

O gene e a epigenética: as características dentárias e maxilares estão relacionadas com fatores ambientais

ou

Os genes não comandam tudo!

ou

O determinismo genético acabou?

Alberto Consolaro*

A palavra gene foi criada em 1909 por Wilhelm Johannsen para substituir o conceito das unidades da hereditariedade conhecidas como “gêmulas”, criadas por Charles Darwin. Antes de Darwin, predominava o conceito de “determinantes”, criado por August Weismann. Antes dos determinantes, predominava o conceito de “pangenes”, inicialmente proposto por Hugo de Vries^{9,13}.

Os conceitos das gêmulas, dos determinantes e dos pangenes tinham um princípio embutido: *eram pré-formationistas, pois tudo estaria pré-determinado*. Mas, Johannsen sabia que isso estava equivocado: a transmissibilidade das características de uma geração para outra não era bem assim e, para tirar essa conotação, criou-se o termo *gene*^{9,13}.

A criação do conceito de gene acabou por gerar o determinismo genético: *as características dos seres vivos são determinadas por unidades hereditárias chamadas genes*. Esse conceito, por ser muito incisivo e fechado, acabou por ser dogmaticamente utilizado. A transmissibilidade das características de um ser para outras gerações não depende *exclusivamente* dos genes; devemos considerar a célula como um todo – com o seu

citoplasma, suas mitocôndrias e o material genético que carrega em sua estrutura –, assim como o organismo como um todo, e a complexidade do meio ambiente.

O significado didático da palavra gene implica em traduzi-lo como um fragmento do DNA que guarda uma informação completa relacionada à função celular. No corpo humano, temos em média 337g de DNA¹. Alguns anos atrás, supúnhamos que o homem teria o maior número de genes entre as espécies. Hoje, sabemos que temos menos genes do que o arroz ou a vaca ou, ainda, que o rato. Imaginávamos que possuíamos 100 mil genes, mas tudo leva-nos a crer que temos aproximadamente entre 25 e 30 mil. *O baixo número de genes mostra que a biologia é mais complicada do que muitas pessoas gostariam*, afirmou Craig Venter, o fundador da Celera Genomics, empresa que tem a sua versão do genoma humano⁸. O início e o fim de um gene na estrutura filamentar do DNA podem ser permeados por um outro gene que usa apenas parte desse gene. Os genes estão imbricados e superpostos uns aos outros e, talvez, essa seja a razão de um certo sentimento de frustração gerado com o anúncio do sequenciamento feito pelo

* Professor titular em Patologia da FOB-USP e da pós-graduação na FORP-USP.

projeto genoma humano^{1,8,9,13}. De certa forma espetacular, esperava-se conclusões como: “[...] aqui estão os genes, distribuídos dessa forma em cada cromossomo e com cada função definida”.

Nesse projeto, detectou-se o sequenciamento do filamento do DNA, mas não onde se iniciam e terminam todos os genes envolvidos na formação e funcionamento do homem. Isso ainda está sendo feito, ou pelo menos tentando-se fazer. Para mostrar a complexidade desse sistema, ainda tem-se os genes saltatórios, que podem mudar de posição no filamento do DNA no contexto dos cromossomos. Esses apresentam maior dificuldade de identificação e isolamento.

A epigenética influencia na inexistência da transmissibilidade das características dentárias e maxilares

A transmissibilidade de nossas características sofre muitas influências externas aos genes. Não há o determinismo genético e, cada vez mais, se ressalta a importância do conceito da epigenética a partir das ideias de quatro grandes geneticistas: Lewontin, Keller, Parentoni e Piza^{9,13}:

- 1) O gene-partícula não existe.
- 2) O cromossomo funciona como um todo.
- 3) O citoplasma desempenha papel mais importante do que o núcleo nos fenômenos hereditários. Lembremos do RNA, do DNA mitocondrial, das enzimas e proteínas citoplasmáticas.
- 4) O meio ambiente para a célula está representado pelo organismo onde ela vive, e para o organismo está representado pelo local onde esse vive e suas variáveis na interação com o mundo exterior.

A epigenética leva em consideração os fatores bioquímicos que ligam e desligam os genes, e isso tem tudo a ver com o meio ambiente onde estão as células e o organismo como um todo. Muitas vezes, os genes estão presentes mas são “ligados e desligados” por enzimas, proteínas, hormônios e outros mediadores. As adaptações que os genes sofrem para adequar a célula ou organismo ao

seu meio ambiente podem acontecer sem que seus nucleotídeos, ou “letras”, sejam alterados, os genes podem ser simplesmente desligados.

