proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

Molekulární a genetické aspekty vzniku nesyndromické ageneze zubů

(Přehledový článek)

Molecular and Genetic Basis of Non-Syndromic Tooth Agenesis

(Review of the Literature)

Kramerová L., Krejčí P., Míšová E., Ševecová A.

Klinika zubního lékařství LF UP a FN, Olomouc

SOUHRN

Předmět sdělení: Ageneze zubu je nejčastější vývojovou poruchou dentice, kterou podle databáze Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) nacházíme přibližně u 20 % populace. Přestože se jedná o tak běžnou anomálii, její etiologie zatím není zcela objasněna. Vznik ageneze je ve většině případů podmíněn genetickou poruchou, pouze malé procento agenezí je zapříčiněno vlivem zevního prostředí. Mohou se uplatnit somatická onemocnění, jako rubeola, syfilis, spála, rachitis nebo nutriční poškození plodu během těhotenství a dětství. Chybění zubů může způsobit také ozařování kraniální oblasti v období raného vývoje organismu, poškození mateřského organismu ozářením, chemickými látkami a léky (thalidomid, cytostatika). Z místních příčin jsou nejčastější různé druhy traumat, dále nádory a osteomyelitis. Hypodoncie se může objevit jako izolovaná vývojová vada (nesyndromická hypodoncie) nebo jako symptom komplexních syndromů (syndromická hypodoncie). Dosud popsanými příčinami nesyndromické hypodoncie uvedenými v databázi OMIM jsou mutace v genech MSX1 *(muscle segment homeobox gene 1)*, PAX9 *(paired box gene 9)*, AXIN2 *(axis inhibition protein 2)*, EDA *(ectodysplasin A)*, WNT10A *(Wingless-type MMTV integration site family, member 10A)* a LTBP3 *(latent transforming growth factor beta binding protein 3).* Publikovány byly také případy, kdy byla ageneze podmíněna mutacemi v genech EDARADD *(EDAR-associated death domain)*, NEMO *(nuclear factor-kappaB essential modulator)*, KRT17 *(keratin 17)* a TGFA *(transforming growth factor-alfa)*. Jednotlivé geny se liší jak z hlediska počtu identifikovaných mutací, tak z hlediska počtu dokumentovaných pacientů. Tyto mutace vysvětlují vznik poruchy jen u části postižených jedinců, u většiny nebyly identifikovány žádné defekty v těchto genech. Cestou pro selekci dalších genů, které zodpovídají za nesyndromické formy hypodoncie, může být identifikace genů, které zapříčiňují vznik syndromů, mezi jejichž symptomy patří hypodoncie.

Klíčová slova: ***ageneze zubu – hypodoncie – MSX1 – PAX9 – AXIN2 – EDA – WNT10A – LTBP3 – EDARADD – NEMO – KRT17 – TGFA***

SUMMARY

Background: Tooth agenesis represents the most common anomaly of dental development, which according to Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database, affects approximately 20% of the population. Although the anomaly is so common, the ethiology is still undisclosed. In most cases the agenesis is caused by genetic disorder, only a few develop due to external factors. Some of the external factors are rubeolla, syphilis, vitamin D deficiency or nutritional damage during pregnancy and early childhood. Other harmful factors are radiation therapy in orofacial area in early stages of the development of the patient, harms the mother caused by radiation, chemical substances or drugs (e.g. thalidomide, cytostatics). Local factors include various types of injuries, tumors and osteomyelitis. Hypodontia can occur as an isolated condition (non-syndromic hypodontia) or can be

proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

associated with a systemic condition or syndrome (syndromic hypodontia). Despite the fact that, tooth agenesis is so common, little is known about the genetic defects responsible for this complex condition. To date, the genes associated with the non-syndromic form of tooth agenesis, listed in OMIM, are MSX1 *(muscle segment homeobox gene 1)*, PAX9 *(paired box gene 9)*, AXIN2 *(axis inhibition protein 2)*, EDA *(ectodysplasin A)*, WNT10A *(Wingless-type MMTV integration site family, member 10A)* and LTBP3 *(latent transforming growth factor beta binding protein 3)*. Cases with selective tooth agenesis caused by mutation in genes EDARADD *(EDAR-associated death domain)*, NEMO *(nuclear factor-kappaB essential modulator)*, KRT17 *(keratin 17)* and TGFA *(transforming growth factor-alfa)*, were also published. All these genes vary both in terms of number of identified mutations and in terms of number of documented patients. These mutations explain the formation of tooth agenesis in only a part of affected individuals. Most patients have no defects in these genes. To select other genes, that are responsible for non-syndromic forms of hypodontia, the identification of genes that cause syndroms with symptoms of hypodontia, seems as reasonable direction of further research.
Keywords: ***tooth agenesis – hypodontia – MSX1 – PAX9 – AXIN2 – EDA – WNT10A – LTBP3 – EDARADD – NEMO – KRT17 – TGFA***

