

Molekularne podłoże wrodzonego braku zawiązków zębów stałych – na podstawie piśmiennictwa

Molecular approach to congenital agenesis of permanent tooth germs

Adrianna Mostowska, Wiesław Henryk Trzeciak

Z Katedry i Zakładu Biochemii i Biologii Molekularnej AM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. P. P. Jagodziński

Streszczenie

Wstęp: genetycznie uwarunkowany brak zawiązków zębów stałych jest jedną z najczęstszych wad rozwojowych części twarzowej czaszki oraz najczęstszą wadą rozwojową uzębienia, której etiologia pozostaje wciąż niewyjaśniona.

Cel pracy: na podstawie piśmiennictwa opisano molekularne podłoże selektywnego braku zawiązków zębów stałych oraz przedstawiono charakterystykę genów, których mutacje mogą być przyczyną tej nieprawidłowości rozwojowej. Geny te, do których należą *MSX1*, *PAX9* oraz *AXIN2*, kodują czynniki transkrypcyjne odgrywające kluczową rolę nie tylko w procesie rozwoju zawiązków zębów, lecz także podczas powstawania podniebienia pierwotnego i wtórnego oraz innych struktur i narządów w okresie życia płodowego.

Podsumowanie: najnowsze doniesienia wskazują, że również polimorficzne warianty genu kodującego transformujący czynnik wzrostu alfa (*TGFA*) mogą zwiększać ryzyko występowania zarówno hipodoncji, jak i oligodoncji.

Summary

Introduction: Hereditary agenesis of permanent tooth germs is seen as one of the most common craniofacial developmental anomalies and the most common developmental anomaly of dentition the etiology of which remains obscure.

Aim of the study: Molecular basis of the selective agenesis of tooth germs has been reviewed in literature. Additionally, genes whose mutations may be contributing to this developmental anomaly have been characterized. These genes, including *MSX1*, *PAX9* and *AXIN2*, encode transcription factors that play a fundamental role not only in the development of tooth germs but also during embryonic development of primary and secondary palate and other structures and organs.

Conclusion: The most recent studies reveal that polymorphic variants of the gene encoding transforming growth factor alpha (*TGF α*) might be a risk factor for both hypodontia and oligodontia.

HASŁA INDEKSOWE:

hipodoncja, oligodoncja, mutacje, *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2*

KEYWORDS:

hypodontia, oligodontia, mutations, *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2*

Najczęstszą nieprawidłowością rozwojową uzębienia jest brak zawiązków zębów (*Online Mendelian Inheritance In Man*, OMIM: #106600, #604625). Częstość występowania tej wady, w uzębieniu stałym w populacji ogólnej, waha się od 2 do 10%. Dane te nie obejmują trzecich zę-

bów trzonowych, których brak stwierdza się u około 20-25% osób (35, 41). W zależności od liczby brakujących zawiązków zębów stałych wyróżnia się hipodoncję, brak do sześciu zawiązków zębów stałych, nie wliczając trzecich zębów trzonowych oraz oligodoncję, czyli brak więcej

niż sześciu zawiązków zębów (34). Termin anodoncja określa całkowity brak zawiązków zębowych, mlecznych lub też stałych, natomiast skrajnym przypadkiem jest aplazja, która dotyczy braku wszystkich zawiązków zębów zarówno mlecznych, jak i stałych (41).

Selektywny brak zawiązków zębów stałych jest dziedziczony głównie w sposób autosomalny dominujący, ale opisano także przypadki dziedziczenia autosomalnego recesywnego oraz związanego z chromosomem X (2). Etiologia tej wady rozwojowej nie jest dokładnie poznana, a za jedną z jej głównych przyczyn, obok zaburzeń rozwojowych ektodermy czy też oddziaływania czynników środowiskowych, jak radioterapia i chemioterapia (24), uważa się czynniki genetyczne (23).

