

Päivi Kettunen, Inger Hals Kvinnsland, Knut Tornes, Marit Midtbø og Keijo Luukko

Genmutasjoner som fører til tannagenesi

Arvelig mangel av en eller flere tenner uten andre symptomer er et vanlig utviklingsavvik hos mennesket. I det permanente tannsettet er hypodonti vist å forekomme i omlag 6–9 %, som betyr at minst 3 000 barn med manglende tenner blir født hvert år i Norge. Mange av disse kommer fra familier som har hatt dette problemet gjennom mange generasjoner. Odontologisk genetikk har vist at mutasjoner i transkripsjonfaktorene *MSX1* og *PAX9* er ansvarlig for arvelig mangel av visse tenner uten andre symptomer i mange familier. Nylig ble det dokumentert i en familie at også en mutasjon i *AXIN2*-genet forårsaker arvelig dental agenesi. Dette betyr at det nå er mulig å analysere om dental agenesi hos pasienten er forårsaket av mutasjoner i disse genene. Det ser likevel ut til at i de fleste tilfellene er manglende tenner forårsaket ikke bare av en mutasjon i ett enkelt gen, men heller av en kombinasjon av mutasjoner i to eller flere gener. Dermed vil det ta ennå en stund før en kjenner alle genetiske forandringer som fører til den vanligste utviklingsanomali hos mennesket.

Agenesi av en eller noen få tenner påvises relativt ofte i odontologisk praksis og er den vanligste utviklingsanomali hos mennesket. Manglende tenner som følge av arv sees som isolerte tilfeller eller kan forekomme ved flere forskjellige syndromer. Avhengig av antall manglende tenner,

uten andre symptomer, vil pasientene allerede som barn ha mange forskjellige kliniske problemer med et variert behov for langvarig og kostbar odontologisk behandling. Rehabilitering av slike tannsett omfatter forskjellige typer spesialistbehandling som kjeveortopedi, protetikk, kirurgi og implantatbehandling og medfører ofte livslang oppfølging og revisjonsbehandling. Ettersom denne anomalien er genetisk betinget, vil flere i familien, ofte i generasjoner, være avhengig av til dels omfattende oral rehabilitering. I løpet av de siste 10 år har ny kunnskap i odontologisk genetikk og kraniofacial utviklingsbiologi gjort det mulig å identifisere gener som er involvert i tannutvikling, og genmutasjoner som er årsak til tannagenesi.

Tannagenesi

Både miljømessige (epigenetiske) og genetiske faktorer kan forårsake feil i tannutviklingen. Per i dag er riktignok mer enn 50 syndromer blitt beskrevet hvor det forekommer tannagenesier (<http://www3.ncbi.nlm.gov/Omim/>). Genetisk betinget mangel av en eller noen få permanente tenner uten andre påvisbare symptomer er den mildeste og mest vanlige type av dental agenesi. Denne gruppen benevnes «ikke syndromatiske» dentale agenesier.

Agenesi er nokså uvanlig i melketannsettet med en frekvens på omlag 0,1–0,9 % i de nordiske land (1–4). Oftest er laterale inciser i overkjeven og sentrale og laterale inciser i underkjeven affisert (Fig. 1). Ved slike utviklingsavvik i melketannsettet er også det permanente tannsett vist å være ofte affisert (1, 2). I det permanente tannsett derimot, er frekvensen av tannmangel rapportert å være i størrelsesordenen 6–9 % her i Norden (5–8). I Oslo og Akerhus fylke er hypodonti blitt rapportert å være 4,5 % blant 18-åringer (9), og blant norske skolebarn fra 6,5 % til 10,1 % (10–12). Dette tyder på at minst 3 000 barn med for få tannanlegg fødes årlig i Norge.

