

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SOFIA IARA NIZARALA LOPEZ

**ESTUDO DA RELAÇÃO DO MSX1 E PAX9 COM AUSÊNCIA CONGÊNITA DE  
DENTES: RELATO DE CASO EM PACIENTES GÊMEOS**

Porto Alegre,

2011

SOFIA IARA NIZARALA LOPEZ

**ESTUDO DA RELAÇÃO DO MSX1 E PAX9 COM AUSÊNCIA CONGÊNITA DE  
DENTES: RELATO DE CASO EM PACIENTES GÊMEOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
como requisito final para obtenção do grau de  
cirurgião-dentista pela Faculdade de Odontologia  
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professora orientadora  
Dra. Karina Mundstock

Porto Alegre,  
2011

## RESUMO

A agenesia de dentes permanentes constitui uma das anormalidades mais comuns no desenvolvimento dos seres humanos e é causada por fatores ambientais e genéticos. **Objetivo:** Caracterizar a mutação responsável pela agenesia dentária familiar, particularmente em irmãos gêmeos e seus pais, e identificar correlações entre genótipo e fenótipo que possam melhorar a compreensão dos processos normais de formação dos dentes. **Metodologia:** Relato de caso clínico de irmãos gêmeos que apresentam agenesia de segundos pré-molares e terceiros molares. Foi analisado o material genético (DNA) destes pacientes e seus pais, o qual foi extraído da saliva, após a escovação dos dentes. A amostra de DNA foi analisada através de métodos laboratoriais específicos para identificar os genes relacionados com a ausência de dentes. Sugere-se que os genes MSX1 e PAX9 estariam relacionados com a agenesia dentária desta família e, para estabelecer esta relação, foram investigados os exons 2, 3 e 4 do PAX9 e o exon 2 do MSX1. O tratamento ortodôntico realizado nestes pacientes também foi relatado. **Resultados:** Os gêmeos são monozigóticos (geneticamente idênticos), mas apresentam diferentes formas de ausência dentária, provavelmente devido a um modelo multifatorial de influências genéticas, epigenéticas e ambientais. O PAX9 não apresentou alterações em nenhum integrante da família. Para o MSX1 foi encontrado, nos gêmeos, o polimorfismo conhecido rs1095. **Conclusão:** Embora o MSX1 e o PAX9 sejam os mais comumente associados com agenesia dentária, neste relato de caso clínico não foi encontrada nenhuma variação nestes genes que justificasse a agenesia. Sugerem-se outros genes, menos estudados, que poderiam ser responsáveis pela agenesia nesta família.

**Palavras-chave:** Agenesia dentária. MSX1. PAX9. Gêmeos monozigóticos.

## ABSTRACT

Agenesis of permanent teeth is one of the most common abnormalities in the human development and is caused by environmental and genetic factors. **Objective:** To characterize the mutation responsible for familial tooth agenesis, especially in twins and their parents, and to identify correlations between genotype and phenotype that may improve to understand the processes of normal tooth formation. **Methods:** Case report of twins who have agenesis of second premolars and third molars. It was analyzed the genetic material (DNA) of these patients and their parents, which was extracted from saliva after tooth brushing. The DNA sample was analyzed by laboratory methods to identify the specific genes that are related to missing teeth. It is suggested that the genes MSX1 and PAX9 were related to tooth agenesis in this family, and to establish this relationship exons 2, 3 and 4 of PAX9 and exon 2 of MSX1 were investigated. Orthodontic treatment performed in these patients was also reported. **Results:** The twins are monozygotic (genetically identical), but they have different forms of tooth absence, probably due to a multifactorial model of genetic, epigenetic and environmental factors. The PAX9 showed no alterations to any family member. Rs1095 known polymorphism was found in the MSX1 of the twins. **Conclusion:** Although MSX1 and PAX9 genes are most commonly associated with tooth agenesis, in this case report it did not show any variation that could explain the agenesis. It is suggested that less studied genes could be responsible for agenesis in this family.

**Keywords:** Dental agenesis. MSX1. PAX9. Monozygotic twins.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	7
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	8
3.1 PARTICIPANTES E LOCAL DO ESTUDO .....	8
3.2 ANÁLISE DA DOCUMENTAÇÃO ORTODÔNTICA .....	8
3.3 COLETA DE DADOS GENÉTICOS .....	8
3.3.1 Extração de DNA.....	8
3.3.1.1 Protocolo para extração de DNA.....	9
3.3.2 Reação de polimerização em cadeia (PCR) – reação de amplificação .....	9
<b>4. RELATO DE CASO CLÍNICO</b> .....	12
4.1 Paciente I .....	12
4.1.1 Análise das fotografias e radiografias iniciais.....	12
4.1.2 Análise das fotografias e radiografias de progresso .....	15
4.2 Paciente II .....	16
4.2.1 Análise das fotografias e radiografias iniciais.....	16
4.2.2 Análise das fotografias e radiografias de progresso .....	18
<b>5. RESULTADOS</b> .....	21
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	24
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	28
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	29
<b>GLOSSÁRIO</b> .....	33
<b>APÊNDICE – Aprovação pelo Comitê de Ética</b> .....	35

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dentário é regulado por interações indutivas entre as células epiteliais e mesenquimais (JERNVALL; THESLEFF, 2000) e está sob controle genético (THESLEFF; NIEMINEN, 1996), que determina posição, número, tamanho e forma dos dentes (THESLEFF; NIEMINEN, 1996; VASTARDIS, 2000). São conhecidos diversos genes que se expressam no processo de desenvolvimento dentário (JERNVALL; THESLEFF, 2000; PETERS; BALLING, 1999). Esta complexa regulação geram numerosas aberrações dentárias, hereditárias ou congênitas (LAMMI et al., 2003).

A agenesia de dentes permanentes constitui uma das anormalidades mais comuns no desenvolvimento dos seres humanos. A agenesia dentária envolve mais comumente terceiros molares e afeta de 10 a 25% da população, enquanto que a prevalência da ausência de dentes permanentes, excluindo os terceiros molares, varia de 2 a 10% (MOSTOWSKA; BIEDZIAK; TRZECIAK, 2006; VASTARDIS, 2000). Na maioria dos casos, um ou dois segundos pré-molares e incisivos laterais superiores estão ausentes, enquanto que a agenesia de caninos e primeiros molares é rara (HANSEN et al., 2007).

As alterações anatômicas, estruturais e funcionais dentárias como crescimento deficiente do processo alveolar, associado com dentes faltantes e espaço adicional dentro dos arcos dentais, podem resultar em maloclusão pela posição inadequada dos dentes (KAPADIA et al., 2006; NIK-HUSSEIN, 1989).

A compreensão atual dos mecanismos moleculares subjacentes à odontogênese implica em uma série de fatores de transcrição e moléculas sinalizadoras, como por exemplo, os fatores de crescimento e seus receptores. Diversos tipos de evidências indicam que ocorrem múltiplas e recursivas interações sinérgicas e antagônicas de moléculas de sinalização no desenvolvimento dos dentes e, como consequência, ocorre ativação ou inibição local de fatores de transcrição, tanto no epitélio quanto no mesênquima dentário (JERNVALL; THESLEFF, 2000; OGAWA et al., 2005; PETERS; BALLING, 1999; THESLEFF, 2003). Entre os fatores de transcrição dentária mesenquimal mais estudados estão os genes MSX1 e PAX9. Estes parecem ter função mestre de regulação nas fases iniciais da odontogênese (JERNVALL; THESLEFF, 2000; OGAWA, et al., 2005; PETERS; BALLING, 1999).

As mutações no PAX9 tem sido relatadas, principalmente, em pacientes com ausência de molares permanentes (FRAZIER-BOWERS et al., 2002; LAMMI et al., 2003) e, também,

têm sido associada com a falta de segundos pré-molares e incisivos (JUMLONGRAS et al., 2003).

As agenesias dentárias de segundos pré-molares e terceiros molares, principalmente, têm tido envolvimento de mutações no MSX1 (LAMMI et al., 2003).

Os mecanismos patogênicos das agenesias dentárias e de mutações, assim como as mutações nos genes PAX9 e MSX1, não têm sido bem caracterizados até o momento atual (HANSEN et al., 2007).

Na maioria das famílias onde são observadas agenesias dentárias, o mecanismo mais comum parece ser autossômico dominante com penetrância incompleta e expressividade variável (GRAHNEN, 1958; XUAN et al., 2008). A variabilidade de expressão do traço inclui o número de dentes ausentes, os locais das ausências e várias outras características dentárias associadas com dita anomalia (HU et al., 1998; XUAN et al., 2008).

Após pesquisar na literatura, observa-se que existem poucos estudos relacionando irmãos gêmeos, agenesia de dentes permanentes e a mutação genética envolvida neste processo, por este motivo será realizado este relato de caso clínico.

## **2. OBJETIVOS**

Caracterizar a mutação responsável pela agenesia dentária familiar, particularmente em irmãos gêmeos e seus pais, e identificar correlações entre genótipo e fenótipo que possam melhorar a compreensão dos processos normais de formação dos dentes.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 PARTICIPANTES E LOCAL DO ESTUDO

Este trabalho é um relato de caso clínico de dois pacientes gêmeos do sexo masculino (pacientes I e II) que realizaram tratamento ortodôntico na Faculdade de Odontologia (FO) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) no Departamento de Cirurgia e Ortopedia – área de Ortodontia. Os dados genéticos foram analisados no Laboratório de Genética e Biologia Molecular do Departamento de Genética da UFRGS.

#### 3.2 ANÁLISE DA DOCUMENTAÇÃO ORTODÔNTICA

A análise da documentação ortodôntica dos pacientes gêmeos foi realizada através de coleta de dados no prontuário dos mesmos na FO-UFRGS.

