

**Giulia Melo Lettieri**

**Avaliação do fenótipo, perfil imunológico e expressão gênica  
de portadores da síndrome de Papillon-Lefèvre**

Brasília  
2019



**Giulia Melo Lettieri**

**Avaliação do fenótipo, perfil imunológico e expressão gênica  
de portadores da síndrome de Papillon-Lefèvre**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Laudimar Alves de Oliveira

Coorientadora: Profa. Dra. Loise Pedrosa Salles

Brasília  
2019



À minha família, por estar ao meu lado, em todos os momentos da minha vida. Aos meus amigos, pelas alegrias e companherismo compartilhados. Aos professores que contribuíram com conhecimento e dedicação. Ao meu namorado pelo apoio em todas as etapas desse trabalho.



## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

A minha família, especialmente meus pais, pelo amor, incentivo, apoio incondicional e por terem me proporcionado a melhor educação formal e de caráter. Agradeço a minha mãe, Tânia, que sempre me incentivou a dar o meu melhor e me fez ver além do meu horizonte. Agradeço ao meu pai, Giancarlo, que me proporcionou um aprendizado único, além do que os livros podem ensinar e me mostrou com outros olhos minha futura profissão. Agradeço também as minhas irmãs, Vittoria e Bianca, obrigada pelo apoio e torcida.

Ao meu namorado, Raphael Ramos Campos, que me apoiou, incentivou e acalmou em todas as etapas do curso, especialmente nas mais difíceis.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração pelos cinco anos de grandes aprendizados que guardarei com muito amor e carinho. Agradeço por me proporcionar, além de companheiros, amigos que fizeram parte da minha formação e que espero que permaneçam na minha vida, em especial, Alessandra Helena Ferreira, Lucas Patti Pirineus e Ana Carolina Caixeta, minhas duplas durante a graduação. Alessandra, minha amiga e parceira, a pessoa com quem posso sempre contar e que levarei para o resto da vida. Lucas, que me ensinou muito sobre prótese e quem compartilhei muitas risadas e aprendizados. Ana Carolina Caixeta, que me ensinou a ser mais prática e ágil no atendimento e me apoiou neste último semestre.

Agradeço também a todos os professores que fizeram parte da minha graduação, vocês foram essenciais para minha formação.

Ao Prof. Dr. Laudimar Alves de Oliveira pela orientação, apoio e confiança. Obrigada por acreditar em mim ao longo de três iniciações científicas, que me proporcionaram únicas e grandes oportunidades.

A Profa. Dra. Loise Pedrosa Salles pela orientação, apoio e ajuda nesse trabalho, principalmente nas fases de laboratório, metodologia e estatística. Obrigada por me passar seu conhecimento de áreas inexploradas na graduação e me estimular a estudar mais. Seu entusiasmo sobre a ciência é contagiante.

Aos professores Daniela Grisi, Maria do Carmo Machado Guimarães, Nailê Damé e Fernando Araripe G. Torres que contribuíram com minha pesquisa. Aos professores do projeto de tratamento periodontal em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e 2, que me estimularam a participar de projetos de extensão. À Priscilla Naiff que ajudou na minha primeira iniciação científica e cujos aprendizados nunca serão esquecidos. Aos meus parceiros de pesquisa, Luander Medrado Santiago e Vitor Oliveira Ramagem, que estiveram comigo ao longo desses três anos de iniciação científica.

Ao Grupo de Apoio Aprendizizes do Amor Cristão – GAAAC, grande centro de aprendizado, composto de grandes professores, onde fiz muitas amizades e adquiri amplos conhecimentos sobre a minha profissão e a vida.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, agradeço imensamente.



## EPÍGRAFE

“Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades. Lembraivos de que as grandes proezas da história foram conquistas daquilo que parecia impossível.”

Charles Chaplin



## RESUMO

MELO LETTIERI, Giulia. Avaliação do fenótipo, perfil imunológico e expressão gênica de portadores da síndrome de Papillon-Lefèvre. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

A síndrome de Papillon-Lefèvre (PL) é uma condição rara que afeta um a quatro indivíduos por milhão. Normalmente é identificada ainda na infância, durante a dentição decídua, devido à perda precoce de dentes, doença periodontal grave e hiperqueratose palmo-plantar. Atribui-se à mutação no gene da catepsina C, que afeta os processos imunes e inflamatórios nos portadores da síndrome, o grave quadro periodontal. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o fenótipo, o perfil imunológico no plasma sanguíneo de três irmãs portadoras da PL e a expressão de genes, possivelmente relacionados à periodontite, no ligamento periodontal e polpa dentária de uma das irmãs portadoras da PL. A metodologia compreendeu a avaliação das condições clínicas, análises das amostras de polpa dentária e ligamento periodontal por PCR em tempo real (qPCR) e exames sanguíneos. O qPCR revelou alta expressão de IL-3 e TNF- $\alpha$  em polpa e ligamento periodontal do paciente PL, quando comparados a amostra controle não-sindrômica. Os resultados indicaram valores plasmáticos elevados de IgE e IgG nos portadores da síndrome. Portanto, pode-se concluir que as imunoglobulinas e os genes alvos estavam super-expressos no paciente PL, o que pode explicar a resposta inflamatória exacerbada nesses pacientes e o comprometimento estrutural severo dos tecidos periodontais.



## **ABSTRACT**

MELO LETTIERI, Giulia.

Evaluation of the phenotype, immunological profile and gene expression of patients with Papillon-Lefèvre syndrome. 2019. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Papillon-Lefèvre syndrome is a rare condition that affects one to four individuals per million. It is usually identified during childhood during deciduous dentition due to premature tooth loss, severe periodontal disease, and palmoplantar keratoderma. The severe periodontal disease in patients with the syndrome is attributed to the mutation in the cathepsin C gene, which affects their immune and inflammatory processes. The aim of this study was to evaluate the phenotype, the blood plasma immunological profile of the three sisters with PL and the expression of genes possibly related to the periodontitis in the periodontal ligament and dental pulp of one of the three sisters. The methodology comprised: Assessment of their clinical conditions, real-time PCR analysis (qPCR) of the dental pulp and periodontal ligament and blood tests. The qPCR of pulp and periodontal ligament tissues revealed a high expression of IL-3 and TNF- $\alpha$  in the PL patient when compared to the non-syndromic controls. The results showed high concentration of IgE and IgG in the plasma of syndromic patients. Therefore, we can conclude that the immunoglobulins and the target genes were over expressed in PL, which may explain the exacerbated inflammatory response in these patients and the severe structural impairment of the periodontal tissues.



## SUMÁRIO

Artigo Científico .....	17
Folha de Título .....	19
Resumo .....	20
Abstract .....	21
Introdução.....	22
Materiais e Métodos.....	24
Resultados.....	26
Discussão.....	38
Conclusão.....	41
Referências .....	42
Anexos.....	45
Normas da Revista.....	49





## ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

HART, Thomas C; HART, P Suzanne; BOWDEN, Donald W; MICHALEC, Michael D; CALLISON, Scott A; WALKER, Steve J; ZHANG, Yungze; FIRATLI, Erhan. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefèvre syndrome.

Apresentado sob as normas de publicação da **Revista American Journal of Medical Genetics**



## FOLHA DE TÍTULO

**Avaliação do fenótipo, perfil imunológico e expressão gênica de portadores da síndrome de papillon-lefèvre**

*Evaluation of the phenotype, immunological profile and gene expression of patients with Papillon-Lefèvre syndrome*

Giulia Melo Lettieri<sup>1</sup>

Laudimar Alves de Oliveira<sup>2</sup>

Loise Pedrosa Salles<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília (UnB).

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Odontologia da Universidade de Brasília (UnB).

<sup>3</sup> Professora do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Prof. Dr. Laudimar Alves de Oliveira  
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF  
E-mail: [laudimar@unb.br](mailto:laudimar@unb.br) / Telefone: (61) 31071802

## RESUMO

### **Avaliação do fenótipo, perfil imunológico e expressão gênica de portadores da síndrome de papillon-lefèvre**

#### **Resumo**

A síndrome de Papillon-Lefèvre (PL) é uma condição rara que afeta um a quatro indivíduos por milhão. Normalmente é identificada ainda na infância, durante a dentição decídua, devido à perda precoce de dentes, doença periodontal grave e hiperqueratose palmo-plantar. Atribui-se à mutação no gene da catepsina C, que afeta os processos imunes e inflamatórios nos portadores da síndrome, o grave quadro periodontal. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o fenótipo, o perfil imunológico no plasma sanguíneo de três irmãs portadoras da PL e a expressão de genes, possivelmente relacionados à periodontite, no ligamento periodontal e polpa dentária de uma das irmãs portadoras da PL. A metodologia compreendeu a avaliação das condições clínicas, análises das amostras de polpa dentária e ligamento periodontal por PCR em tempo real (qPCR) e exames sanguíneos. O qPCR revelou alta expressão de IL-3 e TNF- $\alpha$  em polpa e ligamento periodontal do paciente PL, quando comparados a amostra controle não-sindrômica. Os resultados indicaram valores plasmáticos elevados de IgE e IgG nos portadores da síndrome. Portanto, pode-se concluir que as imunoglobulinas e os genes alvos estavam super-expressos no paciente PL, o que pode explicar a resposta inflamatória exacerbada nesses pacientes e o comprometimento estrutural severo dos tecidos periodontais.