Dotychczas zidentyfikowano 18 różnych typów mutacji odpowiedzialnych za wrodzony brak zawiązków zębów stałych (tab. I; ryc. 1). Mutacje te wykryto przede wszystkim w homeotycznych genach *MSX1* (*msh homeo box homolog 1*; 4p16.3-p16.1) oraz *PAX9* (*paired box gene 9*; 14q12-q13), których produkty białkowe pełnią funkcję czynników transkrypcyjnych odgrywających kluczową rolę nie tylko w procesie odontogenezy, lecz również rozwoju innych struktur (28, 41). Myszy transgeniczne, pozbawione funkcjonalnej formy genu *Msx1*^{-/-} lub też *Pax9*^{-/-} nie mają wszystkich zębów, a rozwój ich zawiązków zostaje zatrzymany w stadium pączka. Myszy te mają także rozszczepy podniebienia oraz wykazują liczne nieprawidłowości w rozwoju kości i chrząstek części twarzowej czaszki (29, 33).

Wszystkie mutacje odpowiedzialne za brak zawiązków zębów stałych zostały wykryte u ludzi jedynie w pojedynczych, głównie wielopokoleniowych, rodzinach z oligodoncją lub hipodoncją. Wyjątkiem jest tranzycja c.151G>A genu *PAX9* opisana w populacji polskiej, która jest pierwszą *de novo* mutacją tego genu (22). Mutacje te zostały zidentyfikowane w postaci heterozygotycznej, wskazując, że ich efekt fenotypowy jest związany z niedoborem prawidłowo

funkcjonującego produktu białkowego danego genu (*haploinsufficiency*) (9, 37).

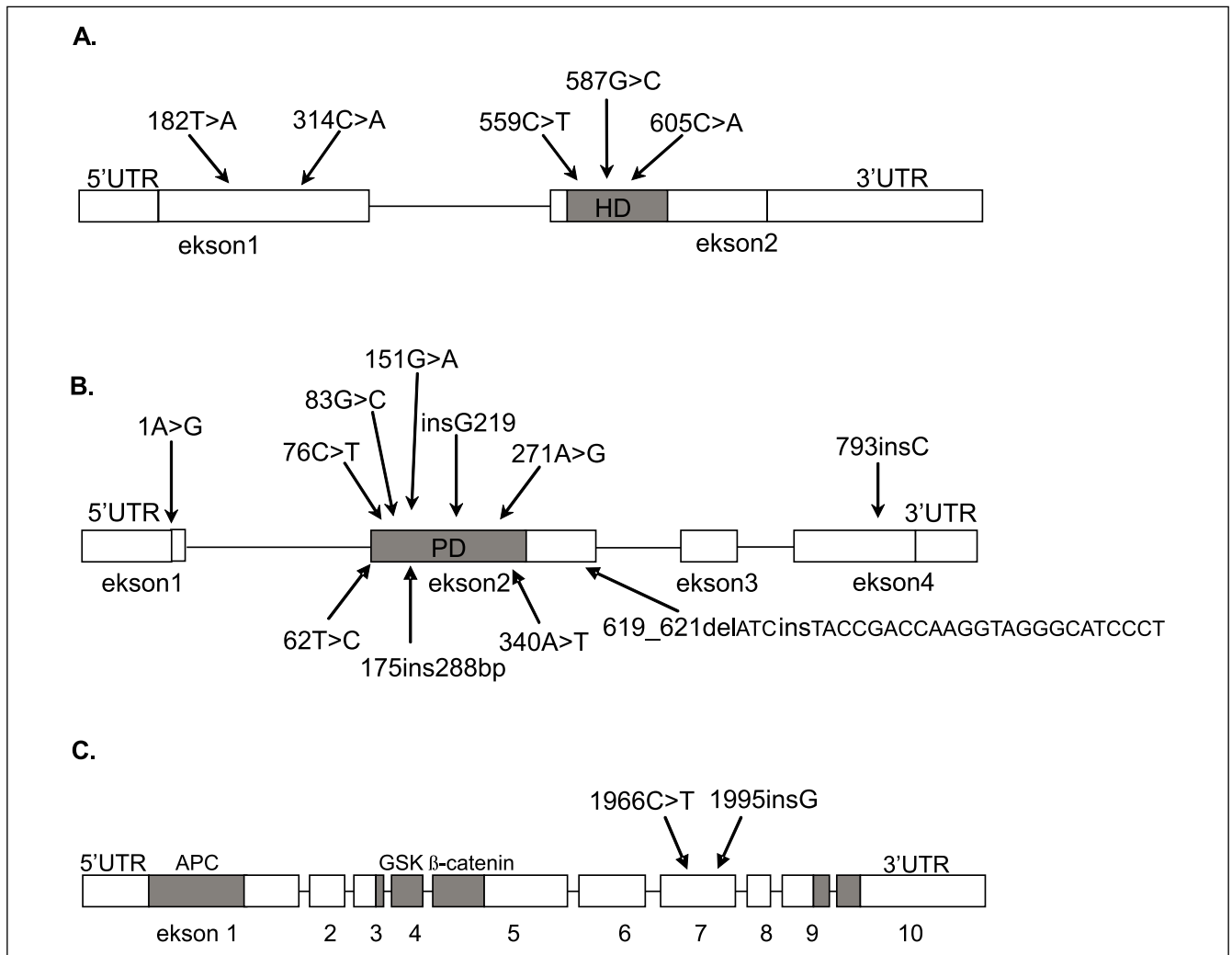
Analiza diagramów zębowych wykazała, że niedobór prawidłowo funkcjonującego produktu białkowego genu *MSX1* ma wpływ na rozwój wszystkich zębów, w szczególności drugich przedtrzonowych i trzecich trzonowych, natomiast niedobór prawidłowo funkcjonującego białka *PAX9* jest odpowiedzialny przede wszystkim za brak zawiązków zębów trzonowych (23, 26). Wpływ mutacji *PAX9* na rozwój zębów siecznych oraz zębów przedtrzonowych można wyjaśnić negatywnym oddziaływaniem obniżonej ilości produktu białkowego *PAX9* na ekspresję *MSX1* (26). Najnowsze doniesienia wskazują również, że mutacje obu tych genów mogą zaburzać oddziaływania pomiędzy białkami *MSX1* oraz *PAX9* podczas embriogenezy (27).

