

Análise genética de problemas craniofaciais – revisão da literatura e diretrizes para investigações clínico-laboratoriais (parte 1)

Ricardo Machado Cruz*, Silviene Fabiana de Oliveira**

Resumo

Introdução: cada vez mais se descobre que os genes têm papel fundamental na etiologia dos problemas craniofaciais, no entanto, o conhecimento das bases da genética humana ainda está muito distante da prática diária do cirurgião-dentista clínico. **Objetivo:** o objetivo deste trabalho é ser uma fonte de consulta, provendo o leitor com conceitos e nomenclaturas pertinentes à área da genética humana. **Metodologia:** os autores apresentam e revisam os principais tópicos relacionados à genética investigativa, sobretudo no que diz respeito às doenças ou distúrbios multifatoriais e complexos que alteram o processo normal de crescimento e desenvolvimento craniofacial. **Resultados e Conclusões:** é essencial que esses profissionais se atualizem para poder acompanhar os progressos atuais e futuros, tanto na área clínica investigativa quanto na área das pesquisas moleculares laboratoriais.

Palavras-chave: Genética humana. Análises genéticas. Crescimento e desenvolvimento craniofacial.

INTRODUÇÃO

As características morfológicas definidas pelo processo de crescimento e desenvolvimento craniofacial são, na sua grande maioria, dependentes de componentes genéticos e ambientais. A importância de cada um desses componentes é variável, dependendo da característica em questão, sendo que a influência genética pode ser mais importante para algumas, enquanto a ambiental para outras. Por isso, é imprescindível que o cirurgião-dentista clínico atualizado tenha conhecimento das bases da Genética Humana para poder acompanhar seus progressos, atuais e futuros, tanto na área clínica investigativa quanto em pesquisas mole-

culares realizadas em laboratórios. Desta maneira será possível ter um maior poder de discernimento quanto às reais possibilidades de contribuição dos avanços dessa área em sua clínica diária. Sendo assim, o objetivo específico deste trabalho é fazer uma revisão dos principais conceitos e métodos em Genética Humana, com ênfase nos problemas de interesse odontológico, para que possa servir de fonte de informação para os ortodontistas interessados na área.

Genética: alguns conceitos e objetivos

Desde os mais remotos tempos o homem busca resposta para duas perguntas centrais: quem

* Mestre em Odontologia - Ortodontia pela UFRJ. Doutor em Biologia Animal – Genética pela UnB.

** Mestre em Ciências Biológicas - Genética pela USP (Ribeirão Preto). Doutora em Ciências Biológicas - Genética pela USP (Ribeirão Preto).

somos e de onde viemos. Em teoria, conhecer a seqüência do genoma nuclear humano e seu funcionamento pode auxiliar na elucidação desses questionamentos. O termo genoma nuclear é utilizado para descrever a composição total de material genético, isto é, o DNA, presente no núcleo celular. Dessa forma, o Projeto Genoma Humano e projetos derivados do mesmo buscam, em última instância, responder, ao menos parcialmente, essas questões. Esses projetos têm levado ao desenvolvimento de tecnologias e conhecimentos, que têm fornecido novos recursos para o estudo das regiões genômicas relacionadas a algumas desordens e doenças.

Apesar do recente término do seqüenciamento do genoma humano²³, o processo de entendimento do mesmo está apenas iniciando. Sabe-se que apenas uma pequena parcela do genoma (cerca de 2%) é composta por genes e regiões relacionadas aos mesmos. Essas são justamente as regiões genômicas pelas quais tem sido observado um maior interesse do meio científico. No entanto, a maior parte do genoma (98%) é chamada de não codificadora, isto é, não está relacionada diretamente à síntese de nenhum produto como, por exemplo, de proteínas.

