

# 牙缺失基因的研究进展

李蓝 张博文综述 赵志河审校

口腔疾病研究国家重点实验室 华西口腔医院正畸科(四川大学), 成都 610041

[摘要] 先天缺牙属于牙齿发育异常中牙的数目异常, 在临床中是较为常见的疾病, 不仅影响患者的咀嚼功能, 而且影响其发音、容貌和心理健康。目前遗传连锁和分子生物学研究使得部分综合征性和非综合征性牙缺失的基因突变得以定位。尽管作用机制尚未明了, 但现已知涉及的重要突变因子有很多, 本文就近年来与综合征性和非综合征性牙缺失相关的基因研究作一综述。

[关键词] 非综合征性先天缺牙; 综合征性先天缺牙; 基因

[中图分类号] Q 786 [文献标志码] A [doi] 10.7518/hxkq.2013.04.027

**Research progress on gene involved in tooth agenesis** Li Lan, Zhang Bowen, Zhao Zhihe. (State Key Laboratory of Oral Diseases, Dept. of Orthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Tooth agenesis, belonging to the abnormal tooth development, is a common disease in clinic. The disease not only affects the person's chewing function, but also influences the pronunciation, appearance and mental health. In the past, genetic linkage and molecular biology research have made clear of part of the genetic mutations' sites of the syndromic and non-syndromic tooth agenesis. Although the mechanism was not clear yet, but the important mutations are now known to be involved in many factors. The syndromic and non-syndromic tooth agenesis related gene are reviewed in this paper.

[Key words] non-syndromic tooth agenesis; syndromic tooth agenesis; gene

先天缺牙是指牙发育过程中牙的数目异常, 包括个别牙先天缺失、多数牙先天缺失和先天无牙症。牙缺失根据是否有伴发症状又分为综合征性和非综合征性两种。牙缺失是人类比较常见的先天性颅面畸形, 正常人群中患病率为3.5%~6.5%; 乳牙也存在缺失, 但发生率低, 为0.5%~0.9%<sup>[1]</sup>。

目前, 遗传连锁和分子生物学研究使得部分非综合征性和综合征性牙缺失的基因突变得以定位。本文就非综合征性先天缺牙和综合征性先天缺牙有关基因的研究进展作一综述。

## 1 非综合征性牙缺失相关基因

非综合征性牙缺失是指由牙齿数目先天不足引起的牙缺失, 缺牙数目为1颗或几颗, 甚至全口无牙。缺牙数目在6颗以上称多数牙先天缺失, 6颗以下称少数牙先天缺失。其常见遗传模式是常染色体显性遗传, 但隐性遗传、X连锁遗传、多基因多因

子遗传方式也有报道。

目前, 非综合征性牙缺失的分子生物学发生机制还未全部了解, 除了肌节同源盒基因1(muscle segment homeobox gene 1, MSX1)和人类成对盒基因9(paired box homeotic gene 9, PAX9)上的一些确定突变与牙缺失有关之外, 轴抑制基因-2(axis inhibition protein-2, AXIN-2)突变可能是牙缺失的诱因<sup>[2]</sup>。目前对先天缺牙的研究多集中于MSX1和PAX9基因, 已有研究<sup>[3-4]</sup>证明其各自发生突变均可引起非综合征性先天性缺牙。MSX1和PAX9是牙齿正常发育过程中必要的转录因子, Ogawa等<sup>[5]</sup>发现它们具有协同作用, PAX9基因通过与MSX1基因启动子区域的直接结合而与MSX1蛋白之间存在遗传上位性, 这两个分子还能聚合并协同激活骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-4的转录。

### 1.1 PAX9

PAX9是转录因子配对盒基因家族成员之一, 在动物和人类的胚胎、牙齿发育过程中起重要调控作用。PAX9位于14q12~13, mRNA长度为1 630 bp, 由4个外显子构成。其中第4~131位氨基酸是PAX9基因

的DNA结合域,位于第2个外显子内的这个序列高度保守,是PAX9的重要功能域,具有和某些基因启动子的固定核苷酸序列结合而启动基因转录的功能,在胚胎发育过程中对多种组织器官的发育起重要调控作用。自从2000年Stockton等<sup>[6]</sup>首次报道PAX9的框移突变导致先天性缺牙后,国内外已出现了该基因多个不同位点的不同突变类型导致先天性缺牙的报道,涉及的突变类型包括错义突变、无义突变、同义突变、插入突变、移码突变和基因缺失<sup>[6-8]</sup>。

