

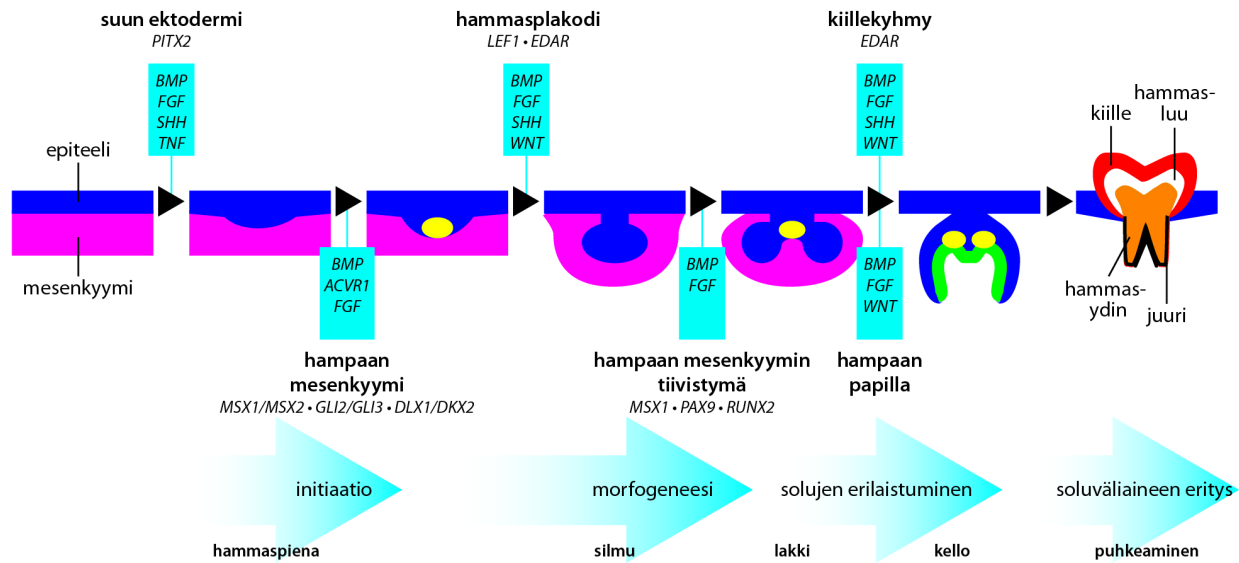
# Miten virheet geenisäätelyssä vaikuttavat hampaiden lukumäärään?

Synnynnäiset hammaspuutokset ovat ihmisen yleisimpiä kehityshäiriöitä (1). Hampaiden puutokset ja ylilukuiset hampaat voivat ilmetä yksittäisinä tai oireyhtymien yhteydessä. Hampaiden geneettisen säätelyn selvittäminen on edistänyt hammaspuutosten ja ylilukuisten hampaiden syiden ymmärtämistä.

Ihmiselle kehittyä ensin maitohampaat, jotka korvautuvat myöhemmin pysyvillä hampailla. Maitohampaiden kehitys alkaa ensimmäisestä kiduskaaresta noin kuudennella raskausviikolla. Kehitys perustuu suun ektodermin ja hermostopienasta peräisin olevan mesenkyymien väliseen ajallisesti ja paikallisesti tarkoin säädeltyyn geneettiseen vuorovaikutukseen. Hampaan kehitykseen vaikuttavia geenejä on löydetty yli 300 (2). Valtaosa on kasvutekijöitä, pieniä hormoninkaltaisia viestimolekyylejä ja transkriptiotekijöitä. Tänä päivänä tiedetään, että kaikki ektodermistä peräisin olevat elimet, kuten hampaat, kynnet, karvat ja ihon rauhaset kehittyvät samojen kasvutekijäviestiketjujen säätelminä. Yleisimpiä kasvutekijäperheitä ovat sonic hedgehog (SHH<sup>1</sup>), wingless (WNT), luun morfogeneettinen proteiini (BMP) ja fibroblastikasvutekijä (FGF). (Kuva 1.)

---

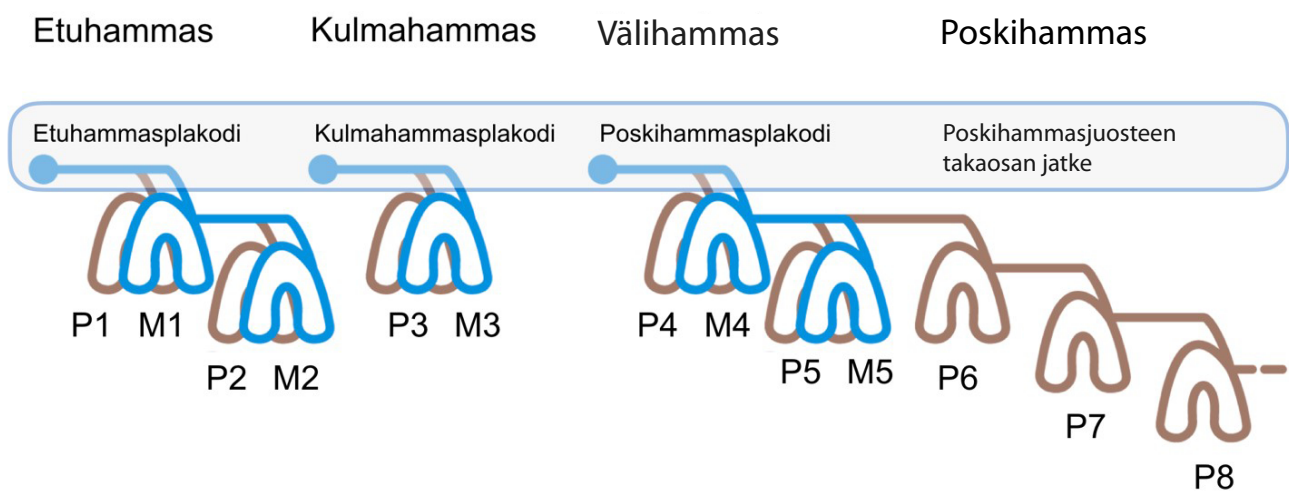
<sup>1</sup> Tässä työssä käytetään HUGO-ohjeistuksen mukaista merkintätapaa, katso <https://www.genenames.org/>