#### 3.3 COLETA DE DADOS GENÉTICOS

A coleta de dados foi realizada através de amostra de saliva dos irmãos gêmeos e de seus pais. Foi utilizado um protocolo específico para extração de DNA da saliva. Inicialmente, os pacientes foram instruídos a realizar a escovação dos dentes com a finalidade de provocar a descamação das células dos tecidos moles da cavidade bucal. A coleta de 600 microlitros de saliva dos pacientes foi obtida através do ato de cuspir em um microtubo de 1,5 ml (Eppendorf). Este recipiente foi imediatamente tamponado, identificado e colocado em congelador para garantir a manutenção das características da amostra e de transporte até a sua análise.

Cabe salientar que estes procedimentos foram realizados pelo pesquisador responsável pelo projeto “O gene PAX9 e seu papel na agenesia dentária do terceiro molar em populações humanas” aprovado pelo CONEP parecer número 576/2004 e, após análise do DNA, os dados foram cedidos para utilização neste relato de caso clínico (APÊNDICE).

A fim de procurar mutações no gene PAX9 e MSX1 foi realizado o sequenciamento dos exons 2, 3 e 4 do PAX9 e o exon 2 do MSX1 da família (gêmeos, pai e mãe).

##### 3.3.1 Extração de DNA

Para a extração de DNA foi utilizado o protocolo usado no Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, através do kit QIAamp DNA mini Kit da Qiagen e o procedimento foi feito conforme recomendações descritas pelo fabricante.

#### 3.3.1.1 Protocolo para extração de DNA

- a. Pipetar 20  $\mu$ l de proteinase K no fundo de um tubo de microcentrífuga de 1,5 ml;
- b. Adicionar 200  $\mu$ l da amostra no tubo de centrifugação;
- c. Adicionar 200  $\mu$ l de buffer AL à amostra. Misturar em vórtex por 15 segundos;
- d. Incubar a 56°C por 10 minutos;
- e. Centrifugar brevemente o tubo de 1,5 ml para microcentrífuga para remover pequenas quantidades de líquido da parte de dentro da tampa;
- f. Adicionar 200  $\mu$ l de etanol (96-100%) à amostra e misturar novamente um pulso no vórtex por 15 segundos. Depois de misturar, centrifugar brevemente o tubo 1,5 ml para microcentrífuga para remover pequenas quantidades de líquido de dentro da tampa;
- g. Aplicar cuidadosamente a mistura do passo f para o QIAamp spin columns (tubo de 2 ml da coleção) sem molhar a borda do tubo, fechar a tampa e centrifugar a 6000xG (8000 rpm) por 1 minuto. Colocar o QIAamp spin columns em um tubo da coleção (fornecido) de 2 ml limpo e descartar o tubo contendo o líquido filtrado;
- h. Abrir cuidadosamente o QIAamp e adicionar 500  $\mu$ l do buffer AW1 (solução de lavagem) sem molhar a borda do tubo. Fechar a tampa e centrifugar a 8000 rpm por 1 minuto. Colocar QIAamp em um tubo fornecido de 2 ml limpo e descartar o tubo de coleção que contém o líquido filtrado;
- i. Abrir cuidadosamente o QIAamp e adicionar 500  $\mu$ l de buffer AW2 (solução de lavagem) sem molhar a borda do tubo. Fechar a tampa e centrifugar em alta velocidade (20000xG, 14000 rpm) por 3 minutos.

#### 3.3.2 Reação de polimerização em cadeia (PCR) – reação de amplificação

A reação de polimerização em cadeia (PCR) é um método de amplificação (de criação de milhares ou milhões de cópias) de moléculas de DNA (ácido desoxirribonucléico) de uma forma bastante rápida e através de uma técnica relativamente simples. Todo o procedimento é realizado *in vitro*, gerando DNA em quantidade suficiente para análises posteriores. A técnica

é extremamente sensível, possibilitando a amplificação de DNA a partir de uma quantidade mínima de amostra. Tal característica tem possibilitado a aplicação da técnica não somente na pesquisa básica, mas também na pesquisa aplicada, como em testes de identificação genética, medicina forense, diagnóstico de doenças infecciosas, controle de qualidade industrial, como também, para analisar a expressão do gene em um determinado tipo de célula ou tecido (ZAHA; FERREIRA; PASSAGLIA, 2003).

A amplificação dos exons 2, 3, 4 do PAX9 e do exon 2 do MSX1 foi feita em um volume total de 25µl por reação, 50 pmol de cada primer, PCR Master Mix segundo especificações dos fabricantes e 100 ng de DNA genômico. Os componentes da reação foram misturados e a amostra foi colocada em um termociclador. O termociclador é um aparelho que possibilita o aquecimento e resfriamento rápido das amostras (ZAHA; FERREIRA; PASSAGLIA, 2003). O PCR foi realizado nas seguintes condições: 35 ciclos de desnaturação do DNA a 94°C, anelamento dos iniciadores a 58°C – 59°C e a extensão da cadeia de DNA (polimerização) a 72°C.

A duração de cada passo dos ciclos será de 50 segundos, com exceção do primeiro passo de desnaturação com 2 minutos e, da última etapa de extensão, de 10 minutos. Ajustes nas condições de amplificação, particularmente relacionadas à temperatura de anelamento, foram realizados sempre que necessário. O resultado foi analisado através de uma eletroforese em gel de agarose.

Repetindo-se várias vezes as etapas de desnaturação, anelamento e polimerização (20 a 30 ciclos) permite-se a amplificação do DNA (ZAHA; FERREIRA; PASSAGLIA, 2003).

Cuidados especiais devem ser tomados com possíveis contaminações com DNAs estranhos. As possibilidades de contaminação, através de formação de aerossóis e manipulação, devem ser eliminadas. A separação de materiais e soluções específicas para os experimentos de PCR é altamente recomendável. A área de preparação das reações deve, preferencialmente, ser diferente da área em que são feitos os trabalhos de análise do material já amplificado (ZAHA; FERREIRA; PASSAGLIA, 2003). A técnica de PCR foi realizada no Laboratório de Genética e Biologia Molecular da UFRGS, conforme figura 1.



Figura 1 – Fotografias do Laboratório de Genética e Biologia Molecular da UFRGS: (a) Laboratório onde é realizada a técnica de PCR; e (b) termociclador.

Para determinar se os gêmeos eram monozigóticos ou dizigóticos utilizou-se o kit AmpF $\ell$ STR $^{\text{®}}$  Identifiler $^{\text{TM}}$  PCR Amplification (Applied Biosystems $^{\text{®}}$ ), oriundo da Califórnia (USA), que compara marcadores genéticos: D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818 e FGA, sendo utilizado conforme orientações descritas pelo fabricante. Após realizar a amplificação (PCR), os resultados foram analisados no Genetic Analyzer ABI Prism 3130xl (Applied Biosystems $^{\text{®}}$ ) através do GeneMapper Software $^{\text{®}}$  (Applied Biosystems $^{\text{®}}$ ).

## 4. RELATO DE CASO CLÍNICO

Ambos pacientes, de oito anos, do sexo masculino, foram examinados em maio de 2007 e apresentavam deglutição atípica por interposição de língua, não apresentavam mordida aberta, mas eram respiradores oro nasais.

### 4.1 Paciente I

#### 4.1.1 Análise das fotografias e radiografias iniciais

O paciente I apresentava um rosto simétrico e um perfil levemente convexo (figura 2). As arcadas dentárias tinham formato semi-elíptico, eram assimétricas e o primeiro molar permanente superior direito (dente 16), assim como, o primeiro molar permanente inferior esquerdo (dente 36) encontravam-se mesializados. Em oclusão, os primeiros molares permanentes estavam em relação de classe I de Angle e a relação entre caninos decíduos também era de classe I. A linha média inferior estava desviada 3 mm para esquerda. A sobremordida e o trespassse horizontal estavam dentro dos padrões de normalidade (figura 3). A discrepância de modelos superior era de -11 mm e, a inferior, de -10 mm.

Na radiografia panorâmica, conforme a figura 4, observou-se a ausência dos germes dentários dos segundos pré-molares inferiores (dentes 35 e 45) e dos terceiros molares superiores e inferiores (dentes 18, 28, 38 e 48).

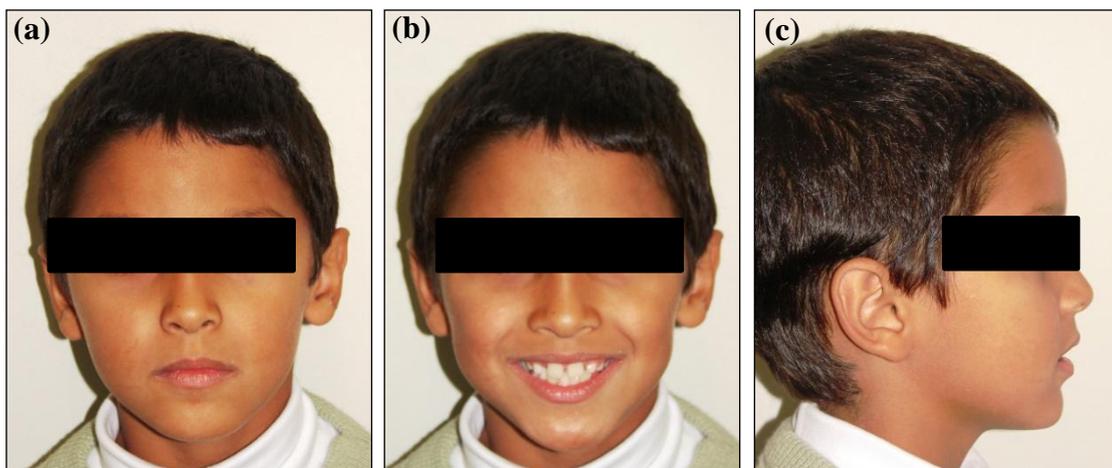


Figura 2 – Fotografias extra-orais iniciais: (a) de frente; (b) sorrindo; e (c) de perfil.