对小鼠胚胎发育的研究发现,在形态学特征未出现前,PAX9已局限表达于将要形成的牙齿间充质细胞中,因此PAX9可作为牙齿萌出位置的标志物,PAX9缺失的胚胎,牙齿发育阻止在蕾状期<sup>[9]</sup>。Zhao等<sup>[10]</sup>发现PAX9部分突变引起人类恒磨牙的缺失,而PAX9的全部丢失可能涉及乳磨牙和恒磨牙的缺失<sup>[11]</sup>。影响牙齿发育的PAX9突变分布在第1、2、4外显子上,Pereira等<sup>[7]</sup>研究发现718位核苷酸碱基由G变成C与牙缺失没有联系;但Kobielak等<sup>[8]</sup>认为它与第三磨牙的缺失有关,研究发现1031位G到A以及912位T到C的多态性改变都对牙缺失有影响。

## 1.2 MSX1

MSX1早期又叫Hox7,位于4p16.1上,mRNA长度为1 713 bp,是一种重要的转录因子,包括一个高度保守的编码60个氨基酸长度、具有DNA结合能力的同源异型结构域的同源异型框序列。MSX1基因包括两个外显子,第二个外显子包括一个同源异型结构域,该域可捆绑DNA,促进MSX1与PAX9或者其他器官形成相关分子之间的蛋白质交互作用<sup>[5]</sup>。MSX1引起牙缺失是由于单倍剂量不足导致的常染色体显性遗传<sup>[12]</sup>。但是,MSX1常染色体隐性遗传突变也有报道<sup>[13]</sup>。

首例由MSX1基因突变导致的人类常染色体显性遗传缺牙,是在研究1例有严重常染色体显性遗传缺牙症家族时被报道。患者第二磨牙和第三磨牙先天性缺失,4p16位点上MSX1同源异型框序列发生G587C错义突变。随后的序列分析确定是31位精氨酸转变为脯氨酸,从而导致蛋白质结构改变<sup>[14]</sup>。2002年Lidral等<sup>[15]</sup>又发现,MSX1基因发生T182A的错义突变,导致第61位蛋氨酸变为赖氨酸,可能干扰了MSX1与远端缺失同源异型盒(distal-less homeobox, DLX)聚合体的形成,进而引起牙发育障碍和先天缺失。近年的多项研究<sup>[16]</sup>已证明:发生在MSX1基因第一个外显子的3个突变,第二个外显子的4个突变都与牙缺失有关,主要影响第二前磨牙、第三磨牙。也有学者<sup>[17]</sup>报道,MSX1和一些综合征有关:如witkop牙-甲综合征,他们发现MSX1基因突变可能导致与

唇裂有关的牙缺失,并且MSX1也可导致非单纯性牙缺失,即牙齿缺失发生在唇腭裂区域外。

## 1.3 AXIN-2

AXIN-2是WNT/ $\beta$ -连环蛋白信号途径的重要组成部分,其表达产物是Wnt信号转导系统的负性调控因子,而Wnt信号转导系统在组织发育和肿瘤发生过程中起重要作用。AXIN-2的无义突变可引起家族性牙缺失,这种牙缺失比MSX1和PAX9突变引起的表现型更严重。AXIN-2突变导致大部分恒磨牙、前磨牙、下颌切牙和上颌侧切牙缺失,但上颌中切牙完整。除牙缺失外,AXIN-2突变个体还倾向于患大肠结肠癌。Lammi等<sup>[18]</sup>发现,在伴有大肠结肠癌易感性的牙缺失患者中,AXIN-2基因上1966位C变成T。最近,Mostowska等<sup>[19]</sup>调查了一群已排除MSX1和PAX9基因突变的先天缺牙人群,发现AXIN-2的两个异常突变,956+16位的A变成G,2062位的C变成T,使牙缺失风险增高,特别是C到T的突变,很有可能干扰拼接过程,从而影响AXIN-2在细胞中的作用。