Čes. Stomat., roč. 115, 2015, č. 1, s. 4-12

ÚVOD

Agenezí zubu rozumíme jeho nevyvinutí. Příčinou je geneticky podmíněná porucha činnosti dentogingivální lišty v embryonálním stadiu morfogeneze. Dochází k defektním interakcím mezi epitelem a mezenchymem. Tato porucha může způsobovat také anomálie tvaru, velikosti, vývoje a doby erupce zbývajících zubů, proto by se na zubní agenezi mělo pohlížet nikoliv jako na izolovanou anomálii, ale jako na jeden z projevů anomálního vývoje dentogingivální lišty [22, 26, 39, 40, 51, 55]. Cílem naší práce je shrnout veškeré dostupné informace týkající se problematiky molekulární podstaty odontogeneze a genetických aspektů vzniku ageneze zubu.

MOLEKULÁRNÍ ASPEKTY VÝVOJE ZUBNÍHO ZÁRODKU

Dosud bylo nalezeno více než 350 genů, které se podílejí na tvorbě zubů. Především se jedná o geny z rodiny FGF (fibroblast growth factor), BMP (bone morphogenic protein), WNT (wingless-type MMTV integration site family) a SHH (sonic hedgehog, OMIM 600725). Kódují transkripční a růstové faktory, signální molekuly, které jsou vzájemně těsně spjaty, regulují se navzájem a vytvářejí spletitou molekulární síť, která kontroluje a řídí celý proces odontogeneze. I velmi malá změna v proteinu nebo regulačním procesu, který se účastní časoprostorové provázanosti jednotlivých proteinových interakcí, může mít za následek nezvratnou poruchu vývoje zubu [16, 20, 23, 58].

Typ a pozice zubů v čelisti (základní zubní vzorec) je podle homeoboxové teorie určena signály z orálního epitelu. FGF8 (fibroblast growth factor 8, OMIM 600483) a FGF9 (fibroblast growth factor 9, OMIM 600921) jsou exprimovány laterálně v oblasti předpokládaného vývoje molárů, BMP4 (bone morphogenetic protein 4, OMIM 112262) je exprimován mediálně v oblasti budoucích řezáků. FGF8 indikuje v mezenchymu molárové oblasti expresi BARX1 (BARH like homeobox gene 1, OMIM 603260) a DLX2 (distal-liss homeobox 2, OMIM 126255), BMP4 indukuje expresi MSX1/2 (muscle segment homeobox gene 1/2, OMIM 142983, OMIM 123101) v oblasti řezáků a zároveň ve stejné oblasti inhibuje expresi BARX1. Pokud je signalizace zablokována působením antagonisty NOGGIN (NOG, OMIM 602991), je BARX1 exprimován i v řezákovém mezenchymu a jeho působením dochází i zde k tvorbě molárů [9, 23, 58].

Počet zubů je určen velikostí oblasti čelisti, ve které se později určitý typ zubů vyvíjí. Před stadiem a ve stadiu plakod tvoří epitel signální molekuly BMP4, FGF8, SHH a EDA (ectodysplasin A, OMIM 300451). Jejich působením jsou ohraničeny oblasti tvorby zubů a spuštěny signální dráhy vedoucí k tvorbě zubních pupenů. Poté, co je určen základní zubní vzorec, dochází v epitelu k přesunu exprese FGF8 do oblastí budoucích zubů, BMP4 je exprimován tam, kde k vývoji zubů nedochází. FGF8 indukuje v přilehlém mezenchymu expresi PAX9 (paired box gene 9, OMIM 167416), BMP4 působí jako antagonista, omezuje tuto indukci pouze na oblasti vývoje zubů. Epiteliální BMP4 indukuje v mezenchymu expresi MSX1, který je nezbytný pro expresi mezenchymálního BMP4. Ten působí zpět do zubního epitelu a ovlivňuje tvorbu primárních sklovinných uzlů [9, 16, 22, 23, 58]. Pro expresi MSX1 v mezenchymu je potřebný také PAX9. V průběhu odontogeneze spolu

proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

MSX1 a PAX9 interagují jak na genové, tak na proteinové úrovni. Dohromady vytvářejí heterodimerní proteinový komplex, který zvyšuje schopnost PAX9 aktivovat expresi MSX1. Oba transkripční faktory hrají důležitou roli při udržování funkce mezenchymálního BMP4, který nakonec řídí morfogenezi zubního zárodku, ovlivňuje přechod z fáze pupenu do fáze čepičky a později indukci vzniku sklovinného uzlu [17, 33]. PAX9 funguje jako transkripční faktor během embryogeneze, kdy se účastní diferenciace a udržování pluripotence buněčných populací během vývoje. Během samotné odontogeneze je klíčový pro postupnou a vzájemnou interakci mezi epitelem a mezenchymem, je potřebný pro kondenzaci mezenchymu v oblasti baze zubního pupenu, okolo něhož obrůstá ústní epitel. V případě jeho poruchy dochází v mezenchymu ke snížení exprese klíčových odontogenních molekul (BMP4, MSX1), a vývoj zubu se zastaví ve stadiu pupenu [9, 16, 22, 23, 58]. Bylo prokázáno, že transkripční faktor MSX1 inhibuje diferenciaci buněk tím, že udržuje vysokou úroveň exprese cyklinů CCND1 (cyclin D1, OMIM 168461) a CDK4 (cyclin-dependent kinase 4, OMIM 123829), tak zabraňuje odchodu z buněčného cyklu, umožňuje buňkám reagovat na proliferační faktory. V případě mutace buňky diferencují dříve, dojde k zastavení jejich proliferace a poruše v morfogenezi. Při mutaci MSX1 zuby nejsou schopny přejít do stadia zubního pohárku. SHH indukuje proliferaci epiteliálních buněk a růst zubního pupenu [20, 58]. PAX9 se dává také do souvislosti s určením polohy zubního zárodku v mezenchymální rovině, zdá se, že by mohl odpovídat za anomálie polohy zubu, jako je palatinálně dislokovaný špičák nebo transpozice [30]. Významnou úlohu ve vývoji zubů hraje také WNT-CTNNB1 (β-catenin, OMIM 116806) signalizace. Geny AXIN2 (axis inhibition protein 2, OMIM 604025) a WNT10A (Wingless-type MMTV integration site family, member 10A, OMIM 606268) kódují komponenty WNT-CTNNB1 signální dráhy, které hrají zásadní roli v několika fázích morfogeneze zubu, zejména při aktivaci mezenchymálního odontogenního potenciálu během časného vývoje zubů a indukci vzniku a udržování funkce primárních a sekundárních sklovinných uzlů. WNT-CTNNB1 signalizace hraje také důležitou roli při určování velikosti a morfologie stálých zubů. V nepřítomnosti proteinů WNT rodiny je β-katenin vázán v multiproteinovém komplexu a je degradován. Vazby WNT ligandů k jejich receptorům FRIZZLED (frizzled related protein, FRZB, OMIM 605083) blokují degradaci β-kateninu, což vede k tvorbě aktivního transkripčního komplexu CTNNB1-LEF1 (lymphoid enhancer-factor binding 1, OMIM 153245). Tento komplex je ve stadiu zubního pupenu nutný pro spuštění dalších odontogenních signálních kaskád. Součásti komplexu, v němž je degradován β-katenin, je AXIN2. Jeho mutace způsobují zastavení vývoje zubů ve stadiu zubního pupenu [23, 27, 58].