Ved dental agenesi kan alle tanntyper være affisert. Det mest vanlige er å mangle visdomstenner (20–25 %), etterfulgt av over- og underkjevens andre premolar og overkjevens laterale (5, 6, 13) (Fig. 2). Under betegnelsen hypodonti inngår agenesi av 1–5 tenner der visdomstenner ikke regnes med. Den mer alvorlige form for agenesi er oligodonti, der 6 eller flere tenner utenom visdomstennene mangler (Fig. 3). Denne formen er relativt sjelden (0,16–0,25 %) (13, 14). I Oslo og Akerhus fylke har oligodonti blitt rapportert til 0,084 % blant 18-åringene (9). I tillegg sees oligodonti ofte i tilknytning til syn-

Forfattere

Päivi Kettunen^{1,2)}, førsteamanuensis, dr.odont.

Inger Hals Kvinnsland²⁾, professor emerita, dr.odont.

Knut Tornes³⁾, professor, dr.odont.

Marit Midtbø⁴⁾, førsteamanuensis, dr.odont.

Keijo Luukko²⁾, førsteamanuensis, dr.odont.

¹⁾ Program for odontologisk genetikk og kraniofacial utviklingsbiologi, Universitetet i Bergen

²⁾ Seksjon for anatomi og cellebiologi, Institutt for biomedisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen

³⁾ Helse Bergen HF, Haukeland universitetssykehus, Hode-hals-klinikken, Kjevekirurgisk avdeling

⁴⁾ Seksjon for kjeveortopedi, Odontologisk institutt, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen



Fig. 1. 11 år gammel jente som har tapptann 12 og agenesi av 22. En tapptann er et eksempel på et symptom, som en kan se i en familie eller en slekt med arvelig tannmangel. Blant andre tegn er f. eks. tvillingtann i melketannsett, variasjon i tannstørrelse, -form og i rotlengde. I tillegg kan retinerte hjørnetenner, emaljehypoplasier og sent tannframbrudd forekomme.

dromer som ektodermal dysplasi (13, 15). Medfødt total mangel av alle permanente tenner, anodonti, uten andre anomalier er ekstremt sjelden (13). Familiestudier har vist at hypodonti og oligodonti er arvelige, men forekommer også som isolerte tilfelle (16). Det er vanlig at tannmangel er nedarvet gjennom et autosomt dominant eller autosomt recessivt mønster (16). Likevel ser det ut til at i mange tilfelle er tannmangel ikke forårsaket av én genmutasjon, men heller er et resultat av kombinasjon av mutasjoner i to eller flere gener.

Molekylær regulering av tannorganets utvikling

For å kunne forstå hva som har gått galt under utviklingen når en ikke får tenner, må en vite hvordan tannutviklingen er styrt. Kranio-facial utviklingsbiologi, der en bruker transgene mus og vevsrekombinasjoner, har framskaffet det meste av kunnskapen vi har i dag om molekylær regulering av utvikling av tenner og tannsett.

Utvikling av tannsettet

Tenner er høyt spesialiserte organer som utvikler seg langs tannlisten i munnhulen. Klassisk eksperimentell utviklingsbiologi har vist at tannen utvikler seg som et resultat av gjensidige interaksjoner mellom dentalt epitel og mesenkym, dvs. udiffereinsierte embryonale bindevev som har sitt opphav i neurallisten (17, 18). Disse epiteliale-mesenkymale interaksjonene kontrollerer tannutviklingen gjennom ulike utviklingsstadier (17–21). En vet at tidlig dentalt epitel styrer

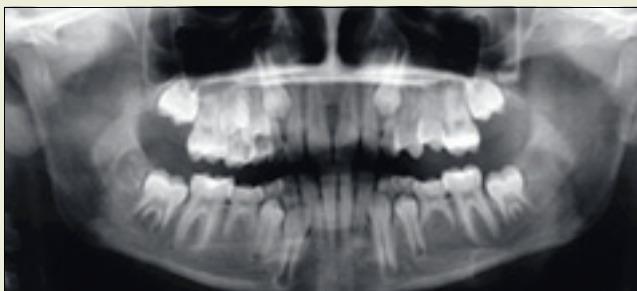


Fig. 2. OPG røntgenbilde av en 11,5 år gammel jente med agenesi av 35 og 45. 75 og 85 står i infraokklusjon.