## 2 综合征性牙缺失相关基因

综合征性先天缺牙是指先天缺牙并伴随全身其他器官系统的发育异常,临床上较常见的伴发疾病有单纯性唇腭裂、少汗性外胚叶发育不全、角膜和虹膜中胚层发育障碍、witkop牙-甲综合征等。近几年的研究发现,综合征性牙缺失可能与P63、垂体同源盒2(pituitary homeobox 2 gene, PITX2)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、音猬因子(sonic hedgehog, SHH)、干扰素调节因子6(interferon regulatory factor 6, IRF6)、外胚叶发育不全(ectodysplasin, EDA)等的基因突变有关。

### 2.1 P63基因

P63与口腔组织的生长分化有关,在牙早期形成中,P63对FGF信号与BMP信号的正确表达起重要作用,在小鼠实验中发现,P63失活小鼠的牙齿在早期发育中发生了阻滞<sup>[20]</sup>。

Brunner等<sup>[21]</sup>发现P63的3q27基因突变可以导致严重的常染色体显性遗传综合征,包括唇腭裂相关综合征型外胚层发育不良、无甲畸形先天性缺指综合征、唇腭裂三型综合征、脸缘粘连、外胚层发育不良-唇腭裂综合征等。

### 2.2 PITX2基因

PITX2最先在Axenfeld-Rieger综合征(Axenfeld-Rieger syndrome, ARS)家系中通过定位克隆技术被发现。PITX2基因定位在4q25~q2,是第一个表达在既定的牙上皮中的转录因子,功能定位在牙齿上皮的增厚期,在蕾状期关闭,表达于正在浓缩的间质

细胞。PITX2缺失的老鼠牙齿发育阻止在蕾状期。

Rieger综合征包含多种组织器官发育异常导致的复杂症状,主要特征为眼前房发育不良、牙齿发育不全和脐带残端异常。在口腔颌面部主要表现为先天性部分缺牙、小牙、锥形牙、颌骨发育不足、轻度的下颌前突。对两个Rieger综合征家系的研究显示:PITX2基因第5外显子cDNA717~720ACTT 4个碱基缺失是引起家系患者Rieger综合征的致病突变<sup>[22]</sup>。

### 2.3 FGF基因

FGF信号在小鼠面部和牙齿发育中起重要作用,在转基因小鼠的研究中发现,FGF家族可能与牙根的形成生长有一定关联<sup>[23]</sup>。成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)基因突变(KAL2轨迹在8p12)可导致Kallmann综合征,其最常见的特征是牙齿发育不全和听力障碍。这种FGFR1/KAL2突变可涉及上颌中切牙、上颌侧切牙和前磨牙的缺失<sup>[24-25]</sup>。

### 2.4 SHH基因

SHH基因是果蝇属脊椎动物同系物的片段极性基因。SHH基因位于7q36,长度8 909 bp。SHH下游的转录因子GLI3基因(7p13)突变引起的Pallister-Hall综合征中有颌面部的异常。Pallister-Hall综合征中牙齿的发育异常可能是由于面中部的融合缺陷造成的,切牙蕾形成最初是正常的,由于上颌突生长减少,导致左右牙板不成熟的融合,最终导致了中切牙蕾融合,形成单个中切牙<sup>[26]</sup>。

### 2.5 IRF6基因

IRF6属于转录因子家族,是口面发育的关键因子,其基因由10个外显子组成,第1、10外显子以及部分第9外显子不翻译。IRF6在转化生长因子发育信息通路中起重要作用。表达分析显示,IRF6在融合腭的中间边缘、牙蕾、发囊、生殖器和皮肤有较高水平的表达。Vieira等<sup>[27]</sup>认为IRF6与人类牙缺失有密切关系,其中由IRF6基因突变引起的Van der Woude综合征是最常见的综合性腭裂形式。除了唇腭裂,患者还伴有切牙和前磨牙的缺失。

### 2.6 EDA基因

少汗型外胚层发育不良症(hypohidrotic ectodermal dysplasia, HED)是一种罕见的先天遗传性疾病,95%为X连锁隐性遗传。男性患者表现为典型的汗腺发育异常、毛发稀疏、牙齿发育不全三联征;而女性患者症状较为多样。其致病基因EDA定位于Xq12~q13.1,编码一种新的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)配体家族蛋白EDA。

