

Vanessa da Cruz Viola

A Genética da Amelogénese Imperfeita Não Sindrómica

Revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Vanessa da Cruz Viola

A Genética da Amelogénese Imperfeita Não Sindrómica

Revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Vanessa da Cruz Viola

A Genética da Amelogénese Imperfeita Não Sindrómica

Revisão narrativa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Medicina Dentária.

(Vanessa da Cruz Viola)

Resumo

A Amelogênese Imperfeita (AI) é um distúrbio hereditário raro que compromete a qualidade e a quantidade do esmalte dentário. A amelogênese é o processo de formação do esmalte dentário e pode ser subdividida em três estágios: secreção, transição e maturação. Fatores genéticos e ambientais que afetem qualquer um dos estágios da amelogênese podem causar vários tipos de defeitos no esmalte: esmalte hipoplásico, hipocalcificado e hipomaturado. As principais proteínas da matriz do esmalte são: amelogenina, enamelinina e a ameloblastina, e as principais proteases são: metaloprotease-20 da matriz e a calicreína-4. Vários genes que codificam estas proteínas da matriz do esmalte e proteases associadas são essenciais para a amelogênese, e as suas mutações estão associadas a AI. São conhecidos até agora 20 genes com 298 mutações. Entre eles estão os 5 primeiros genes candidatos identificados: AMBN, AMELX, AMTN, ENAM, KLK4 e MMP20. A AI apresentou todos os padrões de hereditariedade: ligada ao X, autossômica dominante e autossômica recessiva. Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura que promova conhecimento dos genes assim como as mutações relacionadas com a AI não sindrômica de forma a evidenciar a importância da investigação genética para a etiologia da AI.

Palavras chave: amelogênese imperfeita; esmalte dentário; genes

Abstract

Amelogenesis imperfecta (AI) is a rare hereditary disorder that compromises the quality and quantity of tooth enamel. Amelogenesis is the process of tooth enamel formation and can be subdivided into three stages: secretion, transition and maturation. Genetic and environmental factors that affect any of the stages of amelogenesis can cause several types of enamel defects: hypoplastic, hypocalcified and hypomatured enamel. The main proteins of the enamel matrix are: amelogenin, enamelin and ameloblastin, and the main proteinases are: matrix metalloproteinase-20 and kallikrein-4. Several genes that encode these enamel matrix proteins and associated proteinases are essential for amelogenesis, and their mutations are associated with AI. So far, 20 genes with 298 mutations are known. Among them are the first 5 candidate genes identified: AMBN, AMELX, AMTN, ENAM, KLK4 and MMP20. AI presented all heredity patterns: X-linked, autosomal dominant and autosomal recessive. This work aims to perform a literature review that promotes knowledge of genes as well as mutations related to non-syndromic AI in order to highlight the importance of genetic research for the etiology of AI.

Keywords: amelogenesis imperfecta; tooth enamel; genes.

Agradecimentos

Em primeiro a Deus,

Por sua constante presença em todos os momentos da minha vida, toda honra e toda glória.

Ao meu professor/orientador,

Prof. Dr. José Cabeda, pelo professor que foi para mim, todo respeito pela dedicação e profissionalismo.

À minha família,

À minha mãe Augusta por seu amor incondicional e apoio. Ao meu marido Lívio por sua cumplicidade e suporte incondicional que me dá força para nunca desistir. Às minhas filhas Luana e Diana, simplesmente por existirem, por motivarem-me a ser sempre melhor e por suportarem minha ausência física neste período. Ao meu pai Aires e à minha madrastra Graciete por todo suporte e ajuda.

Aos meus amigos,

Meus companheiros, Glória, Lívia, Alfredo, Jones, Ana e Vânia, pela amizade e por tornar mais leve esta caminhada. Às minhas amigas, Fernanda pela longa e eterna amizade, a Filomena pela força, minha gratidão.

Índice geral

Resumo	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos	vii
Índice de tabelas	ix
Índice de abreviaturas	x
I. Introdução.....	1
1.1. Materiais e métodos	2
II. Desenvolvimento	3
2.1. Amelogénese.....	3
2.1.1. Estágio de Secreção.....	3
2.1.2. Estágio de Transição	3
2.1.3. Estágio de Maturação	4
2.2. Esmalte dentário	4
2.2.1. Proteínas do esmalte	4
i. Amelogenina	4
ii. Enamelina.....	5
iii. Ameloblastina	6
2.3. Proteases do esmalte	7
2.3.1. Metaloprotease-20 da matriz.....	7
2.3.2. Calicreína-4	7
2.4. Definição da Amelogénese Imperfeita	7
2.5. Classificação da Amelogénese Imperfeita	8
i. Tipo I – AI Hipoplásica.....	8
ii. Tipo II – AI Hipomaturada	8
iii. Tipo III – AI Hipocalcificada.....	8
iv. Tipo IV – AI Hipoplásica-hipomaturada.....	9
2.6. Etiologia da Amelogénese Imperfeita.....	9
2.7. Hereditariedade	10
III. Discussão	11
IV. Conclusão	14
V. Bibliografia	15
Anexos	18

Índice de tabelas

Tabela 1. Genes conhecidos, com mutações identificadas relacionados com a AI.....	9
Tabela 2. Associação dos genes estudados aos subtipos AI.....	10
Tabela 3. Associação tipo de hereditariedade aos genes.	10

Índice de abreviaturas

AI – Amelogénese imperfeita

AMBN – Gene da ameloblastina

AMELX – Gene da amelogenina do cromossoma X

AMELY – Gene da amelogenina do cromossoma Y

AMTN – Gene da amelotonina

DDE – Defeitos de desenvolvimento de esmalte

ENAM – Gene da enamelina

FDI – Federação Dentária Internacional

KLK4 – Gene da calicreína-4

MMP-20 – Metaloproteinase- 20 da matriz

I. Introdução

A amelogénese imperfeita (AI) é um distúrbio hereditário raro que compromete a qualidade e a quantidade do esmalte dentário. Fatores genéticos e ambientais que afetem qualquer um dos estágios da amelogénese podem causar vários tipos de defeitos no esmalte: hipoplásico, hipocalcificado e hipomaturado (Kim et al., 2019).

A AI existe isoladamente ou associada a outras anomalias em síndromes. A sua prevalência varia de 1:700 a 1:1400, de acordo com as populações estudadas (Crawford et al., 2007; Seymen et al., 2016; Hytönen et al., 2019)

Segundo a Federação Dentária Internacional (FDI), os defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) podem ser classificados em nove níveis: nível 0 (normal), nível 1 (opacidade demarcada), nível 2 (opacidade difusa), nível 3 (hipoplasias), nível 4 (outros defeitos), nível 5 (opacidades demarcadas e difusas), nível 6 (opacidades demarcadas e hipoplasia), nível 7 (opacidade difusa e hipoplasia), nível 8 (opacidades demarcadas e difusas e hipoplasia) e, por fim, nível 9 (não classificável). (FDI Working Group, 1992)

Vários genes que codificam proteínas da matriz do esmalte e proteases associadas são essenciais para a amelogénese, e as suas mutações estão associadas a AI. Entre os primeiros genes candidatos identificados para a amelogénese imperfeita estavam AMBN para ameloblastina, AMELX para amelogenina, AMTN para amelotonina, ENAM para enamelina, KLK4 para calicreína-4, MMP20 para metaloprotease-20 da matriz. A lista tem crescido com o avanço das investigação em estudos genómicos e sequenciação de todo o exoma (Katsura et al., 2014).

Hytönen (2019) referiu 18 genes e cerca de 200 mutações causadoras de AI. Contudo, estão já listados, no Leiden Open Variation Database, 20 genes e 298 variações identificadas, o que mostra a intensa investigação em torno da genética da AI (<http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/>).

O objetivo desta revisão é promover o conhecimento dos genes e das mutações relacionadas com a AI não síndrômica assim como reiterar a importância da investigação genética para a sua etiologia.

1.1. Materiais e métodos

O presente trabalho é um estudo de revisão narrativa para a atualização do conhecimento sobre a genética da amelogénese imperfeita. Procedeu-se à revisão de literatura consultando a base de dados PubMed, com as palavras chave “amelogenesis imperfecta”, “genetic” e “tooth enamel”, considerando o período de 2009 a 2019. Os critérios utilizados para inclusão foram: (a) presença dos descritores utilizados no título ou no resumo; (b) artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa. Foram identificados 28 artigos, destes foram excluídos 16 com base nos seguintes critérios de exclusão: estudos não-empíricos, revisões de literatura, teses e dissertações, artigos com textos completos não disponíveis gratuitamente online a partir da rede da UFP ou artigos que não atendiam ao tema proposto. Assim sendo, inicialmente, foram utilizados 12 artigos. Para analisar a produção científica identificada, realizou-se uma apreciação crítica do conteúdo dos textos. A partir de citações dessas publicações, outras 32 referências bibliográficas foram incluídas na fundamentação teórica, sendo necessárias aos conceitos primordiais do tema.

Foram também consultados, para este trabalho, dois bancos de dados de códigos genéticos online: a Leiden Open Variation Database e a National Library of Medicine. Desta forma, totalizaram-se 46 referências bibliográficas aquando da redação deste trabalho de dissertação.

II. Desenvolvimento

2.1. Amelogénese

O desenvolvimento dentário começa a partir da 6^a semana de vida intrauterina. As células do epitélio oral proliferam e invaginam o ectomesênquima dando origem ao epitélio oral e em seguida, à lamina basal. Esta banda epitelial primitiva por sua vez vai dividir-se em lâmina vestibular e lâmina dentária. A lamina dentária passa por cinco fases de desenvolvimento: botão, capuz, campânula, coroa e raiz e é na fase da coroa que se irá iniciar a amelogénese (Fehrenbach, 2008).

A amelogénese é o processo de formação do esmalte dentário, subdividida em três estágios: secreção, transição e maturação (Skobe, 1976). Apenas durante o desenvolvimento do dente é que o esmalte é produzido (Junqueira e Carneiro, 2013).