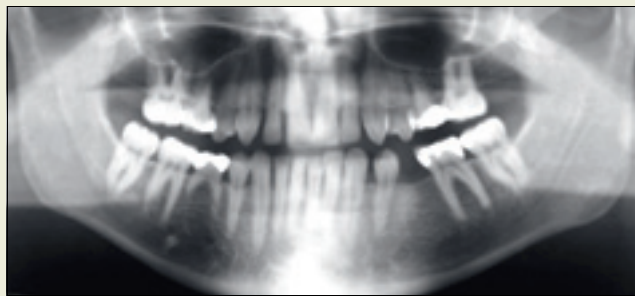


Fig. 3. OPG røntgenbilde av en 34 år gammel kvinne med oligodonti. Hun mangler 17, 15, 25, 27, 35 og 45 (samt alle visdomstenner). 55, 65 og 85 persisterer.

og bestemmer beliggenhet og lokalisering, såkalt "patterning", av tenner med ulik morfologi, og initierer selve utviklingsprosessen. Fra knoppstadiet av tar dentalt mesenkym styringen av den videre utviklingen, dvs. utvikling av tannkronen, dental celledifferensiering med påfølgende dentin- og emaljeproduksjon (18). Under morfogenesen styrer tannen også utvikling av sin egen sensoriske, tannspesifikke innervasjon (22).

I dag kjenner vi minst 200 gener som er med under tannutviklingen (23) (<http://bite-it.helsinki.fi>). En av de viktigste proteiner som styrer utviklingsprosessen er såkalte «nøkkel»-signalmolekyler, som tilhører ulike familier slik som Fgf (fibroblast growth factors), Bmp (Bone morphogenetic proteins), Wnt and hh (hedgehog) (24–26). Disse signalmolekylene formidler kommunikasjonen mellom dentalt epitel og mesenkym under tannutviklingen. Mange signalmolekyler er spesifikt lokalisert til strategiske regioner i tannorganet under utviklingsperioden, for eksempel de tre etterfølgende epiteliale emaljeorgan-knutene, primær-, sekundær- og tertiær- emaljeorgan-knuter (27, 28). Disse er antatt å være signalsentra som styrer utvikling av tannens form. Signalmolekylene binder seg til reseptorer på cellemembranen og aktiverer signalveier inne i cellen, som igjen leder til aktivisering av forskjellige transkripsjonsfaktorer i cellekjernen. Transkripsjonsfaktorer er nukleært DNA-bindende proteiner som regulerer genaktiviteten i celler og dermed styrer den videre differensiering til ulike celletyper og utvikling av forskjellige vev i tannorganet. Til sammen danner ulike signalveier et komplekst og sammenhengende signalnettverk inne i cellen.

Gener som forårsaker ikke-syndromatisk hypodonti hos menneske

Menneskets genom ble fullstendig kartlagt i 2001. Vi vet at det finnes omtrent 30 000 gener i menneskegenomet, og at alle celler inneholder de samme gener, dvs. de er genetisk like. Under organismens utvikling bestemmes f.eks. celledeling, cellemigrasjon og celledifferensiering av hvordan de enkelte gener blir aktivert. Hvis de samme genene blir feilaktivert i voksen alder, fører det ofte til malignitet.

MSX1

Etter at en rekke gener involvert i tannutvikling hos mus var identifisert, ble det funnet at noen av disse genene også var nødvendige for utvikling av tenner hos menneske. *MSX1* var det første genet der en mutasjon ble identifisert som årsak til ikke-syndromatisk familiær agenesi av permanente tenner i 1996 (29). Senere er flere mutasjoner i *MSX1* vist å forårsake både familiær og såkalt sporadisk agenesi (30, 31). Den første mutasjonen som ble funnet i *MSX1*, forårsaker

Mange gener har fått sitt navn på grunn av den fenotypen (utseende av organismen) en genmutasjon i bananfluefoster medførte eller som protein produktet medførte i cellekultur når det ble analysert for første gang.