已知的HED主要有4种遗传形式。1)常染色体显性:由2q11~q13的外胚层发育不良受体(EDA recep-

tor, EDAR)基因(GeneID 10913)突变引起;2)常染色体隐性:由EDAR基因(GeneID 10913)和1q42.3~q43与程序性细胞死亡相关EDAR基因(EDAR-associated death domain, EDARADD)(GeneID 128178)变异引起;3)X连锁隐性:由Xq12~q13.1的EDA基因(GeneID 1896)变异引起;4)HED伴免疫缺陷(HED and immunodeficiency syndrome, HED-IDS):基因突变定位于17q11.2的核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)必需调节蛋白基因(GeneID 51701)<sup>[28]</sup>。

综上所述,分子生物牙科学为牙缺失提供了更好的治疗前景,对牙缺失基因和分子的研究有助于找到更好的方案解决牙缺失问题,只有掌握疾病的病因,才能采取最佳防治措施,但牙缺失的机制尚需进一步的深入研究。

### [参考文献]

- [1] 王霏霏, 迪丽努尔·阿吉. 先天缺失牙的研究现状[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2010, 11(1): 62-64.  
Wang Feifei, Dilinuer Aji. The current research of tooth agenesis[J]. Chin J Prosthodont, 2010, 11(1): 62-64.
- [2] 叶年嵩, 王晟, 赖文莉. 非综合征性先天缺牙相关基因的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2011, 38(4): 416-418, 422.  
Ye Niansong, Wang Sheng, Lai Wenli. Research progress on gene involved in non-syndromic tooth agenesis[J]. Int J Stomatol, 2011, 38(4): 416-418, 422.
- [3] Xuan K, Jin F, Liu YL, et al. Identification of a novel missense mutation of MSX1 gene in Chinese family with autosomal-dominant oligodontia[J]. Arch Oral Biol, 2008, 53(8): 773-779.
- [4] Jumlongras D, Lin JY, Chapra A, et al. A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia[J]. Hum Genet, 2004, 114(3): 242-249.
- [5] Ogawa T, Kapadia H, Wang B, et al. Studies on Pax9-Msx1 protein interactions[J]. Arch Oral Biol, 2005, 50(2): 141-145.
- [6] Stockton DW, Das P, Goldenberg M, et al. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia[J]. Nat Genet, 2000, 24(1): 18-19.
- [7] Pereira TV, Salzano FM, Mostowska A, et al. Natural selection and molecular evolution in primate PAX9 gene, a major determinant of tooth development[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(15): 5676-5681.
- [8] Kobiela A, Kobiela K, Wiśniewski AS, et al. The novel polymorphic variants within the paired box of the PAX9 gene are associated with selective tooth agenesis[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2001, 39(2): 111-112.
- [9] Kouskoura T, Fragou N, Alexiou M, et al. The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities[J]. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2011, 121(7/8): 636-646.
- [10] Zhao J, Hu Q, Chen Y, et al. A novel missense mutation in the paired domain of human PAX9 causes oligodontia[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(21): 2592-2597.
- [11] Wang Y, Wu H, Wu J, et al. Identification and functional analysis of two novel PAX9 mutations[J]. Cells Tissues Organs, 2009, 189(1/4): 80-87.