2.1.1. Estágio de Secreção

Durante a fase da secreção ocorre a produção da matriz extracelular de proteínas do esmalte, incluindo amelogenina, enamulina e ameloblastina, pelas células secretoras do esmalte, os ameloblastos. Durante a secreção, os ameloblastos afastam-se da dentina em formação para produzir uma camada de matriz de esmalte contendo cristais de esmalte imaturos que abrangem toda a espessura do que será o esmalte. Após a sua secreção as proteínas do esmalte são clivadas especificamente pelas proteases do estágio secretório, a metaloprotease-20 da matriz, para produzir peptídeos para formação do esmalte (Skobe, 1976).

2.1.2. Estágio de Transição

Durante o estágio de transição, os ameloblastos reduzem a secreção de proteínas do esmalte e da metaloprotease-20 da matriz, perdem processos de Tomes e passam por remodelações fenotípicas, diminuindo a taxa de secreção. Neste estágio os ameloblastos também secretam proteases relacionadas com acalcreína que atinge a secreção máxima durante o estágio de maturação (Smith et al., 2017).

2.1.3. Estágio de Maturação

Durante o estágio de maturação, há decomposição completa da matriz proteica do esmalte e sua remoção ao mesmo tempo que ocorre a mineralização secundária da matriz extracelular do esmalte. A calicreína degrada os demais peptídeos da matriz do esmalte para facilitar a sua remoção por endocitose. A remoção da proteína da matriz do esmalte em formação e a sua substituição pelo fluido do tecido fornece espaço para que os cristais de esmalte cresçam em largura. Em simultâneo são bombeados íons de minerais para o esmalte para o seu crescimento mineral (Smith et al., 2017).

2.2. Esmalte dentário

O esmalte é composto por cerca de 96% de minerais, 3% de proteínas e 1% de água (Burt e Deakins, 1944). É muito denso e extremamente duro - o tecido mais duro do corpo humano - o que permite que suporte as grandes forças mastigatórias (Smith et al., 2017).

2.2.1. Proteínas do esmalte

As proteínas do esmalte são geralmente classificadas em três grandes categorias com características comuns entre elas. O primeiro grupo é a amelogenina, que é uma proteína hidrofóbica de 20kDa (gene AMELX/AMELY); o segundo é a enamina uma proteína ácida de 65kDa (gene ENAM) e o terceiro grupo não amelogenina, não enamina representado pela ameloblastina, também conhecida como amelina (gene AMBN). Duas principais proteases do esmalte também foram nomeadas como parte integrante da matriz do esmalte, que são: matriz metaloprotease-20 (gene MMP-20) e calicreína 4 (gene KLK4) que são expressas no esmalte em desenvolvimento em diferentes momentos e têm diferentes funções (Bansal et al., 2012).

i. Amelogenina

Constitui cerca de 90% das proteínas totais da matriz do esmalte e desempenha um papel importante na mineralização e alterações morfológicas no esmalte. É o

principal produto dos ameloblastos e está presente no germe dentário até pouco antes da erupção dentária (Bansal et al., 2012).

Durante o desenvolvimento e a mineralização do esmalte, a amelogenina secretada é perdida no tecido como a maior parte das outras proteínas da matriz do esmalte, devido à degradação sequencial por proteases específicas. Elas são substituídas por íons minerais, cálcio e fósforo, o que resulta em esmalte duro e maduro totalmente mineralizado (Bansal et al., 2012).

Segundo Lattanzi et al. (2005) e Young et al. (2007), o gene da amelogenina em humanos localiza-se nas zonas pseudo autossômicas dos cromossomas X e Y (AMELX e AMELY) que não sofrem silenciamento no processo de lionização e expressam amelogenina no esmalte em desenvolvimento, porém, apenas 10% de toda a amelogenina é de origem AMELY, a sua deleção não aparenta ter efeito deteriorante no esmalte dentário e não é incomum na população, especialmente no sudeste da Ásia (Lee et al., 2011). Localização do gene AMELX: Xp22.2 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene>).

Ratinhos com mutação nula no locus da amelogenina tiveram como resultado esmalte hipoplásico com uma camada anormalmente fina que cobria a dentina. Este estudo demonstrou então a importância do AMELX na regulação da espessura do esmalte e na organização dos padrões de cristal (Gibson et al., 2001).

ii. Enamelina

Entre as três principais proteínas de esmalte secretadas durante o estágio secretório da amelogênese a Enamelina é a maior (> 1.000 aminoácidos) com múltiplas glicosilações e fosforilações, mas a sua quantidade é de apenas 3 a 5% da matriz do esmalte. No entanto, o gene ENAM é essencial para a integridade dos ameloblastos e a formação adequada do esmalte (Koruyucu et al., 2018).

Hu et al. (2008) concluiu que não há esmalte que cubra a dentina nos ratinhos knock-out para ENAM, que o mineral que se forma fá-lo por um mecanismo completamente diferente do que para o esmalte normal. Estes resultados realçam a importância do ENAM na mineralização para a formação do verdadeiro esmalte (Hu et al., 2008).

Localização do gene ENAM: 4q13.3 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene>).

iii. Ameloblastina

A ameloblastina é a segunda proteína em maior quantidade, presente na matriz do esmalte, depois da amelogenina. A expressão de ameloblastina pelos ameloblastos é mais alta durante o estágio secretório da amelogênese e diminui durante a fase de maturação. Após a secreção, a ameloblastina é clivada em fragmentos por proteases da matriz de esmalte, incluído a metaloprotease-20 da matriz. O fragmento básico do terminal N de 17KDa e seus produtos de processamento são altamente agregativos e foram imunolocalizados no espaço da bainha ao redor dos prismas de esmalte. O terminal C ácido é degradado e removido da matriz logo após a secreção (Uchida et al., 1997).

Ameloblastina é conhecida por desempenhar um papel-chave na amelogênese, embora o seu papel exato não seja totalmente conhecido. Foi reportado pela primeira vez, em 2014, por Poulter et al, que mutações no gene AMBN causam AI não sindrômica e foi confirmado nos modelos de ratinho com função AMBN alterada. Os ratinhos com deleção dos exões 5 e 6 na ameloblastina demonstraram um esmalte pobre (Poulter et al., 2014).

A ameloblastina também tem sido implicada na adesão celular, nos ratinhos AMBN^{-5,6/-5,6} a monocamada de ameloblastos desprende-se da matriz de esmalte e o processo de Tomes, responsável por orquestrar a formação prismática de esmalte não se desenvolve. Os ameloblastos perdem a sua morfologia normal e começam a proliferar anormalmente para produzir uma camada de múltiplas células e a secreção normal da matriz do esmalte falha, resultando no fenótipo da AI hipoplásica (Fukumoto et al., 2004).

Localização do gene AMBN: 4q13.3 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene>).

2.3. Proteases do esmalte

As duas principais proteases do esmalte também são consideradas parte integral da matriz do esmalte. São elas a metaloprotease-20 da matriz (gene MMP20) e a calicreína 4 (gene KLK4) (Bansal et al., 2012).

2.3.1. Metaloprotease-20 da matriz

É uma das 23 metaloproteases da matriz extracelular humana. Ela processa proteínas estruturais da matriz do esmalte em fragmentos funcionais no estágio secretório e facilita a remoção dessas proteínas durante o estágio da maturação. O gene MMP20 codifica uma proteína de 483 aminoácidos. Esta é a protease precoce expressa pelos ameloblastos ao longo do estágio secretório e no estágio de maturação precoce da amelogênese (Kim et al., 2017).

Ratinhos Knock-out para MMP20 não conseguem processar a amelogenina resultando em defeitos graves no esmalte (Caterina et al., 2002).

Localização do gene MMP20: 11q22.2 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene>).

2.3.2. Calicreína-4

Durante o estágio de transição e maturação, os ameloblastos secretam calicreína-4 na matriz do esmalte para degradar ainda mais proteínas da matriz já processadas pela protease metaloprotease-20 da matriz do estágio secretório (Smith et al., 2017).

Localização do gene KLK4: 19q13.41 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene>)

2.4. Definição da Amelogênese Imperfeita

A AI é um grupo de doenças hereditárias raras que afetam a formação do esmalte dentário, tanto na qualidade quanto na quantidade do mesmo (Kim et al., 2017). AI pode ser de forma isolada, isto é, sem que haja outros sintomas extra-orais (não sindrômica), ou pode ser um fenótipo de uma condição sindrômica como é o caso da síndrome de esmalte-renal e síndrome de Jalili (Seymen et al., 2015).

São conhecidos até a data 20 genes e identificadas aproximadamente 298 variações causadoras da AI não síndrómica (<http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/>).

2.5. Classificação da Amelogénese Imperfeita

Várias classificações têm sido propostas, Weinmann em 1945 propôs apenas dois grupos, hipoplásica e hipocalcificada. Com o decorrer do tempo alguns autores basearam-se exclusivamente no fenótipo, enquanto que outros usaram o fenótipo como 1ª critério e o modo de herança como 2º critério para a classificação. O facto de haver vários sistemas de classificação que se baseiam principalmente ou exclusivamente no fenótipo pode trazer alguma dificuldade e confusão fazendo com que nem sempre seja possível uma correlação clara entre os vários subtipos usados (Darling, 1956; Witkop 1957; Winteer e Book, 1975; Sundell e Koch, 1985; Witkop 1988; Aldred e Crawford, 1995; Hart et al, 2002).