Os genes são regiões genômicas relacionadas, dentre outras funções, com a síntese de produtos protéicos. A região cromossômica onde se localiza um dado gene define um *locus* gênico, sendo que um conjunto de *locus* é denominado *loci* gênicos². As enzimas, por exemplo, podem ser produtos diretos da ação gênica. Em muitos casos, um único gene é responsável pela seqüência de aminoácidos de uma dada enzima, o que define a estrutura e, conseqüentemente, a atividade da mesma. Cada aminoácido é definido por códons, que são seqüências específicas de três nucleotídeos dentre os quatro existentes (adenina, timina, guanina e citosina). O paralelismo entre os códons e os aminoácidos incorporados à proteína foi reconhecido na década de 60 e denominado de código genético. Substituições de nucleotídeos em regiões codifica-

doras do DNA levam ao surgimento de alelos, responsáveis pela variabilidade na seqüência de aminoácidos na enzima, o que pode levar a alterações na função da mesma, tendo como conseqüência, em alguns casos, o surgimento de doenças monogênicas.

Cabe agora identificar os genes envolvidos em condições específicas, sua variação na população e como eles interagem entre si e com outros fatores. A identificação e o conhecimento do funcionamento de todos os genes responsáveis pelas doenças hereditárias, assim como pelas características comuns, continuam a ser um dos maiores objetivos da Genética moderna¹. Mesmo considerando o tamanho do genoma humano, espera-se que quase todos os genes relacionados às doenças monogênicas que ainda não foram identificados o sejam em breve. Para a maioria delas, as diferenças são qualitativas, como, por exemplo, no caso da anemia falciforme, onde os genótipos individuais para o dado *locus* gênico são facilmente identificados. Nesses casos, uma análise do tipo mendeliana é viável, onde o cálculo das probabilidades de transmissão de cada genótipo e, conseqüentemente, do fenótipo, pode ser obtido. As freqüências gênicas populacionais podem também ser estimadas, nesses casos, objetivando tanto o conhecimento epidemiológico *per se*, como também definições de práticas de políticas públicas.

Apesar das dificuldades, progressos na área têm permitido estimar que alterações herdadas em nossos genes sejam responsáveis por cerca de 3.000 a 4.000 distúrbios. Dentre essas estão doenças como anemia falciforme, fibrose cística, neurofibromatose, doença de Huntington e distrofia muscular de Duchenne, de interesse médico; e outras, como Treacher-Collins, microsomia hemifacial, disostose cleidocraniana, prognatismo mandibular e diversas formas de anodontia, que também interessam ao profissional de Odontologia. As pesquisas também têm mostrado que a herança mais complexa de múltiplos erros genéticos pode aumentar o risco de um indivíduo desenvol-

ver doenças mais comuns como câncer, doenças cardíacas e diabetes^{31,32}. Da mesma forma, fatores genéticos podem estar envolvidos na suscetibilidade a doenças que já foram consideradas estritamente fundamentadas em alterações ambientais, tais como tuberculose, malária, doença periodontal e cárie.

Porém, o desafio da próxima geração certamente será o estudo dos chamados fenótipos complexos. Consideram-se fenótipos complexos aqueles cuja manifestação seja decorrente da ação de múltiplos *loci* que exercem pequenos, mas significativos, efeitos no fenótipo e que sejam ainda multifatoriais, isto é, que requeiram uma interação ambiental²⁰. Dos múltiplos genes responsáveis pelos fenótipos complexos, alguns apresentam função principal e outros possuem efeitos secundários, sendo que em geral apresentam uma variação contínua²⁰. São exemplos de características complexas a altura, o peso, o crescimento facial e o tamanho de dentes, sendo que as diferenças entre os indivíduos são chamadas de quantitativas. Nesse tipo de herança, os genes estão sujeitos às mesmas leis de transmissão genética e têm as mesmas propriedades gerais dos genes únicos envolvidos nas características qualitativas¹⁶.

Avanços recentes na Biologia Molecular e na Genética Humana têm tido uma influência considerável na compreensão desses processos complexos¹⁶. Uma grande parte desses avanços se deve ao reconhecimento de que há variação genética na espécie humana, a exemplo de outros organismos, sendo que muitas dessas variações ocorrem em regiões extragênicas.

