), Italia (13.7%), Noruega (8.3%), Turquía (14,2%), Brasil (40,2%), México (40.4%) y Chile (19.8%) (30-36). Sin embargo, estos datos deben ser vistos con precaución, ya que ¿cómo podríamos explicar que en ciertas regiones exista una prevalencia tan alta y en otras mucho más baja?. Es posible que los métodos de diagnóstico utilizados para evaluar la prevalencia de la MH en los grupos de estudio no estén estandarizados o también que los operadores no estén debidamente calibrados, por lo tanto, estos índices podrían estar sesgados y no representar la realidad de la población en estudio, entonces, no serían comparables entre sí.

En base al problema de salud pública global que implica la MH, se hace necesario conocer su posible etiología si deseamos mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

4.2 ETIOLOGÍA DE LA HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR

La causa de la MH aún no es clara, sin embargo, se ha planteado que su origen es multifactorial (7, 37-40). En efecto para Butera y colaboradores (2021) no hay evidencia suficiente para establecer un agente etiológico preponderante en la MH (10). Durante las últimas décadas, se han realizado diversas investigaciones para determinar su etiología, considerando factores genéticos y ambientales. Dentro de estos últimos, es posible encontrar aquellos de tipo prenatales, neonatales, postnatales; así como enfermedades de la infancia y exposición a contaminantes, donde pareciera ser que la mayoría de los agentes estresores de tipo ambiental afectarían la amelogénesis durante el primer año de vida (41).

Aunque la evidencia no pareciera ser determinante, algunos estudios relacionarían la MH con acontecimientos prenatales. Por ejemplo, se han asociado algunas enfermedades de la madre vinculadas a períodos febriles en el embarazo, como por ejemplo infecciones virales (rubéola, varicela), infecciones urinarias e incluso preeclampsia y diabetes gestacional. Sumado a esto, se ha planteado que la desnutrición, el consumo de alcohol y tabaco durante el tercer trimestre de embarazo también podrían interferir en la amelogénesis, pero no se ha determinado una causa directa (7, 10, 42-44). En este mismo sentido, otras dos publicaciones concluyeron que no habría asociación específica de enfermedades de la madre con la MH, pero sí que los problemas médicos eran más comunes en las madres de niños que presentaban la condición (38, 45).

Barbosa y colaboradores en 2018 evaluaron la relación de la MH entre gemelos (monocigóticos y dicigóticos) en 167 pares de hermanos de 8 a 15 años y su asociación con factores ambientales descritos en la literatura. Dentro del estudio, se incluyeron variables como condiciones relacionadas con la salud en los períodos prenatal, neonatal y postnatal y se determinó una prevalencia seis veces mayor de la MH en aquellos niños cuyas madres presentaron hemorragias durante la gestación. Sin embargo, debemos analizar estos datos con precaución, pues existe riesgo de sesgo de memoria. También en este mismo estudio se observó que niños de familias con mayores ingresos presentaron mayor frecuencia de la MH, no obstante, otras publicaciones relacionarían la condición con niveles socioeconómicos

bajos (46, 47) por lo que el nivel socioeconómico no es concluyente para el desarrollo de este particular D3s de esmalte. Un estudio realizado en 2008 por Lygidakis y colaboradores, asoció circunstancias como la cesárea, prematuridad, partos prolongados y nacimientos de gemelos con una mayor frecuencia de la MH en comparación al grupo control (45). Sin embargo, Whatling y Fearn el mismo año consideraron que no hay una asociación significativa entre la MH y tipos de partos y sus complicaciones, lo que es apoyado por Taylor y colaboradores en 2017, quienes sugieren que se requiere más evidencia para establecer una asociación entre las circunstancias neonatales descritas y la MH (16, 39).

Un punto de encuentro para los elementos mencionados es la hipoxia, que puede afectar al infante durante el parto, el cual es medido a través del APGAR. En esta misma línea Garot y colaboradores en 2016 determinaron que una puntuación menor a 7 se asociaría a la MH (48). Se ha sugerido que las opacidades de molares e incisivos podrían deberse a la falta de oxígeno durante el período neonatal, alterando de forma sistémica o local el funcionamiento de los ameloblastos, por tanto, es un punto para tener en consideración (7, 39). Además, se ha planteado que una disminución en los niveles séricos de calcio puede presentarse durante el período prenatal, neonatal o postnatal, afectando la aposición de minerales. Sumado a esto, la evidencia indica que zonas de esmalte hipomineralizado característico de la MH presentan una muy baja proporción de calcio, por tanto, se podría establecer una relación entre la MH e hipocalcemia (20); de hecho, esta situación se ha visto asociada a la diabetes gestacional y a la deficiencia de vitamina D en los períodos prenatal y neonatal (7). La función que cumple la vitamina D es mantener las concentraciones plasmáticas de calcio a un nivel constante, además de estimular la mineralización del esmalte. Sin embargo, un estudio concluyó que las bajas concentraciones de vitamina D no estarían asociadas a lesiones de hipomineralización en dientes primarios y permanentes en niños con la MH a la edad de 6 años, por lo que los resultados en esta línea son contradictorios(49).