#### **Palavras-chave**

Doença de Papillon-Lefèvre; Doença periodontal; Ceratodermia palmar e plantar; Catapsina C.

## ABSTRACT

*Evaluation of the phenotype, immunological profile and gene expression of patients with Papillon-Lefèvre syndrome.*

### **Abstract**

Papillon-Lefèvre syndrome is a rare condition that affects one to four individuals per million. It is usually identified during childhood during deciduous dentition due to premature tooth loss, severe periodontal disease, and palmoplantar keratoderma. The severe periodontal disease in patients with the syndrome is attributed to the mutation in the cathepsin C gene, which affects their immune and inflammatory processes. The aim of this study was to evaluate the phenotype, the blood plasma immunological profile of the three sisters with PL and the expression of genes possibly related to the periodontitis in the periodontal ligament and dental pulp of one of the three sisters. The methodology comprised: Assessment of their clinical conditions, real-time PCR analysis (qPCR) of the dental pulp and periodontal ligament and blood tests. The qPCR of pulp and periodontal ligament tissues revealed a high expression of IL-3 and TNF- $\alpha$  in the PL patient when compared to the non-syndromic controls. The results showed high concentration of IgE and IgG in the plasma of syndromic patients. Therefore, we can conclude that the immunoglobulins and the target genes were over expressed in PL, which may explain the exacerbated inflammatory response in these patients and the severe structural impairment of the periodontal tissues.

### **Keywords**

Papillon-Lefèvre disease; Periodontal disease; Keratoderma, palmoplantar; Cathepsin C

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Papillon-Lefèvre (PL) é uma condição hereditária autossômica recessiva (Bhavsar *et al.* 2013; Bullón *et al.* 2018). Caracteriza-se pela perda precoce das dentições decídua e permanente decorrente de um quadro de doença periodontal grave, imunoincompetência e hiperkeratose palmo-plantar (Jordan. 2004; Tumen *et al.* 2015). De acordo com a nova classificação de doenças periodontais, na síndrome é considerada como manifestação sistêmica (Caton. *et al.* 2018). Outros sinais menos frequentes da PL são calcificação intracranial, aumento na susceptibilidade a infecções bacterianas, déficit intelectual, hiperkeratose folicular e onicogribose (Al Barrak *et al.* 2016; Hart *et al.* 1999).

A maioria dos portadores está vinculada a filhos de casamentos consanguíneos, cujos pais revelam ter a presença da mesma mutação em heterozigoto (Al Barrak *et al.* 2016; Patel & Davidson, 2004; Soliman *et al.* 2015).

Observa-se significativo comprometimento do periodonto, sangramento gengival e gengiva hiperplásica, perda óssea e dentária nas pessoas afetadas (Jordan, 2004; Tumen *et al.* 2015).

A evolução da doença periodontal é rápida e acomete tanto a dentição decídua quanto a permanente, havendo agravamento no quadro durante o período de esfoliação. As espécies bacterianas identificadas são semelhantes às presentes em doenças periodontais de pacientes normotônicos (Al Barrak *et al.* 2016).

O diagnóstico da síndrome é feito por meio da história familiar e individual, evidências clínicas e confirmado pelo perfil genético de seus portadores (Bhargava *et al.* 2011; Haneke, 1979).

O tratamento da doença periodontal é incerto, e normalmente não apresenta resultado satisfatório com a terapia

convencional (Jordan, 2004; Soliman *et al.* 2015; Sadik *et al.* 2012). Exige rigoroso controle da microbiota bucal, para que seja reduzida a carga de bactérias patogênicas e dessa maneira protelando ou reduzindo a destruição das estruturas de suporte dos dentes (Jordan, 2004; Padawe *et al.* 2014).

O aumento na incidência de infecções levou os investigadores à hipótese de que um distúrbio imunológico subjacente surge como importante componente etiológico primário ou secundário na predisposição à doença periodontal em indivíduos acometidos pela síndrome (Hart *et al.* 1999).

Em muitos portadores existe uma mutação no gene Catepsina C (CTSC) localizado no cromossomo 11q14, que é inativa ou reduz sua função (Fischer *et al.* 1997; Toomes *et al.* 1999). Essa inativação ou redução impõe uma diminuição na atividade das proteases lisossomais, neutrófilos hiperativos, aumento do estresse oxidativo e restrição na capacidade de retenção extracelular de neutrófilos, interferindo de maneira significativa nos mecanismos de defesa (Bullón *et al.* 2018; Soliman *et al.* 2015).

De acordo com OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) a síndrome é de número #245000 e a mutação do gene CTSC pode ser também um importante fator na síndrome de Haim-Munk, mas parte das características clínicas são diferenciadas nas duas síndromes.

Assim a avaliação do perfil imunológico desses pacientes torna-se essencial para a adoção de medidas preventivas que possam reduzir os efeitos verificados pela imunossupressão existente.

E, portanto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o perfil imunológico de três irmãs portadoras da síndrome e a expressão gênica de uma delas e analisá-lo em conjunto das condições clínicas identificadas em cada uma.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados quatro indivíduos, sendo três irmãs, filhas de casamento cosanguíneo, com características clínicas compatíveis com a síndrome de Papillon-Lefèvre e um paciente saudável. Ambos os grupos estavam sobre tratamento e acompanhamento em clínica particular e o diagnóstico da síndrome foi realizado pelo cirurgião dentista. As pacientes portadoras da PL fazem acompanhamento nessa mesma clínica a 4 anos e atualmente se encontram com 19, 17 e 16.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (UnB) - CAAE 99311218.0.0000.0030. Todos os indivíduos foram informados verbalmente e por escrito do objetivo do estudo e foram convidados a assinarem o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico minucioso, com anamnese, exame físico bucal, sondagem periodontal, além das características sistêmicas relacionadas. Também foram submetidos a exames fotográficos e radiográficos para acompanhamento. Foram solicitados hemograma completo, coagulograma, níveis séricos de IgG, IgM e IgE para as portadoras da síndrome. Adicionalmente, foi realizada coleta de amostras de polpa dentária e ligamento periodontal de uma paciente portadora da síndrome e um paciente do grupo controle.

Não foi realizada a coleta de amostras das outras pacientes portadoras da síndrome devido ao tratamento proposto pelo cirurgião dentista, onde se fez necessária a extração dentária prévia a coleta dos materiais e os terceiros molares que permaneceram em boca não foram afetados pela doença periodontal, não sendo necessária sua extração até o momento.

O dente da paciente acometida pela síndrome foi extraído, por indicação clínica, devido à perda de inserção



periodontal, imposta pela própria síndrome. Já do grupo controle foram extraídos terceiros molares com indicação clínica.

Os dentes extraídos foram seccionados e a polpa dentária imediatamente transferida para microtubos estéreis do tipo *Eppendorf* livres de DNase e RNase, contendo 800 µL de Trizol (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA). Em seguida, as amostras foram processadas para extração de RNA, seguindo o protocolo de extração em Trizol e síntese de cDNA utilizando o kit *Quantitect Reverse Transcriptase* (Qiagen). Após homogeneizar a amostra em Trizol, clorofórmio foi adicionado para separar, por centrifugação, o RNA numa camada aquosa superior transparente, uma interfase e uma camada orgânica inferior vermelha (contendo DNA e proteínas). O RNA foi precipitado da camada aquosa com isopropanol e lavado com etanol para remover as impurezas e, em seguida, suspenso em água ultra-pura para síntese de cDNA. As amostras de cDNA que foram obtidas serviram como padrão para diagnóstico de expressão por PCR em tempo real (qPCR) dos genes de interesse (TNF-α e Interleucina-3 – IL3) e usadas em triplicata. A fração de expressão do gene de interesse para cada grupo foi normalizado em relação a expressão do gene de referência (Glicerol-3-fosfato desidrogenase, GAPDH) e calculado em relação ao grupo controle ( $gene\ fold = 2^{\Delta\Delta ct \pm stdv}$ ; onde  $\Delta\Delta ct = \Delta ct$  do grupo teste –  $\Delta ct$  do grupo controle;  $\Delta ct$  do grupo =  $ct$  médio do gene alvo –  $ct$  médio do gene de referência,  $ct$  = média dos ciclos de detecção dos *amplicons* no termociclador). Análise estatística: Student t-test

## RESULTADOS

As características fenotípicas encontradas nessas pacientes portadoras da síndrome de PL foram hiperqueratose palmoplantar, perda prematura dos dentes decíduos e permanentes, doença periodontal e gengiva hiperplásica (Fig. A, B, D, E, F, G, H e I). Ainda na paciente PL1 foi possível encontrar lesões faciais de pele (Fig. C).