- Pattedyrenes WNT har sitt opphav i en mutasjon i det såkalte Wingless gen i bananflue, som fører til en bananflue uten vinger, og i en mutasjon i mus genet *Int*, som medfører malignitet i kjertelepitel, hvis funksjonen blir stoppet.
- HH har sitt opphav i en mutasjon i hedgehog genet i et bananfluefoster, som medfører at bananfluefosteret vil ligne på et piggsvin.
- TGF- β (transforming vekst faktor) ble funnet som en vekstfaktor, som forårsaket at celler i kultur ble transformert til maligne.
- FGF (Fibroblast vekst faktor) ble funnet i fibroblast cellekultur som en faktor, som forårsaket celledeling.
- Pattedyr *MSX1* er en homolog til muskelsegment homeobox genet i bananflue. Homeobox gener inneholder et homeodomain, som kan binde til DNA i cellekjernen og på den måten bestemme målgenets aktivitet (transkripsjonsfaktor).
- *PAX9* hører til paired box gener, som koder til proteiner som binder til promoter (regulerings) område i målgener og regulerer deres aktivitet.
- *AXIN2* ble funnet å hemme dorsal aksedannelse under utvikling (axis inhibitor gen) i frosk (*Xenopus*).

agenesi av visdomstenner og andre premolar (29). Det er å merke seg at en spesifikk mutasjon i *MSX1* fører til leppe-, kjeve- og ganespalte med manglende premolarer (32). En annen mutasjon i *MSX1* forårsaker Witkop syndrom, der også neglene er affisert i tillegg til tannmangel (33). *Msx1* er en transkripsjonsfaktor som er til stede i tidlig dentalt mesenkym og blir aktivert av signalproteiner i dentalt epitel i mus (34, 22). Homozygot mutant *Msx1* mus mangler alle tenner, mens heterozygot mus utvikler et normalt tannsett (35).

PAX9

Etter at mutasjoner i *MSX1* ble identifisert til å forårsake dental agenesi hos menneske, ble mutasjoner i en annen transkripsjonsfaktor, *PAX9*, vist å føre til mangel av tenner. En mutasjon ble funnet å medføre agenesi av de fleste molarer, og i tillegg manglet noen av familiemedlemmene andre premolar og sentrale incisiver i underkjeven (36). Det er senere rapportert om flere mutasjoner i *PAX9* som medfører tannmangel (13, 37–44). Som hovedregel er mutasjoner i *PAX9* karakterisert ved å gi agenesi av molarer hos de affiserte personer. *Pax9* mutant mus, i likhet med *Msx1* mutant mus, har også anodonti, mens heterozygot mus har et normalt tannsett (45). På linje med *Msr1* blir *Pax9* uttrykt i dentalt mesenkym, og genuttrykket blir regulert av en annen kombinasjon av «nøkkel»-signalproteiner i epitelet enn de som regulerer *Msx1* (46).

AXIN2

AXIN2 er det tredje gen som er funnet å gi arvelig dental agenesi i en familie der de affiserte personer manglet minst 8 permanente tenner (47). De tennene som oftest manglet var alle molarer, premolarer, underkjeveincisiver og lateraler i overkjeven. *Axin2* er en intracellulær regulator av signalveien Wnt, som blir uttrykt i dentalt mesenkym tidlig i utviklingsfasen (47). I tillegg til å gi manglende

Kursiv eller ikke?

Når en refererer til et humant gen, skriver en *MSX1*, og når en referer til et proteinprodukt til det samme genet, skriver en *MSX1*.

Når en refererer til et musegen, skriver en *Msr1* og når en referer til proteinproduktet til det samme genet, skriver en *Msx1*.

tenner i denne familien, viste mutasjon av *AXIN2* å predisponere for tykktarm-neoplasi (47).