Velikost a tvar zubů ovlivňují primární a sekundární sklovinné uzly. Primární sklovinné uzly představují signální centra řídící přechod ze stadia zubního pupenu do stadia zubního pohárku. Sekundární sklovinné uzly se vytvářejí u laterálních zubů, kontrolují vznik dodatkových hrbolků. Buňky sklovinného uzlu exprimují celou škálu signálních molekul, které jsou zodpovědné za udržení funkce sklovinného uzlu, proliferaci okolních epiteliálních i mezenchymálních buněk, morfogenezi zubního pohárku i konečné odstranění sklovinného uzlu apoptózou. Hlavním principem morfogeneze zubního pohárku je nerovnoměrná proliferační aktivita v jednotlivých částech zubního základu. Poté, co skloviný uzel vykonal svou funkci, dochází k expresi proapoptotických molekul (BMP). Před předčasnou apoptózou je sklovinný uzel chráněn působením EDA signální dráhy. Defekty v této dráze vedou ke snížení počtu zubů a k jejich zmenšení [9, 23].

TEORIE VZNIKU AGENEZE

V průběhu let vzniklo několik teorií, které se snaží vysvětlit vznik ageneze. Můžeme je rozdělit na evoluční a anatomické. Evoluční teorie vysvětlují agenezi zubů na základě zmenšování anterio-posteriorního rozměru maxilo-mandibulárního komplexu a tento stav provázející adaptace dentice v podobě redukce počtu zubů. (Současně se zmenšováním čelistních kostí dochází ke snižování počtu zubů.) Fylogenetické změny dentice korelují s funkční adaptací. Žvýkací funkce ztrácí na významu, potrava současného člověka sestává hlavně z měkkých, tepelně zpracovaných potravin. Tuto tendenci považujeme za pokračování evolučního trendu, v budoucnosti by lidé mohli mít v každém kvadrantu pouze jeden řezák, špičák, premolár a dva moláry [12, 51].

Podle Butlerovy teorie z roku 1939 lze rozdělit dentici savců do tří morfologických polí, která odpovídají řezákům, špičákům a premolárům/molárům. V každém poli se nachází jeden stabilní „klíčový“ zub, zuby po jeho stranách jsou méně stabilní. V premolárovém/molárovém poli je klíčovým zubem první molár, nejvíce variabilit ve velikosti a tvaru by měl vykazovat třetí molár a první premolár. V případě prvního premoláru s touto hypotézou nelze souhlasit. Nicméně vývojově nejranější savci měli čtyři premoláry, z nichž první dva vyšší primáti včetně člověka během vývoje ztratili. Tyto dva premoláry

proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

byly nejvzdálenější od klíčového zubu a v evolučním smyslu by mohly být považovány za nestabilní [3, 12, 22, 51].

Clayton na základě své studie z roku 1975, v rámci které vyšetřil 3557 probandů, dospěl k závěru, že nejčastěji chybí vždy nejvíce distálně uložený zub příslušné skupiny (řezáky, premoláry, moláry). Podle jeho hypotézy mají tyto terminální zuby pro moderního člověka minimální význam, v průběhu evoluce dojde postupně k jejich ztrátě [7, 12, 22, 51].

Nejvíce uznávanými teoriemi jsou ty, které vyslovili Svinhufvud a Kjaerová.

Svinhufvud a kol. (1988) vycházejí z anatomického modelu. Častější vznik ageneze určitých zubů odůvodňují tím, že se nachází v oblastech, které jsou v průběhu vývoje více náchylné k epigenetickým vlivům. Absenci druhého horního laterálního řezáku vysvětluje jeho přítomností v místě, kde se během embryonálního vývoje spojuje mediální nazální a maxilární výběžek. Druhý dolní premolár se nachází na distálním konci primární dentální lišty, střední dolní řezáky jsou v oblasti spojení mandibulárních výběžků [22, 44, 51].

Kjaerová (1997) vysvětluje výskyt ageneze vývojem nervových polí v čelistech. Popisuje řezákové pole, špičákové/premolárové pole a molárové pole. Oblasti v jednotlivých polích, ve kterých se inervace vyvíjí jako poslední, jsou místa příznivá pro vznik ageneze zubu [21, 22, 51, 55].

Mnoho studií prokázalo, že vývoj zubů je pod přísnou genetickou kontrolou. Ageneze zubu je důsledkem kvalitativního nebo kvantitativního zhoršení funkce genetické sítě, která reguluje vývoj zubu [31].

