

先天缺牙相关基因的研究进展

胡荣荣, 于彦君, 陈远萍

(吉林大学口腔医院正畸科, 吉林 长春 130021)

【摘要】 先天缺牙属于牙齿发育异常中的数目异常, 是一种临床常见疾病, 对患者的咀嚼功能、美观、发音及心理健康都有着严重影响。根据是否伴发全身症状, 可将先天缺牙分为综合征性先天缺牙与非综合征性先天缺牙。先天缺牙的致病因素包括环境因素和遗传因素。随着人类遗传学及分子生物学的迅猛发展, 遗传因素受到越来越多的重视, 发现新的相关基因以及新的突变位点已成为目前基因研究的一个主要方向。本文就近年来先天缺牙相关基因的研究进展做一综述。

【关键词】 先天缺牙; 综合征性; 非综合征性; 基因

【中图分类号】 R788+.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)18-3028-03

Research progress on gene involved in tooth agenesis. HU Rong-rong, YU Yan-jun, CHEN Yuan-ping. Department of Orthodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, CHINA

【Abstract】 Tooth agenesis refers to tooth absence during tooth development, and it is a common disease in clinic. The disease affects the chewing function, the pronunciation, appearance and mental health severely. It can be divided into syndromic tooth agenesis and non-syndromic tooth agenesis according to whether it is accompanied by other symptoms of tissues or organs. The pathogenic factors include environmental factors and genetic factors. With the rapid development of human genetics and molecular biology, the genetic factors are gaining more and more attention. The discovery of related gene mutations has become a focus of gene research in recent years, and at the same time there are new related genes have been found. The research progress of the tooth agenesis related genes are reviewed in this paper.

【Key words】 Tooth agenesis; Syndromic; Non-syndromic; Gene

先天缺牙属于牙齿发育异常中的数目异常。根据缺失牙齿数目可将其分为个别牙先天缺失、多数牙先天缺失以及先天无牙症; 根据是否伴发其他组织器官症状, 可将其分为综合征性先天缺牙和非综合征性先天缺牙。先天缺牙是一种临床常见疾病, 不同国家和地区的发病率有所差异, 从 2.3% 到 11.3% 不等^[1]。牙齿先天缺失对患者的咀嚼功能、容貌、发音以及心理影响甚大, 因此受到越来越多的关注。先天缺牙的病因包括环境因素和遗传因素。在遗传因素中, 遗传类型表现为常染色体显性遗传、隐性遗传或 X-连锁遗传等^[2], 相关基因有配对盒基因-9 (*PAX-9*)、肌节同源盒基因-1 (*MSX-1*)、轴抑制基因-2 (*AXIN-2*) 等等。对于先天缺牙的治疗, 目前临床上主要采用义齿修复的方法^[3], 根据情况不同选择直接义齿修复或正畸治疗集中间隙后义齿修复。随着循证医学的发展, 针对病因治疗将成为未来治疗先天缺牙的主导趋势, 这使得相关基因的研究特别是基因突变位点的发现更为必要。近年来, 学者们在发现与先天缺牙相关的新型基因以及原有基因的新的突变位点这些方面取得了较为显著的成果。本文将从先天缺牙相关基因的研究进展入手, 重点对非综合征性先天缺牙的相关基因及突变类型进行综述, 并提出了对先天缺牙进行基因治疗的展望。

1 非综合征性先天缺牙相关基因

非综合征性先天缺牙指只有牙齿的缺失而不伴有其他全身症状。它涉及的基因主要有 *PAX-9*、*MSX-1*、*AXIN-2* 及 *WNT* 基因等。

1.1 *PAX-9* 基因 *PAX-9* 被认为是与胚胎发育关系较为密切的一组基因, 它参与神经系统的形成, 对其中一些重要步骤意义重大。*PAX* 基因突变与三种鼠突变体(起伏、斑点、小眼)和两种人类疾病(瓦登伯格综合征、无虹膜畸形)有关^[4]。*PAX* 蛋白质定义了 128 个氨基酸的 DNA 结合域, 即配对域, 这决定了 DNA 序列的特异性。迄今为止, 在哺乳类动物中识别出 9 种 *PAX* 基因, 同源染色体存在于蠕虫、蝇类、青蛙、鱼类及鸟类中。目前有研究正集中讨论这些种系的进化保守性, 并将哺乳类动物的 *PAX* 基因分为四种亚型^[5]。在 *PAX* 基因家族中, 已有大量研究证实 *PAX-9* 基因的突变会引起牙齿的先天缺失。