Kuva 1. Hampaan kehityksen geneettinen tapahtumaketju. [Muokattu Irma Thesleffin kuvasta (3)]

Hampaan kehitys alkaa suun ektodermin paksuuntumisella, minkä seurauksena ektodermistä muodostuu hammasjuoste. Se ilmentää useita transkriptiotekijöitä. Hammasjuoste tunkeutuu mesenkyymiin muodostaen hammasplakodit, jotka saavat mesenkyymiin tiivistymään (Kuva 1.). Tämänhetkinen käsitys on, että kunkin leukaneljänneksen hammasryhmällä on oma plakodinsa, josta muodostuu kyseisen hammasryhmän hampaat (Kuva 2.). MSX1- ja MSX2-transkriptiotekijöitä tarvitaan hammasplakodien muodostumiseen (4). Ektodermin solujen jakautuessa plakodeista syntyy hammassilmut, jotka jatkavat kasvuaan mesenkyymiin. Tiivistyneen mesenkyymien viestimolekyylit saavat aikaan primäärisen kiillekyhmyyn muodostumisen hammassilmun kärkeen. Ektodermiin kohdistuva mesenkymaalinen BMP4-viesti on oleellinen primäärisen kiillekyhmyyn kehittämisessä. (1, 5) Ektodermi jatkaa kasvuaan ja saa lakkimaisen muodon. Kehitystä säätelevät sekundääriset kiillekyhmyt, jotka määräävät kusprien, eli hampaan purupinnan nystyjen, paikat. Lakkivaihetta seuraa kellovaihe, jolloin hampaiden muoto on lähellä lopullista ja solut erilaistuvat. (1) Tässä työssä ei käsitellä hampaiden muodon molekyyli-genetiikkaa.

Pysyvien hampaiden kehityksen alkamisen tarkkaa mekanismia ei tunneta. Ensimmäiset pysyvien hampaiden aiheet muodostuvat *SOX2*-positiivisista soluista 10. ja 13. raskausviikon välillä. Pysyvien hampaiden kehitys alkaa maitohampaiden hammasjuosteen jatkeesta maitohampaan kehityksen ollessa lakkivaiheessa. Hammasjuosteen kielen puoleisesta jatkeesta (engl. successional lamina) syntyvät pysyvät hampaat etuhampaista välihampaisiin (Kuva 2.). Pysyvät poskihampaat kehittyvät poskihammasjuosteen takaosan jatkeesta (engl. continual lamina). Lopuksi hammasjuosteet häviävät ohjelmoidun solukuoleman avulla. (1)



Kuva 2. Kaavakuva alaleuan vasemmasta leukapuoliskosta. Oletetaan, että kussakin leukaneljänneksessä jokaisella hammasryhmällä on oma plakodinsa, josta kyseisen hammasryhmän hampaat muodostuvat. Puuttuva hammas on usein hammasryhmän viimeinen hammas. (1) Sininen väri kuvastaa maitohammasta ja ruskea pysyvää hammasta. M 1–5 = maitohammas, P 1–8 = pysyvä hammas. (Kuva Kristiina Heikinheimo)

Hampaiden kehitystä säätelevät WNT-, BMP-, SHH-, EDA- ja FGF-viestiketjut. Esimerkiksi WNT-viestiketjun vaimentaminen (engl. knock-out) johtaa kehityksen pysähtymiseen hammasjuosteivaiheessa (1). WNT-viestientäireitin aktivointi puolestaan aiheuttaa ylilukuisten hampaiden muodostumisen (6).

## Hampaiden puutokset

Hampaiden synnynnäiset puutokset jaotellaan puuttuvien hampaiden lukumäärän mukaan hypodontiaan, oligodontiaan ja anodontiaan (Kuva 3). Hypodontiassa hampaita puuttuu alle kuusi ja oligodontiassa kuusi tai enemmän. Termiä anodontia käytetään, kun kaikki hampaat puuttuvat. Hypohyperdontiaksi kutsutaan harvinaista tilaa, jossa potilaalla on sekä hammaspuutoksia että ylilukuisia hampaita. Viisaudenhampaita ei lasketa puuttuviksi hampaiksi.



Kuva 3. (A) Hypodontia. (B) Oligodontia. (C) Anodontia. (Kuva Irma Thesleff)

Maitohammaspuutosten esiintyvyys on Suomessa alle 1 %. Yleisimpiä maitohammaspuutoksia ovat ylä- ja alaeuhammaspuutokset. Maitohampaan puuttuessa usein myös vastaava pysyvä hammas puuttuu. Pysyvien hampaiden puutoksia esiintyy 6–9 %:lla väestöstä, pois lukien viisaudenhampaiden puutokset. Yksittäisistä hampaanpuutoksista yleisimmin puuttuvat alaleuan toiset välihampaat (3–4 %), yläleuan toiset välihampaat (1–2 %) ja yläleuan toiset etuhampaat (1–2,5 %) (7). Anodontiaa esiintyy lähinnä ektodermaalisen dysplasian yhteydessä (1). Hypodontian esiintyvyys pysyväsä hampaistossa on 3,5–7 %. Naisilla hypodontia on 1,5 kertaa yleisempi kuin miehillä (7, 8). Oligodontian esiintyvyys väestössä on 0,3 % (8).