Los factores postnatales son ampliamente descritos en la literatura, comúnmente están relacionados a enfermedades de la infancia de tipo respiratorias o con cuadros febriles. En efecto la MH estaría asociada con asma, otitis media, neumonía, infecciones del tracto urinario, bronquitis, fiebre, enfermedades gastrointestinales, enfermedades renales y uso de

antibióticos (33, 39, 42, 50-52). Algunos estudios vincularían la exposición y consumo de amoxicilina durante el primer año de vida y una mayor frecuencia de la MH (50, 52, 53); asimismo se sugirió que el consumo de eritromicina era más común en niños con la MH, en comparación con niños que no la consumían (54). La ingesta frecuente de antibióticos es indicada en enfermedades respiratorias de las vías aéreas superiores y su importancia radicaría en una alteración de la diferenciación de los ameloblastos y aposición de minerales (39, 54). No obstante, otros autores difieren de este razonamiento y asociarían el consumo de altas concentraciones de antibióticos con una dentina hipomineralizada, por tanto, su relación con la MH aún no es clara (55, 56).

Dentro de otra categoría están los contaminantes ambientales, entre los cuales se describen las dioxinas, que son productos tóxicos que se forman de manera espontánea de los procesos industriales; se ha descrito en estudios que una exposición accidental a altos niveles de dioxinas o bifenilos policlorados (PCB) en la primera infancia se relacionarían con la presencia de opacidades demarcadas(57). Sin embargo, el uso de envases plásticos en los últimos años se ha disminuido y por ende también las concentraciones de dioxinas, por lo que la participación de este factor como generador de esmalte tizoso requeriría más investigación.

Desde otra perspectiva, se ha estudiado la relación de la MH y su asociación con la ubicación geográfica y las características de la población. Si bien análisis colectivos sugerirían que la raza y la etnia son factores de riesgo para desarrollar defectos de esmalte, no hay evidencia significativa que las asocie con la MH (58).

En la actualidad, los estudios que resaltan las influencias genéticas y epigenéticas en el desarrollo de la MH están en aumento, sugiriendo que una predisposición genética tendría un papel importante en el desarrollo de esta condición.

4.3.ROL DE LA GENÉTICA EN LA HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR

La formación del esmalte y, en específico, la etapa de maduración del mismo es muy sensible a la constitución de una estructura hipomineralizada (59); ya que todo este proceso involucra la participación de variados genes (27). Aunque los factores genéticos por sí solos no pueden explicar la causa de esta condición (60), se ha reportado que factores causales asociados con genes que forman al esmalte o que están relacionados con la respuesta inmunitaria cumplirían una función en la aparición de la MH (4).

Aunque la causa de la MH no es clara, podríamos asociar varios factores a su manifestación; sin embargo, considerando que la amelogénesis es un evento complejo regulado por múltiples genes y que los ameloblastos son sensibles a los cambios moleculares y ambientales, podríamos pensar que la genética podría participar en la patogenia de la MH (5).

La amelogénesis es un proceso regulado por múltiples genes; por tanto, una alteración o desregulación en su transcurso podría generar un esmalte hipomineralizado. En efecto, se cree que la MH podría deberse a diversas mutaciones genéticas, o alteraciones proteicas, tales como cambios en su funcionalidad o la expresión temporal y espacial de las proteínas (61). De hecho, se sugiere que una alteración molecular de los genes de la ameloblastina (gen asociado AMBNX) podría interferir en la presentación de un esmalte hipomineralizado (5, 62) y, por ejemplo, el aumento de la expresión de esta proteína en la matriz del esmalte produciría cristales de hidroxiapatita más pequeños y desorganizados (63). Incluso, si hay una supresión de proteínas durante la maduración del esmalte se formaría una estructura hipomineralizada con menores propiedades mecánicas (64). En este sentido, se puede sugerir que cualquier alteración genética capaz de influir en la expresión de la matriz proteica podría causar hipomineralizaciones características de la MH.

En 2013, Jeremías y colaboradores realizaron un estudio donde determinaron que las variaciones genéticas durante el desarrollo dental influyen en la alteración del número y tipo

de dentición. El estudio mencionó 11 marcadores en 5 genes para la ameloblastina (AMBN), amelogenina (AMELX), enamelinina (ENAM), tuftelina (TUFT1) y proteína de interacción tuftelina 11 (TFIP11); estableciéndose, en general, una tendencia de asociación entre la variación de ENAM, AMBN, TUFT1, TFIP11 (5, 62) y SCUBE1 (65) y la mayor susceptibilidad a la MH. Sin embargo, esta investigación también sugirió que alteraciones ambientales podrían tener incidencia en la variación de la expresión proteica durante la formación del esmalte.