2000 年, 有学者首次提出先天缺牙是一种常染色体显性遗传病, 并利用微卫星定位法发现人类 *PAX-9* 基因定位于染色体 14q12~q13^[6], 其 mRNA 长度为 1 630 bp, 由 4 个外显子构成, 其中, 外显子 1 为非转录区, 外显子 2、3、4 为编码区。在其编码的 341 个氨基酸中, 第 4-131 位是 *PAX-9* 基因的 DNA 结合域,

通讯作者: 陈远萍。E-mail: 453344859@qq.com

而外显子2则是该基因的重要功能域^[2]。*PAX-9*广泛表达于神经嵴衍生出的间充质内,参与颌面部及牙齿的发育^[7]。有研究发现同型结合的*PAX-9*缺陷的小鼠在出生后不久即死亡,表现为缺乏咽囊衍生物以及颌面部和肢体的异常,并且所有突变小鼠的牙齿发育均止于蕾状期,同时会出现继发腭裂;而异型结合的*PAX-9*突变小鼠则不表现出明显的畸形,这说明*PAX-9*是充分单倍体^[7]。2005年,发现了*PAX-9*基因的2个新突变:移码突变109InsG和错义突变C139T。移码突变109InsG使蛋白质的氨基酸组成发生改变,同时第121位核苷酸处形成了终止密码,提前终止了多肽链的合成。错义突变C139T置换了第139位核苷酸,从而使蛋白质的结构发生改变。这两个新突变皆位于外显子2内,突变的*PAX-9*使蛋白质与靶DNA的结合能力丧失,进而导致靶基因失表达或表达模式发生改变,造成先天缺牙^[8]。Liang等^[9]研究表明*PAX-9*基因的杂合子c.2T>G突变会抑制PAX9在一个等位基因上的翻译,并使相关蛋白质失活而导致单倍体剂量不足,而这种突变正是引起少牙畸形的原因之一。先天缺牙患者可能伴发牙齿形态异常,如锥形牙,过小牙,有研究表明这种异常的牙齿形态也与PAX的普遍变异型有关^[10]。

1.2 *MSX-1* 基因 人类*MSX-1*基因位于染色体的4p16.1上,全长1713bp,包含2个外显子,所编码的蛋白质为转录因子,含297个氨基酸^[2]。*MSX1*基因被证实与牙齿间充质内的骨形成蛋白(BMP)有密切关系,有学者认为*MSX-1*基因部分碱基的缺失可抑制BMP的表达,而将骨形成蛋白-4加入*MSX1*突变的牙培养液中,能够使牙胚发育恢复正常^[11]。纯合子*MSX-1*基因使小鼠磨牙牙胚发育异常,将其发育阻断于蕾状期。

近年来,学者们陆续发现*MSX-1*基因发生了多种错义突变,进而导致该基因编码的蛋白质也发生了改变,而这种改变被认为与牙齿先天缺失、牙发育障碍及口面裂畸形有关^[11-14]。2009年,有学者通过对14个样本的*MSX-1*基因编码区进行序列分析,发现在外显子1编码区有3个位点的突变,其中有2处发生错义突变,另外一处发生了同义突变,这些突变也被证实与先天缺牙有关^[15]。2016年,有研究报道了一种新型的内含子突变IVS1-5G>A,它能影响mRNA的合成从而导致*MSX-1*蛋白质水平降低,这种突变被证实与牙齿发育不全有关^[16]。

1.3 *AXIN-2* 基因 *AXIN*基因即轴抑制基因,存在于多种生物体内,家族成员包括*AXIN-1*和*AXIN-2*基因^[17],能够编码AXIN蛋白。有研究证实*AXIN-2*参与了胚胎的发育、糖原代谢等生理过程以及肿瘤形成等病理过程,并在多条信号通路中发挥