Figura A: Pé com características de hiperqueratose plantar PL1



Figura B: Mãos com características de hiperqueratose palmar PL1



Figura C: Lesões faciais de pele paciente PL1



Figura D: Radiografia panorâmica da paciente PL1 com perda prematura da dentição permanente e grande perda óssea



Figura E: Imagens intra-orais paciente PL1 com visível perda prematura da dentição permanente e gengiva hiperplasiada



Figura F: Radiografia panorâmica da paciente PL2 com perda prematura da dentição permanente e grande perda óssea



Figura G: Imagens intra-orais paciente PL2 com visível perda prematura da dentição permanente e gengiva hiperplasiada



Figura H: Radiografia panorâmica da paciente PL3 com perda prematura da dentição permanente e grande perda óssea





Figura I: Imagens intra-orais paciente PL3 com visível perda prematura da dentição permanente e gengiva hiperplasiada

A paciente PL1 inicialmente se encontrava com 10 dentes em boca, sendo 3 terceiros molares que permanecem em boca até hoje, pois não foram afetados pela doença periodontal. A paciente PL2 inicialmente se encontrava com 19 dentes em boca, dentre esses 4 terceiros molares que permanecem em boca por também não serem afetados pela doença periodontal. Paciente PL3 inicialmente possuía 22 dentes, sendo os 4 terceiros molares inclusos e atualmente possui apenas os terceiros molares. Também foi possível notar grande mobilidade a sondagem e bolsas profundas nessas pacientes.

Os resultados obtidos pela análise de PCR em tempo real das amostras de polpa dentária e ligamento periodontal com primers de TNF- $\alpha$  e IL-3 encontram-se descritos nos gráficos: 1 a 4. Foi realizada a média e desvio padrão da quantificação dos resultados. Os resultados do *fold* de expressão foram significativamente superiores nessa paciente portadora da síndrome quando comparado ao grupo controle, tanto na polpa dentária quanto no ligamento periodontal.

A expressão da IL-3 na polpa dentária da amostra PL se encontra quase três vezes superior quando comparado a amostra controle (gráfico 1). A IL-3 no ligamento periodontal na paciente PL também se encontra super-expressa, sendo quase quatrocentas vezes superior quando comparada a amostra controle (gráfico 2). Em relação ao TNF- $\alpha$ , tanto na polpa quanto no ligamento os genes se encontram em super-expressão, sendo um pouco mais de duas vezes superiores na polpa da paciente PL (gráfico 3) e trinta vezes no ligamento periodontal (gráfico 4).

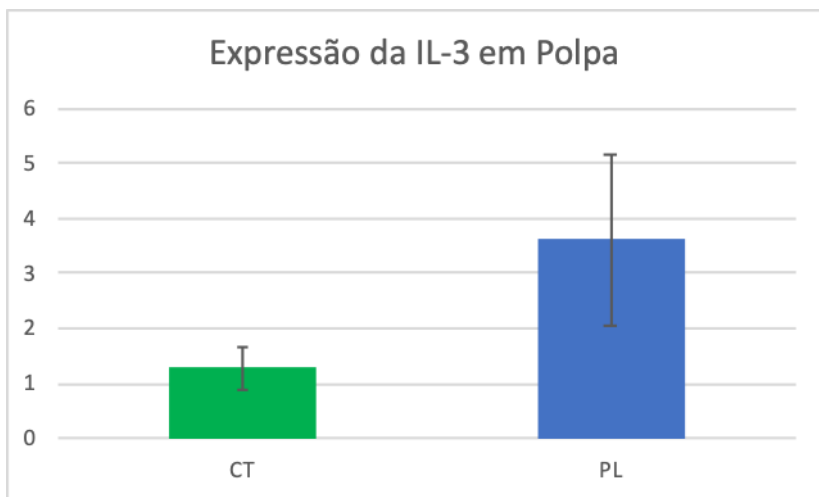


Gráfico 1: *Fold* de expressão da IL-3 em polpa por qPCR. Grupo controle (CT) e paciente com a síndrome (PL). Média e Desvio Padrão.

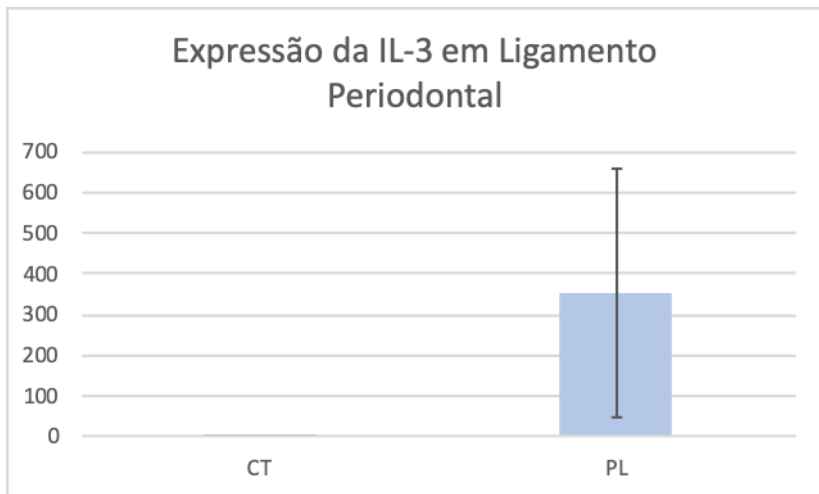


Gráfico 2: *Fold* de expressão da IL-3 em ligamento periodontal por qPCR. Grupo controle (CT) e paciente com a síndrome (PL). Média e Desvio Padrão.

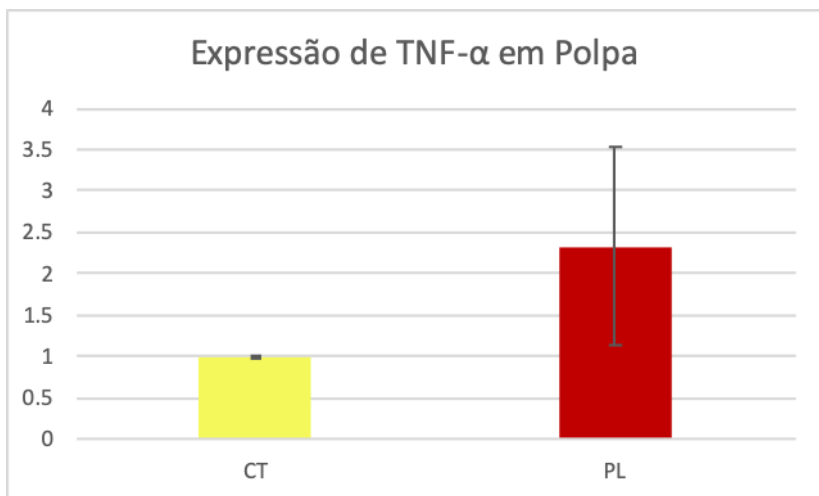


Gráfico 3: *Fold* de expressão do TNF- $\alpha$  em polpa por qPCR. Grupo controle (CT) e paciente com a síndrome (PL). Média e Desvio Padrão.

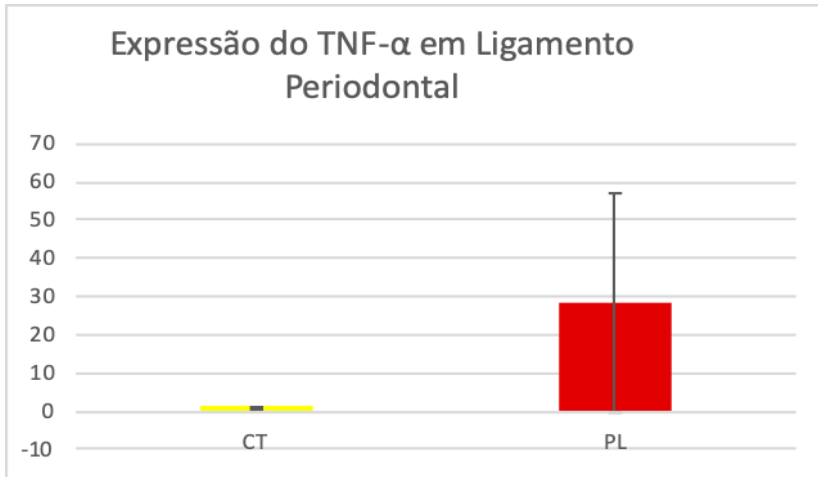


Gráfico 4: *Fold* de expressão do TNF- $\alpha$  em ligamento periodontal por qPCR. Grupo controle (CT) e paciente com a síndrome (PL). Média e Desvio Padrão.

A concentração das Imunoglobulinas por amostra de sangue dos pacientes síndrômicos pode ser observada na tabela 1. Foram observados valores elevados da IgE e IgG nas três pacientes PL quando comparado ao valor de referência.

	<b>IgE (KU/L)</b>	<b>IgG (mg/dL)</b>	<b>IgM (mg/dL)</b>
PL1	925,0	2120	222
PL2	1949,0	2670	153
PL3	1157,0	1900	62
VR	Até 114	793 a 1390	92 a 167

Tabela 1: Resultados da análise da concentração de imunoglobulinas IgE, IgG e IgM, nas amostras de sangue dos pacientes portadores da síndrome (PL1, PL2, PL3) e seu valor de referência (VR).