Dentre essas variações estão os marcadores genéticos moleculares, muito utilizados na busca do *locus* ou dos *loci* gênicos relacionados a características de interesse. Marcadores genéticos podem ser definidos, então, como regiões do genoma (seqüências de DNA) compostas de duas partes: uma não variável, suficientemente específica para ajudar a localizar o *locus* no genoma; e um componente variável, suficientemente heterogêneo

para identificar diferenças entre indivíduos e até entre cromossomos homólogos no mesmo indivíduo². O local do genoma onde encontramos um dado marcador genético também é denominado *locus* gênico, independente do marcador genético ser um gene, parte de um gene ou localizar-se na região extragênica. Se a seqüência de DNA para um dado *locus* varia entre diferentes cromossomos dentro de uma mesma população, cada versão diferente é chamada de alelo. Essas diferenças podem ser identificadas e quantificadas, sendo que um dado *locus* gênico é considerado um marcador se a freqüência populacional do alelo mais comum apresentar um valor de no máximo 99%, isto é, se for um polimorfismo. A descrição desses marcadores ao longo do genoma humano, o desenvolvimento de métodos estatísticos sofisticados para analisar a co-segregação, isto é, a herança conjunta de marcadores e doenças, e as inovações na clonagem e no seqüenciamento do DNA têm tornado possível relacionar um determinado segmento de DNA com um determinado fenótipo herdado²⁷.

Entretanto, pesquisas em Genética utilizando seres humanos são mais difíceis que para outros organismos, tanto pela impossibilidade de realização de intervenções experimentais, como também pelo fato de que, em alguns casos, os fenótipos de interesse podem ser muito sutis¹. Felizmente, a identificação de pessoas que tenham uma maior probabilidade de desenvolver uma doença ou distúrbio está se tornando cada vez mais acessível, em especial com o desenvolvimento de metodologias que permitem acessar diretamente o material genético. Com isso, estratégias de prevenção individualizada, detecção precoce e tratamento ou redução dos efeitos de doenças genéticas vêm sendo buscadas.

O processo para identificação do padrão de herança genética

Conhecer a base genética das doenças e/ou distúrbios genéticos é um passo fundamental no diagnóstico das mesmas e no intuito de buscar

possíveis intervenções terapêuticas. Na busca desse conhecimento é adequado que uma progressão lógica seja seguida. A figura 1 mostra uma sugestão de seqüência lógica de investigações utilizadas para a localização de genes relacionados aos fenótipos ou doenças complexas.

A abordagem de um determinado problema a ser estudado deve iniciar com uma epidemiologia descritiva daquela característica. Nessa etapa, as variações quanto à origem/ascendência geográfica (denominada comumente como grupo étnico e/ou raça), classe social, idade e gênero podem fornecer pistas do envolvimento de fatores genéticos e/ou ambientais no desenvolvimento do fenótipo. Como exemplo da importância dessa pesquisa, pode-se citar o caso do prognatismo mandibular. Todos os trabalhos investigativos têm mostrado

que há uma maior prevalência deste fenótipo entre os indivíduos com ancestralidade asiática (japoneses, chineses e coreanos)^{10,11,13,30}, mas também têm mostrado que a incidência é maior entre as mulheres, quando a busca por pacientes para formar a amostra da pesquisa é realizada em arquivos de clínicas privadas ou de serviços públicos de Ortodontia ou Cirurgia Bucomaxilofacial^{21,33,30}. A maior incidência em asiáticos sugere uma causa genética para o prognatismo, enquanto a maior incidência em mulheres pode ser meramente decorrente de uma tendência a se encontrar mais mulheres procurando uma solução ortodôntica e/ou cirúrgica para o prognatismo mandibular, quando comparado ao número de homens que buscam tal tratamento^{21,30,34}. Essa diferença pode ser resultado de uma maior preocupação estética por parte