### Etiologia ja molekyylogeneettinen tausta

Hampaiden puutoksilla on monitekijäinen tausta. Puutoksia aiheuttavat sekä geneettiset että ympäristötekijät. Hampaiden puutokset esiintyvät yleensä yksittäisinä kehityshäiriöinä, vaikka tähän mennessä on löydetty myös yli 150 hammaspuutoksia aiheuttavaa oireyhtymää. Hampaiden puu-

tokset johtuvat häiriöistä hampaan kehityksen eri vaiheissa. Hammasplakodin odontogeeninen potentiaali vähenee asteittain, kun plakodista kehittyvät hampaat. Puuttuva hammas on usein hammasryhmän taaimmaisina hammas, koska se kehittyy viimeisenä (Kuva 2).

Yleisimmin hampaiden puutokset periytyvät autosomaalisesti ja vallitsevasti (9). Hammaspuutoksia aiheuttavia geenimutaatioita ovat muun muassa *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2*, *WNT10A* ja *EDA* (10–14).

(Taulukko 1)

Lyhenne	Nimi	Vaikutuskohde	Ilmiasu
<i>AXIN2</i>	Axis-inhibiittori 2 -geeni	WNT-viestintäreitti	Hampaiden puutokset
<i>EDA</i> , <i>EDAR</i> , <i>EDARADD</i>	Ektodysplasiini A -geeni, sen reseptori ja adapteriproteiini	WNT-viestintäreitti	Hampaiden puutokset, Ektodermaalinen dysplasia
<i>GREM2</i>	Gremlin 2 -geeni	MP-viestintäreitti	Hampaiden puutokset
<i>MSX1</i>	Lihassegmentin homeoboksigeeni 1	BMP4:n, FGF3:n ja RUNX2:n ilmeneminen	Hampaiden puutokset
<i>PAX9</i>	Pariutunut homeoboksigeeni 9	BMP4:n ilmeneminen	Hampaiden puutokset
<i>WNT10A</i> , <i>WNT10B</i>	WNT-perheen geenit 10A, 10B	WNT-viestintäreitti	Hampaiden puutokset, Ektodermaalinen dysplasia
<i>APC</i>	Adenomatoottinen polypoosi -geeni	WNT-viestintäreitti	Ylilukuiset hampaat, familiaalinen adenomatoottinen polypoosi, Gardnerin oireyhtymä
<i>LEF1</i>	Lymfoidinen tehostajatekijä 1-geeni	WNT- ja FGF-viestintäreitit	Ylilukuiset hampaat
<i>RUNX2</i>	Runt-suvun transkriptiotekijä 2	WNT- ja SHH ja FGF-viestintäreitit	Ylilukuiset hampaat, kleidokraniaalinen dysplasia

Taulukko 1. Yhteenveto työssä mainituista hammaspuutoksia ja ylilukuisia hampaita aiheuttavista geenimutaatioista. (omim.org)

### **MSX1- ja PAX9-transkriptiotekijöiden mutaatiot**

*MSX1*- ja *PAX9*-geenit ilmenevät tiivistyneessä mesenkyymissä ja säätelevät ektodermin viestintää. Hiiritutkimusten mukaan *MSX1*- ja *PAX9*-poistogeenisillä hiirialkioilla mesenkyymi ei tiivisty hammassilmun ympärille normaalisti ja hampaan kehitys pysähtyy silmuvaiheeseen (3).

*MSX1*:n ajatellaan hillitsevän geenien ilmenemistä, mutta hampaan kehityksessä se toimii aktivaattorina (15). *MSX1* lisää useiden geenien, mm. *BMP4*:n, ilmenemistä mesenkyymissä (Taulukko 1). Epiteelin *BMP4*-viestintä puolestaan aktivoi *MSX1*:n toiminnan mesenkyymissä. (16) Ihmisellä *MSX1*-geeni sijaitsee kromosomissa 4 ja periytyy autosomaalisesti ja vallitsevasti. *MSX1*-geenin mutaatio aiheuttaa toisten välihampaiden ja kolmansien poskihampaiden puutoksen (11).

*PAX9* ilmenee mesenkyymissä *FGF*:n säätelemänä ja mahdollistaa *BMP4*:n ilmenemisen mesenkyymissä (17). Ihmisellä *PAX9* sijaitsee kromosomissa 14 ja sen mutaatio periytyy autosomaalisesti ja vallitsevasti. *PAX9*-geenivirhe aiheuttaa useimmiten pysyvien poskihampaiden puutoksia ja toisinaan toisten välihampaiden sekä ensimmäisten etuhammasten puutoksia (12).

### **WNT-viestintäreitin mutaatiot**

Suurin osa hammaspuutoksista johtuu ektodermin WNT/beetakateniini-viestintäreittiin vaikuttavista mutaatioista. *AXIN2* säätelee WNT/beetakateniinin tuotantoa. *AXIN2*-geeni sijaitsee kromosomissa 17. Se periytyy autosomaalisesti ja vallitsevasti, kuten useimmat hampaiden puutoksia aiheuttavat geenit. Mutaatio *AXIN2*-geenissä aiheuttaa oligodontiaa. (13)

*WNT10A* ja *WNT10B* säätelevät WNT-viestintää hampaan kehittyessä. *WNT10*-mutaatiot aiheuttavat hypodontiaa ja oligodontiaa (9, 17). *WNT10A* on yleisin hammaspuutoksia aiheuttava mutaatio

ihmisellä ja johtaa useimmiten välihampaiden puutoksiin. *WNT10A*-mutaatio aiheuttaa hammaspuutosten lisäksi muiden ektodermaalisten elinten kehityshäiriöitä. (10) *WNT10B*-mutaatiot on yhdistetty oligodontiaan ja hypodontiaan sekä muihin hampaan kehityshäiriöihin, kuten lyhytjuurisuu-teen (18).