Em relação ao hemograma e coagulograma nas pacientes PL, o resultado se encontra dentro do valor de referência, não sendo encontrado nenhuma alteração.

## DISCUSSÃO

A síndrome de Papillon-Lefèvre apresenta forte relação com a mutação genética de marcadores de células imunológicas e inflamatórias. (Bullón *et al.* 2018; Soliman *et al.* 2015 e Alkhiary *et al.* 2016). No entanto, há relatos de sua existência mesmo sem essa mutação sinalizando que sua etiologia é significativamente mais complexa (Khan *et al.* 2014).

Desses marcadores, a Catepsina C parece possuir relação com fenômenos imunológicos e inflamatórios relacionado às características evidenciadas nos portadores da síndrome. (Bullón *et al.* 2018; Soliman *et al.* 2015).

Outras características consistem na existência de uma ação em conjunto entre a autofagia e a degradação lisossômica decorrentes de um *turnover* celular correto de proteínas. Alterações patológicas decorrem muitas vezes do acúmulo de substratos em autofagolisossomos causado pela deficiência da enzima lisossômica.

Entretanto, ainda não existem estudos que evidenciem a ligação entre a Catepsina C e a autofagia. Embora não tenha sido o objetivo principal do presente trabalho, estudos sugerem que o mecanismo de interferência de mutação da Catepsina C deva ser realizado para um melhor entendimento sobre o assunto. (Bullón *et al.* 2018).

Outros marcadores indicativos do comprometimento imunológico desses pacientes residem na concentração de imunoglobulinas séricas. É possível que a disfunção imunológica dos pacientes portadores da síndrome leve a um desequilíbrio nas células T (Th1 e Th2). Esse desequilíbrio na célula Th2 pode explicar a elevação da concentração de IgE nesses pacientes. (Netea *et al.* 2002) Assim verifica-se que as imunoglobulinas, especialmente IgE, já são consideradas como possíveis

contribuintes para diversas doenças autoimunes e se encontram com valor elevado nessa família de portadores da síndrome. (Bullón *et al.* 2018) A elevação da concentração de IgG pode ser justificada pela possível presença de bactérias comumente encontradas em doenças periodontais como *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* e *F. nucleatum*.

Essa característica foi corroborada no presente trabalho onde as três pacientes acompanharam a elevação nos níveis de IgE, conforme descrito na literatura.

Em adição, na presente pesquisa observou-se elevação também nos níveis de IgG, em concordância com o trabalho de *Wara-aswapati et al* (2001). Já os níveis de IgM acompanharam os valores de referência, sugerindo não apresentar influência nos quadros identificados na síndrome e está ligada a fase aguda da imunidade humoral.

Em síndrômicos, os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) produzem mais citocinas pró-inflamatórias para compensarem sua capacidade reduzida para neutralizar leucotoxina e eliminar bactérias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. A produção de mais interleucina-8 (IL-8) resulta em maior atração de PMNs. Ocorre uma resposta do organismo ao aumento da ineficácia da fagocitose, aumentando os níveis de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e interleucina-6 (IL-6), acelerando a reabsorção óssea. Assim, identifica-se uma tendência de aumento das IL-8, IL-6 e IL-1 $\beta$  em portadores da síndrome, porém esse aumento não possui significância estatística, devido a síndrome ser rara e a amostra ser pequena, heterogênea em relação a idade e etnia. (Sadik *et al.* 2012)

No presente trabalho pode ser observado que os níveis de IL-3 e TNF- $\alpha$  encontram-se mais elevados no paciente síndrômico indicando significativa influência do quadro de alteração inflamatória relacionada a esses marcadores e um possível mecanismo de compensação da resposta imune nesse paciente. Também deve ser levado em consideração que as

citocinas podem se encontrar elevadas devido à alta susceptibilidade a infecções bacterianas que esses pacientes podem ter. O alto valor encontrado pode também estar relacionado a perda precoce de dentes decíduos e permanentes.

Vale ressaltar que muitos estudos exibem uma dificuldade decorrente do perfil raro da síndrome, os quais descrevem constantemente amostras consideradas pequenas para resultados mais significativos.



## CONCLUSÃO

Considerando a presente análise, pode ser observado como a síndrome de Papillon-Lefèvre afeta a qualidade de vida desses pacientes e como seu fenótipo é agressivo. Também é pertinente destacar que a portadora da síndrome analisada, na qual foi realizada a coleta da polpa e do ligamento periodontal, apresenta significativa super-expressão de genes característicos de resposta inflamatória em tecidos pulpare e de ligamento periodontal, em especial TNF-Alfa e IL-3. Além disso, deve-se levar em consideração os valores séricos elevados encontrados de IgE e IgG nesses pacientes, e que podem estar relacionados com doenças autoimunes e pela presença de bactérias periodontais. Possivelmente devido à raridade e número limitado de amostras em PL, os mecanismos moleculares envolvidos nesse prejuízo imunológico ainda são desconhecidos, mais estudos devem ser conduzidos com este propósito.

## REFERÊNCIAS

- Al Barrak, Z.M., Alqarni, A.S., Chalisserry, E.P., Anil, S. (2016). Papillon-Lefèvre syndrome: a series of five cases among siblings. *Saudi Journal of biological Science*, 23,571-576. doi: 10.1186/s13256-016-1051-z
- Alkhiary, Y.M., Jelani, M., Almramhi, M.M., Mohamoud, H.S.A., Al-Rehaili, R., Al-Zahrani, H.S., Serafi, R., Yang, H., Al-Aama, J.Y. (2016) Whole-exome sequencing reveals a recurrent mutation in the cathepsin C gene that causes Papillon-Lefevre syndrome in a Saudi Family. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23, 571-576. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.06.007
- Bhargava, M., Chaudhary, D., Gill, S., Arora, K., Singh, A., Kalra H. (2011). Papillon-Lefèvre Syndrome: Case Report and its Differential Diagnosis, Complications and Management. *JOHR*, 2, 85-88.
- Bhavsar, M.V., Brahmhatt, N.A., Sahayata, V.N., Bhavsar, N.V. (2013) Papillon-lefèvre syndrome: Case series and review of literature. *J Indian Soc Periodontol*, 17, 806-11. doi: 10.4103/0972-124X.124530
- Bullón, P., Castejón-Veja, B., Román-Malo, L., Jimenez- Guerrero, M.P., Cotán, D., Forbes-Hernandez, T.Y., Varela-López, A., Pérez-Pulido, A.J., Giampieri, F., Quiles, J.L., Battino, M., Sánchez-Alcázar, J.A., Cordero, M.D. (2018). Autophagic dysfunction in patients with Papillon-Lefèvre syndrome is restored by recombinant cathepsin C treatment. *J. Allergy Clin Immunol*, 142, 1131-1143. doi: 0.1016/j.jaci.2018.01.018
- Caton, J.G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I.L.C., Jepsen, S., Kornman, K.S., Mealey, B.L., Papapanou, P.N., Sanz, M., Tonetti, M.S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from 1999 classification. *Journal of Periodontology*, 89: S1-S8. doi: 10.1002/JPER.18-0157

Fischer, J., Blanchet-Bardon, C., Prud'homme, J.F., Pavek, S., Steijlen, P.M., Dubertret, L., Weissenbach, J. (1997). Mapping of Papillon–Lefèvre syndrome to the chromosome 11q14 region. *Eur J Hum Genet*, 5, 156–160.

Haneke, E. (1979). The Papillon–Lefèvre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature. *Hum Genet*, 51, 1–35. doi: 10.1007/bf00278288

Hart, T.C., Hart, P.S., Bowden, D.W., Michalec, M.D., Callison, S.A., Walker, S.J., Zhang, Y., Firatli, E. (1999). Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon–Lefevre syndrome. *J Med Genet*, 36, 881–887.

Jordan, R.C.K. (2004). Diagnosis of periodontal manifestations of systemic diseases. *Periodontology* 2000, 34, 217-229. doi: 10.1046/j.0906-6713.2002.003433.x

Khan, F.Y., Jan, S.M., Mushtaq, M. (2014). Papillon- Lefèvre syndrome (PLS) without cathepsin C mutation: A rare early onset partially penetrant variant of PLS. *The Saudi Dental Journal*, 26, 25-28. doi: 10.1016/j.sdentj.2013.12.004

Netea, M.G., Schneeberger, P.M., de Vries, E., Kullberg, B.-J., van der Meer, J.W.M., Koolen, M.I.(2002). Th1/Th2 Cytokine Imbalance in a Family with Hyper-IgE Syndrome. *The Netherlands Journal of Medicine*. October. Vol 60 – 9.

Patel, S. & Davidson, L.E. (2004). Papillon–Lefèvre syndrome: a report of two cases. *Int J of Paediatric Dent*, 14, 288–294.