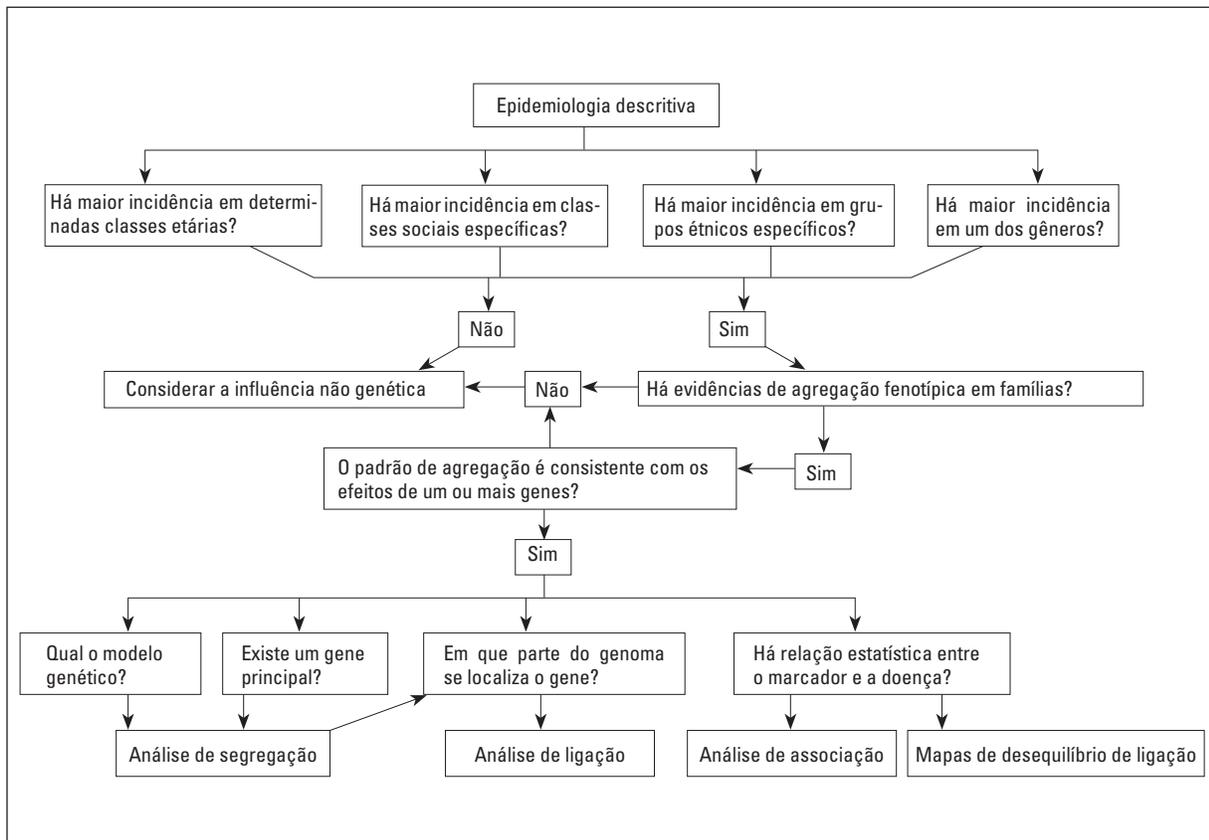


FIGURA 1 - Organograma da abordagem sistemática utilizado para a localização dos genes relacionados a fenótipos complexos¹.

delas, já que o prognatismo é mais perceptível em faces mais delicadas como as das mulheres, que também não podem disfarçá-lo com artifícios como barba ou bigode, recurso muitas vezes utilizado por homens prognatas. Esse exemplo simples ilustra como é importante a pesquisa da amostra a ser estudada. Obter dados adicionais é muito relevante, pois, no caso citado, a maior incidência do prognatismo mandibular em mulheres poderia também ter uma origem genética e indicar uma herança influenciada pelo gênero.

O próximo passo na busca de uma possível etiologia genética é investigar se um dado fenótipo apresenta agregação familiar. Neste caso, é observada maior ocorrência de manifestação da característica em certas famílias do que seria esperado se fosse devido simplesmente ao acaso. É relevante também examinar se a tendência à agregação familiar pode ser modificada pelo grau de relacionamento genético, idade ou por fatores ambientais^{26,29}. A avaliação de heredogramas, que são gráficos de relacionamento familiar, pode fornecer pistas sobre a relevância do componente genético assim como informações preliminares da localização genômica do gene principal ou se é um caso esporádico, isto é, quando apenas um membro da família é afetado. A localização genômica pode ser autossômica (localizada nos cromossomos não sexuais), ligada ao gênero (genes situados no cromossomo X), holândrica (genes situados no cromossomo Y) ou ainda mitocondrial.