GENETICKÁ PODSTATA VZNIKU AGENEZE

Vznik ageneze je ve většině případů podmíněn genetickou poruchou, pouze malé procento agenezí je zapříčiněno vlivem zevního prostředí. Mohou se uplatnit somatická onemocnění, jako rubeola, syfilis, spála, rachitis nebo nutriční poškození plodu během těhotenství a dětství. Chybění zubů může způsobit také ozařování kraniální oblasti v období raného vývoje organismu, poškození mateřského organismu ozářením, chemickými látkami a léky (thalidomid, cytostatika). Z místních příčin jsou nejčastější různé druhy traumat, dále nádory a osteomyelitis [8, 22, 23, 39, 51, 55].

Jako první vyslovil hypotézu, že ageneze zubů je dědičná anomálie, Grahnen v roce 1956. Zjistil, že prevalence ageneze u sourozenců a rodičů pacientů trpících agenezí zubů je vyšší než v běžné populaci. Vyšetřil rodiny 171 probandů, absenci alespoň jednoho zubu diagnostikoval u 26 % sourozenců a 41 % rodičů. V 73 % rodin měl alespoň jeden rodič hypodoncii. Přenos předpokládal autozomálně dominantní s nekompletní penetrací a variabilní expresivitou. Toto je v současnosti nejvíce uznávaná definice přenosu hypodoncie. Penetraci popisuje jako procento jedinců s určitou kombinací genů, vykazující příslušné charakteristiky určitého stupně. Ve své studii zjistil, že penetrace ageneze zubů je 86 procent. Variabilní expresivitu definuje jako stupeň fenotypové exprese u daného jedince. I když zub nechybí, může mít odlišný tvar nebo velikost [14].

Suarez a Spence v roce 1974 revidovali Grahnenova data a přišli s hypotézou, že ageneze je děděná polygenně, to znamená, že se na utváření znaku podílí větší počet genů malého účinku [43]. Sledováním dědičnosti hypodoncie se v našich podmínkách zabývali Sottner a kol. [39, 40]. Také oni definují agenezi jako polygenně (multifaktoriálně) determinovaný znak s prahovou hodnotou, která může být ovlivňována činiteli vnitřního i zevního prostředí. K endogenním faktorům patří například pohlaví. Prahová hodnota je u hypodoncie u ženského pohlaví nižší než u mužského pohlaví, stačí nižší dávka polygenů k navození znaku. Ze zevních činitelů mohou posun prahové hodnoty ovlivnit činitelé biologické, chemické, fyzikální i traumatické povahy. Čípkovitý tvar nebo mikrodoncii horních laterálních řezáků považují za projev nízké dávky polygenů pro hypodoncii [38, 39, 40].

Burzynski a Escobar v roce 1983 a Artle a kol. v roce 2001 opět potvrdili původní Grahnenovu teorii [1, 5]. Artle a kol. se zabývali prevalencí ageneze zubů v rodinách probandů, kterým chybělo od jednoho do šesti zubů. Stanovili ji na více než 40 procent u příbuzných prvního a druhého stupně, na 18 procent u sestřenic a bratranců. Penetraci spočítali na 97 procent [1]. Hodnota penetrace se může lišit v závislosti na metodice a vzorku populace.

Hypodoncie se může objevit jako izolovaná (nesyndromická) vývojová vada nebo jako symptom komplexních syndromů s vývojovými defekty i v dalších ektodermálních orgánech (syndromická) [8, 22, 23]. Žádné dosud známé geny se neuplatňují pouze při regulaci vývoje zubů, ale také v mnoha jiných tkáních. Z toho plyne, že bychom měli být velmi opatrní při oddělování nesyndromické a syndromické hypodoncie [31].