Sadik, C.D., Noack, B., Schacher, B., Pfeilschifter, J., Mühl, H., Eickholz, P. (2012). Cytokine production by leukocytes of Papillon-Lefèvre syndrome patients in whole blood cultures. *Clin Oral Invest*, 16, 591-597. doi: 10.1007/s00784-011-0532-0

Soliman, H., Eldeen, H.G., Mustafa, M.I. (2015). A novel nonsense mutation in cathepsin C gene in an Egyptian patient presenting with Papillom-Lefèvre syndrome. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 16, 387-392. doi: 10.1016/j.ejmhg.2015.03.002

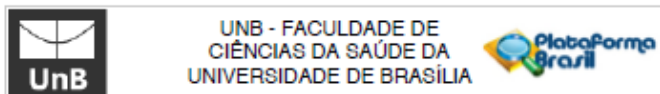
Toomes, C., James, J., Wood, A.J., Wu, C.L., McCormick, D., Lench, N., Hewitt, C., Moynihan, L., Roberts, E., Woods, C.G., Markham, A., Wong, M., et al. (1999). Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nat. Genet*, 23, 421–424. doi: 10.1038/70525

Tumen, D.S., Tumen, E.C., Gunay, A., Lacin, N., Cetin, S.G. (2015). The typical appearance and cbct images of the patient with papillon-lefèvre syndrome: A case report. *J. Int. Dent Med Research*, 8, 128-132.

Wara-aswapati, N., Lertsirivorakul, J., Nagasawa, T., Kawashima, Y., Ishikawa, I. (2001). Papillon-Lefèvre Syndrome: Serum Immunoglobulin G (IgG) Subclass Antibody Response to Periodontopathic Bacteria. A Case Report. *J Periodontol*. 72 (12). 1747 – 1754. doi: 10.1902/jop.2001.72.12.1747

## ANEXOS

## ANEXO A- APROVAÇÃO PELO CEP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO CLÍNICA, PERFIL IMUNOLÓGICO E MICROBIOTA BUCAL DE PORTADORES DA SÍNDROME DE PAPILLON LEFÈVRE COM PERIODONTITE

**Pesquisador:** Laudmar Oliveira

**Área Temática:** Genética Humana:  
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

**Versão:** 1

**CAAE:** 99311218.0.0000.0030

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.974.167

**Apresentação do Projeto:**

De acordo com o pesquisador: "A síndrome de Papillon-Lefèvre é uma condição rara, autossômica recessiva e hereditária, que se caracteriza por hiperqueratose palmo-plantar e doença periodontal agressiva inicialmente identificada na infância. A doença periodontal leva à perda prematura da dentição decidua e permanente. Na odontologia sua relevância se encontra no comprometimento das estruturas de suporte dentárias. A evolução da infecção é rápida e pode levar a perda precoce de toda a dentição. A gengiva se encontra hemorrágica e hiperplásica associada com perda de massa óssea e dentária. As bactérias envolvidas são as mesmas encontradas em doenças periodontais de pacientes sistemicamente saudáveis. O objetivo da presente pesquisa é a avaliação da microbiota bucal, perfil imunológico e clínico com ênfase nas condições bucais. Considerando a literatura atual e a análise dos resultados encontrados, intenciona-se melhor compreensão quanto à progressão e as múltiplas causas e efeitos da doença para assim traçar novas estratégias terapêuticas como forma de reduzir os efeitos deletérios identificados nos portadores da síndrome. Serão analisadas seis pacientes, sexo feminino, sendo três irmãs portadoras da síndrome de Papillon Lefèvre. Todas serão submetidas a exame clínico minucioso, com anamnese, exame físico extra e intraoral, exame radiográfico, além das características sistêmicas relacionadas ao perfil desses pacientes. Adicionalmente, será realizada coleta de amostras da saliva (análise das

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfurb@gmail.com

## ANEXO B- TERMO DE USO DE IMAGEM E SOM



Universidade de Brasília - UnB  
Faculdade de Ciências da Saúde - FS  
Departamento de Odontologia - ODT

### TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM E SOM DE VOZ PARA FINS DE PESQUISA

Eu, \_\_\_\_\_, autorizo a utilização da minha imagem e som de voz na qualidade de participante de pesquisa do projeto de pesquisa intitulado *Avaliação Clínica, perfil imunológico e microbioma bucal de portadores da síndrome de Equilíbrio-Lesões com Periodontite Grave*, sob responsabilidade de *Laudimar Alves de Oliveira* vinculado(a) ao *Departamento de Odontologia da FS-UnB*.

Minha imagem e som de voz podem ser utilizadas apenas para *análise por parte da equipe de pesquisa, apresentações em conferências profissionais e/ou acadêmicas, atividades educacionais*.

Tenho ciência de que não haverá divulgação da minha imagem e/ou som de voz por qualquer meio de comunicação, sejam elas televisão, rádio ou internet, exceto nas atividades vinculadas ao ensino e a pesquisa explicitadas acima. Tenho ciência também de que a guarda e demais procedimentos de segurança com relação às imagens e ao som de voz são de responsabilidade do(a) pesquisador(a) responsável.

Deste modo, declaro que autorizo, livre e espontaneamente, o uso para fins de pesquisa, nos termos acima descritos, da minha imagem e som de voz.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o(a) pesquisador(a) responsável pela pesquisa e a outra com o(a) senhor(a).

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) participante,

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do (a) pesquisador (a)

## ANEXO C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Universidade de Brasília - UnB  
Faculdade de Ciências da Saúde - FS  
Departamento de Odontologia - CDT

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) \_\_\_\_\_, responsável pela \_\_\_\_\_ a participar voluntariamente do projeto de pesquisa "AVALIAÇÃO CLÍNICA, PERFIL IMUNOLÓGICO E MICROBIOTA BUCAL DE PORTADORES DA SÍNDROME DE PAPILLON LEFÈVRE COM PERIODONTITE GRAVE", sob a responsabilidade do pesquisador LAUDIMAR ALVES DE OLIVEIRA. O projeto visa a melhor compreensão das alterações bucais (doenças) nos pacientes portadores da síndrome de Papillon Lefevre, e as possibilidades de tratamento para melhoria da qualidade de vida e redução dos efeitos decorrentes da doença.

*O objetivo desta pesquisa é a avaliação e análise da microbiota bucal, perfil imunológico e clínico com ênfase nas condições bucais dos portadores da síndrome de Papillon Lefevre*

O(A) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes, e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que o nome de sua filha não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la.

A participação da sua filha se dará por meio de exame clínico, com exame intra e extra bucal, exames de imagem radiográfica e tomografia, fotografias, exame de sangue e saliva, tratamento periodontal e restaurador. Durante os tratamentos ela poderá sentir os desconfortos inerentes ao tratamento odontológico, cuja equipe buscará reduzir ao máximo. Não será realizado nenhum tratamento clínico que não esteja sedimentado do ponto de vista científico. Ela não será submetida a nenhum procedimento de natureza experimental. Todo o tratamento será realizado na Clínica de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília/ Ebserrh. Os exames e tratamentos levarão em média um período de quatro horas a cada visita. Calcula-se inicialmente a necessidade de dez visitas para sua realização.

Os riscos decorrentes da participação da sua filha na pesquisa são exposição de sua identidade, não havendo riscos adicionais. Os tratamentos que serão propostos fazem parte da rotina clínica necessária para os portadores de alterações periodontais e/ou hipereratose. Não haverá procedimento clínico de perfil experimental. Quaisquer riscos inerentes aos procedimentos clínicos, raspagem periodontal, exodontias ou tratamento dermatológico serão devidamente resolvidos pela equipe de pesquisa. Se o(a) senhor(a) aceitar que sua filha participe, estará contribuindo para a redução dos efeitos deletérios da síndrome, a melhoria da qualidade de vida por meio de reabilitação e a confirmação genética da presença da síndrome. Os benefícios indiretos serão por meio da melhor compreensão dos sinais e sintomas relacionados à síndrome e suas possibilidades terapêuticas.

Sua filha poderá se recusar a responder ou participar de qualquer procedimento que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para ela. A participação da mesma será voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.



Todas as despesas que ela e seu acompanhante tiverem relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente da participação da mesma na pesquisa, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Faculdade de Ciências da Saúde e Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Laudimar Alves de Oliveira, telefone 61-981212611, [laudimar.oliveira@gmail.com](mailto:laudimar.oliveira@gmail.com) ou Giulia Melo Lettieri, telefone 61 992585961, [giulia.letteri@gmail.com](mailto:giulia.letteri@gmail.com) na Faculdade de Ciências da Saúde – UnB no telefone 3107-1944, disponível inclusive para ligação a cobrar.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail [cepfs@umb.br](mailto:cepfs@umb.br) ou [cepfsunb@gmail.com](mailto:cepfsunb@gmail.com), horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a).

\_\_\_\_\_  
 Nome e assinatura do responsável pelo Participante de Pesquisa

\_\_\_\_\_  
 Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_  
 Nome e assinatura pesquisador colaborador

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.



## ANEXO D - NORMAS DA REVISTA

### **AUTHOR GUIDELINES**

#### **SECTIONS**

1. [Submission](#)
2. [Aims and Scope](#)
3. [Manuscript Categories and Requirements](#)
4. [Preparing the Submission](#)
5. [Editorial Policies and Ethical Considerations](#)
6. [Author Licensing](#)
7. [Publication Process After Acceptance](#)
8. [Post-Publication](#)
9. [Editorial Office Contact Details](#)

#### **1. SUBMISSION**

Authors should kindly note that submission implies that the content has not been published or submitted for publication elsewhere except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or symposium.