Wyniki licznych analiz wskazują, że mutacje opisywanych genów mogą powodować zatrzymanie rozwoju zawiązków zębów na etapie pączka. W tym stadium odontogenezy *MSX1* oraz *PAX9* ulegają koekspresji w mezenchymie, a ich podstawową funkcją jest utrzymywanie ekspresji *BMP4* (bone morphogenetic protein 4; 25). Ścieżki sygnałowe z udziałem produktu białkowego tego genu prowadzą do wykształcenia centrum sygnalizacyjnego (enamel knot), które jest odpowiedzialne za przejście do następnego etapu rozwoju zawiązka zęba (41). Zatrzymanie procesu odontogenezy na etapie pączka jest obserwowane także u myszy transgenicznych pozbawionych funkcjonalnej formy tych genów *Msx1*^{-/-} oraz *Pax9*^{-/-} (29, 33).

Najnowsze doniesienia wskazują, że genem, którego mutacje mogą być przyczyną oligodoncji jest także *AXIN2* (axis inhibition protein 2, conductin; 17q23-q24). Koduje on białko pełniące funkcję inhibitora ścieżki sygnałowej Wnt (Wingless signaling pathway) i odgrywające bardzo ważną rolę w regulacji poziomu β -kateniny (10). Wszystkie dotychczas opisane mutacje tego genu uznano za jedną z przyczyn powstawania dziedzicznej postaci raka jelita grubego oraz nowotworów wątroby (7, 18). Szczególnie intere-