Segundo Witkop (1988), a AI está dividida em quatro grupos de acordo com as suas características:

i. Tipo I – AI Hipoplásica: ocorre por falha na fase de secreção. A alteração do esmalte é resultado da deposição inadequada da matriz de esmalte. Tem como características clínicas: espessura reduzida e/ou fossas. As lesões possuem fossas de tamanho variável e a distribuição é generalizada ou localizada. (Witkop Jr, 1988).

ii. Tipo II – AI Hipomaturada: ocorre por falha na formação inicial dos cristais seguida de crescimento alterado. Dentre as características clínicas: espessura normal, esmalte macio, opaco e branco amarelo. É associado a anomalias no estágio de maturação na formação do esmalte, resultando em esmalte com aspecto opaco. A camada de esmalte tem uma espessura normal, mas é mais macia do que o normal e pode facilmente separar-se da dentina subjacente (Witkop Jr, 1988).

iii. Tipo III – AI Hipocalcificada: ocorre por falha na fase de maturação e crescimento final dos cristais. Tem como características clínicas: mais mole que o normal, branco- acastanhado-amarelado. Os dentes têm esmalte mineralizado de forma insuficiente e clinicamente apresentam-se muito gastos. Isto resulta da separação do

esmalte da dentina pouco tempo após a erupção do dente. Os dentes são muito sensíveis às alterações térmicas e têm cor castanho-escuro (Witkop Jr, 1988).

iv. Tipo IV – AI Hipoplásica-hipomaturada: ocorre por falha poligenética complexa associada aos três tipos. Esmalte marmorizado ou manchado, de cor branca, amarela ou castanha com buracos nas faces vestibulares. Uma combinação entre a hipoplásica e a hipomaturada podendo associar-se ao taurodontismo (Witkop Jr, 1988).

2.6. Etiologia da Amelogênese Imperfeita

A AI descreve um grupo de condições genéticas que resulta em defeitos do esmalte dentário. Sabe-se que mutações em muitos genes causam AI (Smith et al., 2017). Em 2017, Kim et al sugeriram que mutações em mais de 17 genes estariam envolvidos na AI não síndrômica. Até a data foram identificados 20 genes com mutações relacionados a AI (Tabela 1).

Tabela 1. Genes conhecidos, com mutações identificadas, relacionados com a AI* - de acordo com: <http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/genes>

Símbolo	Gene	Cromossoma	Localização
ACP4	Acidphosphatase 4	19	q13.33
AMBN	Ameloblastin	4	q21
AMELX	Amelogenin, x-linked	X	p22.2
AMTN	Amelotin	4	q13.3
C4orf26	Chromossome4 open readindframe 26	4	q21.1
COL17A1	Collagen, typeXVII, alpha 1	10	q24.3
Dlx3	Distal-lesshomeobox 3	17	q21.33
ENAM	Enamelin	4	q13.3
FAM20A	Family with sequence similarity 20, member A	17	q24.2
FAM83H	Family with sequence similarity 83, member H	8	q24.3
GPR68	G protein-coupledreceptor 68	14	q31
ITGB6	Integrin, beta 6	2	q24.2
KLK4	Kalikrein-relatedpeptidase 4	19	q13.41
LAMA3	Laminin, alpha 3	18	q11.2
LAMB3	Lamin, beta 3	1	q32
MMP20	Matrixmetallopeptidase 20	11	q22.2

RELT	RELT TNF receptor	11	q13.2
SLC24A4	Solute carrier family 24, member 4	14	q32.12
SP6	Sp6 transcription factor	17	q21.32
WDR72	WD repeat domain 72	15	q21.3

Estes genes conhecidos com mutações identificadas até então, foram associados aos diferentes subtipos da AI (Tabela 2) segundo a base de dados no Leiden Open Variation Database (<http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/diseases>).

Tabela 2. Associação dos genes estudados aos subtipos da AI* - de acordo com: <http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/diseases>

Subtipos AI	Genes associados
Hipomaturada	AMELX, KLK4, MMP20, WDR72, SLC2A4, GPR68
Hipoplásica	AMELX, ENAM, AMBN, ACPT, FAM20A, ITGB6, LAMA3, LAMB3, RALT, COL17A1, SP6
Hipoplásica-hipomaturada	AMELX, COL17A1, DLX3
Hipomineralizada	AMELX, AMTN, FAM83H, ITGB6, C4orf26, SLC24A4
Hipocalcificada	FAM83H
Hipomineralizada-hipomaturada	GPR68
Hipocalcificada-hipomaturada	-
Hipoplásica-hipomineralizada	AMELX, WDR 72
Não classificada	-

2.7. Hereditariedade

Quanto ao modo de hereditariedade, a AI não sindrômica demonstra grande heterogeneidade genética, com todos os padrões de hereditariedade presentes na Tabela 3: ligada ao X, autossômica dominante e autossômica recessiva (Lenche Winter, 1995 citado em Hytönen et al., 2019; Dong et al., 2000 citado em Hytönen et al., 2019; Hartet et al., 2003 citado em Hytönen et al., 2019).

Tabela 3. Associação do tipo de hereditariedade aos genes. De acordo com Lee et al., 2011; Seymen et al., 2014; Katsura et al., 2014; Seymen et al., 2015; Seymen et al., 2016; Smith et al., 2017; Kim et al., 2017; Koruyucu et al., 2018; Kim et al., 2019.

Hereditariedade	Genes
Ligada ao X	AMELX
AI autossómica dominante	ENAM, AMTN, FAM 83H, LAMB3
AI autossómica recessiva	ENAM, MMP20, KLK4, WDR72, FAM20A, ITGB6, C4orf26, ACPT, SLC24A4

III. Discussão

Considerando a literatura consultada sobre a AI, é notório que a investigação sobre a etiologia genética desta patologia mantém-se intensa. Há um número crescente de genes candidatos que estão relacionados a AI e pelo facto de o custo da sequenciação genética estar a diminuir, a sequenciação do exoma inteiramente parece uma maneira abrangente para se identificar a etiologia genética em alguns casos. No entanto, a sequenciação de um ou vários genes candidatos para encontrar a causa genética para estes casos seria uma forma de diagnóstico mais rápida e económica (Kim et al., 2019). Todavia, o envolvimento específico dos genes e proteínas durante este processo ainda não é totalmente conhecido.

No que diz respeito as mutações, tanto as mutações nonsense como as missense encontradas foram comprovadas como causadoras de AI não sindrómica. Nas mutações nonsense foi introduzido um codão de terminação precoce e o mRNA deveria ser degradado pelo sistema de degradação de mutações nonsense (NMDS), nos casos em que o mRNA escapou ao NMDS deu origem a uma proteína truncada (Koruyucu et al., 2018). Esta situação ocorreu no caso do LAMB3 e FAM20A, ENAM, KLK4, WDR72 (Kim et al., 2019; Koruyucu et al., 2018; Smith et al., 2017; Kim et al., 2017; Katsura et al., 2014).

As mutações missense resultam de uma troca de um aminoácido por outro, alterando a estrutura da proteína (Kim et al., 2017; Hytönen et al., 2019). Em alguns casos, a proteína mutante pode ser secretada e manter a função proteolítica (c.398C>T, p.Thr130Ile) mas, em outros casos, (p.His226Gln) a proteína não pode ser secretada provavelmente devido a alteração estrutural na área central da proteína. Neste caso, (c.398C>T, p.Thr130Ile) a análise funcional sugeriu a redução da atividade do MMP20, o que pode explicar a diferença de fenótipo entre os probandos (Kim et al., 2017). O facto de haver redução de atividade pode contribuir para que haja variabilidade nos padrões o que dificulta ainda mais o diagnóstico clínico.

A variabilidade da expressão da AI não síndrômica foi reportada em alguns casos, especialmente nas mutações LAMB3 e ENAM mesmo entre os membros da mesma família (Lee et al., 2015). A mutação c.1259-1260insAG no ENAM causou em heterozigotia pequenos poços em vários dentes (Hart et al., 2003) mas em outra família a mesma mutação apresentou fossas hipoplásicas características (Pavlic et al., 2007).

Quanto ao tipo de hereditariedade, a AI apresentou todos os padrões de hereditariedade. O gene associado ao padrão de hereditariedade ligada ao X é o da amelogenina (AMELX). Resultados do estudo revelaram uma mutação frameshift (c.517delC) com codão de terminação prematuro, em que o probando do sexo masculino afetado e a mãe também afetada com heterozigotia para a mutação, o que demonstrou assim um padrão dominante ligado ao X (Lee et al., 2011).

O padrão da AI autossômica dominante está associado ao ENAM, AMTN, FAM83H (Lee et al., 2011). A mutação heterozigótica no LAMB3 (c. 3431C>A; p.Ser1144) também demonstrou causar malformações do esmalte com sulcos hipoplásicos ao introduzir um codão stop prematuro, esta mutação nonsense produziu uma proteína não funcional (Kim et al., 2019).

Já na AI autossômica recessiva estão envolvidos os genes ENAM, MMP20, KLK4, WDR72, FAM20A (Hart et al., 2004; Kim et al., 2005; El-Sayed et al., 2009; Kim et al., 2019).

O ENAM na AI mostrou ter padrão tanto autossômico dominante como autossômico recessivo (Kida et al., 2002; Hart et al., 2003; Kim et al., 2005; Kang et al., 2009; Lindemeyer et al., 2010). Este foi o único gene que apresentou os dois padrões de hereditariedade. Apenas as mutações no ENAM apresentaram penetrância incompleta causadora da AI (Seymen et al., 2014), esta possibilidade foi observada pela primeira vez num estudo epidemiológico na população Sueca em 1986 (Sundell e Valentin, 1986).

Um estudo sugeriu que o stress no retículo endoplasmático causado pela conformação incorreta das proteínas recém-sintetizadas possa ser o responsável pela perda dos ameloblastos e estar assim relacionado com AI. São conhecidas várias doenças graves associadas ao stress do retículo endoplasmático induzido pela conformação incorreta de proteínas recém-sintetizadas (em condições normais até 30%

das proteínas não apresenta conformação correta). Caso a UPR (Unfolded Protein Response) responsável pela re-conformação destas proteínas, exceda a capacidade para manter a homeostasia, esta compromete a célula à apoptose. Este estudo sugere que o fenótipo da mutação na amelogenina p.Tyr64His é consequência do comprometimento da via secretora normal de ameloblastos, que leva ao stress do retículo endoplasmático e à apoptose em larga escala de ameloblastos e não como resultado da disfunção pós secretora da amelogenina na matriz extracelular do esmalte em desenvolvimento. Este foi o primeiro relatório a classificar a AI como uma doença conformacional (Brookes et al., 2014).