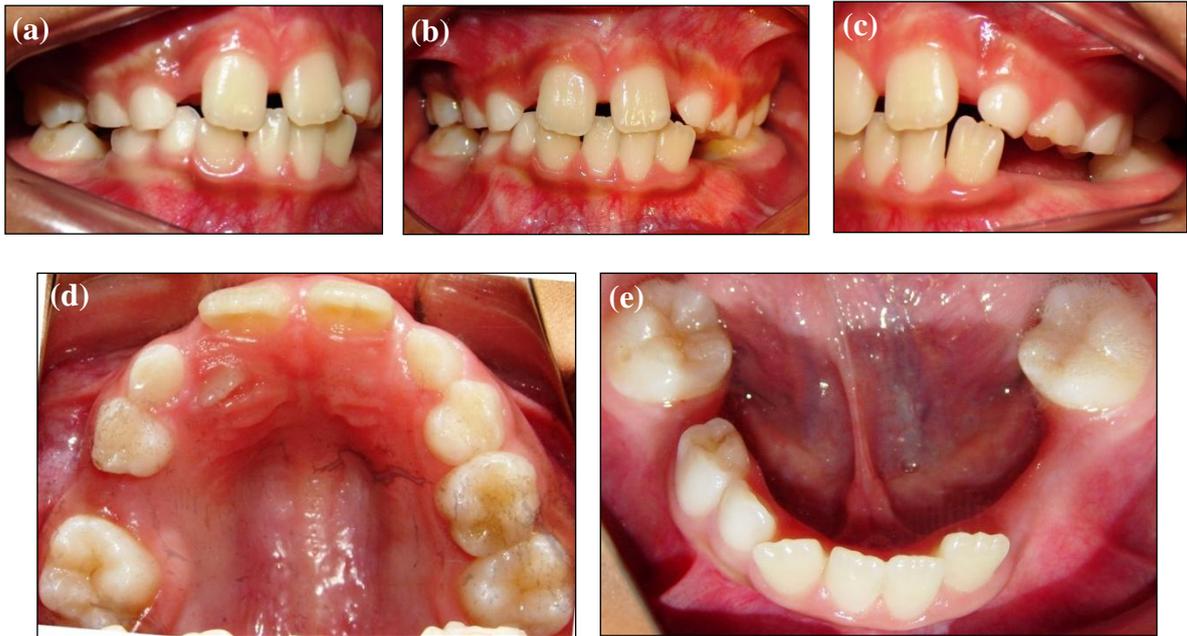


Figura 3 – Fotografias intrabucais: (a) lado direito; (b) em oclusão de frente; (c) lado esquerdo; (d) oclusal superior; e (e) oclusal inferior.

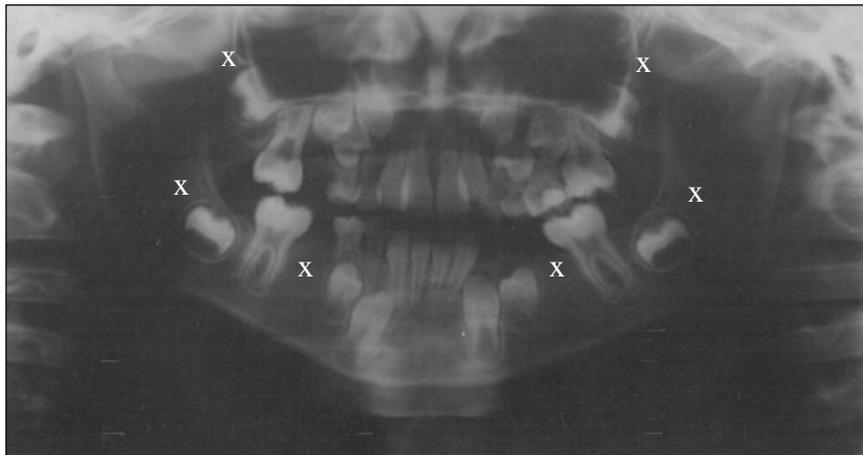


Figura 4 – Radiografia panorâmica de 2007. Os dentes ausentes estão marcados com um x.

Sumário do diagnóstico: o paciente I apresentava diastema interincisal superior, perda de perímetro nos arcos superior e inferior devido à mesialização dos dentes 16 e 36 e falta de espaço para erupção dos incisivos laterais permanentes superiores direito e esquerdo (dentes 12 e 22).

Objetivos da primeira fase de tratamento: recuperar espaço na região dos dentes 16 e 36 e fechar diastemas entre os incisivos superiores.

Plano de tratamento: verticalizar os dentes 16 e 36 com mola em gota, fechar os diastemas superiores com molas na distal dos incisivos centrais permanentes superiores (dentes 11 e 21) e acompanhar as trocas dentárias.

Tratamento executado: a maloclusão foi primeiramente tratada com um aparelho removível superior com duas molas digitais para fechar o diastema entre os dentes 11 e 21 e uma mola em gota para recuperar espaço na mesial do dente 16. Concomitantemente, foi instalado um aparelho inferior para recuperar espaço na mesial do dente 36 (figura 5).



Figura 5 – Aparelho removível inferior com mola em gota na mesial do dente 36.

Após a erupção dos dentes 12 e 22, observou-se que os mesmos estavam em mordida cruzada e instalou-se um aparelho removível superior com molas digitais na palatina dos dentes 12 e 22 para realizar a vestibularização destes dentes. A exodontia dos caninos decíduos superiores direito e esquerdo (dentes 53 e 63) foi realizada para possibilitar o descruzamento dos dentes 12 e 22 (figura 6).



Figura 6 – Aparelho removível superior com molas digitais nos dentes 12 e 22.

#### 4.1.2 Análise das fotografias e radiografias de progresso

Na figura 7, é possível analisar as fotografias de progresso do paciente I, realizadas em novembro de 2009.

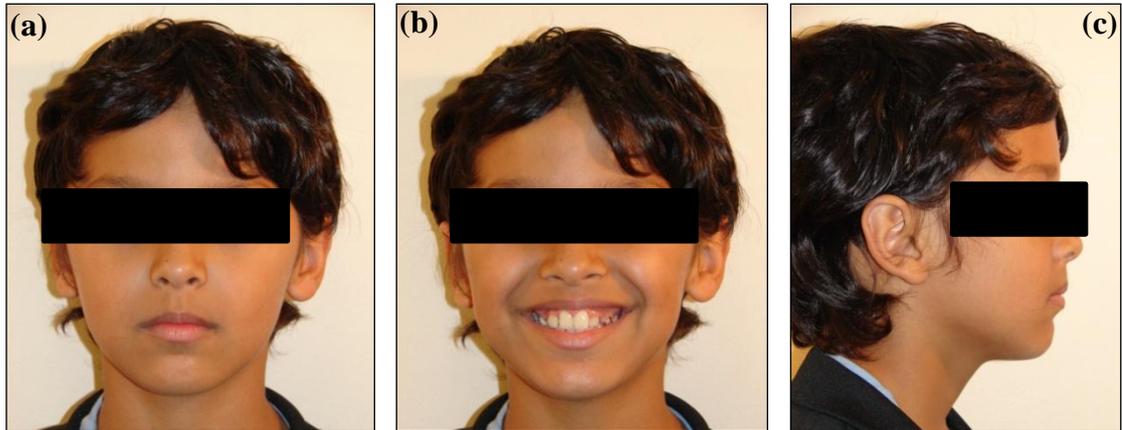


Figura 7 – Fotografias extra-orais de progresso: (a) de frente; (b) sorrindo; e (c) de perfil.

Nas fotografias intrabucais, conforme figura 8, observa-se a evolução das trocas dentárias, a vestibularização dos dentes 12 e 22 e a recuperação de espaço na arcada inferior, assim como, a presença de um arco lingual inferior que tem a finalidade de manter o espaço até o momento da segunda fase de tratamento ortodôntico.

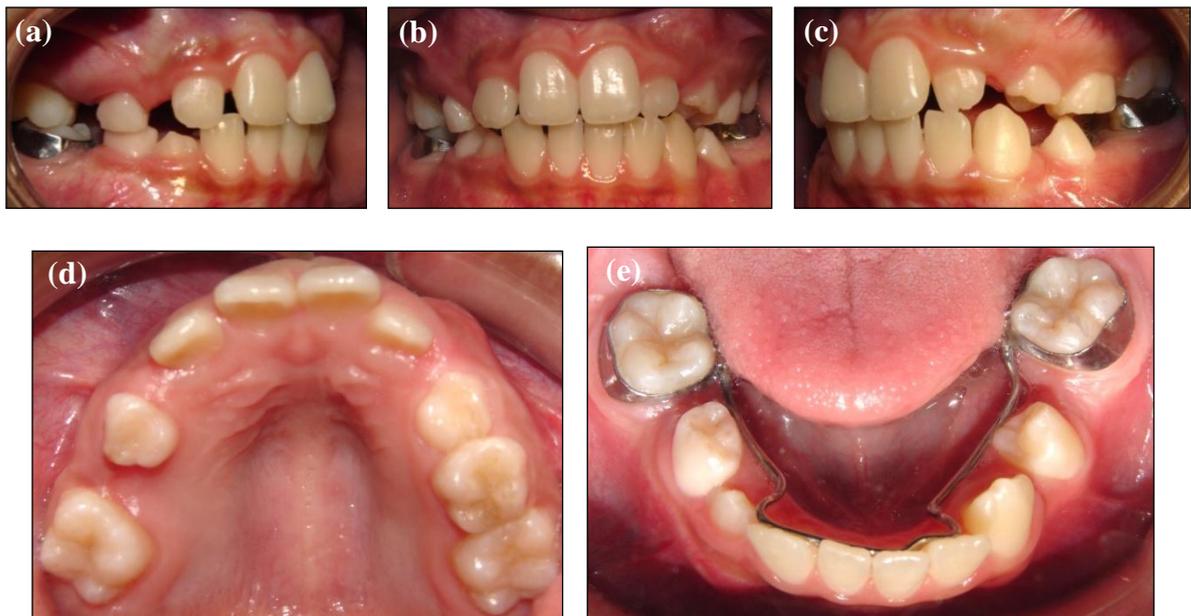


Figura 8 – Fotografias intrabucais: (a) lado direito; (b) em oclusão de frente; (c) lado esquerdo; (d) oclusal superior; e (e) oclusal inferior.