Tabela I. Typy mutacji w genach *MSX1*, *PAX9* oraz *AXIN2* i ich skutki

Gen	Mutacja	Lokalizacja mutacji	Efekt		Piśmiennictwo
			zmiana sekwencji białka	fenotyp	
<i>MSX1</i>	c.182T>A	ekson 1	Met61Lys	oligodoncja	<i>Lidral i Reising, 2002 (17)</i>
	c.314C>A	ekson 1	Ser105Ser	oligodoncja CL/P	<i>van den Boogaard i wsp., 2000 (37)</i>
	c.559C>T	ekson 2 <i>homeobox</i>	Gln187Stop	oligodoncja	<i>De Muynck i wsp. 2004 (5)</i>
	c.587G>C	ekson 2 <i>homeobox</i>	Arg196Pro	oligodoncja	<i>Vastardis i wsp., 1996 (39)</i>
	c.605C>A	ekson 2 <i>homeobox</i>	Ser202Stop	zespół Witkopa	<i>Jumlongras i wsp., 2001 (11)</i>
<i>PAX9</i>	c.1A>G	ekson 1	Brak	oligodoncja	<i>Klein i wsp. 2004 (13)</i>
	c.62T>C	ekson 2 <i>paired box</i>	Leu21Pro	oligodoncja	<i>Das i wsp., 2003 (3)</i>
	c.76C>T	ekson 2 <i>paired box</i>	Arg26Trp	oligodoncja	<i>Lammi i wsp., 2003 (16)</i>
	c.83G>C	ekson 2 <i>paired box</i>	Arg28Pro	oligodoncja	<i>Jumlongras i wsp., 2004 (12)</i>
	c.151G>A	ekson 2 <i>paired box</i>	Gly51Ser	oligodoncja	<i>Mostowska i wsp. 2003 (21)</i>
	c.175ins 288pz	ekson 2 <i>paired box</i>	przesunięcie ramki odczytu przy 58aa, przedwczesna terminacja translacji przy 177aa	oligodoncja	<i>Das i wsp., 2003 (3)</i>
	c.219insG	ekson 2 <i>paired box</i>	przesunięcie ramki odczytu przy 73aa, przedwczesna terminacja translacji przy 316aa	oligodoncja	<i>Stockton i wsp., 2000 (36)</i>
	c.271A>G	ekson 2 <i>paired box</i>	Lys91Glu	oligodoncja	<i>Das i wsp., 2003 (3)</i>
	c.340A>T	ekson 2 <i>paired box</i>	Lys114Stop	oligodoncja	<i>Nieminen i wsp., 2001 (26)</i>
	619_621delAT-CinsTACCGAC-CAAGGTAGG-GCATCCCT	ekson 2	przesunięcie ramki odczytu przy 206aa, przedwczesna terminacja translacji przy 210aa	oligodoncja	<i>Mostowska i wsp. 2006 (23)</i>
	c.793insC	ekson 4	przesunięcie ramki odczytu przy 264aa, przedwczesna terminacja translacji przy 315aa	oligodoncja	<i>Frazier-Bowers i wsp., 2002 (6)</i>
delecja całego locus		Brak	oligodoncja	<i>Das i wsp., 2002 (4)</i>	
<i>AXIN2</i>	c.1966C>T	ekson 7	Arg656Stop	oligodoncja rak jelita grubego	<i>Lammi i wsp., 2004 (15)</i>
	c.1995insG	ekson 7	przesunięcie ramki odczytu przy 690aa, przedwczesna terminacja translacji przy 706aa	oligodoncja	<i>Lammi i wsp., 2004 (15)</i>



Ryc. 1. Lokalizacja mutacji odpowiedzialnych za wrodzony brak zawiązków zębów stałych; A – gen *MSX1*; B – gen *PAX9*; C – gen *AXIN2*.

Legenda: ekson, część kodująca genu; linie proste łączące eksyony oznaczają introny, części niekodujące genu, 5' i 3'UTR – regiony nieulegające translacji, HD – sekwencja homeobox kodująca konserwatywną homeodomenę białka odpowiedzialną za oddziaływanie z DNA oraz innymi białkami, PD – sekwencja paired box kodująca konserwatywną domenę białka odpowiedzialną za oddziaływanie z DNA oraz innymi białkami, APC – sekwencja kodująca domenę biorącą udział w oddziaływaniu z białkiem APC (adenomatous polyposis coli), GSK – sekwencja kodująca domenę biorącą udział w oddziaływaniu z kinazą syntazy glikogenu, β Dsh – sekwencja kodująca disheveled homology domain.

sująca jest tranzykcja c.1966C>T w genie *AXIN2* zidentyfikowana w wielopokoleniowej rodzinie z populacji fińskiej, w której u wszystkich osób z rakiem jelita grubego występowała także oligodoncja. Mutacji tej nie znaleziono natomiast u zdrowych członków badanej rodziny oraz u 100 osób o prawidłowym uzębieniu. Autorzy sugerują, że wrodzony brak zawiązków zębów stałych może być wskaźnikiem podatności na zachorowanie na raka jelita grubego (15).