Nesyndromická hypodoncie může být ojedinělá nebo familiární. Familiární hypodoncie se může dědit autozomálně-dominantně, autozomálně-recesivně nebo gonozomálně. Typická je autozomální dominantní dědičnost s nekompletní penetrancí a variabilní expresivitou [1, 5, 14, 17, 22, 51]. Neúplná penetrance se vysvětluje spolupůsobením dalších genetických faktorů, působením různých vnitřních i zevních činitelů. Tito činitelé mohou mít určitou

proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

prahovou hodnotu, která brání v manifestaci genu [1, 38, 39]. Nestejný stupeň projevu (expresivitu) určitého genu u různých jedinců lze vysvětlit působením obdobných činitelů, kteří ovlivňují penetranci, ve větší míře se však často uplatňují vnější činitelé [1, 38]. Důležitou roli faktorů zevního prostředí potvrzují studie monozygotních dvojčat, které udávají drobné rozdíly v dentici obou sourozenců postižených hypodoncií [46, 56]. Townsend a kol. ve své práci z roku 2005 publikovali výsledky studie, v rámci které vyšetřili 278 párů monozygotních dvojčat; u 24 párů zjistili agenezi horních laterálních řezáků nebo druhých premolárů. U 13 párů dvojčat byla ageneze diagnostikována pouze u jednoho z nich, u jedenácti párů byla absence zubů zjištěna u obou jedinců. Pouze tři páry dvojčat měly identický fenotyp, nicméně u všech jedenácti párů chyběly zuby stejných morfologických tříd [49]. Vliv zevního prostředí potvrzují také studie rodin, ve kterých vychází, že rodičům chybí jiný počet zubů než potomkům, potomkům chybí různý počet zubů a také lokalizace se neshoduje ani u rodičů, ani u potomků, přestože všichni jedinci jsou postiženi stejnou mutací [34]. Čípkovité horní laterální řezáky nebo rudimentární třetí moláry zřejmě vyjadřují neúplnou expresi genu pro defekt, který je příčinou ageneze, jednostranná ageneze může být následkem jeho snížené penetrace [22, 42, 51].

Nesyndromická ageneze zubů je geneticky a fenotypově velmi heterogenním postižením. Různé fenotypové formy jsou způsobeny mutacemi v různých genech. Dosud popsanými příčinami nesyndromické hypodoncie uvedenými v databázi OMIM jsou mutace v genech MSX1, PAX9, AXIN2, EDA, WNT10A a LTBP3 (latent transforming growth factor beta binding protein 3). Publikovány byly také případy, kdy byla ageneze podmíněna mutacemi v genech EDARADD (EDAR-associated death domain), NEMO (nuclear factor-kappaB essential modulátor, IKK-GAMMA, IKBKG, inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma), KRT17 (keratin 17) a TGFA (transforming growth factor-alfa). Tyto mutace vysvětlují vznik poruchy jen u části postižených jedinců, u většiny nebyly defekty v těchto genech identifikovány. Mohou se také uplatňovat epigenetické faktory, které mohou snížit genovou dávku, měnit genové interakce a další post-transkripční modulační prostředky [1, 2, 4, 6, 8, 13, 15, 17, 20, 23, 24, 28, 32, 34–37, 45–48, 58].

Jednotlivé geny se liší jak z hlediska počtu identifikovaných mutací, tak z hlediska počtu dokumentovaných pacientů. Ruf a kol. (2013) ve svém článku uvádějí, že v genu PAX9 bylo dosud identifikováno 33 mutací u 93 pacientů, v genu EDA deset mutací u 51 pacientů, v genu MSX1 12 mutací u 33 pacientů, v genu AXIN2 šest mutací u 17 pacientů. V genech NEMO a KRT17 byla popsána pouze jedna mutace u dvou pacientů, v genu EDARADD pouze jedna mutace u jednoho pacienta [36].

Mutaci v genu MSX1 (OMIM 106600, OMIM 142893) v souvislosti s izolovanou hypodoncií poprvé popsali Vastardis a kol. v roce 1996. Prováděli analýzu genomu rozsáhlé americké rodiny se závažnou formou autozomálně dominantně děděné ageneze, která typicky postihovala druhé premoláry a třetí moláry [12, 52, 58]. V genu MSX1 s lokalizací na 4p16.2 bylo dosud popsáno devět mutací. Podmiňují nesyndromickou hypodoncii, ale také rozštěpy rtu a patra, Witkopův a Wolfův-Hirschhornův syndrom [20, 23, 28, 46, 58]. Haploinsuficience MSX1 má vliv na vývoj všech zubů, nejčastěji jsou však postiženy druhé premoláry a třetí moláry. Fenotyp závisí na umístění mutace, na jejím vlivu na strukturu proteinu a jeho funkci. Ve většině případů se hypodoncie podmíněná mutacemi v genu MSX1 dědí autozomálně dominantně, nicméně Chishti a kol. publikovali v roce 2006 práci, ve které popisují pákistánské rodiny s autozomálně recesivní formou dědičnosti [12, 18, 20, 23, 28, 46].