**Once the submission materials have been prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted via the journal's ScholarOne**

**site:** <https://mc.manuscriptcentral.com/ajmg-a>. For more details on how to use ScholarOne,

visit [www.wileyauthors.com/scholarone](http://www.wileyauthors.com/scholarone). Note, this journal uses iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts.

The submission system will prompt the author to use an ORCID ID (a unique author identifier) to help distinguish their work from that of other researchers. [Click here](#) to find out more.

For help with submissions, please contact the Editorial Office: [ajmgeditorial@wiley.com](mailto:ajmgeditorial@wiley.com). When necessary, the Editorial Office staff may refer questions to the Editor-in-Chief.

[Return to Guideline Sections](#)

## 2. AIMS AND SCOPE

The **American Journal of Medical Genetics - Part A (AJMG)** gives you continuous coverage of all biological and medical aspects of genetic disorders and birth defects, as well as in-depth documentation of phenotype analysis within the current context of genotype/phenotype correlations. In addition to **Part A**, **AJMG** also publishes two other parts:

- **Part B: Neuropsychiatric Genetics**, covering experimental and clinical investigations of the genetic mechanisms underlying neurologic and psychiatric disorders.
- **Part C: Seminars in Medical Genetics**, guest-edited collections of thematic reviews of topical interest to the readership of **AJMG**.

As a crucial resource to physicians, medical geneticists and associated professionals, the Journal's primary purpose is to report original research in the following areas:

- **Biochemical Genetics**: newborn screening, carrier detection, inborn errors of metabolism in malformation syndromes, natural history studies and management and treatment of individuals with these syndromes;
- **Cancer Genetics**: clinical, experimental and molecular approaches to earlier recognition and treatment of cancer in malformation syndromes;
- **Clinical Genetics**: descriptions of new syndromes, syndromes in diverse populations, new causal and

pathogenetic insights into known syndromes, advances in genetic counseling, nosology, anthropometry, anthropology, natural history studies and management;

- **Clinical Molecular Genetics** : linkage, mapping, and gene sequencing;
- **Formal Genetics : quantitative, population, and epidemiological genetics**;
- **Molecular Cytogenetics : delineation of syndromes due to chromosomal aberration**;
- **Reproductive Genetics** : prenatal diagnosis and the genetics of prenatal and perinatal death in humans.

*AJMGA* also reports on animal models of human genetic disorders, ethical, legal and social issues, fetal genetic pathology and teratology, genetic drift, historical aspects of medical genetics, and studies of twins and twinning. The Journal focuses on the themes surrounding careful phenotype analysis by emphasizing meticulous documentation of phenotype and natural history of conditions. In addition to research articles, regular features of the Journal include clinical reports, editorials, rapid publications, and letters to the editor.

[Return to Guideline Sections](#)

### **3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS**

**Cover letter:** Authors must submit a cover letter, in a separate file, stating that all contributors have read and approved the submission to the journal. Submission of a paper by a student, fellow, house-officer, or other kind of trainee implies that the first author has obtained, if necessary local approval of submission.

**Journal Manuscript Categories:**

**Original Articles.** The Journal seeks papers reporting exciting, original research in medical genetics.

**Clinical Reports.** These reports should be concise and focused. They should address observations of patients (usually 1-2) or a single small family that add substantially to the knowledge of the etiology, pathogenesis and delineation of the natural history or management of the condition described. Reports should include an abstract and key words. These papers should be no more than 12 double spaced manuscript pages in length (including abstract text, figures, tables, and references). Figures/table are restricted to no more than two total, and any additional illustrations will need to be submitted as Supplemental Information for the online publication only. Large tables should always be published as online only material.

**(NEW) Case Reports in Diverse Populations.** This section is aimed to photographically document the phenotypes of molecularly confirmed genetic syndromes from diverse populations. Brief reports of one or more patients with a genetic syndrome will be considered. Preference will be given to reports of patients with rare syndromes, or syndromes not previously published in patients from diverse backgrounds. Emphasis will be on detailed photographic documentation, therefore authors are requested to provide as many figures as possible, with a few figures published in the print version and rest published as online supplementary figures. All manuscripts must have consent of the patient/family for publication of photographs. Articles should not exceed 2-3 printed pages in the journal (6-9 manuscript pages) with limited references. Authors are encouraged to follow the standard guidelines for describing the phenotype and genotype and use the prescribed nomenclature for sequence variants, copy number variations and chromosome results. Case reports of patients with syndromes would be excluded if they have been published previously in large series, like Down syndrome, 22q11.2 deletion syndrome, Noonan syndrome, or Williams syndrome in diverse populations. [See this editorial for more information.](#)

**Newly Recognized Syndrome?** This article type is for cases of possible new syndromes observed in sporadic and familial instances. The focus of the paper should be on the phenotypic documentation. Before submission, standard genetic databases and the literature should have been searched to exclude similar cases. The number of authors on such clinical reports should be kept to a minimum. Avoid duplication of text and legends within the paper. It is not appropriate to include a wide-ranging review of the literature with these reports.

**Invited Comment.** This type of paper is generally solicited but is a submission welcomed from all contributors. They should have a title page and be accompanied by a list of key words for indexing purposes. Editorials are invited by the editors and often address matters of interest or controversy to the readership (Note American Journal of Medical Genetics Part A 161A: 2117, 2013)<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36114/abstract>.

**Research Letters.** These are very brief reports offered in a letter format reporting a clinical or laboratory observation that adds to the scientific knowledge of the condition. They are no more than 9 double spaced manuscript pages including text, figures, and references. As in all letters, the manuscripts are not subdivided into sections nor do they include an abstract. Key words are required for indexing purposes.

**Correspondence.** These are letters to the editor and generally comment on previously published work in the JOURNAL. These are kept brief and to the point. Like all other material published in the JOURNAL, correspondence is subject to editorial or peer review. The corresponding author of the original manuscript which is the subject of the submitted letter will be offered the opportunity to respond. If a response is provided, every effort will be made to publish these letters together. Only one round of

comment is allowed. No key words need to be supplied, but on proofs, words should be circled for indexing purposes.

**Rapid Communications.** The Journal features a section devoted to the rapid communication of full-length, critically reviewed papers reporting new and important advances in medical genetics. Our goal is that these manuscripts will be published online in less than 3 weeks after acceptance. In order to have a manuscript considered for Rapid Communication, authors must send a letter of intent along with an abstract to the Editor for consideration prior to submission. The letter of intent should outline the author's rationale for publishing the article as a rapid publication. The Editor or Deputy Editor will respond to the author with a decision. Manuscripts accepted for Rapid publication must adhere to the format of a research article in the JOURNAL.

**Review Articles.** The JOURNAL publishes occasional research reviews. Authors should contact the Editor prior to submission.

**Genetic Drift and Frameshifts.** These article types include feature pieces that communicate reflections by the author on clinical care or experience with families or patients. Frameshifts focuses specifically on narrative medicine and the value of patient's stories in advancing knowledge of the field.

**Book Reviews.** Authors may contact the Editor-in-Chief with a proposal to submit a book review. The topic of the reviewed book should be closely aligned with the mission of the Journal. If the proposal is approved for the submission, instruction will be provided by the editor.

**Conference Reports.** The Journal occasional publishes an executive summary of important conference or scientific meeting that involves topics related to the scope of the Journal. The Journal also on occasion publishes the abstracts of an important meeting on a selected basis.

**Corrigenda and Errata.** These manuscripts are brief communications to correct errors in previously published work in the Journal. The former is for errors that were responsibility of the author(s), and the latter are for errors that are responsibility of the Journal, including editorial staff and production. These may be written by the corresponding author of the relevant manuscript or they may be composed by an editor.

## **GENERAL INSTRUCTIONS**

Manuscripts must be submitted in grammatically correct English. Manuscripts that do not meet this standard cannot be reviewed. Authors for whom English is a second language may wish to consult an English-speaking colleague or consider having their manuscript professionally edited before submission to improve the English. A list of independent suppliers of editing services can be found

at [http://authorservices.wiley.com/bauthor/english\\_language.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp).

All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication. A manuscript is considered for review and possible publication on the condition that it is submitted solely to the journal, and that the manuscript or a substantial portion of it is not under consideration elsewhere.

Novel nucleotide sequence data including genetic mutations must be submitted to a public database prior to publication. See the "Sequence Data" section, below.

**Manuscript terminology.** Manuscript wording and terminology will reflect the Journal's preferred criteria in describing human beings. Individuals described within the manuscript should be regarded with sensitivity. Individuals should be referred to as patients, rather than cases or as having a condition, rather than simply labeled by specific terminology. Avoid any stigmatizing terms, such as "simian crease." If it is necessary to identify an

individual, use a numeric designation, e.g. Patient 1, rather than using any other identifying notations, such as initials.