Związek z izolowanymi postaciami oligodoncji wykazuje również gen *TGF α* (transforming growth factor alpha). W populacji brazylijskiej zaobserwowano bowiem korelację ($p = 0,02$) dwóch polimorfizmów tego genu: tranzykcji 3296C>T i 3827C>T z występowaniem tej wady rozwojowej u osób, u których stwierdzano braki przynajmniej jednego z zębów siecznych (42).

Badania przebiegu odontogenezy wykonane na embrionach mysich wykazały, że rozwój zę-

bów, ich liczba, kształt oraz lokalizacja, są precyzyjnie kontrolowane przez produkty białkowe ponad 200 genów (28, 41; Gene Expression In Tooth, <http://bite-it.helsinki.fi/>). Na podstawie tych badań stwierdzono, że obok *MSX1*, *PAX9* oraz *AXIN2* istnieje jeszcze wiele innych genów, których mutacje mogą być przyczyną wrodzonego braku zawiązków zębów stałych. Myszy transgeniczne, pozbawione funkcjonalnej formy niektórych z nich, wykazują wiele nieprawidłowości

w rozwoju zawiązków zębów, do których należą braki wszystkich lub też określonych typów zębów, nieprawidłowości w ich rozwoju czy też występowanie dodatkowych zębów siecznych górnych (tab. II). Na szczególną uwagę zasługują geny homeotyczne należące do rodziny *Dlx*, które odgrywają kluczową rolę w procesie inicjacji rozwoju górnych zębów trzonowych (31). Miejsca ekspresji genów *Dlx* podczas rozwoju zawiązków zębów u myszy potwierdzają

Tabela II. Potencjalne geny, których mutacje mogą być przyczyną wrodzonego braku zawiązków zębów stałych

Geny	CH1	Funkcja białka	Fenotyp -/-	Piśm.2	
zawierające homeobox	<i>Msx1</i>	5	czynnik transkrypcyjny	brak wszystkich zawiązków zębów	33
	<i>Msx2</i>	13	czynnik transkrypcyjny	u podwójnych mutantów <i>Msx1/Msx2</i> rozwój zębów zatrzymany zaraz po inicjacji	1
	<i>Dlx1</i>	2	czynnik transkrypcyjny	u podwójnych mutantów <i>Dlx1/Dlx2</i> brak górnych trzonowców; pojedyncze mutanty uzębienie prawidłowe	31
	<i>Dlx2</i>	2			
	<i>Dlx3</i>	11	czynnik transkrypcyjny	mutacje ludzkiego <i>DLX3</i> , taurodontyzm oraz hypoplazja szkliwa	30
zawierające paired box	<i>Pax6</i>	2	czynnik transkrypcyjny	u większości mutantów rozwój dodatkowych górnych siekaczy	8
	<i>Pax9</i>	12	czynnik transkrypcyjny	brak wszystkich zawiązków zębów	29
zawierające sekwencję HMG3	<i>Lef1</i>	9	czynnik transkrypcyjny	brak wszystkich zawiązków zębów	38
zawierające sekwencję kodującą palce cynkowe	<i>Gli2</i>	1	czynnik transkrypcyjny	brak wszystkich zawiązków zębów	20
	<i>Gli3</i>	13			
rodzina TGFβ (transforming growth factor β)	<i>Aktywina βA</i>	13	zewnątrzkomórkowa cząsteczka sygnalizacyjna	brak wszystkich zawiązków zębów z wyjątkiem górnych trzonowców	18
	<i>Follistatyna</i>	13	białko wiążące aktywinę	nieprawidłowy rozwój dolnych siekaczy	18, 19
	<i>Aktywina IIA-R</i>	2	powierzchniowy receptor dla aktywiny	u niektórych brak dolnych siekaczy	18, 32

Legenda: ¹CH, chromosom, ²Pismienictwo, ³HMG, high mobility group.

hipotezę „kodu homeoboxowego” zaproponowaną przez *Sharpa* i wsp. (36), którzy wykazali, że przed inicjacją rozwoju zębów w mezenchymie części twarzowej czaszki, występują nakładające się na siebie i przestrzennie ograniczone centra ekspresji genów homeotycznych. Miejsca ekspresji tych genów zwane „domenami” mogą być odpowiedzialne za powstawanie określonych typów zawiązków zębów w ściśle określonym miejscu i czasie. *Msx1* oraz *Msx2* ulegają ekspresji w regionie rozwoju przyszłych zębów siecznych, podczas gdy *Barx1*, *Dlx1* oraz *Dlx2* ulegają koekspresji w regionie rozwoju przyszłych zębów trzonowych.