- [12] Kim JW, Simmer JP, Lin BP, et al. Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia[J]. J Dent Res, 2006, 85(3) 267-271.
- [13] Chishti MS, Muhammad D, Haider M, et al. A novel missense mutation in MSX1 underlies autosomal recessive oligodontia with associated dental anomalies in Pakistani families[J]. J Hum Genet, 2006, 51(10) 872-878.
- [14] Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, et al. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis[J]. Nat Genet, 1996, 13(4) 417-421.
- [15] Lidral AC, Reising BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis[J]. J Dent Res, 2002, 81(4) 274-278.
- [16] De Mynck S, Schollen E, Matthijs G, et al. A novel MSX1 mutation in hypodontia[J]. Am J Med Genet A, 2004, 128A(4) 401-403.
- [17] van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, et al. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans[J]. Nat Genet, 2000, 24(4) 342-343.
- [18] Lammi L, Arte S, Somer M, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer[J]. Am J Hum Genet, 2004, 74(5) 1043-1050.
- [19] Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinski PP. Axis inhibition protein 2(AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis[J]. J Hum Genet, 2006, 51(3) 262-266.
- [20] Mills AA, Zheng B, Wang XJ, et al. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis[J]. Nature, 1999, 398(6729) 708-713.
- [21] Brunner HG, Hamel BC, Van Bokhoven H. The p63 gene in EEC and other syndromes[J]. J Med Genet, 2002, 39(6) 377-381.
- [22] 王莹, 吴华, 张晓霞, 等. 家族性锁骨颅骨发育不全的基因突变检测[J]. 中华口腔医学杂志, 2005, 40(6) 459-462.
- Wang Ying, Wu Hua, Zhang Xiaoxia, et al. Gene mutation detection in a cleidocranial dysplasia family[J]. Chin J Stomatol, 2005, 40(6) 459-462.
- [23] Ota MS, Nakatomi M, Iseki S, et al. Sonic hedgehog and FGF signalling are important for tooth root development[J]. European Cells Materials, 2007, 14(2) 45.
- [24] Dodé C, Leveilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome[J]. Nat Genet, 2003, 33(4) 463-465.
- [25] Falardeau J, Chung WC, Beenken A, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(8) 2822-2831.
- [26] Bailleul-Forestier I, Berdal A, Vinckier F, et al. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2 : Syndromes with significant dental involvement[J]. Eur J Med Genet, 2008, 51(5) : 383-408.
- [27] Vieira AR, Modesto A, Meira R, et al. Interferon regulatory factor 6(IRF6) and fibroblast growth factor receptor 1(FGFR1) contribute to human tooth agenesis[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143(6) 538-545.
- [28] Harris MP, Rohner N, Schwarz H, et al. Zebrafish *eda* and *edar* mutants reveal conserved and ancestral roles of ectodysplasin signaling in vertebrates[J]. PLoS Genet, 2008, 4(10) e1000206.

(本文编辑 杜冰)

(上接第435页)

位于龈上时,下沉牙可以使用多年,可通过永久的修复殆面来防止邻牙倾斜和对殆牙伸长<sup>[9]</sup>;但如果下沉严重或者出现了龋坏和牙根吸收,建议拔除后通过正畸的方法关闭间隙或采用义齿修复及牙种植修复<sup>[8]</sup>。在拔除下沉乳牙的时候可与正畸医师协商以探索最佳的治疗方案。本病例中,计划拔除84并间隙维持,对54、55、64、74、75、85采取金属预成冠或嵌体修复及升高咬合,长期观察直至患者可以进行常规矫治或修复。

牙齿的发育受到基因的调控,一旦发现有牙齿先天异常,就要进一步检查以确定有无其他牙齿异常和相关畸形。本病例在乳牙下沉同时就伴发了恒牙缺失和锥形侧切牙。

## 【参考文献】

- [1] Kurol J. Infraocclusion of primary molars : An epidemiologic and familial study[J]. Community Dent Oral Epidemiol, 1981, 9(2) : 94-102.
- [2] Krakowiak FJ. Ankylosed primary molars[J]. ASDC J Dent Child, 1978, 45(4) 288-292.
- [3] Rune B, Sarnäs KV. Root resorption and submergence in retained

deciduous second molars. A mixed-longitudinal study of 77 children with developmental absence of second premolars[J]. Eur J Orthod, 1984, 6(2) :123-131.

- [4] Atrizadeh F, Kennedy J, Zander H. Ankylosis of teeth following thermal injury[J]. J Periodontal Res, 1971, 6(3) :159-167.
- [5] Kurol J, Thilander B. Infraocclusion of primary molars and the effect on occlusal development, a longitudinal study[J]. Eur J Orthod, 1984, 6(4) 277-293.
- [6] Andlaw RJ. Submerged deciduous molars. A review, with special reference to the rationale of treatment[J]. J Int Assoc Dent Child, 1974, 5(2) 59-66.
- [7] Bjerklin K, Kurol J, Valentin J. Ectopic eruption of maxillary first permanent molars and association with other tooth and developmental disturbances[J]. Eur J Orthod, 1992, 14(5) 369-375.
- [8] Teague AM, Barton P, Parry WJ. Management of the submerged deciduous tooth : 2. Treatment[J]. Dent Update, 1999, 26(8) 350-352.
- [9] Lindqvist B. Extraction of the deciduous second molar in hypodontia[J]. Eur J Orthod, 1980, 2(3) :173-181.
- [10] Evans RD, Briggs PF. Restoration of an infra-occluded primary molar with an indirect composite onlay : A case report and literature review[J]. Dent Update, 1996, 23(2) 52-54.

(本文编辑 李彩)