

# Synnynnäiset hammaspuutokset

EHL Sirpa Arten väitöskirjatyö “Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia” tarkastettiin 19. lokakuuta 2001 Helsingin yliopiston hammaslääketieteen laitoksella. Työn olivat ohjanneet professorit Irma Thesleff ja Sinikka Pirinen Helsingin yliopistosta, ja sen esitarkastivat dosentti Mirja Somer Helsingin yliopistosta ja apulaisprofessori Birgitta Bäckman Uumajan yliopistosta. Vastaväittäjänä tilaisuudessa toimi professori Jan Huggare Karoliinisesta Instituutista Tukholmasta ja kustoksena professori Sinikka Pirinen.

**R**aden tai useamman pysyvän hampaan synnynnäinen puutos, hypodontia, on yleinen kehityshäiriö ihmisillä. Hypodontiaa ilmenee noin kahdeksalla prosentilla suomalaisista, jos viisaudenhampaita ei huomioida, ja yli 20 prosentilla, mikäli viisaudenhampaiden puutokset lasketaan mukaan. Tavallisimmin puuttuvia hampaita ovat toiset premolaarit ja lateraali-inkisiivit, minkä vuoksi tätä lievintä hypodontiamuotoa kutsutaan myös inkisiivi—premolaaari-hypodontiaksi. Samat hampaat puuttuvat yleisimmin myös vaikea-asteisemmän hammaspuutoksen eli oligodontian yhteydessä.

Vaikka ympäristötekijät voivat aiheuttaa hampaan kehityksen estymisen, on hypodontialla kuitenkin yleisimmin geneettinen tausta. Periytymismalli on yleensä autosomaalinen ja vallitseva,

mutta ilmiäsu on hyvin vaihteleva. Ilmiäsuun vaihteluun liittyvät myös hampaiden erityispiirteet, kuten hampaiden pienikokoisuus, tappikakkoset, väärässä asennossa puhkeavat tai puhkeamattomat hampaat, kuten palatinaaliset kulmahampaat, hampaiden kiertymiset, hampaiden lyhytjuuruisuus, maitohampaiden ankyloosit ja taurodontiset molaarit.

Tutkimustyö koe-eläimillä, yleisimmin hiirillä, on osoittanut, että hampaan kehitystä säätelevät lukuisat geenit, jotka määräävät hampaiden koon, muodon, sijainnin ja lukumäärän, ja monimutkainen geeniverkosto toimii koko kehityksen ajan. Monien tässä geeniverkostossa toimivien geenien mutaatiot aiheuttavat hampaiden kehittymättömyyttä koe-eläimillä.

Molekyylogeneettinen tutkimus hypodontian geneettisestä taustasta ihmisellä on vilkasta, ja joidenkin mutaatioiden on osoitettu aiheuttavan hammaspuutoksia yksittäisissä perheissä.

Tässä väitöskirjatyössä on kerätty perheaineisto, 11 suomalaista sukua, joissa ns. inkisiivi—premolaaarihypodontiaa (1–6 pysyvää hammasta puuttuu) esiintyy kolmessa sukupolvessa, ja selvitetty hypodontian ilmiäsu näissä suvuissa. Lisäksi on mukana kaksi perhettä, joissa hammaspuutosilmiö on vaikea-asteisempaa oligodontiaa (enemmän kuin kuusi hammasta puuttuu), ja joissa puuttuvat hampaat ovat pääosin poskihampaita. Lisäksi on tutkittu synnynnäisen hammaspuutoksen molekyylogeneettistä taustaa.

Tutkimuksessa osoitettiin, että pysyvien kulmahampaiden puhkeamisongelmat ja välihampaiden asen-



tovirheet sekä hampaiden muodon poikkeavuudet liittyvät synnynnäiseen hammaspuutoskehityshäiriöön. Myös noin puolella ns. kantajista, joilta itseltään ei puuttunut yhtään hammas- ta, oli näitä poikkeavuuksia.