Potencjalnymi genami, których mutacje mogą być przyczyną izolowanej postaci oligodontcji są także geny odpowiedzialne za jej postacie „syndromiczne” (42). Dotychczas opisano 45 zespołów chorobowych, w których jednym z objawów fenotypowych jest brak zawiązków zębów stałych. Dogodnym modelem do badań są zarówno zespołowe, jak i izolowane postacie rozszczepów wargi i podniebienia, ze względu na wspólne mechanizmy ich powstawania, produkty białkowe genów oraz ścieżki sygnałowe odpowiedzialne za rozwój tych struktur. Założenie to potwierdza jedna z mutacji zidentyfikowana w genie *MSX1* (c.314C>A), która została wykryta w rodzinie, gdzie obok oligodontcji występowały także rozszczepy wargi i podniebienia (38). Także gen *IRF6* (*interferon regulatory factor 6*), którego mutacje są przyczyną zespołu van der Woude (VWS), może być potencjalnym genem dla izolowanych postaci wrodzonego braku zawiązków zębów stałych (42). Zespół VWS (OMIM: #119300) jest zespołem wad wrodzonych dziedziczonych autosomalnie dominująco, który charakteryzuje się występowaniem obok rozszczepów wargi połączonych, lub też nie, z rozszczepami podniebienia (CL/P) oraz rozszczepów podniebienia (CP), a także przetok ślinowych, zlokalizowanych w wardze dolnej. U 69% chorych z VWS występuje także hipodontcja (14).

Podsumowanie

Pomimo licznych badań prowadzonych w wielu laboratoriach na świecie podłoże genetyczne wrodzonego braku zawiązków zębów stałych, jak również zębów mlecznych, pozostaje wciąż niewyjaśnione. Bardzo pomocne w wyjaśnianiu etiologii tej wady uzębienia są badania przebiegu odontogenezy prowadzone na mysich embrionach, ponieważ dostarczają one coraz więcej brakujących informacji dotyczących rozwoju zawiązków zębów także u człowieka.

Wskazują one, że proces ten jest bardzo skomplikowany i bierze w nim udział wiele genów, których produkty białkowe pełnią bardzo różnorodne funkcje i uczestniczą w wielu ścieżkach sygnałowych. Badania na embrionach mysich wskazują również, że zarówno hipodontcja, jak i oligodontcja mogą być wadami oligogenowymi, które powstają w wyniku jednoczesnych mutacji kilku ważnych genów.

Piśmiennictwo

1. *Bei M., Maas R.*: FGFs and BMP4 induce both *Msx1*-independent and *Msx1*-dependent signaling pathways in early tooth development. *Development*, 1998, 125, 21, 4325-4333. – 2. *Burzynski N. J., Escobar V. H.*: Classification and genetics of numeric anomalies of dentition. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.*, 1983, 1, 19, 95-106. – 3. *Das P., Hai M., Elcock C., Leal S. M., Brown D. T., Brook A. H., Patel P. I.*: Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in *PAX9* in families with autosomal dominant hypodontia. *Am J. Med. Genet.*, 2003, 118, 1, 35-42. – 4. *Das P., Stockton D. W., Bauer C., Shaffer L. G., D'Souza R. N., Wright T., Patel P. I.*: Haploinsufficiency of *PAX9* is associated with autosomal dominant hypodontia. *Hum. Genet.*, 2002, 110, 4, 371-376. – 5. *De Muynck S., Schollen E., Matthijs G., Verdonck A., Devriendt K., Carels C.*: A novel *MSX1* mutation in hypodontia. *Am J. Med. Genet.*, 2004, 128, 4, 401-403. – 6. *Frazier-Bowers S. A., Scott M. R., Cavender A., Mensah J., D'Souza R. N.*: Mutational analysis of families affected with molar oligodontia. *Connect. Tissue Res.*, 2002, 43, 2-3, 296-300. – 7. *Giles R. H., van Es J. H., Clevers H.*: Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in can-