É pertinente o acompanhamento em doentes desde terna idade. Em casos severos em que haja necessidade de tratamento é aconselhável que este ocorra o quanto antes para que não ocorram complicações como cárie e fraturas dentárias, além de aumentar a suscetibilidade á doença periodontal (Passos et al., 2007).

Quanto mais mutações forem caracterizadas, o seu impacto funcional for investigado e as suas características clínicas documentadas, maior a capacidade de estabelecer correlação entre o fenótipo e o genótipo e assim conseguir fornecer evidências para um melhor diagnóstico clínico e para gestão destes doentes (Kim et al., 2017).

Visto que este grupo de doentes apresenta uma grande heterogeneidade, o diagnóstico representa um desafio para o médico dentista quanto a etiologia e as características clínicas. O diagnóstico genético ainda é usado apenas para investigação.

IV. Conclusão

Vários genes estão envolvidos no processo de formação do esmalte dentário, visto que é um processo bastante complexo, e mutações nestes genes estão relacionadas com a AI não síndrômica, conhecidos até agora são 20 genes com 298 mutações. Entre eles estão os 5 primeiros genes candidatos identificados (AMBN, AMELX, AMTN, ENAM, KLK4 e MMP20) e também os genes ACPT, C4orf26, COL17A1, DLX3, ENAM, FAM20A, FAM83H, GPR68, ITGB6, LAMA3, LAMB3, RELT, SLC24A4, SP6 e WDR72.

Deste modo, a genética tem sido uma mais valia na medicina dentária quanto a etiologia da amelogênese imperfeita não síndrômica. Contudo, mais estudos genéticos e funcionais são necessários para entender completamente a natureza dinâmica e variável da formação do esmalte, assim como todas as mutações relacionadas com a amelogênese imperfeita não síndrômica.

V. Bibliografia

- Aldred, M. J., e Crawford, P. J. (1995). Amelogenesis imperfecta towards a new classification. *Oral diseases*, 1(1), pp. 2–5
- Bansal, A. K. *et alii.* (2012). Amelogenin: A novel protein with diverse applications in genetic and molecular profiling. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 16(3), pp. 395–399.
- Burt, L. e Deakins, M (1944). The deposition of calcium phosphorus, and carbon dioxide in calcifying dental enamel. *Laboratory of dental medicine: Harvard School of dental Medicine*, (2), p. 80.
- Brookes, S. J. *et alii.* (2014). Endoplasmic reticulum stress in amelogenesis imperfecta and phenotypic rescue using 4-phenylbutyrate. *Human Molecular Genetics*, 23(9), pp. 2468–2480.
- Caterina, J. J. *et alii.* (2002). Enamelysin (matrix metalloproteinase 20)-deficient mice display an amelogenesis imperfecta phenotype. *Journal of Biological Chemistry*, 277(51), pp. 49598–49604.
- Crawford, P. J. M., Aldred, M. e Bloch-Zupan, A. (2007). Amelogenesis imperfecta. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(1), pp. 1–11.
- Darling, A. I. (1956). Some observations on amelogenesis imperfecta and calcification of the dental enamel. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 49(10), pp. 759–765.
- El-Sayed, W. *et alii.* (2009). Mutations in the beta propeller WDR72 cause autosomal-recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *American journal of human genetics*, 85(5), pp. 699–705.
- Federação Dentária Internacional. (1992). A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. *Internacional Dental Journal*. 42 (6); pp 411-426.
- Fehrenbach, M. J. (2008). Anatomia, Histologia e Embriologia dos Dentes e Estruturas Orofaciais, pp. 50-51.
- Fukumoto, S. *et alii.* (2004). Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts. *The Journal of cell biology*, 167(5), pp. 973–983.
- Gibson, C. W. *et alii.* (2001). Amelogenin-deficient Mice Display an Amelogenesis Imperfecta Phenotype. *Journal of Biological Chemistry*, 276(34), pp. 31871–31875.
- Hart, P. S. *et alii.* (2002). A nomenclature for X-linked amelogenesis imperfecta. *Archives of oral biology*, 47(4), pp. 255–260.
- Hart, P. S. *et alii.* (2003). Identification of the enamelin (g.8344delG) mutation in a new kindred and presentation of a standardized ENAM nomenclature. *Archives of oral biology*, 48(8), pp. 589–596.
- Hart, P. S. *et alii.* (2004). Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics*, 41(7), pp. 545–549.
- Hart, T. C. *et alii.* (2003). Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects. *Journal of medical genetics*, 40(12), pp. 900–906.
- Hu, J. C. C. *et alii.* (2008). Enamel defects and ameloblast-specific expression in Enam knock-out/lacZ knock-in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 283(16), pp. 10858–10871.
- Hytönen, M. K. *et alii.* (2019). Canine models of human amelogenesis imperfecta: identification of novel recessive ENAM and ACP4 variants. *Human Genetics*, 138(5), pp. 525–533.
- Junqueira, L. C. U. e Carneiro, J. (2013). Histologia Básica. 12ª Edição, Rio de Janeiro, Texto e Atlas..pp. 283-284

- Kang, H.-Y. *et alii.* (2009). Candidate gene strategy reveals ENAM mutations. *Journal of dental research*, 88(3), pp. 266–269.
- Katsura, K. A. *et alii.* (2014). WDR72 models of structure and function: A stage-specific regulator of enamel mineralization. *Matrix Biology*, 38, pp. 48–58.
- Kida, M. *et alii.* (2002). Autosomal-dominant hypoplastic form of amelogenesis imperfecta caused by an enamelin gene mutation at the exon-intron boundary. *Journal of dental research*, 81(11), pp. 738–742.
- Kim, J. W. *et alii.* (2005). ENAM mutations in autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Journal of dental research*, 84(3), pp. 278–282.
- Kim, J. W. *et alii.* (2005). MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics*, 42(3), pp. 271–275.
- Kim, Y. J. *et alii.* (2017). Analyses of MMP20 missense mutations in two families with hypomaturation amelogenesis imperfecta. *Frontiers in Physiology*, 8, pp. 1–7.
- Kim, Y. J. *et alii.* (2019). Candidate gene sequencing reveals mutations causing hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Clinical Oral Investigations*, 23(3), pp. 1481–1487.
- Koruyucu, M. *et alii.* (2018). 3. Hypoplastic AI with Highly Variable Expressivity Caused by ENAM Mutations. *Journal of Dental Research*, 97(9), pp. 1064–1069.
- Lee, K. E. *et alii.* (2011). 12. A novel mutation in the AMELX gene and multiple crown resorptions. *European Journal of Oral Sciences*, 119(1), pp. 324–328.
- Lee, K. E. *et alii.* (2015). Novel LAMB3 mutations cause non-syndromic amelogenesis imperfecta with variable expressivity. *Clinical Genetics*, 87(1), pp. 90–92.
- Leiden Open Variation Database. Disponível em <<http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/genes>>. [Consultado em 18/05/2020]
- Lindemeyer, R. G., Gibson, C. W. e Wright, T. J. (2010). Amelogenesis imperfecta due to a mutation of the enamelin gene: clinical case with genotype-phenotype correlations. *Pediatric dentistry*, 32(1), pp. 56–60.
- National Library of Medicine. *Genetics Home Reference*. disponível em <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene>>. [Consultado em 27/02/2020]
- Passos, I. A. *et alii.* (2007). Defeitos do esmalte: etiologia, características clínicas e diagnóstico diferencial. *J. Health Sci. Inst*, 25(2), pp. 187–192.
- Pavlic, A., Petelin, M. e Battelino, T. (2007). Phenotype and enamel ultrastructure characteristics in patients with ENAM gene mutations g.13185-13186insAG and 8344delG. *Archives of oral biology*, 52(3), pp. 209–217.
- Poulter, J. A. *et alii.* (2014). Deletion of ameloblastin exon 6 is associated with amelogenesis imperfecta. *Human molecular genetics*, 23(20), pp. 5317–5324.
- Seymen, F. *et alii.* (2014). ENAM mutations with incomplete penetrance. *Journal of Dental Research*, 93(10), pp. 988–992.
- Seymen, F. *et alii.* (2015). Novel ITGB6 mutation in autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Oral Diseases*, 21(4), pp. 456–461.
- Seymen, F. *et alii.* (2016). Recessive Mutations in ACPT, Encoding Testicular Acid Phosphatase, Cause Hypoplastic Amelogenesis Imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, 99(5), pp. 1199–1205.

A Genética da Amelogenese Imperfeita Não Sindrômica

- Skobe, Z. (1976). The secretory stage of amelogenesis in rat mandibular incisor teeth observed by scanning electron microscopy. *Calcified tissue research*, 21(2), pp. 83–103.
- Smith, C. E. L. *et alii.* (2017). A fourth KLK4 mutation is associated with enamel hypomineralisation and structural abnormalities. *Frontiers in Physiology*, pp. 1–11.
- Sundell, S. e Valentin, J. (1986). Hereditary aspects and classification of hereditary amelogenesis imperfecta. *Community dentistry and oral epidemiology*, 14(4), pp. 211–216.
- Sundell, S. e Koch, G. (1985). Hereditary amelogenesis imperfecta. I. Epidemiology and clinical classification in a Swedish child population. *Swedish dental journal*, 9(4), pp. 157–169.
- Uchida, T. *et alii.* (1997). Synthesis, secretion, degradation, and fate of ameloblastin during the matrix formation stage of the rat incisor as shown by immunocytochemistry and immunochemistry using region-specific antibodies. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, 45(10), pp. 1329–1340.
- Witkop, C. J. (1957). Hereditary defects in enamel and dentin. *Acta genetica estatica medica*, 7(1), pp. 236–239.
- Witkop Jr, C. J. (1988). Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *Journal of oral pathology*, 17(9–10), pp. 547–553.
- Winter, G. B., e Brook, A. H. (1975). Enamel hypoplasia and anomalies of the enamel. *Dental clinics of North America*, 19(1), pp. 3–24.