### ***GREM2*-mutaatiot**

*GREM2* inhiboi BMP-viestintää toimimalla BMP:n antagonistina. Ihmisellä *GREM2*-mutaatiot liittyvät hypodontiaan, pienihampaisuuteen (mikrodontia) ja laajentuneeseen hampaan ytimeen (taurodontiaan). Hiirellä geenin poistaminen näkyy hampaan muodon kehityshäiriöinä. (19)

### **Oireyhtymiin liittyvät hammaspuutokset**

#### **Ektodermaalinen dysplasia (OMIM #305100)**

Ektodermaalinen dysplasia on hammaspuutoksia aiheuttava oireyhtymä, jossa kaksi tai useampi ektodermistä kehittyvää elintä ovat vajaasti kehittyneitä. Siihen liittyy hammaspuutoksia, hampaiden koon ja muodon vaihtelua sekä hiusten, ihon, kynsien ja ihon rauhasen kehityshäiriöitä. Ektodermaaliset dysplasiat jaetaan hidroottiseen ja hypohidroottiseen muotoon, jossa jälkimmäisessä myös hikirauhaset ovat vajaasti kehittyneet (20).

Hypohidroottisen ektodermaalisen dysplasian aiheuttaa yleisimmin mutaatio ektodysplasiinin viestintäreitissä. Viestintäreittiin kuuluvat tuumorinekroositekijä ektodysplasiini EDA, sen reseptori EDAR ja sytosolinen adaptorimolekyylä EDARADD. (14) EDA osallistuu plakodien muodostumiseen ja stimuloi kiillekyhmyjen toimintaa. EDA säätelee sekä *WNT10A*:n että *WNT10B*:n ilmene- mistä transkriptiotekijä NF- $\kappa$ B:n kautta. *WNT10B* on mahdollinen EDA-viestintäreitin kohde, ja *EDA*-mutaatiot vähentävät *WNT10B*:n tuotantoa (18). Toisaalta *EDA* on WNT-viestintäreitin kohde, ja WNT kiihdyttää *EDA*:n tuotantoa.

Yleisin ektodermaalisen dysplasian muoto on X-kromosomissa periytyvä hypohidroottinen ektodermaalinen dysplasia (XLHED, OMIM #305100). Sen aiheuttaa mutaatio *EDA*-geenissä. Oireyhtymää esiintyy miehillä useammin kuin naisilla, ja löydökset ovat miehillä vakava-asteisempia. Oireyhtymää sairastavilla miehillä esiintyy oligodontiaa tai anodontiaa ja naisilla oligodontiaa tai hypodontiaa. Mutaatiota kantavilla naisilla hampaiden lukumäärä voi olla myös normaali. (21) Schneider tutkimusryhmineen totesi uusimmassa julkaisussaan, että injektoimalla *EDA*-proteiinia odottavan äidin kohtuun voidaan estää XLHED-syndrooman puhkeaminen syntyvällä lapsella (20).

Myös muita hypohidroottisen ektodermaalisen dysplasian muotoja tunnetaan. Näistä 90 % aiheutuu *EDA*:n, *EDAR*:n, *EDARADD*:n ja *WNT10A*:n mutaatioista (22). Mutaatio ektodysplasiinin reseptorissa (*EDAR*) voi periä autosomaalisesti vallitsevasti tai autosomaalisesti peittyvästi. *EDARADD*-geenin mutaatio on harvinainen ja aiheuttaa myös autosomaalisesti periytyvää taudin muotoa. (14)

### **Huuli- ja suulakihalkiot (OMIM #106600)**

Huuli- ja suulakihalkioiden esiintyvyys on 1,4 tuhatta syntynyttä lasta kohden (23). Yleisimmin halkio on toispuolinen ja sijaitsee vasemmalla puolella kasvoja. Osassa halkiotapauksista halkio esiintyy molemminpuolisena. (24) Halkiot jaotellaan huulihalkioon, huuli-suulakihalkioon ja suulakihalkioon. Huulihalkio esiintyy yleensä yhdessä suulakihalkion kanssa. Tämä johtuu siitä, että huulihalkio aiheutuu frontonasaaliulokkeen ja yläleuan ulokkeen yhteenliittymisen häiriöstä. Suulakipoimut jäävät tuolloin liian kauas toisistaan aiheuttaen huulihalkion lisäksi suulakihalkion.

Huuli- ja suulakihalkiot muodostuvat ensimmäisellä raskauskolmanneksella. Perinnöllisyys on merkittävin halkioiden aiheuttaja, vaikka ympäristötekijöilläkin on vaikutusta. Huuli-suulakihalkio ja suulakihalkio eivät periydy samoissa suvuissa, koska niiden geneettinen tausta on erilainen. Suulakihalkiossa suulakipoimut jäävät muista geneettisistä syistä johtuen yhtymättä.



Huuli- ja suulakihalkiopotilailla esiintyy normaaliväestöä enemmän hampaiden puutoksia, hampaiden pienikokoisuutta ja ylilukuisia hampaita. Molemminpuolisen halkion yhteydessä esiintyy enemmän hampaiden puutoksia kuin toispuolisen halkion. (25) *MSX1*-mutaation on todettu aiheuttavan sekä hampaiden puutoksia että suulakihalkiota [OMIM #106600, (26)]. Hampaiden puutokset ja halkiot esiintyvät yhdessä myös joissain oireyhtymissä, kuten van der Woude -oireyhtymässä ja Pierre Robin -sekvenssissä.