**Human Phenotype Nomenclature:** The Journal requires that all morphologic terminology conform to the preferred terms delineated in the "Elements of Morphology" series (for summary, see Biesecker and Carey, 2011, Am J Med Genet Part A, 155A: 969-

971<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.33772/abstract> . This applies to the main text, figures, ledgers, and tables. Manuscripts that do not conform to the terminology may be returned.

**The Journal uses the terms “intellectual disability” or “cognitive disability” instead of "mental retardation".**

## **ETHICAL COMPLIANCE**

Please include a statement confirming that your study was approved by an ethics committee as the first sentence of your Methods section, under the subheading, “Editorial Policies and Ethical Considerations”.

## **INFORMED CONSENT**

The Journal requires that all appropriate steps be taken in obtaining informed consent of any and all human and/or experimental animal subjects participating in the research comprising the manuscript submitted for review and possible publication, and a statement to this effect must be included in the Methods section of the manuscript, under the subheading, “Editorial Policies and Ethical Considerations”. Identifying information should not be included in the manuscript unless the information is essential for scientific purposes and the study participants or patients (or parents or guardians) give written informed consent for publication.

## **PATIENT PHOTOGRAPHS**



The Journal strongly prefers to publish unmasked patient photos. We encourage all prospective authors to work with families prior to submission to address the issue of permission for review and possible publication of patient images. If your submission contains ANY identifiable patient images or other protected health information, you **MUST** provide documented permission from the patient (or the patient's parent, guardian, or legal representative) before the specific material will be circulated among the Journal's editors, reviewers and staff for the purpose of possible publication. The documented permission may be supplied as supplemental material uploaded with the submission. While the manuscript will be processed upon submission, anything considered protected health information will be restricted from access prior to the receipt of documented permission. We caution you that the absence of material or cited figures may adversely impact the manuscript in the review process. The submission of masked photos without sufficient de-identification is strongly discouraged (i.e., facial photographs with only small dark geometric shapes over the eyes are insufficient).

### **DISCLOSURE STATEMENT**

The Journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise, that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to, patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication in this journal.

If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to list on the cover letter to the Editor-in-Chief, in the manuscript (under the Acknowledgements section), and in the online submission system ALL pertinent commercial and other relationships.

The above policies are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). See also the Editorial Policies and Ethical Considerations section, below.

[Return to Guideline Sections](#)

## 4. PREPARING THE SUBMISSION

### Parts of the Manuscript

The manuscript should be submitted in separate files: main text file; figures.

#### Main Text File

The text file should be presented in the following order:

- i. The title;
- ii. The full names of the authors (do not include academic degrees);
- iii. The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- iv. Grant numbers (as applicable-to ensure proper identification of funders with publication requirements-see note under [Author Licensing](#); below);
- v. Abstract and keywords;

- vi. Main text;
- vii. Acknowledgments;
- viii. References;
- ix. Tables (each table complete with title and footnotes);
- x. Figure legends;
- xi. Appendices (if relevant)

Figures and supporting information should be supplied as separate files. Figures must be clearly labeled.

### ***Authorship***

Please refer to the journal's Authorship policy in the Editorial Policies and Ethical Considerations section for details on author listing eligibility.

### ***Acknowledgements***

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

### ***Conflict of Interest Statement***

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the Conflict of Interest section in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

### ***Abstract***

Please provide an abstract of 200 words containing the major keywords summarizing the article.

### ***Keywords***

Please provide three to five keywords.

### **Main Text**

The journal uses US spelling; however, authors may submit using either option, as spelling of accepted papers is converted during the production process.

### **References**

The accuracy of references is the responsibility of the authors. Only published papers and those in press may be included in the reference list. Unpublished data and submitted manuscripts must be cited parenthetically within the text. Personal communications should also be cited within the text; permission in writing from the communicator is required.

References should be prepared according to the *Publication Manual of the American Psychological Association* (6th edition).

The APA website includes a range of [resources for authors](#) learning to write in APA style, including [an overview](#) of the manual, [free tutorials](#) on APA Style basics, and an [APA Style Blog](#). For more information about APA referencing style, please also refer to the [APA FAQ](#).

**EndNote** users can download the style [here](#).

According to APA style, in text citations should follow the author-date method whereby the author's last name and the year of publication for the source should appear in the text, for example, (Jones, 1998). The complete reference list should appear alphabetically by name at the end of the paper.

Authors should note that the APA referencing style requires that a Digital Object Identifier (DOI) be provided for all references where available. Also, for journal articles, issue numbers are not included unless each issue in the volume begins with page one.

Reference examples follow:

*Journal article*

Beers, S. R., & De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *159*, 483–486. doi:10.1176/appi.ajp.159.3.483

### *Book*

Bradley-Johnson, S. (1994). *Psychoeducational assessment of students who are visually impaired or blind: Infancy through high school* (2nd ed.). Austin, TX: Pro-ed.

### *Internet Document*

Norton, R. (2006, November 4). How to train a cat to operate a light switch [Video file]. Retrieved from <http://www.youtube.com/watch?v=Vja83KLQXZs>

### **Footnotes**

Footnotes should be placed as a list at the end of the paper only, not at the foot of each page. They should be kept to a minimum. Keep footnotes brief; they should contain only short comments tangential to the main argument of the paper and should not include references. They should be numbered in the list and referred to in the text with consecutive, superscript Arabic numerals.

### **Tables**

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and \*, \*\*, \*\*\* should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

### **Figure Legends**

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

### ***Figures***

Although authors are encouraged to send the highest quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted. [Click here](#) for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

**Figures submitted in color** may be reproduced in color online free of charge. Please note, however, that it is preferable that line figures (e.g. graphs and charts) are supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white. If an author would prefer to have figures printed in color in hard copies of the journal, a fee will be charged by the Publisher.

### **Additional Files**

#### ***Appendices***

Appendices will be published after the references. For submission they should be supplied as separate files but referred to in the text.

#### ***Supporting Information***

Supporting information is information that is not essential to the article, but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc.

[Click here](#) for Wiley's FAQs on Supporting Information.

Note: if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly

available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

### **General Style Points**

The following points provide general advice on formatting and style.

- **Abbreviations:** In general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly and the abbreviation is helpful to the reader. Initially, use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only.
- **Units of measurement:** Measurements should be given in SI or SI-derived units. Visit the [Bureau International des Poids et Mesures \(BIPM\) website](#) for more information about SI units.
- **Numbers:** numbers under 10 should be spelt out, except for: measurements with a unit (8 mmol/L); age (6 weeks old), or lists with other numbers (11 dogs, 9 cats, 4 gerbils).
- **Trade Names:** Chemical substances should be referred to by the generic name only. Trade names should not be used. Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name and the name and location of the manufacturer in parentheses.

### **Wiley Author Resources**

**Manuscript Preparation Tips:** Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available [here](#). In particular, authors may benefit from referring to Wiley's best practice tips on [Writing for Search Engine Optimization](#).

**Editing, Translation, and Formatting Support:** [Wiley Editing Services](#) can greatly improve the chances of a manuscript being accepted. Offering expert help in English language editing, translation, manuscript formatting, and figure preparation, Wiley Editing Services ensures that the manuscript is ready for submission.

### **Video Abstracts**

A video abstract can be a quick way to make the message of your research accessible to a much larger audience. Wiley and its partner Research Square offer a service of professionally produced video abstracts, available to authors of articles accepted in this journal. You can learn more about it by [clicking here](#). If you have any questions, please direct them to [videoabstracts@wiley.com](mailto:videoabstracts@wiley.com).

[Return to Guideline Sections](#)

## **5. EDITORIAL POLICIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS**

### **Peer Review and Acceptance**

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to journal readership. Papers will only be sent to review if the Editors determine that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer reviewed. Wiley's policy on the confidentiality of the review process is [available here](#).

### **Data Sharing and Data Accessibility**

The Journal encourages data sharing wherever possible, unless this is prevented by ethical, privacy, or confidentiality matters. Authors publishing in the journal are therefore encouraged to



make their data, scripts, and other artefacts used to generate the analyses presented in the paper available via a publicly available data repository; however, this is not mandatory. If the study includes original data, at least one author must confirm that he or she had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

### **Human Studies and Subjects**

For manuscripts reporting medical studies that involve human participants, a statement identifying the ethics committee that approved the study and confirmation that the study conforms to recognized standards is required, for example: [Declaration of Helsinki](#); [US Federal Policy for the Protection of Human Subjects](#); or [European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice](#). It should also state clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Patient anonymity should be preserved. Photographs need to be cropped sufficiently to prevent human subjects being recognized (an eye bar must not be used because of insufficient de-identification). Images and information from individual participants will only be published where the authors have obtained the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a [standard patient consent form available](#) for use.

### **Animal Studies**

A statement indicating that the protocol and procedures employed were ethically reviewed and approved, as well as the name of the body giving approval, must be included in the Methods section of the manuscript. Authors are encouraged to adhere to animal research reporting standards, for example the [ARRIVE](#)

[guidelines](#) for reporting study design and statistical analysis; experimental procedures; experimental animals and housing and husbandry. Authors should also state whether experiments were performed in accordance with relevant institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals:

- US authors should cite compliance with the US National Research Council's [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#), the US Public Health Service's [Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals](#), and [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#).
- UK authors should conform to UK legislation under the [Animals \(Scientific Procedures\) Act 1986 Amendment Regulations \(SI 2012/3039\)](#).
- European authors outside the UK should conform to [Directive 2010/63/EU](#).