Na radiografia panorâmica de controle (figura 9), confirma-se a ausência congênita dos dentes: 35, 45, 18, 28, 38 e 48.

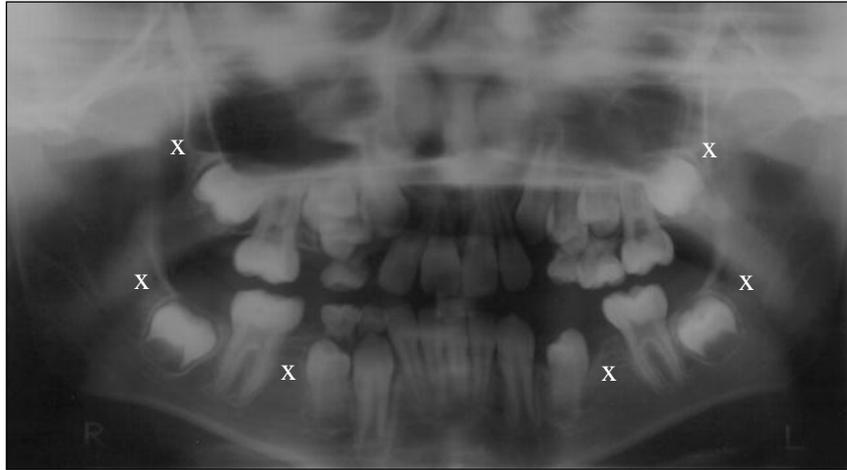


Figura 9 – Radiografia panorâmica de 2009. Os dentes ausentes estão marcados com um x.

## 4.2 Paciente II

### 4.2.1 Análise das fotografias e radiografias iniciais

O paciente II apresentava um rosto simétrico e um perfil levemente convexo (figura 10). Apresentava arcadas de formato semi-elíptico, assimétricas, onde os dentes 16, 36 e 53 estavam mesializados. Em oclusão, os primeiros molares permanentes estavam em relação de classe I de Angle no lado esquerdo e, em classe II, no lado direito e a relação entre caninos decíduos era de classe I. Tinha desvio mandibular da linha média de 2 mm para a esquerda. A sobremordida e o trespasse horizontal eram de zero e, também, apresentava mordida cruzada anterior e posterior (incisivos centrais permanentes superiores direito e esquerdo e incisivos centrais permanentes inferiores esquerdo e direito – dentes 11, 21, 31 e 41 e canino decíduo superior direito, canino decíduo inferior direito, primeiro molar decíduo inferior direito – dentes 53, 83 e 84). A discrepância do modelo inferior era de -2 mm (figura 11).

Na radiografia panorâmica, conforme a figura 12, observou-se a ausência dos germes dentários dos segundos pré-molares superiores e inferiores (dentes 15, 25, 35 e 45) e dos terceiros molares superiores e inferiores (dentes 18, 28, 38 e 48).

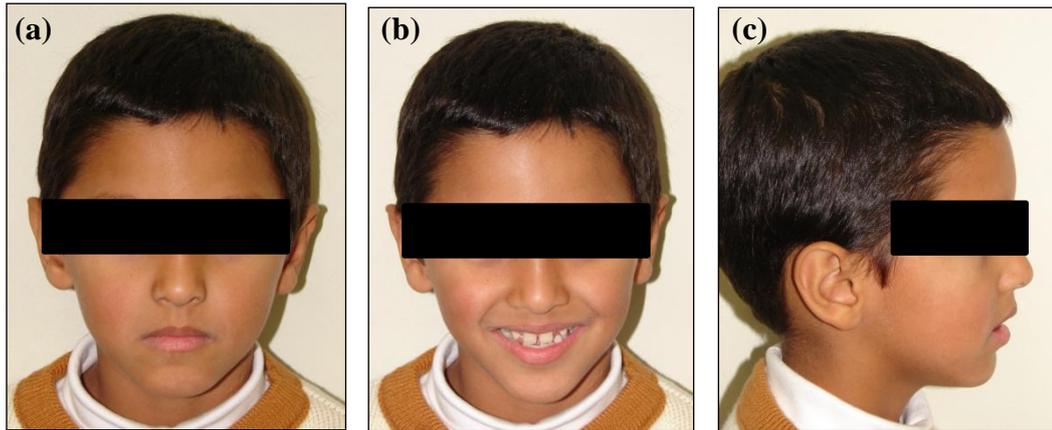


Figura 10 – Fotografias extra-orais iniciais: (a) de frente; (b) sorrindo; e (c) de perfil.

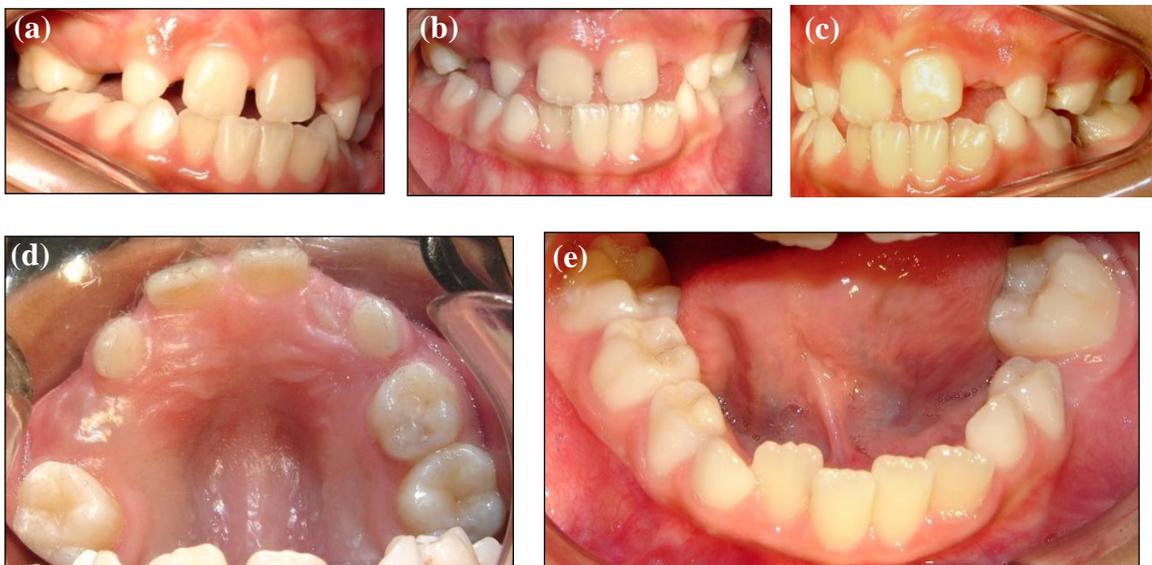


Figura 11 – Fotografias intrabucais: (a) lado direito; (b) em oclusão de frente; (c) lado esquerdo; (d) oclusal superior; e (e) oclusal inferior.

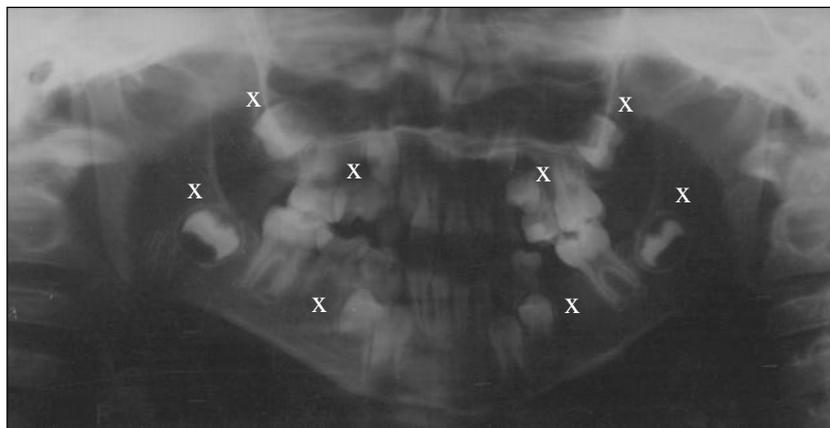


Figura 12 – Radiografia panorâmica de 2007. Os dentes ausentes estão marcados com um x.

Sumário do diagnóstico: O paciente II tinha perda de espaço pela mesialização do dente 16 e 36 e mordida cruzada anterior e posterior (dentes 11, 21, 31, 41, 53, 83 e 84). Apresentava, também, linguoversão do incisivo lateral permanente inferior esquerdo (dente 32), diastema entre os dentes 11 e 21 e palatoversão do dente 22. Devido à ausência dos segundos pré-molares superiores, optou-se por não realizar recuperação de espaço posterior superior.