了重要作用^[18]。人类*AXIN-2*基因位于染色体17q24上,有10个外显子,其中外显子7容易发生突变,其中这一位点上的一个核苷酸移位被证实与少牙畸形有关^[19]。*AXIN-2*可编码为两种蛋白质:*AXIN-2a*和*AXIN-2b*^[20]。以往的研究表明,WNT信号传导通路是调节细胞增殖和分化的重要通路,对牙胚的早期发育以及牙齿的形成起着重要作用,而*AXIN-2*参与着WNT信号传导通路,是该信号通路中的负调节蛋白。研究表明,*AXIN-2*基因有c.148C>T、c.432T>C、c.1365A>G、c.1386C>T、c.1712+19G>T、c.2141+73G>A、c.956+16A>G、c.1060-17C>T和c.2062C>T等9个多态性位点,其中c.2062C>T与牙齿先天缺失的关系最为密切^[19]。近年来又发现三种*AXIN-2*基因突变型,即c.C1978T、c.1966C>T(p.Arg656Stop)和c.1994delG(p.Leu688Stop),它们被证实会导致结肠癌的发生,但不一定会引起先天缺牙^[20]。

1.4 WNT WNT是一个分泌蛋白家族,通过自分泌或旁分泌作用,与细胞膜上的受体相结合并发挥各种作用。目前已发现19种WNT蛋白参与了细胞生长分化、胚胎形成及肿瘤发生^[21-22]。除此之外,有报道指出,该家族中的*WNT10A*基因与先天缺牙有关^[23]。而在2016年,冯海兰等学者采用全外显子组测序等技术对150多例先天性多数牙齿缺失的患者进行分子遗传学分析,发现约5%的患者存在*WNT10B*基因变异^[24],这为证实“*WNT10B*的杂合子突变可引起先天缺牙”这一观点提供了遗传学方面的依据。

2 综合征性先天缺牙相关基因

综合征性先天缺牙指先天缺牙同时伴有其他全身器官发育异常,常见的有少汗型外胚叶发育不全、唇腭裂、角膜虹膜中胚层发育障碍、牙-甲综合征等。相关基因涉及*P63*、垂体同源盒2(*PITX2*)、成纤维细胞生长因子(*FGF*)、音猬因子(*SHH*)、干扰素调节因子6(*IRF6*)、外异蛋白(*EDA*)等。在此主要对*EDA*的特点及近年来研究进展予以叙述。

外异蛋白*EDA*(ectodysplasin)突变可引起外胚层发育不全,主要症状为表现为典型的汗腺发育异常、毛发稀疏和牙发育不全三联征。*EDA*基因定位于染色体Xq12-13.1,极易发生突变,从而导致来自外胚层发育器官(如皮肤、毛发、汗腺、牙齿等)的发育异常^[25]。早在1996年,就有学者发现*EDA*基因的外显子1存在突变^[26]。而在2001年,有学者提出在*EDA*外显子1、3、5、8、9的突变概率为95%^[27]。最近一项对于少汗型外胚叶发育不全的临床研究表明,*EDA*基因的外显子8发生了G108A单碱基错义突变^[28],这使得对*EDA*基因错义突变位点的研究得到了补充和完善。迄今为止,人们已发现*EDA*基因大约存在59种突变类型,然而其中有哪些突变类型与牙齿先

天缺失有关,还需要进一步研究。除此之外,也有相关研究证实 *EDA* 基因遗传缺陷的患者也可仅表现为牙齿先天缺失而并无其他器官的异常发育^[29],这也说明综合征性先天缺牙的发生可能与包括 *EDA* 基因在内的多种基因异常表达有关。

3 结 语

综上所述,近年来对先天缺牙的相关基因的研究集中于对其突变型的探究,越来越多的突变类型被发现,但关于其机制的研究仍较少。随着人类基因组蛋白组学时代的到来,扩大先天缺牙基因突变谱,对突变蛋白质的功能做更进一步的研究,将有助于明确基因突变的各种机制,促进先天缺牙的治疗向着基因治疗方向迈进,为更好地制订诊断及治疗方案奠定基础,从而可能在不远的将来从根本上解决先天缺牙这一难题。

