

Análise de bioinformática integrativa do exoma expandido revela mecanismos genéticos relacionados à hipomineralização molar-incisivo

Lizandra Oliveira CUNHA, François Isnaldo Dias CALDEIRA, Nilton José da SILVA-FILHO, Manuel RESTREPO, Aline Leite FARIAS, Lourdes SANTOS-PINTO, Raquel Mantuaneli SCAREL-CAMINAGA, Diego Girotto BUSSANELI

Introdução: A Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI) é um defeito de esmalte que afeta ao menos um primeiro molar permanente, podendo ou não estar associada a incisivos da mesma dentição. Recentemente, variantes genéticas como polimorfismos em genes envolvidos na formação do esmalte foram associadas à HMI, contudo, em função da complexidade do genoma humano, a investigação da sua etiologia genética necessita ser aprofundada. **Objetivo:** Analisar por meio de Bioinformática vias e mecanismos biológicos compartilhados a partir da identificação de variantes genéticas do exoma expandido de indivíduos com HMI. **Método:** Foram analisadas 27 famílias, totalizando 101 indivíduos, em que pelo menos um membro de cada família apresentava HMI, enquanto os pais e irmãos podiam ou não compartilhar a condição. O sequenciamento foi realizado na plataforma Illumina NovaSeq 6000 e as análises bioinformáticas incluíram ferramentas como CYCLO, GDCross, PolyPhen-2, SIFT, ANNOVAR, VEP, Picard pipeline, GeneMANIA, g:Profiler, Metascape, além dos bancos HGMD, ClinVar, dbSNP, OMIM, HPO, ENCODE e gnomAD (v2.1.1 e v3.0). **Resultado:** Os achados reforçam que a etiologia da HMI é multifatorial e, no que se refere ao fator genético, poligênica. Foi demonstrado que há uma associação significativa entre variantes genéticas e processos biológicos envolvidos no desenvolvimento da HMI, uma vez que os genes identificados no exoma expandido estavam relacionados essencialmente a odontogênese ($-\text{Log}_{10}(\text{p-adj}) = 21.29$), desenvolvimento do sistema esquelético ($-\text{Log}_{10}(\text{p-adj}) = 8.43$), biomineralização ($-\text{Log}_{10}(\text{p-adj}) = 4.63$) e regulação da mineralização dentária ($-\text{Log}_{10}(\text{p-adj}) = 3.97$). **Conclusão:** Os achados sugerem o envolvimento de variantes genéticas em processos fundamentais para o desenvolvimento e mineralização dentária, como a amelogênese. Isso reforça a influência dessas variantes sobre a ocorrência da HMI, condição desenvolvida tanto por um padrão de herança genética como por meio de eventos esporádicos isolados (via não hereditária).

DESCRITORES: Sequenciamento de nucleotídeos em larga escala; hipomineralização incisivo-molar; esmalte dentário.