Objetivos da primeira fase de tratamento: recuperar espaço dos dentes 16 e 36, descruzar os dentes anteriores e posteriores que apresentavam mordida cruzada.

O plano de tratamento consistiu em realizar um aparelho expansor para o arco superior com mola digital nos incisivos laterais permanentes superiores (dentes 12 e 22) para realizar a vestibularização destes dentes. No arco inferior, recuperar espaço no lado esquerdo com mola em gota para verticalizar o dente 36.

Tratamento executado: inicialmente, foi realizado expansão lenta da maxila e fechamento do diastema interincisal. Após a erupção dos dentes 12 e 22, foi feito um novo aparelho com parafuso expansor na linha média para continuar a expansão lenta e utilizou-se, também, uma mola digital na palatina do dente 12 para descruzá-lo. Ao mesmo tempo, o paciente utilizou um aparelho removível inferior com mola em gota para recuperar espaço na mesial do dente 36 (figura 13).



Figura 13 – (a) Aparelho removível superior com parafuso expansor e mola digital no dente 12; e (b) aparelho removível inferior com mola em gota na mesial do dente 36.

#### 4.2.2 Análise das fotografias e radiografias de progresso

Na figura 14, pode-se observar as fotografias de progresso do paciente II, realizadas em novembro de 2009.

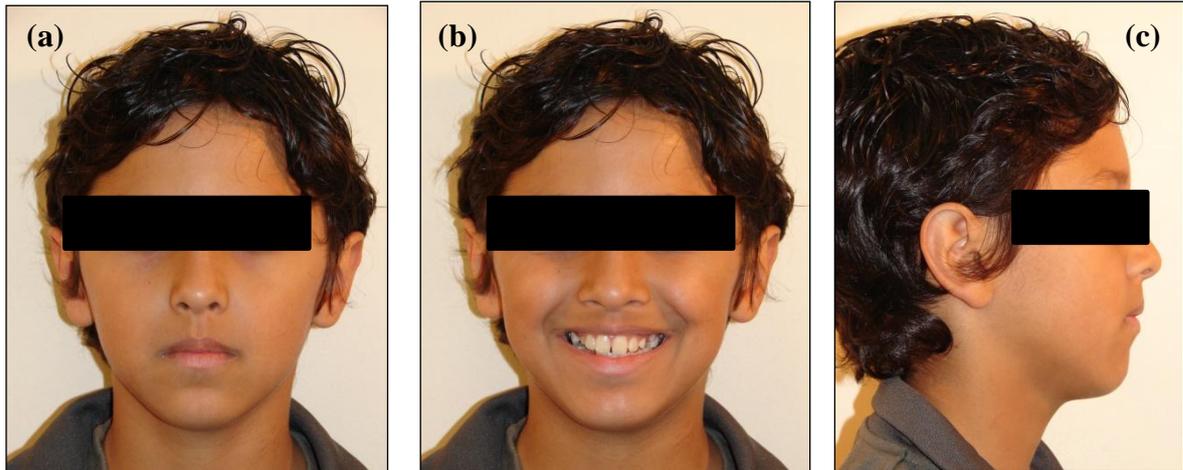


Figura 14 – Fotografias extra-orais de progresso: (a) de frente; (b) sorrindo; e (c) de perfil.

Nas fotografias intrabucais (figura 15), observa-se o descruzamento da mordida e dos incisivos laterais superiores, como também, a evolução das trocas dentárias, assim como a recuperação de espaço na arcada inferior. O arco lingual inferior presente tem a finalidade de manter o espaço até a segunda fase do tratamento ortodôntico.

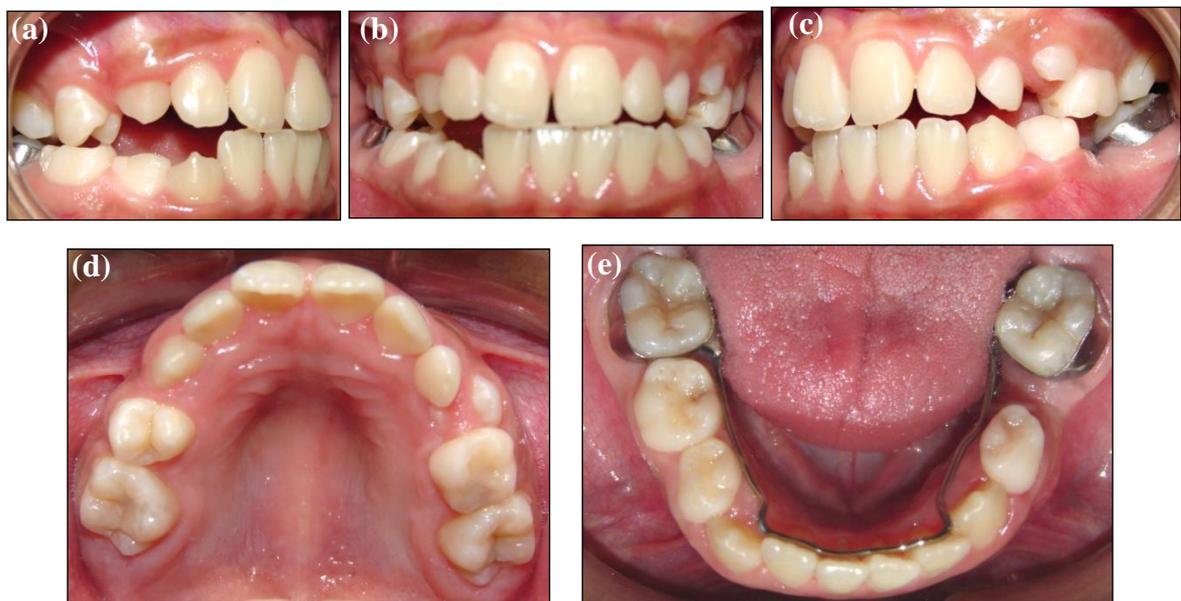


Fig. 15 – Fotografias intrabucais: (a) lado direito; (b) em oclusão frontal; (c) lado esquerdo; (d) arcada superior; e (e) arcada inferior.

Na radiografia panorâmica de controle (figura 16), confirma-se a ausência congênita dos dentes: 15, 25, 35, 45, 18, 28, 38 e 48.

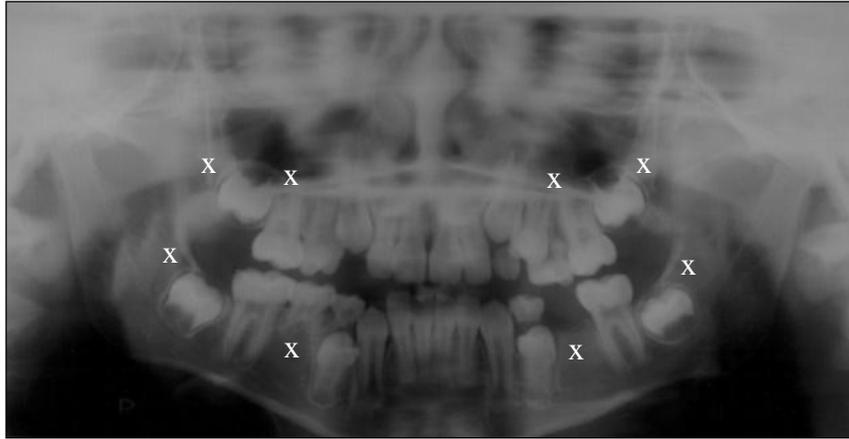


Figura 16 – Radiografia panorâmica de 2009. Os dentes ausentes estão marcados com um x.

## 5. RESULTADOS

Para identificar os genes que estão envolvidos no desenvolvimento dentário humano, uma família com agenesia dentária congênita foi estudada. Esta característica foi encontrada na dentição permanente dos indivíduos afetados.

Os pacientes I e II, de oito anos, procuraram a FO-UFRGS para realizar tratamento ortodôntico. Exames clínicos e radiográficos revelaram que eles eram portadores de agenesia dentária, excluindo outras causas para estas ausências dentárias, como cárie, trauma e doença periodontal agressiva. O paciente I tinha ausência congênita dos segundos pré-molares inferiores e terceiros molares. Por sua vez, o paciente II, apresentava agenesia dos segundos pré-molares tanto superiores quanto inferiores e, também, dos terceiros molares. Após conversar com os pais dos pacientes gêmeos, descobriu-se que o pai deles também apresentava agenesia dentária congênita de um incisivo permanente inferior.

Acredita-se que a agenesia dentária que afeta esta família caracteriza-se por ser autossômica dominante, apresentando três indivíduos com o traço (o pai e os dois filhos gêmeos) e um indivíduo sem esta característica (a mãe).

A análise da zigosidade, conforme a tabela 1, determinou que os gêmeos eram monozigóticos, portanto idênticos, portadores de um único genoma (BELL; SPECTOR, 2011; TOWNSEND et al., 2005; TOWNSEND et al., 2009). Os gêmeos, apesar de serem iguais geneticamente, apresentam diferentes dentes ausentes.

Tabela 1 – Resultados da análise genética dos gêmeos (I e II) através do Kit AmpF $\ell$ STR® Identifier™ PCR Amplification kit (Applied Biosystems®) mostrando que eles são gêmeos monozigóticos.