A diferença entre a epigenética e uma mutação está no fato de que essa última altera a sequência das letras, ou dos nucleotídeos, dos genes geralmente por ação de fatores externos, como agentes químicos ou físicos, durante o processo de reduplicação do genoma, ou por um mero acidente bioquímico.

Entre os fatores epigenéticos mais citados estão os fatores ambientais como alimentação, poluição, drogas e exercícios, que podem modificar o padrão de liga e desliga de nossos genes durante a divisão celular. Em 2001, muitas frustrações aconteceram com o anúncio do sequenciamento do genoma humano, pois esperava-se muitas respostas para doenças como obesidade, diabetes e câncer. Porém, elas não vieram, pois os genes representam mais um dos fatores envolvidos, sendo que existem muitos outros relacionados ao funcionamento celular ainda não desvendados. Entretanto, a epigenética começa a explicar essa variabilidade.

Os dentes têm forma, estrutura, tamanho, número, cor e posição, além de outras características que podem ser, e são, fortemente influenciadas por fatores ambientais durante os anos de vida extrauterina em que a odontogênese ocorre (Fig. 1). Lembremos apenas de quatro dos fatores ambientais ou epigenéticos que podem estar envolvidos na determinação final das características dentárias⁶:

- a) As forças do crescimento, que orquestram a formatação final dos maxilares. Nesse processo, os germes dentários – enquanto tecidos moles ou em fase de mineralização – podem ter sua posição e forma modificadas. A formação da face se inicia da quarta à oitava semana de vida intrauterina, período denominado embrionário. Nesse período, há intensa diferenciação e migração celular. Forças que devem se originar em decorrência da formação e do crescimento da face na gênese dos



FIGURA 1 - A epigenética pode explicar por que os dentes de um mesmo paciente, em ambos os lados, não são exatamente iguais, muito embora provavelmente as informações genéticas que o DNA carrega sejam para formar dentes bilateralmente iguais, mas isso não ocorre por causa da ação de fatores ambientais. A epigenética deve estar fortemente imbricada na formatação morfológica dos dentes humanos.

processos embrionários podem modificar a posição original e geneticamente determinada dos germes dentários e seu alinhamento harmonioso com os germes decíduos, com a crista óssea alveolar e com os demais dentes permanentes. Isso deve ocorrer desde os primórdios da odontogênese, ainda na fase da lâmina dentária.

A lâmina dentária tem a forma de um muro epitelial ligado ao revestimento ectodérmico da boca primitiva e, no espaço, assume a forma de uma ferradura. Em sua margem mais interna, dá origem aos germes dentários como se fossem frutos redondos, inicialmente pendurados e depois soltos. Esses germes se alinham harmoniosamente no interior do mesênquima que os rodeia para formar o futuro arco dentário. Forças externas à lâmina dentária e aos germes podem desalinhá-los ou, ainda, deslocá-los mais para baixo ou para cima desde os primórdios de sua formação, ainda quando o mesênquima não deu origem ao osso.

b) A migração dos dentes nos maxilares em sua trajetória irruptiva. O longo eixo do dente com desvios pode representar mudanças nessa trajetória irruptiva pela presença de obstáculos representados por áreas de condensação óssea, corticais e até outros dentes, quando houver falta de espaço. Isso provavelmente dificulta que

o mesmo dente do lado oposto no mesmo paciente seja exatamente igual em volume, forma e posição.

c) As influências do meio ambiente do organismo, como produtos derivados da alimentação e drogas enviadas aos tecidos via circulação sanguínea, as variações de temperatura corporal e os produtos do metabolismo corporal. Esses fatores podem influenciar na cor, na densidade mineral, no tempo de formação e na irrupção dentária.

d) A carga mastigatória pode interferir na forma do terço apical dos dentes. À medida que a rizogênese ocorre, o dente irrompe, movimentando-se em direção ao plano oclusal. Quando encontra os antagonistas, o dente ainda está por formar o terço apical da raiz. Em sua extremidade, a raiz em formação tem a papila dentária, a bainha epitelial de Hertwig e o folículo dentário que, juntos, estruturam o “órgão formador da raiz”. A sua consistência é macia e sua capacidade de penetração no tecido ósseo fisicamente muito pequena, mas, com seus mediadores químicos, induz a reabsorção óssea e promove espaço para o término apical da raiz. Entretanto, quando encontra obstáculos – como corticais, esclerose óssea, trajetos de nervos e vasos e até outros dentes –, esses tecidos embrionários podem mudar a sua

forma e o tempo de fechamento, promovendo dentes com terços apicais muito diferentes e até mais curtos. Provavelmente, a forma original e geneticamente determinada primariamente era diferente do que ficou definitivamente estabelecido na morfologia final do dente.