Por otra parte, los estudios de gemelos también podrían facilitar el análisis de la influencia genética en la expresión del fenotipo debido a que estos individuos, además de poseer un mismo genotipo, presentan una exposición a factores ambientales similares (13). De hecho la utilidad de obtener el genotipado de un individuo podría ayudar, en cierta parte, a explicar la prevalencia de la MH en relación con la distribución geográfica de la población (66). En un estudio realizado, se informó la predisposición genética de los individuos monocigóticos y dicigóticos y su asociación con la presencia de la MH. Se observó mayor cantidad de gemelos monocigóticos con la MH en comparación a los gemelos dicigóticos. Sin embargo, el mismo estudio también encontró una asociación entre la MH y factores ambientales, por lo que la genética no sería el factor causal principal en el desarrollo de esa condición (6).

Otra investigación mostró que el gen AMELX, responsable de codificar la principal proteína formadora del esmalte (amelogenina), no pareciera ser el causante de los defectos del esmalte característicos de la MH (5). Sin embargo, el mismo autor en 2016 demostró que una variación o polimorfismo del gen AMELX se asociaría a Amelogénesis Imperfecta e Hipomineralización Molar, así como el caso de la ameloblastina (AMBN), ya que se sugirió que hay una tendencia a asociarse con la condición y por ende una variación en la regulación de su expresión también podría conducir a la MH. También se encontró evidencia para asociar una variación de la tuftelina y de la proteína que interactúa con la tuftelina 11 y el potencial individual de desarrollar la MH. Si bien aún no es clara la función específica de la tuftelina, se ha sugerido que podría participar en el proceso de mineralización del esmalte (67), por lo que una alteración de esta podría generar D3s de esmalte.

Un estudio de asociación entre el genoma y la MH determinó que un posible locus génico para el péptido de señal SCUBE1 podría estar asociado al desarrollo de la condición (65). Este sugiere que la importancia de la proteína SCUBE1 radicaría en la modulación molecular junto a la proteína morfogénica ósea (BMP) y efectivamente la actividad de esta última es regulada negativamente por la primera, siendo así como ambas promueven el crecimiento del germen dental (68). Por lo mismo, se cree que un polimorfismo genético de SCUBE1 podría ser el que altere la mineralización dentaria o, por el contrario, algún factor sistémico o ambiental influiría en la funcionalidad de la proteína, sin embargo, no se estableció una relación de causalidad directa. Otro estudio determinó que una alteración en el gen de la proteína morfogénica ósea 4 no sólo disminuye la señalización de BMP, sino que también de algunos factores de transcripción como DLX3 (distal less 3 gen), DLX5 (distal less 5 gen) y osterix (gen *osx*). A partir de este estudio se concluyó que un polimorfismo de un locus del gen DLX3 estaba asociado a una mayor prevalencia de la MH (62). El factor de transcripción DLX3 está altamente expresado en los ameloblastos y cumpliría un papel importante durante la proliferación y diferenciación celular (69).

Por otra parte, Jeremías y colaboradores en el año 2016, evaluaron otros marcadores que se expresan durante la diferenciación y secreción de los ameloblastos, tales como el factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), su receptor (FGFR1), el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2) y su receptor (FGFR2), la hormona paratiroidea (PTH) y su receptor (PTH1R) y el factor de crecimiento transformante β -1 (TGF β 1). Ante esto, alguna alteración de cualquiera de estos factores reguladores podría concluir en un esmalte hipomineralizado. Sus resultados indicaron que efectivamente hay una asociación entre la MH y variaciones polimórficas de un nucleótido del gen de FGFR1. También se estudió cuál era la relación de las metaloproteinasas y la MH, ya que la enamelinasa (MMP20) es esencial para formar un esmalte bien endurecido, pues su función radica en escindir selectivamente a las amelogeninas y permitir la mineralización de la matriz (70). Finalmente, pareciera existir una asociación entre los polimorfismos de 2 nucleótidos (SNP) de la enamelinasa (metaloproteinasas MMP20) y la MH.

Desde otro punto de vista, también se evaluó el gen que codifica proteínas de la familia con similitud de secuencia 83 H (FAM83H), el que pareciera cumplir un papel en la regulación de la diferenciación de preameloblastos a ameloblastos y también se cree que podrían estar involucrados en la calcificación de la matriz del esmalte y mineralización de la dentina (71). Si bien determinaron que existe una asociación significativa entre la predisposición genética de una variación de los genes de la FAM83H y la presencia de la MH, sus resultados también refuerzan la idea de una influencia del gen FAM83H en la amelogénesis imperfecta (72).

Desde otra perspectiva, en un estudio poblacional se evaluó la relación entre la MH y los polimorfismos del gen que codifica para los receptores de la vitamina D (VDR). Estos receptores funcionan como medio para que la vitamina D ejerza su función en los ameloblastos y odontoblastos y estimulen la mineralización (73). Un esmalte hipomineralizado podría deberse a una alteración de la vía de la Vitamina D, por una deficiencia o por mutaciones genéticas de los receptores VDR (74), sin embargo, no hubo evidencia suficiente para determinar que un polimorfismo de los receptores influyera en la prevalencia de la MH (37).