## **Clinical Trial Registration**

The journal requires that clinical trials are prospectively registered in a publicly accessible database and clinical trial registration numbers are included in all papers that report their results. Authors are asked to include the name of the trial register and the clinical trial registration number at the end of the Abstract. If the trial is not registered, or was registered retrospectively, the reasons for this should be explained.

## **Research Reporting Guidelines**

Accurate and complete reporting enables readers to fully appraise research, replicate it, and use it. Authors are encouraged to adhere to recognized research reporting standards. The EQUATOR Network collects more than 370 reporting guidelines for many study types, including for:

- [Randomized trials: CONSORT](#)

- [Observational studies: STROBE](#)
- [Systematic reviews: PRISMA](#)
- [Case reports: CARE](#)
- [Qualitative research: SRQR](#)
- [Diagnostic / prognostic studies: STARD](#)
- [Quality improvement studies: SQUIRE](#)
- [Animal pre-clinical studies: ARRIVE](#)
- [Study protocols: SPIRIT](#)
- [Clinical practice guidelines: AGREE](#)

We also encourage authors to refer to and follow guidelines from:

- [Future of Research Communications and e-Scholarship \(FORCE11\)](#)
- [National Research Council's Institute for Laboratory Animal Research guidelines](#)
- [The Gold Standard Publication Checklist from Hooijmans and colleagues](#)
- [Minimum Information Guidelines from Diverse Bioscience Communities \(MIBBI\) website](#)
- [FAIRsharing website](#)

## **Species Names**

Upon its first use in the title, abstract, and text, the common name of a species should be followed by the scientific name (genus, species, and authority) in parentheses. For well-known species, however, scientific names may be omitted from article titles. If no common name exists in English, only the scientific name should be used.

## **Genetic Nomenclature**

Sequence variants should be described in the text and tables using both DNA and protein designations whenever appropriate. Sequence variant nomenclature must follow the current HGVS

guidelines; see [varnomen.hgvs.org](http://varnomen.hgvs.org), where examples of acceptable nomenclature are provided.

Human gene nomenclature should follow the standards of the HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), see <https://www.genenames.org/>.

## Sequence Data

**Nucleotide sequence mutation/variant data** The Journal supports the recommendations of the Human Variome Project (Cotton RGH et al., Nat Genet. 39: 433, 2007; <http://www.nature.com/ng/journal/v39/n4/full/ng2024.html>). Consequently, authors are required to submit all variants included in an article to the respective Locus Specific Database (LSDB, e.g. <http://www.lovd.nl>) or to a central variant database prior to acceptance (e.g. db SNP or ClinVar, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Authors must confirm the status of database submission in their cover letter and must confirm in the manuscript (e.g., in the methods section) the LSDB(s) or central variant databases to which they have submitted their variants and provide the URL. dbSNP and ClinVar are acceptable choices. The Editors also encourage the use of widely accessible genetics databases as repositories for human gene mapping information, including loci (genes, fragile sites, DNA segments), and probes. In the case of dbSNP, the identification numbers should be used, if available, to describe the variants in the manuscript. Further information, including updates on links to Locus-Specific Databases, can be obtained from the Human Genome Variation Society (HGVS) web site <http://www.hgvs.org>

Microarray data should be MIAME compliant (for guidelines see <http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html>)

**Nucleotide sequence data** can be submitted in electronic form to any of the three major collaborative databases: DDBJ, EMBL, or GenBank. It is only necessary to submit to one database as

data are exchanged between DDBJ, EMBL, and GenBank on a daily basis. The suggested wording for referring to accession-number information is: 'These sequence data have been submitted to the DDBJ/EMBL/GenBank databases under accession number U12345'. Addresses are as follows:

- DNA Data Bank of Japan (DDBJ): [www.ddbj.nig.ac.jp](http://www.ddbj.nig.ac.jp)
- EMBL Nucleotide Archive: [ebi.ac.uk/ena](http://ebi.ac.uk/ena)
- GenBank: [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank)

**Protein sequence data** should be submitted to either of the following repositories:

- Protein Information Resource (PIR): [pir.georgetown.edu](http://pir.georgetown.edu).
- SWISS-PROT: [expasy.ch/sprot/sprot-top](http://expasy.ch/sprot/sprot-top)

### Structural Data

For papers describing structural data, atomic coordinates and the associated experimental data should be deposited in the appropriate databank (see below). **Please note that the data in databanks must be released, at the latest, upon publication of the article.** We trust in the cooperation of our authors to ensure that atomic coordinates and experimental data are released on time.

- Proteins and nucleic acids: *Protein Data Bank* ([rcsb.org/pdb](http://rcsb.org/pdb)).
- NMR spectroscopy data: *BioMagResBank* ([bmr.b.wisc.edu](http://bmr.b.wisc.edu)).

### Conflict of Interest

The journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship,

financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.

### **Funding**

Authors should list all funding sources in the Acknowledgments section. Authors are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the Open Funder Registry for the correct nomenclature: [www.crossref.org/services/funder-registry](http://www.crossref.org/services/funder-registry).

### **Authorship**

The list of authors should accurately illustrate who contributed to the work and how. All those listed as authors should qualify for authorship according to the following criteria:

1. Have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
2. Been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content;
3. Given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to

take public responsibility for appropriate portions of the content; and

4. Agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section (for example, to recognize contributions from people who provided technical help, collation of data, writing assistance, acquisition of funding, or a department chairperson who provided general support). Prior to submitting the article all authors should agree on the order in which their names will be listed in the manuscript.

### **Additional Authorship Options**

Joint first or senior authorship: In the case of joint first authorship, a footnote should be added to the author listing, e.g. 'X and Y should be considered joint first author' or 'X and Y should be considered joint senior author.'

### **Publication Ethics**

This journal is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#). Read Wiley's Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors [here](#). Wiley's Publication Ethics Guidelines can be found [here](#).

[\*Return to the Guideline Sections\*](#)

## **6. AUTHOR LICENSING**

If a paper is accepted for publication, the author identified as the formal corresponding author will receive an email prompting them to log in to [Author Services](#), where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be required to complete a copyright license agreement on behalf of all authors of the paper.

### **For authors signing the copyright transfer agreement**

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the [Copyright FAQs](#).

### **For authors choosing OnlineOpen**

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License (CC-BY) OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License (CC-BY-NC) OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License (CC-BY-NC-ND) OAA

General information regarding licensing and copyright is available on the [Wiley Author Services](#) and the [Wiley Open Access websites](#).

### **Note to NIH, The Wellcome Trust and the Research Councils UK Grantees**

Pursuant to NIH mandate, Wiley will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. Please click [here](#) for further information. If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust or the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in compliance with The Wellcome Trust and Research Councils UK requirements.

### ***Self-Archiving Definitions and Policies***



Note that the journal's standard copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please click [here](#) for more detailed information about self-archiving definitions and policies.

[Return to Guideline Sections](#)

## 7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE

### Accepted Articles

All accepted manuscripts are subject to editing. Authors have final approval of changes prior to publication.

### Proofs

Once the paper is typeset, the author will receive an email notification with full instructions on how to provide proof corrections.

Please note that the author is responsible for all statements made in their work, including changes made during the editorial process – authors should check proofs carefully. Note that proofs should be returned within 48 hours from receipt of first proof.

### Publication Charges

**Color figures.** Color figures may be published online free of charge; however, the journal charges for publishing figures in color in print. If the author supplies color figures, they will be sent a Color Work Agreement once the accepted paper moves to the production process. If the Color Work Agreement is not returned by the specified date, figures will be converted to black and white for print publication.

[Return to Guideline Sections](#)

## 8. POST PUBLICATION

### Access and Sharing

When the article is published online:

- The author receives an email alert (if requested).

- The link to the published article can be shared through social media.
- The author will have free access to the paper (after accepting the Terms & Conditions of use, they can view the article).
- The corresponding author and co-authors can nominate up to ten colleagues to receive a publication alert and free online access to the article.

For additional important information on Wiley's Article Sharing policy, click [here](#).

Print copies of the article can now be ordered (instructions are sent at proofing stage or email [chris.jones@sheridan.com](mailto:chris.jones@sheridan.com)).

### **Promoting the Article**

To find out how to best promote an article, click [here](#).

### **Measuring the Impact of an Article**

Wiley also helps our authors measure the impact of their research through specialist partnerships with [Kudos](#) ) and [Altmetric](#) .

[Return to Guideline Sections](#)

## **9. EDITORIAL OFFICE CONTACT DETAILS**

### **Editorial Office:**

**Steven Perez** E-mail: [ajmgeditorial@wiley.com](mailto:ajmgeditorial@wiley.com)

### **Journal Production:**

**Alverne Ball** E-mail: [ajmgprod@wiley.com](mailto:ajmgprod@wiley.com)

*Author Guidelines updated August 24, 2018*