Marcadores	Paciente I	Paciente II
D8S1179 1	13	13
D8S1179 2	14	14
D21S11 1	30	30
D21S11 2	30	30
D7S820 1	8	8
D7S820 2	12	12
CSF1PO 1	11	11
CSF1PO 2	12	12
D3S1358 1	15	15
D3S1358 2	15	15
TH01 1	6	6
TH01 2	9	9

<b>D13S317 1</b>	8	8
<b>D13S317 2</b>	12	12
<b>D16S539 1</b>	11	11
<b>D16S539 2</b>	12	12
<b>D2S1338 1</b>	20	20
<b>D2S1338 2</b>	21	21
<b>D19S433 1</b>	13	13
<b>D19S433 2</b>	14	14
<b>vWA 1</b>	17	17
<b>vWA 2</b>	17	17
<b>TPOX 1</b>	8	8
<b>TPOX 2</b>	8	8
<b>D18S51 1</b>	14	14
<b>D18S51 2</b>	17	17
<b>AMEL 1</b>	X	X
<b>AMEL 2</b>	Y	Y
<b>D5S818 1</b>	9	9
<b>D5S818 2</b>	11	11
<b>FGA 1</b>	19	19
<b>FGA 2</b>	25	25

A investigação dos exons 2, 3 e 4 do PAX9 não encontrou nenhuma mutação nova ou polimorfismo conhecido em nenhum dos segmentos sequenciados nos quatro integrantes da família. Analisando o exon 2 do gene MSX1, foi encontrado um polimorfismo, em heterozigose (dois alelos em um mesmo locus) já descrito (GRIFFITHS et al., 2002), o rs1095, uma troca de C→T na posição 4915839 do cromossomo 4. O polimorfismo rs1095 está numa região que é transcrita, mas não é traduzida, ou seja, não há alteração na sequência da proteína codificada por este gene e parece não ter importância funcional. Portanto, não foi encontrada nenhuma variação genética que, por si só, justificasse a agenesia apresentada pelos gêmeos. Na figura 17, é possível observar o sequenciamento do exon 2 do MSX1 nos gêmeos e no pai. O pai apresenta agenesia de um incisivo permanente inferior, mas não mostrou alterações.

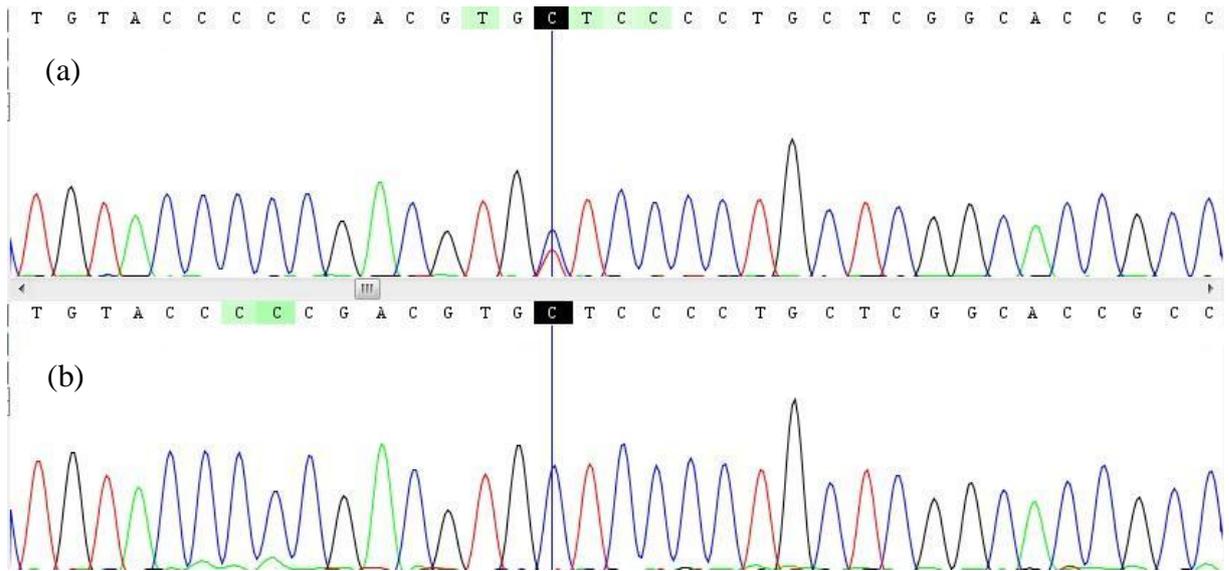


Figura 17 – Cromatograma do exon 2 do MSX1: (a) gêmeos; e (b) pai.

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo é um relato de caso clínico de uma família de quatro integrantes (pai, mãe e dois filhos gêmeos do sexo masculino). Nesta família, três pessoas (o pai e os dois filhos) apresentam agenesia congênita de dentes permanentes e uma pessoa (a mãe) está isenta deste traço. Sabe-se, então, que a ausência congênita de um ou mais dentes permanentes é a anomalia oral mais comum (VALINOTI, 1958).

O segundo pré-molar inferior é o dente mais frequentemente ausente, excluindo os terceiros molares, seguido do incisivo lateral superior e do segundo pré-molar superior (POLDER et al., 2004; ROSE, 1966). No entanto, Muller et al. (1970) e Nik-Hussein (1989), encontraram que os dentes mais frequentemente ausentes são os incisivos laterais superiores, seguido dos segundos pré-molares inferiores, segundos pré-molares superiores e, por último, os incisivos centrais inferiores. Entretanto, quando os terceiros molares não são excluídos, encontra-se que estes são os dentes mais comumente ausentes (BRAGA, 2009; PAIXÃO-CÔRTEZ, 2011).

Neste caso clínico, foi relatado que os dentes ausentes foram os terceiros molares e os segundos pré-molares tanto superiores quanto inferiores, coincidindo com os relatos na literatura descritos acima.

Symons e Taverne (1996) relataram que a anomalia dentária mais comumente associada com ausência congênita de segundo pré-molar foi ausência congênita de outro dente, particularmente, o incisivo lateral superior e terceiros molares.

Segundo Garn e Lewis (1962) pacientes com agenesia de terceiros molares apresentam uma maior prevalência de agenesia de outros dentes permanentes, sendo 13 vezes maior em comparação com o grupo controle. No grupo de pacientes com agenesia de segundos pré-molares, a prevalência de agenesia de outros dentes permanentes aumenta significativamente, descrevendo a situação do caso clínico deste trabalho.

Uma correlação interessante foi feita por Muller et al. (1970), com base numa coleta de 14.940 adolescentes. Eles notaram que incisivos laterais superiores são os dentes mais frequentemente ausentes, quando apenas um ou dois dentes estão ausentes, enquanto segundos pré-molares são os dentes mais comumente ausentes quando mais de dois dentes não estão presentes. Neste mesmo estudo, constataram que mais dentes estão ausentes na maxila do que na mandíbula. Porém, em outro estudo, a prevalência de ausência dentária entre arcadas superior e inferior não é significativamente diferente (BRAGA, 2009; PAIXÃO-CÔRTEZ et al., 2011).

O segundo pré-molar inferior é mais frequentemente ausente em mulheres, sendo 77% contra 60% dos homens. Terceiros molares são, por vezes, ausentes; sendo 99% ausentes em meninas e 89%, em meninos (BEN-BASSAT; BRIN, 2009). No entanto, neste relato de caso clínico, dos quatro integrantes da família (três homens e uma mulher), os três homens apresentavam o traço em questão. No entanto, quando somente os segundos pré-molares são considerados, os homens são ligeiramente mais afetados que as mulheres, mas há mais dentes ausentes por caso entre as mulheres (ROSE, 1966).

Hipodontia familiar, isto é, a ausência de um a seis dentes permanentes, excluindo os terceiros molares (KIST et al., 2005) é mais comumente transmitida como um traço autossômico dominante, com penetrância incompleta e expressividade variável (GRAHNEN, 1958), como neste relato de caso clínico.

A agenesia dentária hereditária é provavelmente causada por uma deficiência de um ou mais dos processos moleculares que regulam a formação dos dentes (HU et al., 1998).

Mudanças na expressão e/ou estrutura dos fatores de transcrição são causas genéticas comuns da ausência de um ou mais dentes em agenesias não sindrômicas. Mutações nos fatores de transcrição PAX9 e no MSX1 têm sido associado à falha no desenvolvimento dos dentes (GERITS et al., 2006; KIM et al., 2006; KLEIN et al., 2005; MOSTOWSKA; BIEDZIAK; TRZECIAK, 2006; STOCKTON et al., 2000; VASTARDIS et al., 1996).

MSX1 e PAX9 parecem influenciar de maneira diferente nos fenótipos de agenesia dentária. Apesar de ambos genes afetarem terceiros molares (BRAGA, 2009; KIM et al., 2006; PAIXÃO-CÔRTEZ et al., 2011), a ausência dos quatro terceiros molares não é usual e sugere que a causa tem relação com mutação no MSX1 (VASTARDIS et al., 1996). Frequências significativamente maiores de agenesia de segundos pré-molares e primeiro pré-molar superior foram encontradas associadas a mutações no MSX1 (BRAGA, 2009; KIM et al., 2006; PAIXÃO-CÔRTEZ et al., 2011). Por outro lado, acredita-se que mutações no PAX9 estão associados com ausência de molares permanentes (STOCKTON et al., 2000; XUAN et al., 2008).

No entanto, nenhuma mutação nova ou polimorfismo conhecido foi encontrado no PAX9, mas no exon 2 do MSX1 foi encontrado um polimorfismo conhecido, nos gêmeos, o rs1095. O rs1095 está numa região que é transcrita, mas não é traduzida e parece não ter importância funcional. Embora, em um estudo realizado por Paixão-Côrtes et al. (2011), este polimorfismo só foi encontrado na amostra de pacientes portadores de agenesia e não foi encontrado na amostra controle. Portanto, não foi encontrada nenhuma variação genética que, por si só, justificasse a agenesia, apesar de os genes MSX1 e PAX9 serem os mais

comumente relacionados com ausência congênita de dentes permanentes (GERITS et al., 2006; KIM et al., 2006; KLEIN et al., 2005; MOSTOWSKA; BIEDZIAK; TRZECIAK, 2006; STOCKTON et al., 2000; VASTARDIS et al., 1996).