Det er å merke seg at *MSX1* og *MSX2* er blitt ekskludert som årsak til en viss type hypodonti i to forskjellige finske familier (48). I tillegg har genene *EGF*, *EGFR* og *FGF3* blitt ekskludert som årsak til incisiv-premolarhypodonti (49). Familier med agenesi som ikke er knyttet til genene *MSX1* og *PAX9*, er beskrevet også av andre (31, 38, 50). Nylig ble *TGF α* foreslått å ha en rolle i agenesikasus der incisiver manglet (31). I mus er flere gener vist å være essensielle for utvikling av tenner. Teoretisk sett kan disse samme gener forårsake agenesi også hos mennesket. På denne bakgrunnen er det høyst sannsynlig at forandringer i flere gener enn de vi kjenner per i dag, kan forårsake dental agenesi.

Oppsummering

Pasienter med medfødt dental agenesi uten tilknytning til andre helseproblemer sees relativt ofte i en tannlegepraksis. Til tross for at den genetiske bakgrunn for det vanligste agenesimønster fortsatt er ukjent, har framgang i odontologisk genetikk greid å identifisere mutasjoner i tre gener som årsak til arvelig mangel av tenner uten andre symptomer. Dette betyr at det nå er mulig gjennom forskningsanalyser å identifisere om pasientens agenesi er forårsaket av mutasjoner i disse genene. Med denne informasjon kan det i framtiden være mulig å forutsi hvilke og hvor mange tenner som unge pasienter kommer til å mangle. Slik informasjon gir tannlegen mulighet til å tilby den enkelte pasient med dental agenesi en optimal behandling på et tidlig stadium. Behandling kan innebære biologisk framstilling av tenner der pasientens egne stamceller muligens kan benyttes til å lage tannanlegg som kan transplanteres i kjeven, hvor de kan utvikle seg og bryte fram sammen med tannsettet for øvrig, slik som beskrevet tidligere i Tidende (51). Likevel, basert på kunnskap som vi har i dag, ser det ut til at dental agenesi i de fleste tilfellene ikke er forårsaket av en mutasjon i ett enkelt gen, men heller en kombinasjon av mutasjoner i to eller flere gener. Dermed ser det ut til at det skal ta ennå en tid før en kjenner alle genetiske avvik som fører til den vanligste utviklingsanomalien, dental agenesi, hos mennesker.

I forskningsprogrammet «odontologisk genetikk og craniofacial utviklingsbiologi» arbeides det med å identifisere genetiske årsaker til ikke syndromatisk dentale agenesier i norske familier. Vi tar imot personer og familier som er interessert i å delta, og allmennpraktiserende tannleger og spesialister som ønsker informasjon er velkommen til å ta kontakt med professor emerita Inger Hals Kvinnsland (inger.kvinnsland@biomed.uib.no; telefon 55 58 67 42) eller førsteamanuensis Marit Midtbø (marit.midtbø@odont.uib.no; telefon 55 58 60 28) eller andre medforfattere.

Takk

Programmets forskningsvirksomhet er blitt støttet av Kreftforeningen, Norges forskningsråd, Meltzerfondet, Universitet i Bergen, og Sparebanken Vest, Bergen.

English summary

Kettunen P, Kvinnsland IH, Tornes K, Midtbø M, Luukko K.

Gene mutations causing absence of teeth

Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 916–9.

Congenital lack of one or more teeth without other symptoms is a common anomaly in man. In the permanent dentition congenital absence of teeth has been described in the range of 6–9 %, meaning that more than 3 000 children lacking teeth are born in Norway each year. Many of them come from families which have experienced this problem through many generations. Advancement in dental genetics has been able to show that mutations in *MSX1* and *PAX9* transcription factors as well as in *AXIN2* give rise to non-syndromatic lack of teeth. However, family studies indicate that there are still other gene mutations waiting to be found.