- cer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1653, 1, 1-24.
- 8. *Hanson I., Van Heyningen V.*: Pax6: more than meets the eye. *Trends Genet.*, 1995, 11, 7, 268-272.
- 9. *Hu G., Vastardis H., Bendall A. J., Wang Z., Logan M., Zhang H., Nelson C., Stein S., Greenfield N., Seidman C. E., Seidman J. G., Abate-Shen C.*: Haploinsufficiency of MSX1: a mechanism for selective tooth agenesis. *Mol. Cell Biol.*, 1998, 18, 10, 6044-6051.
- 10. *Jho E. H., Zhang T., Domon C., Joo C. K., Freund J. N., Costantini F.*: Wnt/beta-catenin/Tcf signaling induces the transcription of Axin2, a negative regulator of the signaling pathway. *Mol. Cell Biol.*, 2002, 22, 4, 1172-1183.
11. *Jumlongras D., Bei M., Stimson J. M., Wang W. F., DePalma S. R., Seidman C. E., Felbor U., Maas R., Seidman J. G., Olsen B. R.*: A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J. Hum. Genet.*, 2001, 69, 1, 67-74.
- 12. *Jumlongras D., Lin J. Y., Chapra A., Seidman C. E., Seidman J. G., Maas R. L., Olsen B. R.*: A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia. *Hum. Genet.*, 2004, 114, 3, 242-249.
- 13. *Klein M. L., Nieminen P., Lammi L., Niebuhr E., Kreiborg S.*: Novel mutation of the initiation codon of Pax9 causes oligodontia. *J. Dent. Res.*, 2004, 84, 1, 43-47.
- 14. *Kondo S., Schutte B. C., Richardson R. J., Bjork B. C., Knight A. S., Watanabe Y., Howard E., de Lima R. L., Daack-Hirsch S., Sander A., McDonald-McGinn D. M., Zackai E. H., Lammer E. J., Aylsworth A. S., Ardinger H. H., Lidral A. C., Pober B. R., Moreno L., Arcos-Burgos M., Valencia C., Houdayer C., Bahuaui M., Moretti-Ferreira D., Richieri-Costa A., Dixon M. J., Murray J. C.*: Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat. Genet.*, 2002, 32, 2, 285-289.
- 15. *Lammi L., Arte S., Somer M., Jarvinen H., Lahermo P., Thesleff I., Pirinen S., Nieminen P.*: Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J. Hum. Genet.*, 2004, 74, 5, 1043-1050.
- 16. *Lammi L., Halonen K., Pirinen S., Thesleff I., Arte S., Nieminen P.*: A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2003, 11, 11, 866-871.
- 17. *Lidral A. C., Reising B. C.*: The role of MSX1 in human tooth agenesis. *J. Dent. Res.*, 2002, 81, 4, 274-278.
- 18. *Matzuk M. M., Kumar T. R., Bradley A.*: Different phenotypes for mice deficient in either activins or activin receptor type II. *Nature*, 1995, 374, 6520, 356-360.
- 19. *Matzuk M. M., Lu N., Vogel H., Sellheyer K., Roop D. R., Bradley A.*: Multiple defects and perinatal death in mice deficient in follistatin. *Nature*, 1995, 374, 6520, 360-363.
- 20. *Mo R., Freer A. M., Zinyk D. L., Crackower M. A., Michaud J., Heng H. H., Chik K. W., Shi X. M., Tsui L. C., Cheng S. H., Joyner A. L., Hui C.*: Specific and redundant functions of Gli2 and Gli3 zinc finger genes in skeletal patterning and development. *Development*, 1997, 124, 1, 113-123.
21. *Mostowska A., Kobiela A., Biedziak B., Trzeciak W. H.*: Novel mutation in the paired box sequence of PAX9 gene in a sporadic form of oligodontia. *Eur. J. Oral Sci.*, 2003, 111, 3, 272-276.
- 22. *Mostowska A., Kobiela A., Trzeciak W. H.*: Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition. *Eur. J. Oral Sci.*, 2003, 111, 5, 365-370.
- 23. *Mostowska A., Biedziak B., Trzeciak W. H.*: A novel mutation in PAX9 causes familial form of molar oligodontia. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2006, 14, 2, 173-179.
- 24. *Nasman M., Forsberg C. M., Dahllof G.*: Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur. J. Orthod.*, 1997, 19, 2, 151-159.
- 25. *Neubüser A., Peters H., Balling R., Martin G. R.*: Antagonistic interactions between FGF and BMP signaling pathways: a mechanism for positioning the sites of tooth formation. *Cell*, 1997, 90, 2, 247-255.
- 26. *Nieminen P., Arte S., Tanner D., Paulin L., Alaluusua S., Thesleff I., Pirinen S.*: Identification of a nonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001, 9, 10, 743-764.
- 27. *Ogawa T., Kapadia H., Wang B., D'Souza R. N.*: Studies on Pax9-Msx1 protein interactions. *Arch. Oral Biol.*, 2005, 50, 2, 141-145.
- 28. *Peters H., Balling R.*: Teeth. Where and how to make them. *Trends Genet.*, 1999, 15, 2, 59-65.
- 29. *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, 2735-2747.
- 30. *Price J., Bowden D., Wright J., Pettenati M., Hart T. C.*: Identification of a mutation in DLX3 associated with trico-dento-osseous (TDO) syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 1998, 7, 3, 563-569.
31. *Qiu M., Bulfone A., Ghattas I., Meneses J. J., Christensen L., Sharpe P. T., Presley R., Pedersen R. A., Rubenstein J. L.*: Role of the Dlx homeobox genes in proximodistal patterning of the branchial arches: mutations of Dlx-1, Dlx-2, and Dlx-1 and -2 alter morphogenesis of proximal skeletal and