Anexos

Anexo 1. Tabelas da base de dados LOVD com todas as variantes de mutações conhecidas (<http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/variants>)

View genomic variants

298 entries on 6 pages. Showing entries 1 - 50.

Variant ID	Effect	Chr	DNA change (genomic)	Reference	DB-ID	Frequency	Owner
0000000155	+/+	1	g.209788660_209788672delCACGGATCTGCTC	Lee et al. 2014	LAMB3_000006	-	Claire Smith
0000000156	+/+	1	g.209788696>A	Wang et al. 2015	LAMB3_000007	-	Claire Smith
0000000255	+/+	1	g.209788677_209788683delCGCTCT	Kim et al. 2016	LAMB3_000009	-	Claire Smith
0000000152	+/+	1	g.209788682_209788689delCTCCAGTC	Kim et al. 2013	LAMB3_000003	-	Claire Smith
0000000151	+/+	1	g.209788704G>T	Kim et al. 2013	LAMB3_000002	-	Claire Smith
0000000286	+/+	1	g.209788704G>T	Kim et al. 2013	LAMB3_000002	-	Georgios Nikolopoulos
0000000153	+/+	1	g.209788741dupC	Poulter et al. 2014	LAMB3_000004	-	Claire Smith
0000000257	+/+	1	g.209788753C>T	Smith et al. 2019	LAMB3_000011	-	Claire Smith
0000000154	+/+	1	g.209789841dupG	Lee et al. 2014	LAMB3_000005	-	Claire Smith
0000000256	+/+	1	g.209789858C>A	Smith et al. 2019	LAMB3_000010	-	Claire Smith
0000000195	+/+	1	g.209799066G>A	Prasad et al. 2016	LAMB3_000008	-	Claire Smith
0000000150	+/+	1	g.209823368G>A	Prasad et al. 2016	LAMB3_000001	-	Claire Smith
0000000070	+/+	2	g.1610982927C>A	Wang et al. 2014	ITGB6_000005	-	Claire Smith
0000000171	+/+	2	g.161029103C>T	Ansar et al. 2016	ITGB6_000006	-	Claire Smith
0000000067	+/+	2	g.161029176A>T	Wang et al. 2014	ITGB6_000002	-	Claire Smith
0000000069	+/+	2	g.161051887G>T	Poulter et al. 2014	ITGB6_000004	-	Claire Smith
0000000068	+/+	2	g.161051956C>G	Seymen et al. 2015	ITGB6_000003	-	Claire Smith
0000000066	+/+	2	g.161052046C>T	Wang et al. 2014	ITGB6_000001	-	Claire Smith
0000000172	+/+	4	g.71385896_71394573delinsCTCA	Smith et al. 2016	AMBN_000001	-	Claire Smith
0000000004	+/+	4	g.71465502_71467849del	Poulter et al. 2014	AMBN_000001	-	Claire Smith
0000000095	+/+	4	g.71468340G>C	Prasad et al. 2016	AMBN_000002	-	Claire Smith
0000000285	+/	4	g.71472172C>T	Lu et al. 2018	AMBN_000003	-	Georgios Nikolopoulos
0000000173	+/+	4	g.71497424T>G	Brookes et al. 2017	ENAM_000018	-	Claire Smith
0000000039	+/+	4	g.71497439delA	Simmer et al. 2013	ENAM_000001	-	Claire Smith
0000000096	+/+	4	g.71497456G>A	Prasad et al. 2016	ENAM_000011	-	Claire Smith
0000000278	+/	4	g.71497457T>G	Koruyucu et al. 2018	ENAM_000020	-	JUNG-WOOK KIM
0000000065	+/+	4	g.71497581delA	Wang et al. 2015	ENAM_000016	-	Claire Smith
0000000040	+/+	4	g.71497599A>T	Märth et al. 2002	ENAM_000002	-	Claire Smith
0000000041	+/+	4	g.71497599A>T	Märth et al. 2002	ENAM_000002	-	Claire Smith
0000000042	+/+	4	g.71500123A>C	Kim et al. 2005	ENAM_000003	-	Claire Smith
0000000043	+/+	4	g.71500172C>T	Seymen et al. 2014	ENAM_000004	-	Claire Smith
0000000064	+/+	4	g.71500221_71500222insTCAAAAAGCCGACCACA	Wang et al. 2015	ENAM_000015	-	Claire Smith
0000000044	+/+	4	g.71500268G>T	Seymen et al. 2014	ENAM_000005	-	Claire Smith
0000000045	+/+	4	g.71501612G>A	Raipar et al. 2001	ENAM_000006	-	Claire Smith
0000000046	+/+	4	g.71501612G>A	Raipar et al. 2001	ENAM_000006	-	Claire Smith
0000000047	+/+	4	g.71503505A>G	Wright et al. 2011	ENAM_000007	-	Claire Smith
0000000048	+/+	4	g.71503508G>T	Gutierrez et al. 2007	ENAM_000008	-	Claire Smith
0000000049	+/+	4	g.71503561delG	Kida et al. 2002	ENAM_000009	-	Claire Smith
0000000050	+/+	4	g.71503561delG	Kida et al. 2002	ENAM_000009	-	Claire Smith
0000000051	+/+	4	g.71503561delG	Kida et al. 2002	ENAM_000009	-	Claire Smith
0000000052	+/+	4	g.71503561delG	Kida et al. 2002	ENAM_000009	-	Claire Smith
0000000053	+/+	4	g.71503561delG	Kida et al. 2002	ENAM_000009	-	Claire Smith
0000000054	+/+	4	g.71507790C>T	Chan et al. 2010	ENAM_000010	-	Claire Smith
0000000056	+/+	4	g.71507880C>A	Ozdemir et al. 2005	ENAM_000012	-	Claire Smith
0000000057	+/+	4	g.71508164_71508165insGTCAAGTACTGTGTCA	Ozdemir et al. 2005	ENAM_000013	-	Claire Smith
0000000055	+/+	4	g.71508402_71508403insAG	Hart et al. 2003	ENAM_000011	-	Claire Smith
0000000058	+/+	4	g.71508402_71508403insAG	Hart et al. 2003	ENAM_000011	-	Claire Smith
0000000059	+/+	4	g.71508402_71508403insAG	Hart et al. 2003	ENAM_000011	-	Claire Smith
0000000060	+/+	4	g.71508402_71508403insAG	Hart et al. 2003	ENAM_000011	-	Claire Smith
0000000061	+/+	4	g.71508402_71508403insAG	Hart et al. 2003	ENAM_000011	-	Claire Smith

View genomic variants

298 entries on 6 pages. Showing entries 51 - 100.

Variant ID	Effect	Chr	DNA change (genomic)	Reference	DB-ID	Frequency	Owner
0000000062	+/+	4	g.71508402_71508403insAG	Hart et al. 2003	ENAM_000011	-	Claire Smith
0000000279	+/	4	g.71508958C>G	Koruyucu et al. 2018	ENAM_000019	-	JUNG-WOOK KIM
0000000063	+/+	4	g.71510134delT	Kang et al. 2009	ENAM_000014	-	Claire Smith
0000000178	+/+	4	g.76481331_76481338delATGCTGGT	Prasad et al. 2016	C4orf26_000006	-	Claire Smith
0000000027	+/+	4	g.76481343_76481348delGGTAAACinsATGCTGGTACTGGTA	Parry et al. 2012	C4orf26_000001	-	Claire Smith
0000000229	+/+	4	g.76481343_76481348delGGTAAACinsATGCTGGTACTGGTA	Parry et al. 2012	C4orf26_000001	-	Claire Smith
0000000254	+/+	4	g.76481343_76481348delGGTAAACinsATGCTGGTACTGGTA	Parry et al. 2012	C4orf26_000001	-	Claire Smith
0000000031	+/+	4	g.76489322A>T	Parry et al. 2012	C4orf26_000003	-	Claire Smith
0000000032	+/+	4	g.76489385C>A	Parry et al. 2012	C4orf26_000004	-	Claire Smith
0000000137	+/+	4	g.76489485C>T	Parry et al. 2012	C4orf26_000005	-	Claire Smith
0000000028	+/+	4	g.76489574G>A	Parry et al. 2012	C4orf26_000002	-	Claire Smith
0000000030	+/+	4	g.76489574G>A	Parry et al. 2012	C4orf26_000002	-	Claire Smith
0000000129	+/+	8	g.144809551C>A	Wright et al. 2009	FAM83H_000020	-	Claire Smith
0000000123	+/+	8	g.144809602G>A	Lee et al. 2008	FAM83H_000019	-	Claire Smith
0000000124	+/+	8	g.144809602G>A	Lee et al. 2008	FAM83H_000019	-	Claire Smith
0000000125	+/+	8	g.144809602G>A	Lee et al. 2008	FAM83H_000019	-	Claire Smith
0000000126	+/+	8	g.144809602G>A	Lee et al. 2008	FAM83H_000019	-	Claire Smith
0000000127	+/+	8	g.144809602G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000019	-	Claire Smith
0000000128	+/+	8	g.144809602G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000019	-	Claire Smith
0000000122	+/+	8	g.144809638G>A	Lee et al. 2011	FAM83H_000018	-	Claire Smith
0000000170	+/+	8	g.144809716T>A	Wang et al. 2015	FAM83H_000026	-	Claire Smith
0000000121	+/+	8	g.144809759_144809759delGG	Wright et al. 2009	FAM83H_000017	-	Claire Smith
0000000133	+/+	8	g.144809962C>A	Urzua et al. 2015	FAM83H_000024	-	Claire Smith
0000000120	+/+	8	g.144810223C>A	Wright et al. 2009	FAM83H_000016	-	Claire Smith
0000000132	+/+	8	g.144810244G>A	Kantaputra et al. 2015	FAM83H_000023	-	Claire Smith
0000000119	+/+	8	g.144810251C>T	Lee et al. 2008	FAM83H_000015	-	Claire Smith
0000000117	+/+	8	g.144810252C>T	Wright et al. 2009	FAM83H_000014	-	Claire Smith
0000000118	+/+	8	g.144810252C>T	Wright et al. 2009	FAM83H_000014	-	Claire Smith
0000000116	+/+	8	g.144810257G>T	El-Sayed et al. 2010	FAM83H_000013	-	Claire Smith
0000000169	+/+	8	g.144810262G>A	Wang et al. 2015	FAM83H_000025	-	Claire Smith
0000000115	+/+	8	g.144810265G>A	Hart et al. 2009	FAM83H_000012	-	Claire Smith
0000000111	+/+	8	g.144810272G>A	Hyun et al. 2009	FAM83H_000011	-	Claire Smith
0000000112	+/+	8	g.144810277G>A	Hyun et al. 2009	FAM83H_000011	-	Claire Smith
0000000113	+/+	8	g.144810277G>A	Hyun et al. 2009	FAM83H_000011	-	Claire Smith
0000000114	+/+	8	g.144810277G>A	Hyun et al. 2009	FAM83H_000011	-	Claire Smith
0000000168	+/+	8	g.144810277G>A	Wang et al. 2015	FAM83H_000011	-	Claire Smith
0000000109	+/+	8	g.144810301G>A	Hart et al. 2009	FAM83H_000010	-	Claire Smith
0000000110	+/+	8	g.144810301G>A	Hart et al. 2009	FAM83H_000010	-	Claire Smith
0000000107	+/+	8	g.144810342G>T	Wright et al. 2011	FAM83H_000009	-	Claire Smith
0000000130	+/+	8	g.144810342G>T	Wright et al. 2011	FAM83H_000009	-	Claire Smith
0000000130	+/+	8	g.144810349G>A	Prasad et al. 2016	FAM83H_000021	-	Claire Smith
0000000290	+/+	8	g.144810370C>A	Newwrote et al. 2018	FAM83H_000003	-	Georgios Nikolopoulos
0000000106	+/+	8	g.144810388C>A	Lee et al. 2008	FAM83H_000008	-	Claire Smith
0000000289	+/+	8	g.144810409T>A	Yu et al. 2018	FAM83H_000030	-	Georgios Nikolopoulos
0000000102	+/+	8	g.144810439G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000007	-	Claire Smith
0000000103	+/+	8	g.144810439G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000007	-	Claire Smith
0000000104	+/+	8	g.144810439G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000007	-	Claire Smith
0000000105	+/+	8	g.144810439G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000007	-	Claire Smith
0000000270	+/+	8	g.144810484C>A	Xin et al. 2017	FAM83H_000029	-	Claire Smith
0000000269	+/+	8	g.144810500_144810501delinsTT	Xin et al. 2017	FAM83H_000028	-	Claire Smith