Por otro lado, un estudio de familia realizado a individuos con la MH mostró una asociación entre la variación del receptor de factor de crecimiento transformante β -1 (TGF β R-1) y la MH. El TGF β R1 se relaciona con enfermedades respiratorias como la neumonía y su función sería participar de los procesos de maduración y mineralización del esmalte y modular la expresión de la peptidasa 4, muy relacionada con la metaloproteinasa E-20 de la matriz (MMP-20) y calicreína (KLK-4), las que participan de la mineralización y crecimiento de los cristales de hidroxiapatita (4). En este estudio se obtuvieron muestras biológicas de saliva a partir de 391 personas de 101 familias nucleares, donde al menos 1 niño tenía diagnóstico de la MH.

Por último, otra investigación buscó establecer si los genes que participan en la respuesta del sistema inmunológico y también en la amelogénesis podrían predisponer o no a la MH, evaluando polimorfismos de genes de las interleuquinas IL1A, IL1B, IL4, IL6, IL8,

IL10, TNF α , TNF β 1, IL17A, TGF β R1 y STAT1. La evidencia sugirió que IL1 A, IL4, IL10 e IL17 A, reportadas como factores de riesgo para asma, otitis media e infecciones respiratorias (enfermedades de la infancia relacionadas con el sistema inmunológico) tienen interacción con el gen AMELX durante la amelogénesis, lo que provocaría mayor susceptibilidad a desarrollar la MH. Sin embargo, se concluyó que esto tendría un efecto más bien adicional sobre la predisposición a la manifestación de esta condición (4, 39).

En la Tabla 1 se presentan resumidos los principales factores moleculares descritos en la literatura, así como sus genes asociados y su función en la formación del esmalte. Todos ellos, en un mayor o menor grado, podrían participar en la patogénesis de la MH.

Tabla 1. Proteínas que participan de la amelogénesis con su gen asociado, función y autor que las describe.

Variables en estudio	Gen asociado	Función	Referentes
Metaloproteinasa 20	MMP20 GEN	Eliminación de proteínas en la etapa de maduración del esmalte (24).	Bartlett y colaboradores, 2013.
Amelogenina	AMELX	Participar de la formación de matriz del esmalte. (75).	Ali y colaboradores, 2019.
Ameloblastina	AMBNX	Elongación y mineralización de cristales de hidroxiapatita. Proteína de adhesión celular, controla la diferenciación celular (76).	Jeremias y colaboradores, 2016, Jeremias y colaboradores, 2013
Péptido de señal SCUBE1	SCUBE 1 GEN	Crecimiento de germen dental en conjunto con BMP (65).	Kühnisch y colaboradores, 2014

Factor de transcripción Distal less 3	DLX3 GEN	Proliferación y diferenciación celular de ameloblastos (69).	Gluhak-Heinrich y colaboradores, 2010
Tuftelina 1	TUFT1 GEN	Biomineralización del esmalte y dentina (5, 62, 67).	Jeremias y colaboradores, 2016, Jeremias y colaboradores, 2013.
Receptor Factor crecimiento de fibroblastos	FGFR1 GEN	Organización y regulación de los ameloblastos en la etapa de secreción de esmalte (5, 62).	Jeremias y colaboradores, 2016, Jeremias y colaboradores, 2013.
Enamelina	ENAM GEN	Mineralización y organización estructural del esmalte. Coopera con amelogenina para controlar la nucleación de minerales y el crecimiento alargado (77).	Shariffi y colaboradores, 2020.
FAM83H	FAM83H GEN	Calcificación de la matriz del esmalte y mineralización de la dentina, diferenciación de ameloblastos (71, 78).	LEE y colaboradores, 2009. Wright J T y colaboradores, 2009.
TFIP11	TFIP11 GEN	Participar en diferenciación de ameloblastos y formación	Jeremias y colaboradores, 2016.

		de matriz del esmalte (62).	
IL1 A, IL 4, IL10, IL17 A	IL1 A GEN, IL4 GEN, IL10 GEN, IL17 A GEN	Regulación de respuesta inmunológica de enfermedades infecciosas infantiles asociadas a MH (4).	Busanelli y colaboradores, 2019.
TGFBR1	TGFBR1 GEN	Participa en los procesos de maduración y mineralización y también de manera indirecta, ya que modula la expresión de la peptidasa-4 relacionada con la calicreína (4).	Busanelli y colaboradores, 2019.

5. CONSIDERACIONES FINALES

La Hipomineralización Molar es un defecto del desarrollo que afecta la formación del esmalte dental (79) considerada como un problema de salud global, debido a los altos índices de prevalencia (80, 81) y las significativas consecuencias que su presentación clínica conlleva tanto para los pacientes como los tratantes (79), entre las que incluyen consecuencias estéticas, dificultad masticatoria, , dientes con mayor sensibilidad y rápida progresión de lesiones de caries (13, 82). Esto provoca que el tratamiento sea más complejo, empeora los pronósticos de los dientes afectados, altera la calidad de vida de los pacientes y genera dificultades para el operador en el manejo del comportamiento durante la atención clínica. A pesar de su complejidad clínica (83), la causa de la MH no está definida y se considera multifactorial (7, 37-40). Hay evidencia de factores ambientales que afectan a la madre y al niño durante los primeros años de vida, así como también de cómo la genética está involucrada en la manifestación clínica (5, 6, 27, 62, 84).