O reconhecimento da heterogeneidade genética é importante porque aponta para a identificação de outros genes que podem participar ou produzir um fenótipo semelhante (VASTARDIS, 2000). Paixão-Côrtes et al. (2011) sugerem uma rede com 42 genes da odontogênese que podem influenciar o fenótipo da agenesia. Mais estudos serão necessários para identificar a causa de agenesia nesta família.

Gêmeos monozigóticos compartilham o mesmo conjunto de genes, enquanto gêmeos dizigóticos compartilham somente a metade de seus genes (BELL; SPECTOR, 2011; TOWNSEND et al., 2005; TOWNSEND et al., 2009). Além disso, ambos gêmeos monozigóticos e dizigóticos compartilham o mesmo útero, data de aniversário e estão expostos a fatores ambientais semelhantes no seu desenvolvimento inicial (BELL; SPECTOR, 2011; MACGREGOR, 2000).

Markovic (1982) relatou um alto percentual de concordância para expressão de hipodontia entre os gêmeos monozigóticos, enquanto os dizigóticos apresentaram discordância para esta anomalia dentária. Por outro lado, Gravely e Johnson (1971), assim como Markovic e Trisovic (1979) encontraram diferentes expressões de agenesia dentária em gêmeos monozigóticos. Townsend et al. (2005) analisaram 278 pares de gêmeos monozigóticos, dos quais 24 apresentavam no mínimo um dente ausente. Destes 24 pares, 21 (87,5%) tinham expressões de agenesia discordantes. Neste relato de caso clínico, os gêmeos eram geneticamente iguais (monozigóticos), mas apresentavam diferentes dentes ausentes, isto é, tinham fenótipos distintos.

Supondo-se que a hereditariedade desempenha um papel etiológico importante na hipodontia, seria de se esperar que os pares de gêmeos monozigóticos mostrassem uma concordância muito maior para esta condição (BORUCHOV; GREEN, 1971). Além disso, estes pesquisadores não encontraram diferença significativa na concordância entre os gêmeos monozigóticos e os dizigóticos, mas o tamanho das amostras foi pequeno. No entanto, fatores ambientais podem desempenhar um papel mais importante do que se pensava anteriormente, havendo, frequentemente, interação entre fatores genéticos e ambientais (TOWNSEND et al., 2009).

Mesmo sabendo que existe uma base genética relativamente forte para a ausência de dentes, o número e a posição dos dentes afetados pode ser influenciada por fatores epigenéticos e deve-se esclarecer a relação entre a constituição genética individual e seu

fenótipo (TOWNSEND et al. 2005; TOWNSEND; BROOK, 2008). Epigenética, hoje em dia, define alterações celulares e na expressão dos genes, que podem ser hereditárias, mas parecem não estar relacionadas com alterações na sequência de DNA e pode ser modificada por estímulos ambientais (TOWNSEND et al., 2005). Sugere-se que a mínima variação num evento epigenético local durante a odontogênese pode levar a diferenças importantes na aparência final da dentição de gêmeos monozigóticos (TOWNSEND; BROOK, 2008; TOWNSEND et al., 2005; TOWNSEND et al., 2009). Acredita-se que o modelo multifatorial, com influências genéticas, epigenéticas e ambientais, fornece a melhor explicação para diferentes expressões de hipodontia em gêmeos monozigóticos (TOWNSEND; BROOK, 2008; TOWNSEND et al., 2005).

A identificação das mutações nos genes que causam agenesia dentária familiar permite realizar estudos para avaliar o mecanismo pelo qual os fatores ambientais modificam a expressão do gene e resulta em fenótipos clínicos semelhantes (VASTARDIS, 2000). Segundo Townsend e Brook (2008), os parentes de indivíduos que tem agenesia são mais suscetíveis a apresentar ausências dentárias, dando suporte ao conceito de predisposição genética da hipodontia.

A mutação encontrada no exon 2 do gene *MSX1* pode estar contribuindo para o fenótipo de agenesia dentária nestes pacientes. Alguma mutação em um dos genes que participam na cascata de formação dentária deve ser responsável pela agenesia apresentada, mas a diferença na agenesia destes pacientes deve estar sendo determinada por algum fator regulatório, possivelmente algum mecanismo epigenético e/ou ambiental.

## 7. CONCLUSÕES

Neste trabalho, relatou-se o tratamento ortodôntico e a presença de agenesia dentária congênita em dois irmãos gêmeos monozigóticos, que apesar de serem geneticamente idênticos apresentam diferentes expressões de dita anomalia. Este fato pode-se explicar, provavelmente, devido a um modelo multifatorial de influências genéticas, epigenéticas e ambientais.

Embora os genes *MSX1* e *PAX9* sejam os mais comumente associados com ausência congênita de dentes na dentição permanente, particularmente relacionados à agenesia de segundos pré-molares e terceiros molares como neste relato de caso clínico, não foi encontrada nenhuma variação genética que justificasse a agenesia na família estudada.

Em suma, outros genes estão envolvidos com o desenvolvimento dentário e, por conseguinte, com ausência de dentes. Portanto, mais estudos devem ser realizados para identificar qual gene está relacionado com a agenesia nesta família.

## 8. REFERÊNCIAS

- BELL, J. T.; SPECTOR, T. D. A twin approach to unraveling epigenetics. **Trends Genet.**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 116-125, mar. 2011.
- BEN-BASSAT, Y.; BRIN, I. Skeletal and dental patterns in patients with severe congenital absence of teeth. **Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.**, Appleton, v. 135, n. 3, p. 349-356, mar. 2009.
- BORUCHOV, M. J.; GREEN, L. J. Hypodontia in human twins and families. **Am. J. Orthod.**, New York, v. 60, n. 2, p. 165-174, aug. 1971.
- BRAGA, T. S. **Uma busca pelas causas genéticas de agenesias dentárias não sindrômicas.** Porto Alegre: 2009. Originalmente apresentado como trabalho de conclusão de curso de especialização em Ortodontia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
- FRAZIER-BOWERS, S. A.; GUO, D. C.; CAVENDER, A.; XUE, L.; EVANS, B.; KING, T.; MILEWICZ, D.; D'SOUZA, R. N. A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 81, n. 2, p. 129-133, feb. 2002.
- GARN, S. M.; LEWIS, A. B. The relationship between third molar agenesis and reduction in tooth number. **Angle Orthod.**, Appleton, v. 32, n. 1, p. 14-18, jan. 1962.
- GERITS, A.; NIEMINEN, P.; DE MUYNCK, S.; CARELS, C. Exclusion of coding region mutations in MSX1, PAX9 and AXIN2 in eight patients with severe oligodontia phenotype. **Orthod. Craniofac. Res.**, Nijmegen, v. 9, n. 3, p. 129-139, aug. 2006.
- GRAHNEN, H. Hypodontia in the permanent dentition: a clinical and genetical investigation. **Dental Abstracts**, v. 3, p. 169-170, 1958.
- GRAVELY, J. F.; JOHNSON, D. B. Variation in the expression of hypodontia in monozygotic twins. **Dent. Practit.**, v. 21, n. 6, p. 213-220, 1971.
- GRIFFITHS, A. J. F.; MILLER, J. H.; LEWONTIN, R. C., GELBART, W. M. **Introdução à genética.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 30 e 669 p.
- HANSEN, L.; KREIBORG, S.; JARLOV, H.; NIEBUHR, E.; EIBERG, H. A novel nonsense mutation in PAX9 is associated with marked variability in number of missing teeth. **Eur. J. Oral Sci.**, Copenhagen, v. 115, n. 4, p. 330-333, aug. 2007.

HU, G.; VASTARDIS, H.; BENDALL, A. J.; WANG, Z.; LOGAN, M.; ZHANG, H.; NELSON, C.; STEIN, S.; GREENFIELD, N.; SEIDMAN, C. E.; SEIDMAN, J. G.; ABATE-SHEN, C. Haploinsufficiency of MSX1: a mechanism for selective tooth agenesis. **Mol. Cell. Biol.**, Washington, v.18, n. 10, p. 6044-6051, oct. 1998.

JERNVALL, J.; THESLEFF, I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. **Mech. Dev.**, Shannon, v. 92, n. 1, p. 19-29, mar. 2000.

JUMLONGRAS, D.; LIN, J-Y.; CHAPRA, A.; SEIDMAN, C. E.; SEIDMAN, J. G.; MAAS, R. L.; OLSEN, B. R. A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia. **Hum. Genet.**, Berlin, v. 114, n. 3, p. 242-249, dec. 2004.

KAPADIA, H.; FRAZIER-BOWERS, S.; OGAWA, T.; D'SOUZA, R. N. Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis. **Eur. J. Hum. Genet.**, New York, v. 14, n. 4, p. 403-409, apr. 2006.

KIM, J-W.; SIMMER, J. P.; LIN, B. P-J.; HU, J. C-C. Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 85, n. 3, p. 267-271, mar. 2006.

KIST, R.; WATSON, M.; WANG, X.; CAIRNS, P.; MILES, C.; REID, D. J.; PETERS, H. Reduction of Pax9 gene dosage in an allelic series of mouse mutants causes hypodontia and oligodontia. **Hum. Mol. Genet.**, Oxford, v. 14, n. 23, p. 3605-3617, dec. 2005.

KLEIN, M. L.; NIEMINEN, P.; LAMMI, L.; NIEBUHR, E.; KREIBORG, S. Novel mutation of the initiation codon of PAX9 causes oligodontia. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 84, n. 1, p. 43-47, jan. 2005.