Referanser

1. Grahnén H, Granath L-E. Numerical variations in primary dentition and their correlation with the permanent dentition. *Odontol Revy* 1961; 12: 348–57.
2. Ravn JJ. Aplasia, supernumerary teeth and fused teeth in the primary dentition. An epidemiologic study. *Scand J Dent Res* 1971; 79: 1–6.
3. Järvinen S, Lehtinen L. Supernumerary and congenitally missing primary teeth in Finnish children. An epidemiologic study. *Acta Odontol Scand* 1981; 39: 83–6.
4. Magnusson TE. Hypodontia, hyperdontia, and double formation of primary teeth in Iceland. An epidemiological study. *Acta Odontol Scand* 1984; 42: 137–9.
5. Grahnén H. Hypodontia in the permanent dentition. Lund: CWK Gleerup; 1956.
6. Haavikko K. Hypodontia of permanent teeth. An orthopantomographic study. *Suomen Hammaslääkäriseuran Toimituksia* 1971; 67: 219–5.
7. Magnusson TE. Prevalence of hypodontia and malformations of permanent teeth in Iceland. *Community Dent Oral Epidemiol* 1977; 5: 173–8.
8. Thilander B, Myrberg N. The prevalence of malocclusion in Swedish school children. *Scand J Dent Res* 1973; 81: 12–20.
9. Nordgarden H, Jensen JL, Storhaug K. Reported prevalence of congenitally missing teeth in two Norwegian counties. *Community Dent Health* 2002; 19: 258–61.
10. Hunstadbråten K. Hypodontia in the permanent dentition. *ASDC J Dent Child* 1973; 40: 115–7.
11. Wisth PJ, Thunold K, Bøe OE. Frequency of hypodontia in relation to tooth size and dental arch width. *Acta Odontol Scand* 1974; 32: 201–6.
12. Aasheim B, Øgaard B. Hypodontia in 9-year-old Norwegians related to need of orthodontic treatment. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 257–60.
13. Mostowska A, Kobiela A, Trzeciak WH. Molecular basis of non-syndromatic tooth agenesis: mutations of *MSX1* and *PAX9* reflect their role in patterning human dentition. *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 365–70.
14. Rolling S, Poulsen S. Oligodontia in Danish schoolchildren. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 111–12.
15. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996; 13: 409–16.
16. Arte S, Pirinen S. Hypodontia. *Orphanet encyclopedia*. 2003.

17. Mina M, Kollar EJ. The induction of odontogenesis in non-dental mesenchyme combined with early murine mandibular arch epithelium. *Arch Oral Biol* 1987; 32: 123–7.
18. Lumsden AG. Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. *Development* 1988; 103: Suppl: 155–69.
19. Thesleff I. Role of the basement membrane in odontoblast differentiation. *J Biol Buccale* 1978; 6: 241–9.
20. Kollar EJ, Baird GR. Tissue interactions in embryonic mouse tooth germs. II. The inductive role of the dental papilla. *J Embryol Exp Morphol* 1970; 24: 173–86.
21. MacNeil RL, Thomas HF. Development of the murine periodontium. I. Role of basement membrane in formation of a mineralized tissue on the developing root dentin surface. *J Periodontol* 1993; 64: 95–102.
22. Kettunen P, Løes S, Furmanek T, Fjeld K, Kvinnsland IH, Behar O, et al. Coordination of trigeminal axon navigation and patterning with tooth organ formation: epithelial-mesenchymal interactions, and epithelial Wnt4 and Tgfbeta1 regulate semaphorin 3a expression in the dental mesenchyme. *Development* 2005; 132: 323–34.
23. <http://bite-it.helsinki.fi> Dette er Internett-hjemmeside, som viser genuttrykk i tannanlegg.
24. Miletich I, Sharpe PT. Normal and abnormal dental development. *Hum Mol Genet* 2003; 12: Spec No 1, R69–73.
25. Thesleff I, Mikkola M. The role of growth factors in tooth development. *Int Rev Cytol* 2002; 217: 93–135.

Fullstendig referanseliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Adresse: Päivi Kettunen, Seksjon for anatomi og cellebiologi, Institutt for biomedisin, Det medisinske fakultet, Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen.
E-post: paivi.kettunen@biomed.uib.no

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.