A Genética da Amelogênese Imperfeita Não Sindrômica

View genomic variants

298 entries on 6 pages. Showing entries 101 - 150.

Variant ID	Effect	Chr	DNA change (genomic)	Reference	DB-ID	Frequency	Owner
0000000131	+/+	8	g.144810607A>T	Pourhashemi et al. 2014	FAM83H_000022	-	Claire Smith
0000000099	+/+	8	g.144810658G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000006	-	Claire Smith
0000000100	+/+	8	g.144810658G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000006	-	Claire Smith
0000000101	+/+	8	g.144810658G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000006	-	Claire Smith
0000000271	/.	8	g.144810658G>A	Kim et al. 2008	FAM83H_000006	-	Claire Smith
0000000268	+/+	8	g.144810701dupG	Xin et al. 2017	FAM83H_000027	-	Claire Smith
0000000097	+/+	8	g.144810707_144810708delGA	Wright et al. 2009	FAM83H_000004	-	Claire Smith
0000000098	+/+	8	g.144810708dupA	Song et al. 2012	FAM83H_000005	-	Claire Smith
0000000037	+/+	8	g.144810725A>C	Haubek et al. 2011	FAM83H_000003	-	Claire Smith
0000000038	+/+	8	g.144810725A>C	Haubek et al. 2011	FAM83H_000003	-	Claire Smith
0000000036	+/+	8	g.144810740A>T	Lee et al. 2008	FAM83H_000002	-	Claire Smith
0000000035	+/+	8	g.144810771G>T	Wright et al. 2009	FAM83H_000001	-	Claire Smith
0000000141	+/+	10	g.105794469G>A	Floeth & Bruckner-Tuderman 1999	COL17A1_000002	-	Claire Smith
0000000147	+/+	10	g.105803610C>A	Prasad et al. 2016	COL17A1_000008	-	Claire Smith
0000000146	+/+	10	g.105806533T>C	Väisänen et al. 2005	COL17A1_000007	-	Claire Smith
0000000143	+/+	10	g.105812830C>T	Tasanen et al. 2000	COL17A1_000004	-	Claire Smith
0000000142	+/+	10	g.105812848C>A	McGrath et al. 1996	COL17A1_000003	-	Claire Smith
0000000149	+/+	10	g.105812855G>A	Prasad et al. 2016	COL17A1_000010	-	Claire Smith
0000000179	+/+	10	g.105812855G>A	Prasad et al. 2016	COL17A1_000010	-	Claire Smith
0000000145	+/+	10	g.105813678C>T	Väisänen et al. 2005	COL17A1_000006	-	Claire Smith
0000000144	+/+	10	g.105813686C>T	Väisänen et al. 2005	COL17A1_000005	-	Claire Smith
0000000148	+/+	10	g.105815581C>T	Prasad et al. 2016	COL17A1_000009	-	Claire Smith
0000000140	+/+	10	g.105819876C>T	Prasad et al. 2016	COL17A1_000011	-	Claire Smith
0000000291	+/.	10	g.105824244delT	Murrell et al. 2007	COL17A1_000011	-	Georgios Nikolopoulos
0000000301	+/+	11	g.73101843C>T	Nikolopoulos et al. 2020	RELT_000004	-	Georgios Nikolopoulos
0000000282	+/.	11	g.73106254_73106255delCT	Kim et al. 2018	RELT_000001	-	Georgios Nikolopoulos
0000000302	+/+	11	g.73106507C>T	Nikolopoulos et al. 2020	RELT_000005	-	Georgios Nikolopoulos
0000000283	+/.	11	g.73106508G>C	Kim et al. 2018	RELT_000002	-	Georgios Nikolopoulos
0000000284	+/.	11	g.73390753A>G	Kim et al. 2018	RELT_000003	-	Georgios Nikolopoulos
0000000071	+/+	11	g.102465388C>T	Seymen et al. 2015	MMP20_000008	-	Claire Smith
0000000010	+/+	11	g.102465490T>A	Kim et al. 2005	MMP20_000006	-	Claire Smith
0000000192	+/+	11	g.102465490T>A	Prasad et al. 2016	MMP20_000006	-	Claire Smith
0000000194	+/+	11	g.102465490T>A	Prasad et al. 2016	MMP20_000006	-	Claire Smith
0000000276	+/+	11	g.102465490T>A	Gasse et al. 2017	MMP20_000006	-	Claire Smith
0000000277	+/+	11	g.102465490T>A	Gasse et al. 2017	MMP20_000006	-	Claire Smith
0000000007	+/+	11	g.102477309C>T	Lee et al. 2010	MMP20_000003	-	Claire Smith
0000000274	+/+	11	g.102477309C>T	Gasse et al. 2017	MMP20_000003	-	Claire Smith
0000000005	+/+	11	g.102479801A>T	Ozdemir et al. 2005	MMP20_000001	-	Claire Smith
0000000262	+/+	11	g.102479801A>T	Wright et al. 2011	MMP20_000001	-	Claire Smith
0000000263	+/+	11	g.102479801A>T	Kim et al. 2017	MMP20_000001	-	Claire Smith
0000000006	+/+	11	g.102480674T>C	Wang et al. 2013	MMP20_000002	-	Claire Smith
0000000273	+/+	11	g.102480719A>G	Gasse et al. 2017	MMP20_000013	-	Claire Smith
0000000265	+/+	11	g.102480745A>T	Kim et al. 2017	MMP20_000011	-	Claire Smith
0000000008	+/+	11	g.102482620G>A	Gasse et al. 2013	MMP20_000004	-	Claire Smith
0000000033	+/+	11	g.102482620G>A	Gasse et al. 2013	MMP20_000004	-	Claire Smith
0000000264	+/+	11	g.102482620G>A	Kim et al. 2017 dbSNP	MMP20_000004	-	Claire Smith
0000000275	+/+	11	g.102482620G>A	Gasse et al. 2017	MMP20_000004	-	Claire Smith
0000000034	+/+	11	g.102487558delT	Gasse et al. 2013	MMP20_000007	-	Claire Smith
0000000272	+/+	11	g.102487594T>C	Gasse et al. 2017	MMP20_000012	-	Claire Smith
0000000191	/.	11	g.102495919A>C	Prasad et al. 2016	MMP20_000009	-	Claire Smith

View genomic variants

298 entries on 6 pages. Showing entries 151 - 200.