LAMMI, L.; HALONEN, K.; PIRINEN, S.; THESLEFF, I.; ARTE, S.; NIEMINEN, P. A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia. **Eur. J. Hum. Genet.**, New York, v. 11, n. 11, p. 866-871, nov. 2003.

MACGREGOR, A. J.; SNIEDER, H.; SCHORK, N. J.; SPECTOR, T. D. Twins: novel uses to study complex traits and genetic diseases. **Trends Genet.**, Amsterdam, v. 16, n. 3, p. 131-134, mar. 2000.

MARKOVIC, M. Hypodontia in twins. **Swed. Dent. J. Supplement**, v. 15, p. 153-162, 1982.

MARKOVIC, M.; TRISOVIC, D. Monozygotic triplets with discordance for some traits. **Europ. J. Orthod.**, London, v. 1, n. 3, p. 189-192, 1979.

MOSTOWSKA, A.; BIEDZIAK, B.; TRZECIAK, W. H. A novel mutation in PAX9 causes familial form of molar oligodontia. **Eur. J. Hum. Genet.**, New York, v. 14, n. 2, p. 173-179, feb. 2006.

MULLER, T. P.; HILL, I. N.; PETERSEN, A. C.; BLAYNEY, J. R. A survey of congenitally missing permanent teeth. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 81, n. 1, p. 101-107, jul. 1970.

NIK-HUSSEIN, N. N. Hypodontia in the permanent dentition: a study of its prevalence in Malaysian children. **Aust. Orthod. J.**, Castlemaine, v. 11, n. 2, p. 93-95, 1989.

OGAWA, T.; KAPADIA, H.; WANG, B.; D'SOUZA, R. N. Studies no Pax9-Msx1 protein interactions. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v. 50, n. 2, p. 141-145, feb. 2005.

PAIXÃO-CÔRTEZ, V. R.; BRAGA, T.; SALZANO, F. M.; MUNDSTOCK, K.; MUNDSTOCK, C. A.; BORTOLINI, M. C. PAX9 and MSX1 transcription factor genes in non-syndromic dental agenesis. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v. 56, n. 4, p. 337-344, apr. 2011.

PETERS, H.; BALLING, R. Teeth: where and how to make them. **Trends Genet.**, Amsterdam, v. 15, n. 2, p. 59-65, feb. 1999.

POLDER, B. J.; VAN'T HOF, M. A.; VAN DER LINDEN, F. P. G. M.; KUIJPERS-JAGTMAN, A. M. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, Copenhagen, v. 32, n. 3, p. 217-226, 2004.

ROSE, J. S. A survey of congenitally missing teeth, excluding third molars, in 6000 orthodontics patients. **Dent. Practit.**, v. 17, n. 3, 107-114, 1966.

STOCKTON, D. W.; DAS, P.; GOLDENBERG, M.; D'SOUZA, R. N.; PATEL, P. I. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. **Nat. Genet.**, New York, v. 24, n. 1, p. 18-19, jan. 2000.

SYMONS, A. L.; TAVERNE, A. A. R. A family case report: disturbances in tooth form and eruption of the second premolar. **Aust. Orthod. J.**, Castlemaine, v.14, n. 3, p. 168-171, oct. 1996.

THESLEFF, I. Developmental biology and building a tooth. **Quintessence Int.**, Chicago, v. 34, n. 8, p. 613-620, sep. 2003.

THESLEFF, I.; NIEMINEN, P. Tooth morphogenesis and cell differentiation. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 8, n. 6, p. 844-850, dec. 1996.

TOWNSEND, G.; BROOK, A. Genetic, epigenetic and environmental influences on dental development. **Ortho Tribune**, USA, v. 1, n. 4, p. 4-6, apr. 2008.

TOWNSEND, G. C.; RICHARDS, L.; HUGHES, T.; PINKERTON, S.; SCHWERDT, W. Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs. **Aust. Dent. J.**, v. 50, n. 2, p. 95-100, jun. 2005.

TOWNSEND, G.; HUGHES, T.; LUCIANO, M.; BOCKMANN, M.; BROOK, A. Genetic and environmental influences on human dental variation: a critical evaluation of studies involving twins. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v. 54, n. 1, p. S45-S51, dec. 2009. Suplemento.

VALINOTI, J. R. J. The congenitally absent premolar problem. **Angle Orthod.**, Appleton, v. 28, n. 1, p. 36-46, jan. 1958.

VASTARDIS, H.; KARIMBUX, N.; GUTHUA, S. W.; SEIDMAN, J. G.; SEIDMAN, C. E. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. **Nat. Genet.**, New York, v. 13, n. 4, p. 417-421, aug. 1996.

VASTARDIS, H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. **Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.**, New York, v. 117, n. 6, p. 650-656, jun. 2000.

XUAN, K.; JIN, F.; LIU, Y-L.; YUAN, L-T.; WEN, L-Y.; YANG, F-S.; WANG, X-J.; WANG, G-H.; JIN, Y. Identification of a novel missense mutation of MSX1 gene in Chinese family with autosomal-dominant oligodontia. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v. 53, n. 8, p. 773-779, aug. 2008.

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia molecular básica**. 3 ed. Porto Alegre: Mercado Aberto, 2003. 410 p.

## GLOSSÁRIO

**Alelo:** Uma das formas variantes de um gene em um locus específico em um dado cromossomo. Os alelos diferentes podem produzir variações nas características herdadas, tais como a cor dos olhos, do cabelo ou o tipo sanguíneo. Em organismos haplóides, cada alelo é herdado separadamente, um do pai e o outro da mãe. Se os alelos herdados forem iguais, o indivíduo é homocigoto, mas se forem diferentes, o indivíduo é heterocigoto.

**Autossômico dominante:** Padrão de herança mendeliana onde um indivíduo afetado possui somente uma cópia de um alelo mutante e outra de um alelo normal e, ainda assim, manifesta o caráter mutante. Indivíduos com doenças autossômicas dominantes têm uma chance de 50% de transmitir o alelo mutante e, conseqüentemente, o distúrbio para seus filhos.

**Cromossomo:** Longa seqüência de DNA que contém, além dos genes, outras seqüências de nucleotídeos. Diferentes tipos de organismos apresentam diferentes números de cromossomos. Os humanos possuem 23 pares de cromossomos, 46 no total: 44 autossomos e 2 cromossomos sexuais (X e Y).

**DNA:** Molécula responsável pelo armazenamento da informação hereditária.

**Eletroforese:** Processo pelo qual moléculas podem ser separadas de acordo com o tamanho e carga elétrica. A aplicação de uma corrente de alta voltagem força as moléculas a se deslocarem através dos poros de uma fina camada de gel. Os fragmentos menores correm com maior velocidade que os maiores. É um processo capaz de separar fragmentos de DNA.

**Exon:** Região codificadora do gene, ou seja, fragmento que será transcrito e traduzido. Em eucariotos (incluindo os humanos), os exons de um gene, normalmente, estão separados por longos segmentos de DNA (íntrons) cuja função é controversa.

**Gêmeos dizigóticos:** Compartilham a metade de seus genes.

**Gêmeos monozigóticos:** Compartilham o mesmo conjunto de genes. São geneticamente idênticos.

**Gene:** Unidade funcional e física da herança passada dos pais aos seus filhos. Genes representam a porção do genoma com informação para fabricar uma proteína específica.

**Genótipo:** É a identificação genética de um indivíduo.

**Íntron:** Sequência de DNA não-codificadora que é copiada inicialmente para RNAm, mas é cortada no final do processamento do RNAm.

**Locus:** Localização de um gene específico em um cromossomo.

**Mutação:** Alteração permanente na estrutura do DNA. Em muitos casos, mudanças no DNA podem ou não causar danos. Ocasionalmente, uma mutação pode aumentar as chances de sobrevivência de um organismo, podendo ser mantida e transmitida para seus descendentes.

**Nucleotídeo:** Um dos componentes da estrutura do DNA ou RNA. O nucleotídeo consiste em uma base: adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T), uma molécula de açúcar e um grupo fosfato.

**Fenótipo:** Traços ou características que podem ser observadas em um organismo.

**Polimorfismo:** Variação comum na sequência de DNA entre os indivíduos. Significa a presença de mais de um alelo a nível populacional com a frequência do alelo menos frequente maior que 1%.

**Seqüenciamento do DNA:** Determinação da ordem exata dos nucleotídeos (bases: A, C, G e T) em um segmento do DNA.

## APÊNDICE – Aprovação pelo Comitê de Ética



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

### PARECER N.º 576/2004

**Registro CONEP: 9365** (Este n.º deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

**Registro CEP: 42/03**

**Processo n.º 25000.129152/2003-75**

**Projeto de Pesquisa:** "O gene PAX 9 e seu papel na agenesia dentária do terceiro molar em populações humanas."

**Pesquisador Responsável:** Dr. Carlos Alberto Mundstock

**Instituição:** Faculdade de Odontologia Universidade Federal do Rio Grande do Sul/RS

**Área Temática Especial:** Genética Humana

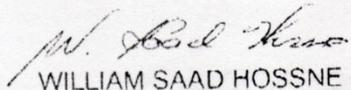
Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer CONEP n.º 1958/2003, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a- Foram atendidas as solicitações do referido parecer. O TCLE foi reformulado.
- b- O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 196/96 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.
- c- O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 24 de março de 2004.

  
 WILLIAM SAAD HOSSNE  
 Coordenador da CONEP/CNS/MS

MFC - USRGS	
Faculdade de Odontologia	
Departamento de Odontologia Cirúrgica	
P R O C E S S O	
Data:	04/04/2004
Número:	
Assinatura:	