Buscando auxiliar na determinação da presença de um ou mais genes principais dentro das famílias, que possam explicar toda ou parte da agregação familiar da característica de interesse observada, utiliza-se o que é denominado de análise de segregação², que é, em linhas gerais, a avaliação do padrão de distribuição do fenótipo em famílias. Estudos familiares baseados em casos de ocorrência do fenótipo em uma determinada população ou em famílias que compartilhem ambiente são geralmente usados para esse propósito. Com isso, é possível estabelecer se o padrão de

herança do fenótipo entre os familiares estudados é compatível com um ou mais genes principais ou simplesmente pelo compartilhamento dos mesmos fatores ambientais.

A observação de que uma característica esteja apresentando agregação familiar não estabelece necessariamente que exista um componente genético na sua manifestação²⁶. Fatores ambientais, por exemplo, podem mimetizar a ação de um gene, sendo nesse caso conhecidos como fenocópias. Entretanto, somente um *locus* gênico é capaz de seguir as leis de herança mendeliana o que permite estimar as probabilidades de transmissão. Por outro lado, é importante também salientar que a contribuição não genética para a agregação familiar, um ponto muitas vezes negligenciado, deveria ser mais comumente investigada.

Entretanto, nem sempre todas as fases aqui citadas são executadas durante o processo investigativo. Evidências históricas, facilidade de recrutamento de populações a serem estudadas e redução nos custos, principalmente de análise genética, são algumas das razões pelas quais uma ou mais das etapas podem ser eliminadas ou ter sua ordem alterada. Porém, uma compreensão apropriada a respeito das bases lógicas de cada uma das etapas ajuda na decisão de quando é razoável tomar um atalho¹.

Busca de genes relacionados à etiologia de doenças complexas

Tendo obtido evidências da ocorrência de fatores genéticos relacionados à etiologia de distúrbios ou doenças, o próximo passo é a tentativa de localizar e identificar o(s) gene(s) envolvido(s). Uma opção é direcionar a pesquisa para os genes candidatos óbvios, isto é, genes cujos produtos podem estar relacionados diretamente com a etiologia. Porém, para fenótipos mais complexos existem tantos candidatos e tantos genes cujos efeitos usuais são completamente desconhecidos que este trabalho em geral deve ser precedido por uma tentativa de localizar primeiro as regiões do

genoma de relevante interesse². Para tanto, as principais metodologias utilizadas são a análise de ligação gênica e a de associação fenótipo/marcador genético.

A análise de ligação gênica é uma estratégia para tentar encontrar a localização cromossômica de um ou mais genes responsáveis pelo fenótipo estudado. O objetivo dessa estratégia é a busca de co-segregação entre marcadores genéticos moleculares e o fenótipo de interesse em famílias que tenham indivíduos afetados. O estudo de associação é uma análise de associação estatística entre uma amostra de indivíduos com o fenótipo de interesse, denominada amostra caso, e uma amostra de indivíduos controle, isto é sem o fenótipo, e marcadores genéticos com localização cromossômica conhecida. Esse é o tipo de estudo mais freqüente na literatura, porém não é o mais informativo. Resultados positivos com análise de ligação podem levar ao desenvolvimento de diagnósticos moleculares, enquanto resultados positivos para análise de associação permitem a elaboração de diagnósticos de predisposição da condição em questão.

Uma vez que os genes relacionados aos fenótipos foram identificados e caracterizados, buscase estudar a expressão dos mesmos, assim como identificar os produtos resultantes. O pleno conhecimento da base genética de um dado fenótipo deverá permitir, no futuro, a realização de diagnósticos e terapia mais precoces e, possivelmente, com maior sucesso.

Essas análises serão abordadas com uma maior profundidade na segunda parte desse artigo, onde será feita uma descrição básica de como são realizadas e quais são seus objetivos específicos.