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.
- [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.
- [3] Hobson RS, Carter NE, Gillgrass TJ, et al. The interdisciplinary management of hypodontia: the relationship between an interdisciplinary team and the general dental practitioner [J]. Br Dent J, 2003, 194(9): 479-482.
- [4] Wehr R, Gruss P. Pax and vertebrate development [J]. Int J Dev Biol, 1996, 40(1): 369-377.
- [5] Chi N, Epstein JA. Getting your Pax straight: Pax proteins in development and disease [J]. Trends Genet, 2002, 18(1): 41-47.
- [6] Stockton DW, Das P, Goldenberg MD, et al. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia [J]. Nat Genet 2000, 24(1): 18-19.
- [7] Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, et al. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities [J]. Genes Dev, 1998, 12(17): 2735-2747.
- [8] 赵计林, 陈扬熙, 鲍朗, 等. 中国先天性缺失牙患者 PAX9 基因的新突变[J]. 中华口腔医学杂志, 2005, 40(4): 266-269.
- [9] Liang J, Qin C, Yue H, et al. A novel initiation codon mutation of PAX9 in a family with oligodontia [J]. Arch Oral Biol, 2016, 61: 144-148.
- [10] Lee WC, Yamaguchi T, Watanabe C, et al. Association of common PAX9 variants with permanent tooth size variation in non-syndromic East Asian populations [J]. J Hum Genet, 2012, 57(10): 654-659.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Lidral AC, Reising BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis [J]. J Dent Res, 2002, 81(4): 274-278.
- [14] 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.
- [15] 袁林天, 文玲英, 陈金武, 等. 多数牙先天缺失可能与 MSX1 上的 3 个 SNPs 相关[J]. 实用口腔医学杂志, 2009, 25(1): 47-50.
- [16] Xue J, Gao Q, Huang Y, et al. A novel MSX1 intronic mutation associated with autosomal dominant non-syndromic oligodontia in a large Chinese family pedigree [J]. Clin Chim Acta, 2016, 461: 135-140.
- [17] Zeng L, Fagotto F, Zhang T, et al. The mouse fused locus encodes Axin, an inhibitor of the Wnt signaling pathway that regulates embryonic axis formation [J]. Cell, 1997, 90(1): 181-192.
- [18] Salahshor S, Woodgett JR. The links between axin and carcinogenesis [J]. J Clin Pathol, 2005, 58(3): 225-236.
- [19] 徐秀敏, 梅陵宣. Axin-2 与牙发育的关系[J]. 国际口腔医学杂志, 2008, 35(6): 675-677.
- [20] Yue H, Liang J, Yang K, et al. Functional analysis of a novel missense mutation in AXIN 2 associated with non-syndromic tooth agenesis [J]. Eur J Oral Sci, 2016, 124(3): 228-233.
- [21] 吴国慧, 孙莉. Wnt10B 在肿瘤和疾病发生中的作用 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(11): 1174-1177, 1181.
- [22] 李莉. MMTV 通过 Wnt 信号通路诱导 TA2 小鼠乳腺癌的发生[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [23] Song S, Zhao R, He H, et al. WNT10A variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population [J]. Hum. Genet. 2014, 133(1): 117-124.
- [24] Yu P, Yang WL, Han D, et al. Mutations in the WNT10B gene are identified in individuals with oligodontia [J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(1): 195-201.
- [25] 尹伟, 邓双, 叶晓茜, 等. 遗传异质性的无汗型外胚叶发育不全的重要特点[J]. 口腔医学研究, 2008, 24(3): 290-293.
- [26] Yin W, Ye X, Bina Z. The second deletion mutation in exon 8 of *EDA* gene in an XLHED pedigree [J]. Dermatology, 2013, 226(2): 105-110.
- [27] Kobiela K, Kobiela A, Roszkiewicz J, et al. Mutations in the *EDA* gene in three unrelated families reveal no apparent correlation between phenotype and genotype in the patients with an X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia [J]. Am J Med Genet, 2001, 100(3): 191-197.
- [28] 朱琳虹, 王贵杰, 田雯, 等. 少汗型外胚叶发育不全一家系 *EDA* 基因突变及染色体核型特征分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(7): 755-758, 762.
- [29] 宋书娟, 韩冬, 钟南, 等. *EDA* 基因突变导致单纯性严重缺牙[A]. 中国优生优育协会科研学术交流委员会、中国优生优育基因科学专家指导中心. 中国优生优育协会第四届全国学术论文报告会暨基因科学高峰论坛论文集[C]. 中国优生优育协会科研学术交流委员会、中国优生优育基因科学专家指导中心, 2008: 1.

(收稿日期: 2016-12-21)