Kandidaattigeeniperiaatteella suljettiin pois useiden hampaiden kehitysmättömyyttä hiirillä aiheuttavien geenien osuus hammaspuutosten aiheuttajana. Näitä genejä ovat esimerkiksi transkriptiofaktorit MSX1 ja PAX9, joiden on myöhemmin, muiden tutkijaryhmien julkaisemana, osoitettu aiheuttavan hampaiden puuttumista yksittäisissä perheissä. Kartoittamalla koko perimä kytkentä-analyysin avulla löydettiin alueita, jotka mahdollisesti kytkeytyvät hammas-puutoksiin yhdessä tai useammassa perheessä.

Perheessä, jossa esiintyi vaikea-asteisempi hammaspuutos, löydettiin kaikilta affisioituneilta perheenjäseniltä aikaisemmin kuvaamaton mutaatio

# Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia

PAX9-geenistä kromosomista 14. Toisesta lähes samankaltaisesta hammaspuutosperheestä tätä mutaatiota ei löydetty.

Tulokset osoittavat, että molemmat hammaspoikkeavuudet, lieväästeinen hypodontia ja vaikea-asteisempi oligodontia, ovat sekä ilmiänsuhtaan vaihtelevia että geneettiseltä taustaltaan heterogeenisia. Hammaspuutosten ja muiden hammaspoikkeavuuksien esiintyvyys hypodontiasuvuissa on yleisempää kuin muussa väestössä. Tämän vuoksi näiden sukujen lapset pitäisi tutkia noin 6–7 vuoden iässä sekä kliinisesti että röntgenologisesti parhaan mahdollisen hoidon turvaamiseksi kehittyvälle hampaistolle.

The congenital lack of teeth has interested dentists for a long time, but genetic studies using modern DNA techniques have not been published before the last decade. Studies of odontogenesis at the molecular level, mostly using mouse teeth as models, have indicated that the development of teeth is under strict genetic control, which determines the position, number, size, and shape of teeth. More than 200 genes have so far been identified which are expressed during tooth development, and mutations in several of these genes cause arrested tooth development in mice.

In this work the segregation and phenotype of hypodontia and associated dental anomalies were analyzed in 214 family members in three generations of 11 families. These families were also participating in the genetic linkage study on incisor-premolar hypodontia (IPH). The analysis confirmed the autosomal dominant transmission with reduced penetrance of IPH. The prevalence of hypodontia and/or peg-shaped teeth was over 40% in first- and second-degree relatives and 18% in first cousins of the probands. The results supported the findings that ectopic canines, rotation of premolars, and taurodontism are related to hypodontia. Four of nine noted obligate carriers of a hypodontia gene — with no missing teeth themselves — had minor dental anomalies. These anomalies were observed at higher than normal frequency also in relatives of the probands affected with hypodontia.

Linkage analysis is the first step in the localization of human disease genes. In this study linkage analysis was used to search for the gene locus causing incisor-premolar hypodontia. First, candidate genes including *MSX1*, *MSX2*, *EGF*, *EGFR*, and *FGF-3* were studied, but no evidence of

linkage or association to hypodontia could be found. Instead, in many families recombinations were found with respect to these genes. In the second stage, a genome-wide scan was carried out, revealing several regions with positive lod scores, but no significant evidence for confirming linkage in these families.

In a family with oligodontia involving permanent molars together with upper lateral incisors and premolars, a nonsense mutation was identified in the *PAX9* gene. The *A340T* transversion creates a stop codon at lysine 114, and truncates the coded *PAX9* protein at the end of the DNA-binding paired-box. All affected members were heterozygous for the mutation. In another family with molar tooth agenesis this mutation in the *PAX9* gene was absent.

It is evident that both hypodontia and oligodontia are genetically heterogeneous traits. Combining clinical and molecular genetic studies, classification of the differing forms of these traits will become more exact.

**Arte Sirpa,**  
EHL  
Helsingin yliopisto  
Hammaslääketieteen laitos  
Lasten hammashoito- ja hampaiston  
oikomisoppi  
HYKS  
Suu- ja leukasairauksien klinikka