A epigenética pode explicar por que os dentes de um mesmo paciente, em ambos os lados, não são exatamente iguais, muito embora provavelmente as informações genéticas que o DNA carrega sejam para formar dentes bilateralmente iguais, mas isso não ocorre pela ação de fatores ambientais. A epigenética deve estar fortemente imbricada na formatação morfológica dos dentes humanos^{3,5}.

A posição dos dentes, a harmonização entre os arcos e da maxila e da mandíbula com o crânio devem estar idealizadas geneticamente, mas fatores ambientais como hábitos, posição e mudança do padrão de crescimento modificam essa relação que, geneticamente, pode estar bem estabelecida (Fig. 1).

Craig Venter, um dos pesquisadores mais envolvidos no projeto genoma, questionado sobre a influência do meio ambiente no aparecimento das doenças, afirmou⁸: “[...] os genes e o ambiente têm, provavelmente, a mesma importância. Em cada doença, em cada condição humana, há um equilíbrio diferente da influência desses dois fatores. A biologia molecular provou que o ambiente é realmente uma parte essencial da vida, da biologia. Eles não são separáveis. As pessoas que só enxergam os genes ou apenas o ambiente saem perdendo. Tem de ser os dois juntos, por definição”.

Os conceitos de gene pleiotrópico e de sistema poligênico na compreensão das características e situações dos dentes e maxilares

Ainda não temos o conhecimento preciso sobre quais os genes e cromossomos envolvidos na determinação de nossas características dentárias e maxilares. Apenas sugere-se que os genes *MSX1*

e *PAX9* estão envolvidos na origem da anodontia parcial. Mas, clinicamente, sabemos que, quando mudamos o número de dentes – como na anodontia parcial –, mexemos em outras características dos dentes presentes, tal como a forma da coroa e da raiz, resultando^{3,6,7,10,14} no fenômeno da simplificação morfológica:

- a) as cúspides ficam mais baixas e menos anguladas,
- b) a face oclusal apresenta-se com menos sulcos,
- c) o diâmetro mesiodistal se reduz,
- d) os tubérculos de Carabelli desaparecem ou ficam reduzidos no primeiro molar,
- e) os cíngulos diminuem ou não se apresentam nos dentes anteriores e superiores,
- f) o segundo molar superior perde a cúspide distolingual,
- g) as raízes se apresentam mais curtas em relação à coroa,
- h) a forma triangular é predominante nos pacientes anodônticos parciais.

Provavelmente, outras características também pode estar modificadas, como a cor e a posição dos dentes nos maxilares. Em consequência, os maxilares também podem sofrer alterações no seu crescimento e forma. Esta interligação de uma característica dentária e/ou maxilar com as demais que ditam a forma e a função pode ser explicada pela epigenética e à luz de outros dois conceitos:

1º - **Gene pleiotrópico**: gene responsável por mais de uma característica morfológica e/ou funcional. Quando uma dessas características é modificada, pode-se modificar as demais, influenciando fortemente no fenótipo final da estrutura. Assim, mudar a forma ou o número de dentes pode promover modificações de posição e tempo de irrupção, por exemplo.

2º - **Sistema poligênico**: grupo de genes que atuam harmoniosamente para determinar um grupo de características. Quando um destes genes sofre modificações, os demais seriam

influenciados e modificariam os fenótipos das estruturas pelas quais são responsáveis. Mudar a forma pode ter relação com alterações na cor e no número de dentes.

Consideração final

A compreensão da morfologia dentária e dos maxilares passa, necessariamente, pelos conceitos de epigenética, gene pleiotrópico e sistema poligênico, para explicar a interligação entre as várias características como cor, tamanho, número, forma, estrutura e posição dos dentes e dos próprios maxilares. A compreensão da etiopatogenia dos distúrbios do desenvolvimento dentário e dos maxilares também passa por esses três conceitos.