Si bien nuestra revisión está enfocada en determinar los genes relacionados con la amelogenénesis y la MH, debemos considerar en primera instancia que no es posible determinar con certeza aún una relación causal directa entre la etiología y la expresión clínica de la condición (27). Los estudios de Silva y Jeremías proponen que existe una asociación entre las variadas formas genéticas de diversas proteínas y moléculas que regulan la formación del esmalte y la MH, de la misma forma, Barbosa y colaboradores, que hicieron estudios de hermanos, sugieren que hay mayor prevalencia de la MH en gemelos monocigóticos. Sin embargo, en ambos estudios se considera que hay un impacto del ambiente sobre el factor genético (39, 62).

En este sentido, las investigaciones actuales están enfocadas en los genes que participan de la amelogenénesis y a su vez, en la respuesta del sistema inmune ante enfermedades infecciosas durante la primera infancia (4) . Dichas investigaciones sugieren que el rol de la genética es más modulador que causal en la susceptibilidad a la manifestación

de la MH y además proponen que la MH correspondería a una manifestación localizada de amelogénesis imperfecta, e incluso sugieren que la respuesta inmunológica tiene un efecto aditivo o sinérgico con la genética para manifestar la MH (4, 39). No obstante, para tales conclusiones se requiere más estudios longitudinales que minimicen el sesgo de recuerdo del entrevistado (6, 39), consideren un seguimiento a la madre desde el embarazo, ayuden a reconocer si la exposición a factores ambientales es el predisponente a la condición, si las enfermedades infecciosas *per se* o su tratamiento son la causa (39), además de análisis de condiciones genotípicas y ambientales de diferentes poblaciones a nivel global que nos faciliten determinar la causa de esta condición (10).

Todo lo anterior contribuiría a una mejor comprensión de la MH, favorecer un mejor diagnóstico y saber si es posible prevenir su manifestación y/o intervenir en etapas tempranas, minimizando así la expresión clínica de la misma para favorecer el diagnóstico y cuidado de las personas afectadas por esta condición.

6. REFERENCIAS

1. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):59-64. doi: 10.1007/bf03262714.
2. Americano GC, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent.* 2017;27(1):11-21. doi: 10.1111/ipd.12233.
3. Vieira AR, Kup E. On the Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res.* 2016;50(2):166-9. doi: 10.1159/000445128.
4. Bussaneli DG, Restrepo M, Fragelli CMB, Santos-Pinto L, Jeremias F, Cordeiro RCL, et al. Genes Regulating Immune Response and Amelogenesis Interact in Increasing the Susceptibility to Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res.* 2019;53(2):217-27. doi: 10.1159/000491644.
5. Jeremias F, Koruyucu M, Kuchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol.* 2013;58(10):1434-42. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.05.005.
6. Teixeira R, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura L, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *Int J Paediatr Dent.* 2018;28(2):198-206. doi: 10.1111/ipd.12327.
7. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):53-8. doi: 10.1007/bf03262713.
8. He P, Zhang Y, Kim SO, Radlanski RJ, Butcher K, Schneider RA, et al. Ameloblast differentiation in the human developing tooth: effects of extracellular matrices. *Matrix Biol.* 2010;29(5):411-9. doi: 10.1016/j.matbio.2010.03.001.
9. Lacruz RS, Smith CE, Moffatt P, Chang EH, Bromage TG, Bringas P, Jr., et al. Requirements for ion and solute transport, and pH regulation during enamel maturation. *J Cell Physiol.* 2012;227(4):1776-85. doi: 10.1002/jcp.22911.
10. Butera A, Maiorani C, Morandini A, Simonini M, Morittu S, Barbieri S, et al. Assessment of Genetical, Pre, Peri and Post Natal Risk Factors of Deciduous Molar

Hypomineralization (DMH), Hypomineralized Second Primary Molar (HSPM) and Molar Incisor Hypomineralization (MIH): A Narrative Review. *Children (Basel)*. 2021;8(6). doi: 10.3390/children8060432.

11. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res*. 2001;35(5):390-1. doi: 10.1159/000047479.

12. Weerheijm KL, Duggal M, Mejàre I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent*. 2003;4(3):110-3.

13. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010;11(2):75-81. doi: 10.1007/bf03262716.

14. Williams R, Perez VA, Mangum JE, Hubbard MJ. Pathogenesis of Molar Hypomineralisation: Hypomineralised 6-Year Molars Contain Traces of Fetal Serum Albumin. *Front Physiol*. 2020;11:619. doi: 10.3389/fphys.2020.00619.

15. Dantas-Neta NB, Moura LF, Cruz PF, Moura MS, Paiva SM, Martins CC, et al. Impact of molar-incisor hypomineralization on oral health-related quality of life in schoolchildren. *Braz Oral Res*. 2016;30(1):e117. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0117.