Variant ID	Effect	Chr	DNA change (genomic)	Reference	DB-ID	Frequency	Owner
0000000193	+/+	11	g.102495948T>G	Prasad et al. 2016	MMP20_000010	-	Claire Smith
0000000009	+/+	11	g.102495949C>T	Papaparakis et al. 2008	MMP20_000005	-	Claire Smith
0000000174	+/+	14	g.91700560_91701009del	Parry et al. 2016	GPR68_000001	-	Claire Smith
0000000175	+/+	14	g.91700727_91700728delTT	Parry et al. 2016	GPR68_000002	-	Claire Smith
0000000176	+/+	14	g.91701174A>G	Parry et al. 2016	GPR68_000003	-	Claire Smith
0000000022	+/+	14	g.92908476C>T	Parry et al. 2014	SLC24A4_000001	-	Claire Smith
0000000023	+/+	14	g.929020378C>T	Parry et al. 2013	SLC24A4_000002	-	Claire Smith
0000000024	+/+	14	g.92949075T>G	Herzog et al. 2015	SLC24A4_000003	-	Claire Smith
0000000025	+/+	14	g.92953082A>T	Parry et al. 2013	SLC24A4_000004	-	Claire Smith
0000000026	+/+	14	g.92957680-92967722del	Seymen et al. 2014	SLC24A4_000005	-	Claire Smith
0000000136	+/+	14	g.92957680-92967722del	Seymen et al. 2014	SLC24A4_000005	-	Claire Smith
0000000177	+/+	15	g.52889275-53992143 minimum	Hentschel et al. 2016	WDR72_000010	-	Claire Smith
0000000019	+/+	15	g.53901728C>T	El-Sayed et al. 2009	WDR72_000006	-	Claire Smith
0000000018	+/+	15	g.53905878delT	El-Sayed et al. 2009	WDR72_000005	-	Claire Smith
0000000020	+/+	15	g.53907717G>A	El-Sayed et al. 2011	WDR72_000007	-	Claire Smith
0000000297	+/+	15	g.53908053T>A	Zheng et al. 2019	WDR72_000007	-	Georgios Nikolopoulos
0000000016	+/+	15	g.53908055G>A	El-Sayed et al. 2009	WDR72_000004	-	Claire Smith
0000000017	+/+	15	g.53908055G>A	El-Sayed et al. 2009	WDR72_000004	-	Claire Smith
0000000296	+/+	15	g.53957930G>A	Zhang et al. 2019	WDR72_000013	-	Georgios Nikolopoulos
0000000299	+/+	15	g.53959282_54021419del	Zhang et al. 2019	WDR72_000015	-	Georgios Nikolopoulos
0000000013	+/+	15	g.53994432_53994433delAT	Lee et al. 2010	WDR72_000003	-	Claire Smith
0000000014	+/+	15	g.53994432_53994433delAT	Lee et al. 2010	WDR72_000003	-	Claire Smith
0000000015	+/+	15	g.53994432_53994433delAT	Lee et al. 2010	WDR72_000003	-	Claire Smith
0000000298	+/+	15	g.53994432_53994433delAT	Zhang et al. 2019	WDR72_000003	-	Georgios Nikolopoulos
0000000295	+/+	15	g.53997268C>A	Zhang et al. 2019	WDR72_000012	-	Georgios Nikolopoulos
0000000012	+/+	15	g.53998229T>A	Kuechler et al. 2012	WDR72_000002	-	Claire Smith
0000000135	+/+	15	g.54003575C>T	Prasad et al. 2016	WDR72_000009	-	Claire Smith
0000000011	+/+	15	g.54003622_54003626delCTGCC	Katsura et al. 2014	WDR72_000001	-	Claire Smith
0000000304	+/+?	15	g.54003622_54003626delCTGCC	Jobst-Schwan et al. 2019	WDR72_000001	-	Georgios Nikolopoulos
0000000303	+/+?	15	g.54007421_54007429dup	Jobst-Schwan et al. 2019	WDR72_000016	-	Georgios Nikolopoulos
0000000294	+/+	15	g.54007527C>T	Zhang et al. 2019	WDR72_000011	-	Georgios Nikolopoulos
0000000134	+/+	15	g.54015077T>C	Prasad et al. 2016	WDR72_000008	-	Claire Smith
0000000305	+/+	17	g.45924978_45924979GC>TT	Smith et al. 2020	SP6_000001	-	Georgios Nikolopoulos
0000000266	+/+	17	g.48069171delC	Whitehouse et al. 2018	DLX3_000007	-	Claire Smith
0000000205	+/+	17	g.48069171_48069174delCCCC	Price et al. 1998	DLX3_000006	-	Claire Smith
0000000206	+/+	17	g.48069171_48069174delCCCC	Price et al. 1998	DLX3_000006	-	Claire Smith
0000000201	+/+	17	g.48069183_48069184delAG	Dona et al. 2005	DLX3_000005	-	Claire Smith
0000000202	+/+	17	g.48069183_48069184delAG	Lee et al. 2008	DLX3_000005	-	Claire Smith
0000000203	+/+	17	g.48069183_48069184delAG	Wright et al. 2008	DLX3_000005	-	Claire Smith
0000000204	+/+	17	g.48069183_48069184delAG	Kim et al. 2016	DLX3_000005	-	Claire Smith
0000000198	+/+	17	g.48069200G>A	Nieminen et al. 2011	DLX3_000002	-	Claire Smith
0000000200	+/+	17	g.48069212T>C	Li et al. 2015	DLX3_000004	-	Claire Smith
0000000199	+/+	17	g.48069221A>G	Mayer et al. 2009	DLX3_000003	-	Claire Smith
0000000267	+/+	17	g.48070804C>A	Whitehouse et al. 2018	DLX3_000008	-	Claire Smith
0000000197	+/+	17	g.48070882C>G	Nieminen et al. 2011	DLX3_000001	-	Claire Smith
0000000252	+/+	17	g.66533721delG	Volodarsky et al. 2015	FAM20A_000040	-	Claire Smith
0000000219	+/+	17	g.66533731delT	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000014	-	Claire Smith
0000000208	+/+	17	g.66533762_66533763dupGT	Kantaputra et al. 2014	FAM20A_000005	-	Claire Smith
0000000221	+/+	17	g.66533762_66533769dupGTGGGGTT	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000016	-	Claire Smith
0000000238	+/+	17	g.66533764delG	Kantaputra et al. 2014	FAM20A_000030	-	Claire Smith

A Genética da Amelogênese Imperfeita Não Sindrômica

View genomic variants

298 entries on 6 pages. Showing entries 201 - 250.

Variant ID	Effect	Chr	DNA change (genomic)	Reference	DB-ID	Frequency	Owner
0000000292	+/+	17	g.66533797delC	Dourado et al. 2018	FAM20A_000046	-	Georgios Nikolopoulos
0000000214	+/+	17	g.66533812G>A	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000010	-	Claire Smith
0000000234	+/+	17	g.66533812G>A	Wang et al. 2013	FAM20A_000010	-	Claire Smith
0000000217	+/+	17	g.66533875T>A	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000012	-	Claire Smith
0000000245	+/+	17	g.66535474delT	Wang et al. 2014	FAM20A_000036	-	Claire Smith
0000000226	+/+	17	g.66535490_66535491delGA	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000022	-	Claire Smith
0000000261	+/+	17	g.6653552C>T	Kantaputra et al. 2017	FAM20A_000043	-	Claire Smith
0000000237	+/+	17	g.66535539T>C	Kantaputra et al. 2014	FAM20A_000029	-	Claire Smith
0000000246	+/+	17	g.66536033C>T	Poulter et al. 2015	FAM20A_000037	-	Claire Smith
0000000251	+/+	17	g.66536033C>T	Prasad et al. 2016	FAM20A_000037	-	Claire Smith
0000000212	+/+	17	g.66536098_66536099delTC	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000017	-	Claire Smith
0000000244	+/+	17	g.66537002C>T	Wang et al. 2014	FAM20A_000035	-	Claire Smith
0000000240	+/+	17	g.66537030_66537034delGAGCC	Cho et al. 2012	FAM20A_000031	-	Claire Smith
0000000288	+/+	17	g.66538119_66538123delinsGACCA	Kim et al. 2018	FAM20A_000045	-	Georgios Nikolopoulos
0000000249	+/+	17	g.66538128_66538129delICT	Prasad et al. 2016	FAM20A_000039	-	Claire Smith
0000000231	+/+	17	g.66538243C>T	Wang et al. 2013	FAM20A_000026	-	Claire Smith
0000000247	+/+	17	g.66538247A>G	Poulter et al. 2015	FAM20A_000038	-	Claire Smith
0000000260	+/+	17	g.66538259dupC	Kantaputra et al. 2017	FAM20A_000042	-	Claire Smith
0000000215	+/+	17	g.66538845_66538848delAAAG	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000011	-	Claire Smith
0000000236	+/+	17	g.66538845_66538848delAAAG	Kantaputra et al. 2014	FAM20A_000011	-	Claire Smith
0000000259	+/+	17	g.66538845_66538848delAAAG	Kantaputra et al. 2017	FAM20A_000011	-	Claire Smith
0000000224	+/+	17	g.66538849_66538850delAA	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000020	-	Claire Smith
0000000218	+/+	17	g.66538855_66538856delICT	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000013	-	Claire Smith
0000000242	+/+	17	g.66538937G>A	Cho et al. 2012	FAM20A_000033	-	Claire Smith
0000000159	+/+	17	g.66538952T>C	Cho et al. 2012	FAM20A_000001	-	James Poulter
0000000220	+/+	17	g.66539768A>C	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000015	-	Claire Smith
0000000210	+/+	17	g.66539806C>G	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000007	-	Claire Smith
0000000227	+/+	17	g.66539825_66539827delAGA	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000023	-	Claire Smith
0000000213	+/+	17	g.66539855G>A	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000009	-	Claire Smith
0000000232	+/+	17	g.66539864T>C	Wang et al. 2013	FAM20A_000027	-	Claire Smith
0000000241	+/+	17	g.66541172_66597963dup	Poulter et al. 2015	FAM20A_000044	-	Claire Smith
0000000225	+/+	17	g.66548013C>G	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000021	-	Claire Smith
0000000228	+/+	17	g.66548014_66548092del	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000024	-	Claire Smith
0000000230	+/+	17	g.66550946delG	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000025	-	Claire Smith
0000000241	+/+	17	g.66550970T>C	Cho et al. 2012	FAM20A_000032	-	Claire Smith
0000000250	+/+	17	g.66550970T>C	Prasad et al. 2016	FAM20A_000032	-	Claire Smith
0000000253	+/+	17	g.66550971G>T	Prasad et al. 2016	FAM20A_000041	-	Claire Smith
0000000223	+/+	17	g.66551699C>T	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000019	-	Claire Smith
0000000222	+/+	17	g.66551771A>C	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000018	-	Claire Smith
0000000157	+/+	17	g.66551883G>A	O'Sullivan et al. 2011	FAM20A_000002	-	James Poulter
0000000216	+/+	17	g.66551883G>A	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000002	-	Claire Smith
0000000233	+/+	17	g.66551883G>A	Wang et al. 2013	FAM20A_000002	-	Claire Smith
0000000243	+/+	17	g.66551885C>G	Wang et al. 2014	FAM20A_000034	-	Claire Smith
0000000235	+/+	17	g.6659441_6659645delGCGCCTCCCTGGCCAG	Kim et al. 2018	FAM20A_000028	-	Claire Smith
0000000258	+/+	17	g.66596441_6659645delGCGCCTCCCTGGCCAG	Kantaputra et al. 2017	FAM20A_000028	-	Claire Smith
0000000209	+/+	17	g.66596591G>A	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000006	-	Claire Smith
0000000188	+/+	17	g.66596632_66596660dupGCGGCCGAGTCCCGCCAGGGGAGGAGCC	Cabral et al. 2013	FAM20A_000004	-	Claire Smith
0000000158	+/+	17	g.66596773_66596774delAG	Cho et al. 2012	FAM20A_000003	-	James Poulter
0000000207	+/+	17	g.66596773_66596774delAG	Kantaputra et al. 2014	FAM20A_000003	-	Claire Smith
0000000211	+/+	17	g.66596773_66596774delAG	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000003	-	Claire Smith

View genomic variants

298 entries on 6 pages. Showing entries 251 - 298.