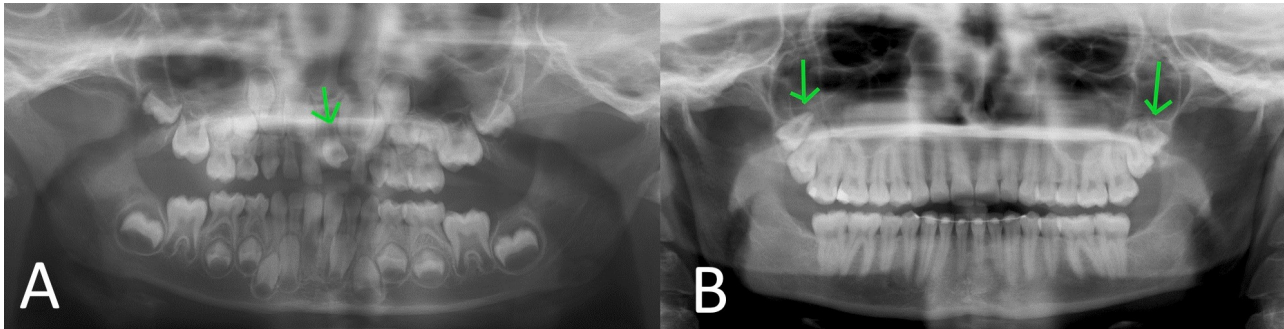
### **Pierre Robin -sekvenssi (OMIM #216800)**

Pierre Robin -sekvenssi on kehityshäiriöiden sarja, jonka oirekuvaan kuuluvat pieni alaleuka ja hypodontiaa. Alaleuan liian vähäinen kasvu saa aikaan kielen korkean aseman. Kieli jää suulaen pöimujen väliin, jolloin suulaki ei pääse sulkeutumaan ja syntyy suulakihalkio (27). Anderssonin vuonna 2015 suorittamassa tutkimuksessa 42 %:lla Pierre Robin -sekvenssiä sairastavista esiintyi hypodontiaa (28). Sekvenssiä sairastavilla oli seitsenkertainen todennäköisyys sairastua hypodontiaan. Pienellä prosentilla esiintyi oligodontiaa. Yleisimmin puuttuivat alaleuan toiset välihampaat ja yläleuan toiset välihampaat. Sekvenssin tarkkaa etiologista taustaa ei tunneta (28). *SOX9*-transkriptiotekijän mutaatioita on raportoitu (27).

### **Downin oireyhtymä (OMIM #190685)**

Downin oireyhtymä on geneettinen oireyhtymä, jolle on tyypillistä kehityksellinen jälkeenjääneisyys. Oireyhtymän aiheuttaa kromosomin 21 trisomia. Downin oireyhtymässä voi esiintyä hypodontiaa ja oligodontiaa. Yleisimmin puuttuvat hampaat ovat yläleuan toiset etuhampaat, alaleuan toiset välihampaat ja yläleuan toiset välihampaat. Hammaspuutokset ovat usein symmetrisiä. Suu-ilmentymiin kuuluvat myös purentavirheet, hampaiden viivästynyt puhkeaminen, suurikokoinen kieli ja suuhengitys. (29)

On ehdotettu, että kasvojen ääreishermosten poikkeava kasvu ja heikko suun alueen verisuonitus olisivat osatekijöinä hammaspuutoksissa. Riittämätön hammassilmujen verenkierto saa aikaan hammasluuta muodostavien solujen surkastumisen, kun taas kolmoishermon kielihermohaaran kehittymättömyys saattaa johtaa hammasaiheen puuttumiseen. (29)

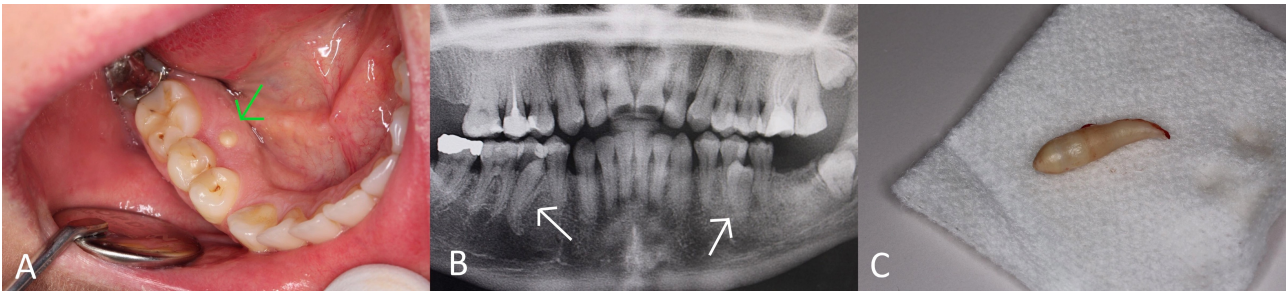


Kuva 4. (A) Mesiodens on yleisin ylilukuinen hammas, ja se esiintyy etuhampaiden välissä leuan keskilinjassa. (B) Ylilukuiset yläposkihampaat. (Kuva Tero Ellilä)

## Ylilukuiset hampaat

Hampaiden ylilukuisuutta kutsutaan hyperdontiaksi. Ylilukuisten pysyvien hampaiden esiintyvyys on 0,5–5,3 %, ja maitohampaissa esiintyvyys on vähäisempää, 0,2–0,8 % (30). Miehillä ylilukuiset hampaat ovat yleisempiä kuin naisilla. Suhde vaihtelee 1,3:1 ja 2:1 välillä (31, 32). Potilaiden sukulaisilla on myös usein ylilukuisia hampaita, mikä viittaa siihen, että ylilukuisten hampaiden esiintyminen on periytyvää (32). Myös kaksostutkimukset ovat osoittaneet, että identtisillä kaksosilla esiintyy yhtäaikaaisesti samoja ylilukuisia hampaita (33).