- soft tissue structures derived from the first and second arches. *Dev. Biol.*, 1997, 185, 2, 165-184. – 32. *Roberts V. J., Barth S. L.*: Expression of messenger ribonucleic acids encoding the inhibin/activin system during mid- and late-gestation rat embryogenesis. *Endocrinology*, 1994, 134, 2, 914-923. – 33. *Satokata I., Maas R.*: Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat. Genet.*, 1994, 6, 4, 348-356. – 34. *Schalk-van der Weide Y., Beemer F. A., Faber J. A., Bosman F.*: Symptomatology of patients with oligodontia. *J. Oral. Rehabil.*, 1994, 21, 3, 247-261. – 35. *Sharpe P. T.*: Homeobox genes and orofacial development. *Connect. Tissue Res.*, 1995, 32, 1-4, 17-25. – 36. *Stockton D. W., Das P., Goldenberg M., D'Souza R. N., Patel P. I.*: Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat. Genet.*, 2000, 24, 1, 18-19. – 37. *van den Boogaard M. J., Dorland M., Beemer F.A., van Amstel H. K.*: MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat. Genet.*, 2000, 24, 4, 342-343. – 38. *van Genderen C., Okamura R. M., Farinas I., Quo R. G., Parslow T. G., Bruhn L., Grosschedl R.*: Development of several organs that require inductive epithelial-mesenchymal interactions is impaired in LEF-1-deficient mice. *Genes Dev.*, 1994, 8, 22, 2691-2703. – 39. *Vastardis H., Karimbux N., Guthua S. W., Seidman J. G., Seidman C. E.*: A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat. Genet.*, 1996, 13, 4, 417-421. – 40. *Vastardis H.*: The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 2000, 117, 6, 650-656.
41. *Vieira A. R.*: Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J. Dent. Res.*, 2003, 82, 3, 162-165. – 42. *Vieira A. R., Meira R., Modesto A., Murray J. C.*: MSX1, PAX9 and TGFA contribute to tooth agenesis in humans. *J. Dent. Res.*, 2004, 83, 9, 723-727.

Otrzymano: dnia 21.VI.2005 r.

Adres autorów: 60-781 Poznań, ul. Świącickiego 6.