Variant ID	Effect	Chr	DNA change (genomic)	Reference	DB-ID	Frequency	Owner
0000000229	+/+	17	g.66596773_66596774delAG	Jaureguiberry et al. 2012	FAM20A_000003	-	Claire Smith
0000000239	+/+	17	g.66596773_66596774delAG	Cherkaoui Jaouad et al. 2015	FAM20A_000003	-	Claire Smith
0000000287	+/+	17	g.66596773_66596774delAG	Cherkaoui Jaouad et al. 2015	FAM20A_000003	-	Georgios Nikolopoulos
0000000138	+/+	18	g.21469986delG	Yuen et al. 2012	LAMA3_000001	-	Claire Smith
0000000139	+/+	18	g.21484520_21484529delCAAGAGAAAC	Prasad et al. 2016	LAMA3_000002	-	Claire Smith
0000000166	+/+	18	g.21492720C>T	Gostynska et al. 2016	LAMA3_000003	-	Henny Lemmink
0000000190	+/+	18	g.21529889G>A	Gostynska et al. 2016	LAMA3_000004	-	Claire Smith
0000000001	+/+	19	g.41411852C>T	Hart et al. 2004	KLK4_000001	-	Claire Smith
0000000021	+/+	19	g.41411852C>T	Hart et al. 2004	KLK4_000001	-	Claire Smith
0000000182	+/+	19	g.51294040C>T	Seymen et al. 2016	ACPT_000003	-	Claire Smith
0000000181	+/+	19	g.51294040C>T	Seymen et al. 2016	ACPT_000002	-	Claire Smith
0000000184	+/+	19	g.51294991G>C	Seymen et al. 2016	ACPT_000005	-	Claire Smith
0000000183	+/+	19	g.51295006G>A	Seymen et al. 2016	ACPT_000004	-	Claire Smith
0000000187	+/+	19	g.51295037C>T	Smith et al. 2017	ACPT_000007	-	Claire Smith
0000000180	+/+	19	g.51297008C>T	Seymen et al. 2016	ACPT_000001	-	Claire Smith
0000000186	+/+	19	g.51297041C>T	Smith et al. 2017	ACPT_000006	-	Claire Smith
0000000189	+/+	19	g.51410313_51410313delIA	Smith et al. 2017	KLK4_000004	-	Claire Smith
0000000003	+/+	19	g.51410334_51410335delIAG	Seymen et al. 2015	KLK4_000003	-	Claire Smith
0000000002	+/+	19	g.51412065del	Wang et al. 2013	KLK4_000002	-	Claire Smith
0000000162	+/+	X	g.1_12024000del	Hobson et al. 2009	AMELX_000018	-	Claire Smith
0000000164	+/+	X	g.11272245_11324898del	Hu et al. 2012	AMELX_000020	-	Claire Smith
0000000163	+/+	X	g.11290049_11386288del	Hu et al. 2012	AMELX_000019	-	Claire Smith
0000000072	+/+	X	g.11312910T>C	Kim et al. 2018	AMELX_000001	-	Claire Smith
0000000075	+/+	X	g.11312919G>A	Chan et al. 2011	AMELX_000004	-	Claire Smith
0000000073	+/+	X	g.11312919G>C	Kim et al. 2018	AMELX_000002	-	Claire Smith
0000000074	+/+	X	g.11312921_11312930delATTTATTTG	Lagerström-Fermér et al. 1995	AMELX_000003	-	Claire Smith
0000000076	+/+	X	g.11316240T>C	Cho et al. 2014	AMELX_000005	-	Claire Smith
0000000077	+/+	X	g.11316363C>T	Lench & Winter 1995	AMELX_000006	-	Claire Smith
0000000080	+/+	X	g.11316366C>G	Kida et al. 2007	AMELX_000008	-	Claire Smith
0000000094	+/+	X	g.11316366C>T	Prasad et al. 2016	AMELX_000017	-	Claire Smith
0000000078	+/+	X	g.11316366delC	Aldred et al. 1992	AMELX_000007	-	Claire Smith
0000000079	+/+	X	g.11316366delC	Lench et al. 1994	AMELX_000007	-	Claire Smith
0000000300	+/+	X	g.11316396delC	Duan et al. 2019	AMELX_000023	-	Georgios Nikolopoulos
0000000081	+/+	X	g.11316689C>A	Collier et al. 1987	AMELX_000009	-	Claire Smith
0000000082	+/+	X	g.11316689C>A	Hart et al. 2000	AMELX_000009	-	Claire Smith
0000000083	+/+	X	g.11316689C>A	Wright et al. 2011	AMELX_000009	-	Claire Smith
0000000084	+/+	X	g.11316689C>A	Chan et al. 2011	AMELX_000009	-	Claire Smith
0000000086	+/+	X	g.11316711A>T	Hart et al. 2002	AMELX_000011	-	Claire Smith
0000000196	+/+	X	g.11316723C>T	Kim et al. 2017	AMELX_000022	-	Claire Smith
0000000085	+/+	X	g.11316866delC	Chan et al. 2011	AMELX_000010	-	Claire Smith
0000000087	+/+	X	g.11316901delC	Greene et al. 2002	AMELX_000012	-	Claire Smith
0000000088	+/+	X	g.11316954delC	Lench & Winter 1995	AMELX_000013	-	Claire Smith
0000000089	+/+	X	g.11316954delC	Wright et al. 2011	AMELX_000013	-	Claire Smith
0000000090	+/+	X	g.11316999delC	Lee et al. 2011	AMELX_000014	-	Claire Smith
0000000091	+/+	X	g.11317022delC	Kindelan et al. 2000	AMELX_000015	-	Claire Smith
0000000092	+/+	X	g.11317022delC	Hart et al. 2002	AMELX_000015	-	Claire Smith
0000000093	+/+	X	g.11317052G>T	Lench & Winter 1995	AMELX_000016	-	Claire Smith
0000000165	+/+	X	g.11681575_11686297del	Lagerström et al. 1991	AMELX_000021	-	Claire Smith

A Genética da Amelogênese Imperfeita Não Sindrômica

Anexo 2. Tabela da base de dados LOVD dos genes relacionados com a AI (<http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/variants>)

View all genes

19 entries on 1 page. Showing entries 1 - 19.

100 per page

Symbol	Gene	Chr	Band	Transcripts	Variants	Unique variants	Last updated	Associated with diseases
ACPT	acid phosphatase, testicular	19	q13.33	1	7	7	2018-11-15	AI hypoplastic
AMB1	ameloblastin (enamel matrix protein)	4	q21	1	3	3	2019-02-07	AI hypoplastic
AMELX	amelogenin, X-linked	X	p22.31-p22.1	4	29	23	2019-06-28	AI hypomat., AI hypomin., AI hypopla.mat., AI hypopla.mir
AMTN	amelotin	4	q13.3	2	1	1	2019-02-10	AI hypomin.
C4orf26	chromosome 4 open reading frame 26	4	q21.1	6	9	6	2017-03-08	AI hypomin.
COL17A1	collagen, type XVII, alpha 1	10	q24.3	1	12	11	2019-02-19	AI hypopla.mat., AI hypopla
DLX3	distal-less homeobox 3	17	q21.33	1	12	8	2018-11-15	AI hypopla.mat.
ENAM	enamelin	4	q13.3	2	31	20	2019-02-07	AI hypoplastic
FAM20A	family with sequence similarity 20, member A	17	q24.2	16	57	44	2019-02-19	AI hypoplastic
FAM83H	family with sequence similarity 83, member H	8	q24.3	6	50	31	2019-02-18	AI hypocalc., AI hypomin.
GPR68	G protein-coupled receptor 68	14	q31	1	3	3	2019-02-12	AI hypomat., AI hypomin.m
ITGB6	integrin, beta 6	2	q24.2	7	6	6	2016-05-26	AI hypomin., AI hypoplastic
KLK4	kallikrein-related peptidase 4	19	q13.41	7	5	4	2019-02-12	AI hypomat.
LAMA3	laminin, alpha 3	18	q11.2	11	4	4	2017-12-18	AI hypoplastic
LAMB3	laminin, beta 3	1	q32	4	12	11	2019-04-02	AI hypoplastic
MMP20	matrix metalloproteinase 20	11	q22.2	1	23	13	2017-10-20	AI hypomat.
RELT	REL1 TNF receptor	11	q13.2	5	5	5	2020-02-18	AI hypoplastic
SLC24A4	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 4	14	q32.12	5	6	5	2019-02-13	AI hypomat., AI hypomin.
WDR72	WD repeat domain 72	15	q21.3	1	21	16	2020-02-18	AI hypomat., AI hypopla.mir