Yleensä ylilukuiset hampaat ovat yksittäisiä ja muodoltaan pieniä ja kartiomaisia. Yleisimpiä ylilukuisia hampaita ovat yläleuan mesiodens (kuva 4A), jonka esiintyvyys on 1,2–1,9 % väestöstä, sekä alaleuan välihampaat ja yläleuan neljännet poskihampaat (kuva 4B). (31) Esiintyminen alaleuassa on harvinaisempaa kuin yläleuassa (Kuva 5).



Kuva 5. Ylilukuiset välihampaat nuorella naisella. (A) Kliininen näkymä ylilukuisesta välihampaasta reg d45. (B) PTG-kuvassa voidaan nähdä ylilukuiset välihampaat reg dd 35, 45. (C) Ylilukuinen välihammas poiston jälkeen. (Kuva Tuuli Hernejärvi)

### **Etiologia ja molekyyligeneettinen tausta**

Ylilukuisten hampaiden muodostumisen tarkkaa etiologiaa ei tunneta, mutta on olemassa lukuisia teorioita ylilukuisiin hampaisiin johtavista tekijöistä. Atavismiteorian mukaan ylilukuiset hampaat ovat evoluution jäänteitä ajalta, jolloin esi-isillämme oli enemmän hampaita. Dikotomiateorian mukaan ylilukuiset hampaat johtuvat hammasjuosteen kahdentumisesta. Muita teorioita ovat hammasjuosteen hyperproliferaatio ja ylilukuisten hampaiden kehittyminen hammasjuosteen fragmenttien jäännöksistä tai hyperinduktiivisesta mesenkyymistä. (5, 30) Ylilukuisten hampaiden muodostuminen kytkeytyy WNT:n, SHH:n, BMP:n ja FGF:n viestintäreittien yliaktiivisuuteen tai herkkyyslisääntymiseen (34). (Ks. Taulukko 1)

### **SHH ja FGF-viestintäreittien mutaatiot**

SHH:n yliaktiivisuus johtaa hiirillä ylilukuisten hampaiden muodostumiseen. *RUNX2*-transkriptiotekijä toimii SHH:n antagonistimolekyylinä, joten *RUNX2*:n inhibitio aiheuttaa ylilukuisten hampaiden kehittymisen hiirellä. *RUNX2*:n mutaatio saa aikaan myös FGF-tuotannon epiteelissä johtaen hiirillä ylilukuisiin hampaisiin, ja epiteelin FGF säätelee *RUNX2*-geenin ilmenemistä. (34) Ihmisillä *RUNX2*-mutaatio aiheuttaa ylilukuisia hampaita ja kleidokraniaalista dysplasiaa (35).

LEF1 on transkriptiotekijä, joka säätelee epiteelin WNT- ja FGF-viestintää. (15, 34) Beeta-kateniinin kohdegeenin *LEF1*:n yli-ilmentyminen aiheuttaa ylilukuisia hampaita hiirillä (34).

### **WNT-viestintäreitin mutaatiot**

WNT/beetakateniini-viestintäreitti säätelee hampaan kehitystä monessa eri vaiheessa (3). WNT-viestinnän yliaktivaation on todettu aiheuttavan hiiritutkimuksissa useita kiillekyhmyjä ja täten johtavan ylilukuisiin hampaisiin (6, 34).

APC on WNT:n inhibiittori. Hiirellä *APC*-geenin poisto johtaa jatkuvaan ylilukuisten hampaiden muodostumiseen useilla leuan alueilla (34). Ihmisellä *APC*-geenin mutaatiot aktivoivat WNT-viestintäreittiä ja aiheuttavat familiaalista adenomatoottista polypoosia (FAP) ja Gardnerin oireyhtymää. Näiden syndroomien yhteydessä esiintyy ylilukuisia hampaita (30).

*SOSTDC1*, joka tunnetaan myös nimillä *USAG1* tai *wise*, on WNT-viestintäketjun inhibiittori. *SOSTDC1*-poistogeenisillä hiirillä WNT-viestinnän lisääntynyt määrä aiheuttaa ylilukuisia hampaita etuhammas- ja poskihammasalueelle. *SOSTDC1*-ylikspressio aiheuttaa hiirillä hampaiden puutoksia. (33, 36)

### **Ylilukuiset hampaat oireyhtymissä**

#### **Kleidokraniaalinen dysplasia (OMIM #119600)**

Kleidokraniaalinen dysplasia on luutumishäiriö, jonka aiheuttaa mutaatio *RUNX2*-transkriptiotekijän geenissä. *RUNX2*-geenillä on tärkeä rooli luusolujen erilaistumisessa sekä rustosolujen kypsymisessä, minkä seurauksena kallon saumat ja aukileet eivät sulkeudu normaalin kasvun myötä. Solisluiden hypoplasian myötä hartiat ovat kapeat ja yliliikkuvat. Potilailla on ylilukuisia hampaita, hypoplastinen yläleukaluu, parentavirheitä ja hampaiden puhkeaminen viivästyy. (37)

Terveellä ihmisellä mesenkyymien *RUNX2* estää uusien hampaiden muodostumisen (34). *RUNX2*:n inhibitorisen viestin vaikutuksen puuttuessa hammasjuoste aktivoituu uudelleen ja muodostaa uusia hammassilmuja. Toisinaan ylilukuisia hampaita voi puhjeta niin paljon, että ne muodostavat lähes kokonaan kolmannen hampaiston (1).

Kleidokraniaalinen dysplasia periytyy autosomaalisesti ja vallitsevasti. *RUNX2*-geeni sijaitsee kromosomissa 6. Yleisimmin ylilukuisia hampaita esiintyy välihammas- tai etualueella. (37)

### **Gardnerin oireyhtymä (OMIM #175100)**

Gardnerin oireyhtymän oireistoon kuuluvat suoliston adenomatoottiset polyyypit, ylilukuiset hampaat, epidermaalikystat, odontoomat ja kallon sekä leukaluun multippelit osteoomat. Mikäli oireita esiintyy vain suolistossa, oireyhtymää kutsutaan familiaaliseksi adenomatoottiseksi polyposiksi (FAP). Oireyhtymä periytyy autosomaalisesti ja vallitsevasti (38).