16. Taylor GD. Molar incisor hypomineralisation. *Evid Based Dent*. 2017;18(1):15-6. doi: 10.1038/sj.ebd.6401219.

17. Leal SC, Oliveira TRM, Ribeiro APD. Do parents and children perceive molar-incisor hypomineralization as an oral health problem? *Int J Paediatr Dent*. 2017;27(5):372-9. doi: 10.1111/ipd.12271.

18. Martignon S, Bartlett D, Manton DJ, Martinez-Mier EA, Splieth C, Avila V. Epidemiology of Erosive Tooth Wear, Dental Fluorosis and Molar Incisor Hypomineralization in the American Continent. *Caries Res*. 2021;55(1):1-11. doi: 10.1159/000512483.

19. William V, Messer LB, Burrow MF. Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent*. 2006;28(3):224-32.

20. Jälevik B. Enamel hypomineralization in permanent first molars. A clinical, histomorphological and biochemical study. *Swed Dent J Suppl.* 2001(149):1-86.
21. Crombie FA, Manton DJ, Palamara JE, Zaluzniak I, Cochrane NJ, Reynolds EC. Characterisation of developmentally hypomineralised human enamel. *J Dent.* 2013;41(7):611-8. doi: 10.1016/j.jdent.2013.05.002.
22. Jälevik B, Odellius H, Dietz W, Norén J. Secondary ion mass spectrometry and X-ray microanalysis of hypomineralized enamel in human permanent first molars. *Arch Oral Biol.* 2001;46(3):239-47. doi: 10.1016/s0003-9969(00)00113-8.
23. Lang J, Birkenbeil S, Bock S, Heinrich-Weltzien R, Kromeyer-Hauschild K. Dental enamel defects in German medieval and early-modern-age populations. *Anthropol Anz.* 2016;73(4):343-54. doi: 10.1127/anthranz/2016/0617.
24. Bartlett JD. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dent.* 2013;2013:684607. doi: 10.1155/2013/684607.
25. Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiol Rev.* 2017;97(3):939-93. doi: 10.1152/physrev.00030.2016.
26. Vieira AR, Manton DJ. On the Variable Clinical Presentation of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res.* 2019;53(4):482-8. doi: 10.1159/000496542.
27. Bezamat M, Souza JF, Silva FMF, Corrêa EG, Fatturi AL, Brancher JA, et al. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization. *PLoS One.* 2021;16(1):e0241898. doi: 10.1371/journal.pone.0241898.
28. Jälevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12(1):24-32.
29. Jälevik B, Klingberg G. Treatment outcomes and dental anxiety in 18-year-olds with MIH, comparisons with healthy controls - a longitudinal study. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(2):85-91. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01161.x.
30. Kukleva MP, Petrova SG, Kondeva VK, Nihtyanova TI. Molar incisor hypomineralisation in 7-to-14-year old children in Plovdiv, Bulgaria--an epidemiologic study. *Folia Med (Plovdiv).* 2008;50(3):71-5.

31. Calderara PC, Gerthoux PM, Mocarelli P, Lukinmaa PL, Tramacere PL, Alaluusua S. The prevalence of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in a group of Italian school children. *Eur J Paediatr Dent*. 2005;6(2):79-83.
32. Tseveenjav B, Furuholm J, Mulic A, Valen H, Maisala T, Turunen S, et al. Estimating molar-incisor-hypomineralization among 8-year-olds based on 15-year public oral health practice-based data. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(7):535-40. doi: 10.1080/00016357.2020.1751274.
33. Koruyucu M, Özel S, Tuna EB. Prevalence and etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH) in the city of Istanbul. *J Dent Sci*. 2018;13(4):318-28. doi: 10.1016/j.jds.2018.05.002.
34. Soviero V, Haubek D, Trindade C, Da Matta T, Poulsen S. Prevalence and distribution of demarcated opacities and their sequelae in permanent 1st molars and incisors in 7 to 13-year-old Brazilian children. *Acta Odontol Scand*. 2009;67(3):170-5. doi: 10.1080/00016350902758607.
35. Gutiérrez TV, Ortega CCB, Pérez NP, Pérez AG. Impact of Molar Incisor Hypomineralization on Oral Health-Related Quality of Life in Mexican Schoolchildren. *J Clin Pediatr Dent*. 2019;43(5):324-30. doi: 10.17796/1053-4625-43.5.4.
36. Orellana-Herrera C, Bascañan-Yañez K, Gambetta-Tessini K, Pérez-Valdés V. Underdiagnosis of enamel defects in Family Health Centres of Talca city, Chile. *Journal of Oral Research*. 2020(3):195-201%V 9. doi: 10.17126/joralres.2020.036.
37. Fatturi AL, Menoncin BL, Reyes MT, Meger M, Scariot R, Brancher JA, et al. The relationship between molar incisor hypomineralization, dental caries, socioeconomic factors, and polymorphisms in the vitamin D receptor gene: a population-based study. *Clin Oral Investig*. 2020;24(11):3971-80. doi: 10.1007/s00784-020-03263-y.
38. Whatling R, Fearne JM. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18(3):155-62. doi: 10.1111/j.1365-263X.2007.00901.x.
39. Garot E, Rouas P, Somani C, Taylor GD, Wong F, Lygidakis NA. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2021. doi: 10.1007/s40368-021-00646-x.

40. Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC, Assunção L, Brancher JA, Reis A, et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019;47(5):407-15. doi: 10.1111/cdoe.12467.
41. Fagrell TG, Salmon P, Melin L, Norén JG. Onset of molar incisor hypomineralization (MIH). *Swed Dent J.* 2013;37(2):61-70.
42. Kuscu OO, Caglar E, Aslan S, Durmusoglu E, Karademir A, Sandalli N. The prevalence of molar incisor hypomineralization (MIH) in a group of children in a highly polluted urban region and a windfarm-green energy island. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(3):176-85. doi: 10.1111/j.1365-263X.2008.00945.x.
43. Mejía JD, Restrepo M, González S, Álvarez LG, Santos-Pinto L, Escobar A. Molar Incisor Hypomineralization in Colombia: Prevalence, Severity and Associated Risk Factors. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(3):185-9. doi: 10.17796/1053-4625-43.3.7.
44. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(2):73-83. doi: 10.1111/j.1365-263X.2008.00966.x.
45. Lygidakis NA, Dimou G, Marinou D. Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008;9(4):207-17. doi: 10.1007/bf03262637.
46. Kemoli AM. Prevalence of molar incisor hypomineralisation in six to eight year-olds in two rural divisions in Kenya. *East Afr Med J.* 2008;85(10):514-9. doi: 10.4314/eamj.v85i10.9668.
47. da Costa-Silva CM, Jeremias F, de Souza JF, Cordeiro Rde C, Santos-Pinto L, Zuanon AC. Molar incisor hypomineralization: prevalence, severity and clinical consequences in Brazilian children. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20(6):426-34. doi: 10.1111/j.1365-263X.2010.01097.x.
48. Garot E, Manton D, Rouas P. Peripartum events and molar-incisor hypomineralisation (MIH) amongst young patients in southwest France. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016;17(4):245-50. doi: 10.1007/s40368-016-0235-y.

49. van der Tas JT, Elfrink MEC, Heijboer AC, Rivadeneira F, Jaddoe VWV, Tiemeier H, et al. Foetal, neonatal and child vitamin D status and enamel hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018;46(4):343-51. doi: 10.1111/cdoe.12372.
50. Elzein R, Chouery E, Abdel-Sater F, Bacho R, Ayoub F. Molar-incisor hypomineralisation in Lebanon: association with prenatal, natal and postnatal factors. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021;22(2):283-90. doi: 10.1007/s40368-020-00555-5.
51. Tourino LF, Corrêa-Faria P, Ferreira RC, Bendo CB, Zarzar PM, Vale MP. Association between Molar Incisor Hypomineralization in Schoolchildren and Both Prenatal and Postnatal Factors: A Population-Based Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156332. doi: 10.1371/journal.pone.0156332.
52. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OA. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent.* 2014;2014:234508. doi: 10.1155/2014/234508.
53. Wuollet E, Laisi S, Salmela E, Ess A, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralization and the association with childhood illnesses and antibiotics in a group of Finnish children. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(5):416-22. doi: 10.3109/00016357.2016.1172342.
54. Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2009;88(2):132-6. doi: 10.1177/0022034508328334.
55. Arrow P. Risk factors in the occurrence of enamel defects of the first permanent molars among schoolchildren in Western Australia. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009;37(5):405-15. doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00480.x.
56. Serna Muñoz C, Pérez Silva A, Solano F, Castells MT, Vicente A, Ortiz Ruiz AJ. Effect of antibiotics and NSAIDs on cyclooxygenase-2 in the enamel mineralization. *Sci Rep.* 2018;8(1):4132. doi: 10.1038/s41598-018-22607-z.
57. Ngoc VTN, Huong LT, Van Nhon B, Tan NTM, Van Thuc P, Hien VTT, et al. The higher prevalence of developmental defects of enamel in the dioxin-affected region than non-dioxin-affected region: result from a cross-sectional study in Vietnam. *Odontology.* 2019;107(1):17-22. doi: 10.1007/s10266-018-0358-1.
58. Mahoney EK, Morrison DG. Further examination of the prevalence of MIH in the Wellington region. *N Z Dent J.* 2011;107(3):79-84.