A Genética e os problemas craniofaciais

As características morfológicas, tais como as inúmeras medidas utilizadas para descrever a forma da face, da mandíbula e da maxila, são resultado de uma vasta rede de processos interativos, hierárquicos, bioquímicos e de desenvolvimento. Os genes são pleiotrópicos, pois são capazes de in-

fluenciar muitas características morfológicas. Dessa forma, uma mutação deletéria, apesar de produzir um único efeito ao nível molecular, pode resultar em uma síndrome repleta de anomalias morfológicas. A hierarquia reversa também existe, isto é, as características morfológicas geralmente dependem da ação de muitos genes diferentes^{16,24}.

Em um dos trabalhos clássicos e mais conhecidos a respeito do crescimento e desenvolvimento craniofacial, Moss¹⁴, em 1975, sugeriu que não havia determinação genética direta para a morfogênese esquelética: o fenótipo seria determinado somente através das matrizes funcionais. Porém, trabalhos posteriores demonstraram que essa visão era muito reducionista. Mais recentemente, o mesmo autor reconsiderou os papéis dos fatores genéticos e epigenéticos na morfologia craniofacial final e sugeriu que a síntese ou interações genes-ambiente são peças fundamentais na ontogênese¹⁵.

Muitos genes já foram identificados como tendo um papel importante no desenvolvimento do complexo craniofacial. A maior parte das anomalias craniofaciais não tem características monogênicas^{5,6,7,10,11,17,25}, ou seja, definidas por apenas um gene. Normalmente apresentam penetrância incompleta, que é a ausência de expressão fenotípica em uma porcentagem de indivíduos que apresentam um dado genótipo. A variação na penetrância pode ser ocasionada por vários motivos, em especial pela interação do gene em questão com outros genes e pela influência ambiental. Porém, ainda falta identificar o papel preciso de cada um e quais as interações que ocorrem entre eles e com o ambiente. Desta maneira, várias máis formações do crânio, face, dos ossos maxilares e dentes têm tido sua etiologia ligada, de alguma maneira, a fatores genéticos. Poderíamos citar alguns exemplos como: craniosinostose⁸, microsomia hemifacial¹⁶, displasia ectodérmica⁹, displasia cleidocraniana¹⁸, fissuras palatinas²², prognatismo mandibular¹⁶, anodontias²⁸, amelogênese³ e dentinogênese imperfeitas¹⁹.

Os desafios para os tratamentos clínicos dos problemas craniofaciais são muitos: diagnósticos precisos, previsões de crescimento, efetividade nos tratamentos, estabilidade nos resultados dos tratamentos e, em muitos casos, aconselhamentos genéticos. O sucesso para gerenciar tamanhos desafios depende da compreensão dos mecanismos genéticos básicos do crescimento e desenvolvimento craniofacial. De acordo com a literatura, os fatores genéticos são claramente predominantes durante a morfogênese craniofacial embriológica, enquanto o ambiente é o principal fator quando se considera a morfologia dentofacial pós-natal, particularmente durante o crescimento da face^{4,6,17}.

Dessa forma, alguns autores advogam que o complexo craniofacial apresenta um potencial intrínseco de crescimento, mas é suscetível a condições biomecânicas ambientais^{5,12,13,25}. É altamente provável que em pacientes que apresentem distúrbios no processo normal de cres-

cimento e desenvolvimento craniofacial, estas condições possam ser precipitadas pela herança de genes que predisponham àquela morfologia craniofacial alterada⁵.

CONCLUSÃO

Ainda falta muito para que os mecanismos genéticos que envolvem o desenvolvimento dos distúrbios no processo craniofacial sejam totalmente esclarecidos, mas é fundamental que o cirurgião-dentista comece a se familiarizar com a nomenclatura específica da área e conheça os conceitos e princípios gerais que norteiam as novas técnicas laboratoriais de análises genéticas. Fontes de consulta como esta podem prover o leitor com esse conhecimento, capacitando-o a se aprofundar mais no tema em outras fontes mais específicas.