Oireyhtymän aiheuttaa *APC*-tuumorisuppressiogeneenin mutaatio kromosomissa 5. *APC*-geenin inaktivaatio johtaa myös mutaatioiden sallimiseen muissa kasvua säätelevissä syöpägeneissä ja antionkogeeneissä (38). Tavallisesti *APC* estää beetakateeniinireitin aktivaation (30). Noin 11–27 %:lla Gardnerin oireyhtymää sairastavista esiintyy ylilukuisia hampaita (38).

### **Pohdinta**

Hampaiden puutoksia aiheuttavia geenivirheitä ovat mm. *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2* ja *EDA* ja ylilukuisia hampaita aiheuttavat puolestaan mm. virheet *RUNX2*- ja *APC*-geneissä. Poikkeamiin hampaiden lukumäärissä vaikuttaa perimän lisäksi myös ympäristötekijät.

Ympäristötekijöistä ainakin syöpähoitojen, tupakan ja ympäristömyrkyjen on todettu aiheuttavan synnynnäisiä hammaspuutoksia. Syövän ja hammaspuutosten välillä on todettu yhteys, joka voi johtua joko syöpähoitoista tai yhteisestä geenimutaatiosta. Pedersen ryhmineen totesi vuonna 2011

julkaistussa tutkimuksessaan nuorena annetun kemoterapian lisäävän hypodontiaa (39). Myös kantasoluhoitojen yhteyttä hampaiden puutoksiin on tutkittu. Alaluusuan ryhmineen vuonna 2014 julkaisemassa tutkimuksessa todettiin dioksiinialtistuksen johtaneen synnynnäisiin hammaspuutoksiin (40). Äidin odotusajan tupakointi on myös yhdistetty hypodontian lisääntymiseen (41).

Epigenetiikan yhteydestä kehityshäiriöiden synnylle tiedetään tänä päivänä yhä enemmän. Epigenetiikka käsittää ympäristötekijöiden kuten ravinnon (myös sikiöaikaisen), tupakan, stressin, trauman ja elintapojen vaikutukset perimään. Ympäristötekijät muokkaavat geenien ilmenemistä DNA-metylaatiolla, histonimodifikaatiolla ja kromatiinin rakennetta muuttamalla. Epigenetiikkaa hammaspuutosten ja ylilukuisten hampaiden taustalla on tutkittu vasta vähän. Identtisillä kaksosilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin eroavaisuuksia hampaiden lukumäärissä. Eroa oli sekä puuttuvien että ylilukuisten hampaiden määrissä. Myös puuttuvan hampaan paikka vaihteli kaksospareilla. Koska identtisillä kaksosilla on samanlainen genomi, eroavaisuudet voisivat selittyä epigenetiikalla. (42)

## **Kirjoittajat**

Työ perustuu Inez Asikaisen ja Tuuli Hernejärven hammaslääketieteen lisensiaatin tutkintoon kuuluvaan syventävien opintojen tutkielmaan.

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

**Inez Asikainen**, HLK

Turun yliopisto

**Tuuli Hernejärvi**, HLK

Turun yliopisto

**Kristiina Heikinheimo**, Dos, EHL

Turun yliopisto, [krihei@utu.fi](mailto:krihei@utu.fi)

## Suomenkielinen tiivistelmä

Hampaiden puutosten ja ylilukuisten hampaiden taustalla on sekä perinnölliset että ympäristöön liittyvät tekijät. Yleisimpiä hammaspuutoksia aiheuttavia geenivirheitä ovat *WNT10A*-, *MSX1*-, *PAX9*- ja *AXIN2*-mutaatiot.

Ylilukuisia hampaita aiheuttavia geenivirheitä ovat mm. *RUNX2*-geenin mutaatiot ja muut WNT-, SHH-, BMP- ja FGF-viestintäreittejä aktivoivat mutaatiot. Näiden geenien mutaatiot johtavat poikkeavaan geenien ilmenemiseen suun ektodermissä ja mesenkyymissä. Monissa oireyhtymissä esiintyy liitännäissairautena hammaspuutoksia tai ylilukuisia hampaita. Työssä perehdytään hampaiden lukumäärien vaihtelun molekyyli-genetiikkaan.

## Molecular genetics behind tooth number variation

Hypodontia and supernumerary teeth are caused by various gene mutations. *WNT10A*, *MSX1*, *PAX9* and *AXIN2* are the most common mutations behind hypodontia. Supernumerary teeth are caused by mutations in *RUNX2* gene and other mutations that activate WNT, SHH, BMP and FGF signaling pathways. These gene mutations lead to abnormal gene expression in oral ectoderm and mesenchyme. Hypodontia and supernumerary teeth are also present in many syndromes. This treatise concentrates on molecular genetics behind tooth number variation.