59. Robinson C. Enamel maturation: a brief background with implications for some enamel dysplasias. *Front Physiol.* 2014;5:388. doi: 10.3389/fphys.2014.00388.
60. Hubbard MJ, Mangum JE, Perez VA, Nervo GJ, Hall RK. Molar Hypomineralisation: A Call to Arms for Enamel Researchers. *Front Physiol.* 2017;8:546. doi: 10.3389/fphys.2017.00546.
61. Wright JT, Carrion IA, Morris C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J Dent Res.* 2015;94(1):52-61. doi: 10.1177/0022034514556708.
62. Jeremias F, Pierri RA, Souza JF, Fragelli CM, Restrepo M, Finoti LS, et al. Family-Based Genetic Association for Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res.* 2016;50(3):310-8. doi: 10.1159/000445726.
63. Lu X, Ito Y, Kulkarni A, Gibson C, Luan X, Diekwisch TG. Ameloblastin-rich enamel matrix favors short and randomly oriented apatite crystals. *Eur J Oral Sci.* 2011;119 Suppl 1(Suppl 1):254-60. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00905.x.
64. Nakayama Y, Holcroft J, Ganss B. Enamel Hypomineralization and Structural Defects in Amelotin-deficient Mice. *J Dent Res.* 2015;94(5):697-705. doi: 10.1177/0022034514566214.
65. Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D, Tiesler CM, Grallert H, Heinrich-Weltzien R, et al. Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization (MIH). *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):677-82. doi: 10.1007/s00784-013-1054-8.
66. Elfrink ME, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): a need. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(3):247-55. doi: 10.1007/s40368-015-0179-7.
67. Deutsch D, Leiser Y, Shay B, Fermon E, Taylor A, Rosenfeld E, et al. The human tuftelin gene and the expression of tuftelin in mineralizing and nonmineralizing tissues. *Connect Tissue Res.* 2002;43(2-3):425-34. doi: 10.1080/03008200290001186.
68. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem.* 2008;283(18):12478-88. doi: 10.1074/jbc.M705872200.
69. Gluhak-Heinrich J, Guo D, Yang W, Harris MA, Lichtler A, Kream B, et al. New roles and mechanism of action of BMP4 in postnatal tooth cytodifferentiation. *Bone.* 2010;46(6):1533-45. doi: 10.1016/j.bone.2010.02.024.

70. Shin M, Hu Y, Tye CE, Guan X, Deagle CC, Antone JV, et al. Matrix metalloproteinase-20 over-expression is detrimental to enamel development: a *Mus musculus* model. *PLoS One*. 2014;9(1):e86774. doi: 10.1371/journal.pone.0086774.
71. Lee MJ, Lee SK, Lee KE, Kang HY, Jung HS, Kim JW. Expression patterns of the *Fam83h* gene during murine tooth development. *Arch Oral Biol*. 2009;54(9):846-50. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.05.009.
72. Zhang C, Song Y, Bian Z. Ultrastructural analysis of the teeth affected by amelogenesis imperfecta resulting from *FAM83H* mutations and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(2):e69-76. doi: 10.1016/j.oooo.2014.09.002.
73. Yu M, Jiang QZ, Sun ZY, Kong YY, Chen Z. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Permanent Tooth Caries Susceptibility to Permanent Tooth Caries in Chinese Adolescent. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4096316. doi: 10.1155/2017/4096316.
74. Descroix V, Kato S, Lézot F, Berdal A. Physiopathology of dental rickets in vitamin D receptor-ablated mice. *J Dent Res*. 2010;89(12):1427-32. doi: 10.1177/0022034510379603.
75. Ali S, Farooq I. A Review of the Role of Amelogenin Protein in Enamel Formation and Novel Experimental Techniques to Study its Function. *Protein Pept Lett*. 2019;26(12):880-6. doi: 10.2174/0929866526666190731120018.
76. Mazumder P, Prajapati S, Bapat R, Moradian-Oldak J. Amelogenin-Ameloblastin Spatial Interaction around Maturing Enamel Rods. *J Dent Res*. 2016;95(9):1042-8. doi: 10.1177/0022034516645389.
77. Sharifi R, Jahedi S, Mozaffari HR, Imani MM, Sadeghi M, Golshah A, et al. Association of LTF, ENAM, and AMELX polymorphisms with dental caries susceptibility: a meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):132. doi: 10.1186/s12903-020-01121-7.
78. Wright JT, Frazier-Bowers S, Simmons D, Alexander K, Crawford P, Han ST, et al. Phenotypic variation in *FAM83H*-associated amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2009;88(4):356-60. doi: 10.1177/0022034509333822.
79. Rao MH, Aluru SC, Jayam C, Bandlapalli A, Patel N. Molar Incisor Hypomineralization. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(7):609-13.

80. Zhao D, Dong B, Yu D, Ren Q, Sun Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28(2):170-9. doi: 10.1111/ipd.12323.
81. Amend S, Nossol C, Bausback-Schomakers S, Wleklinski C, Scheibelhut C, Pons-Kühnemann J, et al. Prevalence of molar-incisor-hypomineralisation (MIH) among 6-12-year-old children in Central Hesse (Germany). *Clin Oral Investig*. 2021;25(4):2093-100. doi: 10.1007/s00784-020-03519-7.
82. Almuallem Z, Busuttil-Naudi A. Molar incisor hypomineralisation (MIH) - an overview. *Br Dent J*. 2018. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.814.
83. Humphreys J, Albadri S. Management of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH): A 1-Year Retrospective Study in a Specialist Secondary Care Centre in the UK. *Children (Basel)*. 2020;7(12). doi: 10.3390/children7120252.
84. Hočevár L, Kovač J, Podkrajšek KT, Battelino S, Pavlič A. The possible influence of genetic aetiological factors on molar-incisor hypomineralisation. *Arch Oral Biol*. 2020;118:104848. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104848.