Enviado em: julho de 2006
Revisado e aceito: março de 2007

Genetic analysis of craniofacial problems – a review of the literature and some guidelines for clinical and laboratorial investigation (part 1)

Abstract

Introduction: New researches show the important role played by genes in the etiology of craniofacial problems. In spite of that, knowledge of the basis of Human Genetics is still very far from the daily practice of clinical dentists.

Aim: The main aim of this paper is to serve as a valuable source of information on Genetics for readers, supplying them with the main concepts and nomenclature in this field. **Methods:** The authors provide an overview of central concepts and topical issues in modern genetic investigation, with special attention to the complex and multifactorial disorders that disturb the normal process of craniofacial growth and development. **Results and Conclusion:** It is indispensable for updated clinical dentists to have at least a basic knowledge about the basis of Human Genetics in order to follow its current and future progresses in both areas: clinical investigative and Molecular Genetics.

Key words: Human Genetics. Genetic analysis. Craniofacial growth and development.

REFERÊNCIAS

1. BOTSTEIN, D.; RISCH, N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for Mendelian disease, future approaches for complex disease. **Nat. Genet.**, New York, v. 33, p. 228-237, 2003.
2. BURTON, P. R.; TOBIN, M. D.; HOPPER, J. L. Series: genetic epidemiology 1. Key concepts in genetic epidemiology. **Lancet**, London, v. 366, p. 941-951, Sept. 2005.
3. CRAWFORD, P. J.; ALDRED, M. J. X-linked amelogenesis imperfecta: presentation of two kindreds and a review of the literature. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 73, p. 449-455, 1992.
4. DOHMOTO, A.; SHIMIZU, K.; ASADA, Y.; MAEDA, T. Quantitative trait loci on chromosomes 10 and 11 influencing mandible size of SMXA RI mouse strains. **J. Dent. Res.**, Alexandria, v. 81, no. 7, p. 501-504, 2002.
5. EL-GHERIANI, A. A.; MAHER, B. S.; EL-GHERIANI, A. S.; SCIATE, J. J.; ABU-SHAHBA, F. A.; AL-AZEMI, R.; MARAZITA, M. L. Segregation analysis of mandibular prognathism in Lybia. **J. Dent. Res.**, Alexandria, v. 82, no. 7, p. 523-527, 2003.
6. FOX, R. R.; CRARY, D. D. Mandibular prognathism in the rabbit. **J. Hered.**, New York, v. 62, no. 1, p. 23-27, 1971.
7. HUANG, C. M.; M. I.; M. P.; VOGT, D. W. Mandibular prognathism in the rabbit: discrimination between single-locus and multifactorial models of inheritance. **J. Hered.**, New York, v. 72, no. 4, p. 296-298, 1981.
8. JABS, E. W. et al. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. **Cell**, Cambridge, v. 75, p. 443-450, 1993.
9. KERE, J.; SRIVASTAVA, A. K.; MONTONEN, O. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. **Nat. Genet.**, New York, v. 13, p. 409-416, 1996.
10. LITTON, S. F.; ACKERMAN, L. V.; ISACSON, R. J.; SHAPIRO, B. L. A genetic study of Class III malocclusion. **Am. J. Orthod.**, St. Louis, v. 58, no. 6, p. 565-577, 1970.
11. MAH, J. Genetics of the "Habsburg jaw". **Eur. Orthod. Society Research**, London, v. 1, p. 1-8, 2001.
12. McNAMARA JR., J. A.; CARLSON, D. S. Quantitative analysis of temporomandibular joint adaptations to protrusive function. **Am. J. Orthod.**, St. Louis, v. 76, no. 6, p. 593-611, 1979.
13. MIOTTI, A. Rassegna bibliografica sull' eziologia ed epidemiologia del prognatismo mandibolare. **Dent Cadmos**, Milano, v. 50, no. 5, p. 29-32, 1982.
14. MOSS, M. L. New studies of cranial growth. **Birth Defects Orig. Artic. Ser.**, New York, v. 11, no. 7, p. 283-295, 1975.