## **Kirjallisuus:**

1. Juuri E, Balic A. The Biology Underlying Abnormalities of Tooth Number in Humans. *J Dent Res* 2017; 96(11): 1248–56.
2. Nieminen P, Pekkanen M, Åberg T, Thesleff I. A graphical WWW-database on gene expression in tooth. *Eur J Oral Sci* 1998; 106(Suppl 1):7–11, osoitteessa bite-it.helsinki.fi
3. Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(23): 2530–35.
4. Laurikkala J, Mikkola ML, James M, Tummers M, Mills AA, Thesleff I. P63 Regulates Multiple Signalling Pathways Required for Ectodermal Organogenesis and Differentiation. *Development* 2006; 133(8): 1553–63.
5. Zhang Y, Zhang Z, Zhao X, Yu X, Hu Y, Geronimo B, ym. A new function of BMP4: dual role for BMP4 in regulation of Sonic hedgehog expression in the mouse tooth germ. *Development* 2000; 127(7): 1431–43.
6. Järvinen E, Salazar-Ciudad I, Birchmeier W, Taketo MM, Jernvall J, Thesleff I. Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial WNT/beta-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(49): 18627–32.
7. Brook AH, Jernvall J, Smith RN, Hughes TE, Townsend GC. The dentition: the outcomes of morphogenesis leading to variations of tooth number, size and shape. *Aust Dent J* 2014; 59(1): 131–42.
8. Bural C, Oztas E, Ozturk S, Bayraktar G. Multidisciplinary treatment of non-syndromic oligodontia. *Eur J Dent* 2012; 6(2): 218–26.
9. Arte S. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. Väitöskirja. Helsinki: University of Helsinki; 2001.



10. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet* 1996; 13(4): 417–21.
11. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet* 2000; 24(1): 18–9.
12. Yue H, Liang J, Yang K, Hua B, Bian Z. Functional analysis of a novel missense mutation in AXIN2 associated with non-syndromic tooth agenesis. *Eur J Oral Sci* 2016; 124(3): 228–33.
13. Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, Norderyd J, Dahl N. WNT10A mutations account for (1/4) of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(2): 353–59.
14. Mikkola ML, Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14(3-4): 211–24.
15. Catron KM, Zhang H, Marshall SC, Inostroza JA, Wilson JM, Abate C. Transcriptional repression by Msx-1 does not require homeodomain DNA-binding sites. *Mol Cell Biol* 1995; 15(2): 861–71.
16. Aberg T, Wang XP, Kim JH, Yamashiro T, Bei M, Rice R, ym. Runx2 mediates FGF signaling from epithelium to mesenchyme during tooth morphogenesis. *Dev Biol* 2004; 270(1): 76–93.
17. Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 1998; 12(17): 2735–47.
18. Kantaputra PN, Hutsadaloi A, Kaewgahya M, Intachai W, German R, Koparal M, ym. WNT10B mutations associated with isolated dental anomalies. *Clin Genet* 2018; 93(5): 992–999

19. Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Bogdanowicz A, Olszewska A, Cieslinska K, ym. GREM2 nucleotide variants and the risk of tooth agenesis. *Oral Dis* 2017; 24(4): 591–99.
20. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, ym. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *N Engl J Med* 2018; 378(17): 1604–10
21. Bergendal B. Orofacial manifestations in ectodermal dysplasia—a review. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(10): 2465–2471
22. Itin, P.H. Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(10): 2472–2477
23. Al Omari F, Al-Omari IK. Cleft lip and palate in Jordan: birth prevalence rate. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41(6): 609–12.
24. Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S, ym. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija* 2017; 19(3): 78–83.
25. Germec Cakan D, Nur Yilmaz RB, Bulut FN, Aksoy A. Dental Anomalies in Different Types of Cleft Lip and Palate: Is There Any Relation? *J Craniofac Surg* 2018; 29(5): 1316–21.
26. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994; 6(4): 348–56.
27. Paradowska-Stolarz A. MSX1 gene in the etiology of orofacial deformities. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015; 69: 1499–504.
28. Andersson EM, Feragen KB, Mikalsen D, Kaul J, Holla TM, Filip C. Bilateral Hypodontia in Adolescents With Pierre Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 2015; 52(4): 452–57.

29. Palaska PK, Antonarakis GS. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in individuals with Down syndrome: a meta-analysis. *Eur J Oral Sci* 2016; 124(4): 317–28.
30. Wang XP, Fan J. Molecular genetics of supernumerary tooth formation. *Genesis* 2011; 49(4): 261–77.
31. Fernandez Montenegro P, Valmaseda Castellon E, Berini Aytes L, Gay Escoda C. Retrospective study of 145 supernumerary teeth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(4): 339–44.
32. McBeain M, Miloro M. Characteristics of Supernumerary Teeth in Nonsyndromic Population in an Urban Dental School Setting. *J Oral Maxillofac Surg* 2018; 76(5): 933–38.
33. Babacan H, Ozturk F, Polat HB. Identical unerupted maxillary incisors in monozygotic twins. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 138(4): 498–509.
34. Lu X, Yu F, Liu J, Cai W, Zhao Y, Zhao S, ym. The epidemiology of supernumerary teeth and the associated molecular mechanism. *Organogenesis* 2017; 13(3): 71–82.
35. Wang XP, Aberg T, James MJ, Levanon D, Groner Y, Thesleff I. Runx2 (Cbfa1) inhibits SHH signaling in the lower but not upper molars of mouse embryos and prevents the budding of putative successional teeth. *J Dent Res* 2005; 84(2): 138–43.
36. Ahn Y, Sanderson BW, Klein OD, Krumlauf R. Inhibition of WNT signaling by Wise (Sostdc1) and negative feedback from SHH controls tooth number and patterning. *Development* 2010; 137(19): 3221–31.
37. Bufalino A, Paranaiba LM, Gouvea AF, Gueiros LA, Martelli-Junior H, Junior JJ, ym. Cleidocranial dysplasia: oral features and genetic analysis of 11 patients. *Oral Dis* 2012; 18(2): 184–90.
38. Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis* 2007; 13(4): 360–65.

39. Pedersen LB, Clausen N, Schroder H, Schmidt M, Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent* 2012; 22(4): 239–43.
40. Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, ym. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect* 2004; 112(13): 1313–18.
41. Al-Ani A, Antoun J.S, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. Maternal Smoking during Pregnancy Is Associated with Offspring Hypodontia. *J Dent Res* 2017; 96(9): 1014–19.
42. Townsend G, Richards L, Hughes T, Pinkerton S, Schwerdt W. Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs. *Aust Dent J* 2005; 50(2): 95–100.