Estudar a inter-relação entre as morfologias dentárias e maxilares, assim como dos seus distúrbios do desenvolvimento, também denominados como disgenesias, pode gerar *insights* para contribuir em pesquisas na identificação dos genes, cromossomos e mecanismos epigenéticos responsáveis pelas características dos dentes e

maxilares humanos.

Não devemos afirmar que o projeto genoma foi um marco histórico, pois esse nem mesmo acabou, nem sabemos exatamente quanto genes temos, em quais cromossomos estão e onde começam e terminam na sequência do filamento de DNA¹¹.

Questionado se o genoma humano poderia ser considerado o “livro da vida” e se o determinismo genético havia sofrido um duro golpe, Venter afirmou⁸: “[...] o genoma não é o retrato de um ser humano, não é um dicionário da vida. Ele tem importantes partes de nossa história, importantes instruções para nossas células e informações sobre como modificá-las. Mas você não pode ir em um cromossomo e encontrar instruções para fazer um coração, um cérebro. Essa discussão tem a ver com a complexidade do ser humano. A informação está nos níveis seguintes, ou seja, nas interações entre as proteínas, entre as estruturas das células. Tudo isso não está diretamente codificado no nosso DNA”.

REFERÊNCIAS

1. AMARAL, P. P. R.; NAKAYA, H. I. DNA não-codificador: o lixo que vale ouro? **Ciência Hoje**, São Paulo, v. 38, n. 228, p. 36-42, 2006.
2. BAILLEUL-FORESTIER, I.; MOLLA, M.; VERLOES, A.; BERDAL, A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth Part 1: Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. **Eur. J. Med. Genet.**, Amsterdam, v. 51, no. 4, p. 273-291, July/Aug. 2008.
3. CONSOLARO, A. A reabsorção radicular ortodôntica é inflamatória, os fenômenos geneticamente gerenciados, mas não é hereditariamente transmitida. Sobre a identificação dos receptores P2X7 e CP-23. **R. Dental Press Ortodon. Ortop. Facial**, Maringá, v. 14, n. 4, p. 25-32, jul./ago. 2009.
4. CONSOLARO, A. Distúrbios do desenvolvimento: a precisão dos termos é essencial. **Rev. Clín. Ortodon. Dental Press**, Maringá, v. 8, n. 5, p. 107-113, out./nov. 2009.
5. CONSOLARO, A. Genético e hereditário versus reabsorção dentária: cuidados interpretativos são importantes. **Rev. Clín. Ortodon. Dental Press**, Maringá, v. 2, n. 4, p. 100-104, ago./set. 2003.
6. CONSOLARO, A. **Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas**. 2. ed. Maringá: Dental Press, 2005.
7. ENNES, J. P.; MARTINS-ORTIZ, M. F.; CONSOLARO, A. Incomplete root formation: Morphology and implications in Orthodontics. In: ANNUAL SESSION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF ORTHODONTICS, 101., 2001, Toronto. **Anais**. Toronto: American Association of Orthodontics, 2001. v. 1, p. 80-80.
8. FIORAVANTE, C.; PIVETTA, M. Golpe no orgulho vão. **Revista Fapesp**, São Paulo, n. 62, p. 24-33, mar. 2001.
9. KELLER, E. F. **O século do gene**. Belo Horizonte: Crisálida: Sociedade Brasileira de Genética, 2004.
10. OLIVEIRA, A. G. **Associação da anodontia parcial com o tamanho e morfologia dos dentes permanentes, com apinhamento dentário e com as dimensões do arco dentário de brasileiros**. 1988. 140 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia Ortodontia Bauru)-Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 1988.
11. PEARSON, H. What is a gene? **Nature**, London, v. 441, p. 399-401, 25 May 2006.
12. PECK, S.; PECK, L.; KATAJA, M. Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: Evidence of orofacial genetic fields. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 122, no. 6, p. 657-660, Dec. 2002.
13. RIOS, R. I. O início do fim do gene. **Ciência Hoje**, São Paulo, v. 34, n. 204, p. 72-73, 2004.
14. VELLOSO, T. R. G. et al. Anodontia parcial: forma e tamanho dos dentes remanescentes e prováveis implicações clínicas. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PESQUISA ODONTOLÓGICA - SBPqO, 18., 2001, Águas de Lindóia. **Pesquisa Odontológica Brasileira - Brazilian Oral Research**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2001. v. 15, p. 123.

Endereço para correspondência
Alberto Consolaro
E-mail: consolaro@uol.com.br