15. MOSS, M. L. The functional matrix hypothesis revisited – the genomic thesis. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 113, no. 3, p. 338-342, 1997.
16. MOSSEY, P. A. The heritability of malocclusion: part 1 – genetics, principles and terminology. **Br. J. Orthod.**, Oxford, v. 26, no. 2, p. 103-113, June 1999.
17. MOSSEY, P. A. The heritability of malocclusion: part 2 – the influence of genetics in malocclusion. **Br. J. Orthod.**, Oxford, v. 26, no. 3, p. 195-203, Sept. 1999.
18. MUNDLOS, S. et al. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. **Cell**, Cambridge, v. 89, p. 773-779, 1997.
19. NICHOLLS, A. C.; OLIVER, J.; MCCARRON, S.; WINTER, G. B.; POPE, F. M. Splice site mutation causing deletion of exon 21 sequences from the pro alpha 2(I) chain of type I collagen in a patient with severe dentinogenesis imperfecta but very mild osteogenesis imperfecta. **Hum. Mutat.**, New York, v. 7, no. 3, p. 219-227, 1996.
20. O'BRIEN, S. J.; NELSON, G. W.; WINKLER, C. A.; SMITH, M. W. Polygenic and multifactorial disease gene association in man: Lessons from AIDS. **Annu. Rev. Genet.**, Palo Alto, v. 34, p. 563-591, 2000.
21. PROFITT, W. R.; PHILLIPS, C.; DANN, C. Who seeks surgical-orthodontical treatment? **Int. J. Adult. Orthod. Orthognath. Surg.**, Chicago, v. 5, no. 3, p. 153-160, 1990.
22. SATOKATA, I, MAAS, R. MSX1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. **Nat. Genet.**, New York, v. 6, p. 348-356, 1994.
23. HUBBARD, T.; BARKER, D.; BIRNEY, E. International human genome sequencing consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature**, Basingstoke, v. 409, p. 860-921, Feb. 2001.
24. SINGH, G. D. Morphologic determinants in the etiology of Class III malocclusion: a review. **Clin. Anat.**, New York, v. 12, no. 5, p. 382-405, 1999.
25. SINGH, G. D.; McNAMARA JR., J. A.; LOZANOFF, S. Mandibular morphology in subjects with Class III malocclusions: finite element morphology. **Angle Orthod.**, Appleton, v. 68, no. 5, p. 409-418, 1998.
26. THOMAS, D. C. **Statistical methods in genetic epidemiology**. New York: Oxford University Press, 2004.
27. VASTARDIS, H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 117, no. 6, p. 650-656, June 2000.
28. VASTARDIS, H.; KARIMBUX, N.; GUTHUA, S. W. A Human MSX1 homeodomain mutation causes selective tooth agenesis. **Nature Genetics**, New York, v. 13, p. 417-421, 1996.
29. VRIES, L. de; KAUSCHANSKY, A.; SHOHAT, M.; PHILLIP, M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 89, no. 4, p. 1794-1800, Apr. 2004.
30. WATANABE, M.; SUDA, N.; OHYAMA, K. Mandibular prognathism in Japanese families ascertained through orthognatically treated patients. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 128, no. 4, p. 466-470, Oct. 2005.
31. WILSON, J. F.; WEALE, M. E.; SMITH, A. C. Population genetic structure of variable drug response. **Nature Genetics**, New York, v. 29, p. 265-269, 2001.
32. WOOD, A. J. Racial differences in the response to drugs – pointers to genetic differences. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 344, p. 1393-1395, 2001.
33. YANG, W. S. The study on the orthodontic patients who visited Department of Orthodontics, Seoul National University Hospital. **Taehan Ch'ikwa Uisa Hyophoe Chi.**, Seoul, v. 28, p. 811-821, 1990.
34. YU, N.; CHEN, F. C.; OTA, S. Larger genetic differences within Africans than between Africans and Eurasians. **Genetics**, Baltimore, v. 161, p. 269-274, 2002.

Endereço para correspondência

Ricardo Machado Cruz
SHIS QI 9/11- Bloco L – Sala 101- Lago Sul
CEP: 71.625-210 - Brasília / DF
E-mail: ricardomacruz@uol.com.br