První mutaci v genu PAX9 (OMIM 604625, OMIM 167416) publikovali Stockton a kol. v roce 2000. Analyzovali genom u 43 členů jedné americké rodiny; u 21 z nich diagnostikovali agenezi, typicky chyběly moláry ve všech čtyřech kvadrantech, u některých dále horní a dolní druhé premoláry a dolní střední řezáky. Dědičnost byla autozomálně dominantní [12, 41, 58]. V genu PAX9 s lokalizací na 14q13.3 bylo dosud popsáno 15 mutací spojených s těžkými agenezemi zubů. Tyto mutace vedou k redukci množství funkčního proteinu PAX9, který specificky ovlivňuje vývoj molárového pole. Platí, že čím distálněji je uložen zub, tím pravděpodobnější je jeho absence. Pokud je postižen také vývoj řezáků a premolárů, je to způsobeno nedostatkem proteinu MSX1 [28, 31, 58]. Izolovaná forma molárové oligodoncie způsobená mutací v genu PAX9 je typicky děděná autozomálně dominantně [20, 23, 28,46]. Mostowska a kol. (2013) identifikovali mutaci v genu PAX9 také jako příčinu syndromické formy hypodoncie. Proband měl agenezi 19 stálých zubů a trichodysplazii, kůže a nehty byly normální [29].

MSX1 a PAX9 ovlivňují morfogenetické diferenciace posteriorního (molárového) pole. Anteriorní hypodoncie by mohla souviset s defekty genů pro BMP a FGF, signální proteiny, které jsou částečně odpovědné za rozdělení embryonální exprese řezáků anteriorně a molárů posteriorně [22, 51].

V roce 2004 Lammi a kol. prokázali, že oligodoncie může být způsobena také mutacemi v genu AXIN2

proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

(OMIM 608615, OMIM 604025). Ve své práci popsali finskou rodinu, ve které se autozomálně dominantně dědila těžká ageneze zubů společně s neoplazií v tlustém střevě. Jedenáct členů rodiny postrádalo nejméně osm zubů, u dvou z nich se vyvinuly pouze tři stálé zuby. Kolorektální karcinom nebo prekancerózy různých typů byly nalezeny u osmi pacientů s hypodoncií [12, 25, 31, 58]. V genu AXIN2 s lokalizací na 17q24.1 byly dosud popsány dvě mutace, které souvisí se závažnými formami hypodoncie a s predispozicí ke kolorektálnímu karcinomu. Chybí obvykle moláry, premoláry, dolní řezáky a horní postranní řezáky. [8, 23, 58].

Byly popsány také rodiny s x-vázanou nesyndromickou hypodoncií, u kterých byla nalezena mutace genu EDA (OMIM 300451, OMIM 313500) s lokalizací Xq12-q13.1. V případě mutací, které vedou k úplné ztrátě funkce proteinu EDA, vzniká ektodermální dysplazie (ED). Pokud mutace poškodí, ale nezničí strukturu EDA, dojde pouze ke snížení funkce proteinu a výsledkem je částečný, velmi mírný fenotyp ektodermální dysplazie, který je omezen pouze na hypodoncii. Jako ektodermální dysplazii označujeme skupinu dědičných poruch, pro které je charakteristické postižení dvou nebo více struktur vycházejících z ektodermu, přičemž alespoň v jednom případě se musí jednat o defekt ve vývoji potních žláz, zubů, vlasů nebo nehtů [10, 11, 54]. V databázi OMIM jsou uvedeny tři různé mutace tohoto genu podmiňující selektivní agenezi zubů. Poprvé identifikovali mutaci v genu EDA roku 2006 Tao a kol. v mongolské rodině, dále Tarpey a kol. roku 2007 v indické rodině a Han a kol. roku 2008 v čínské rodině [2, 15, 17, 35, 47, 48, 58]. Tao a kol. (2006) popisují u postižených jedinců nejednotný fenotyp; obvykle byly přítomny první stále moláry a chyběly dolní střední a laterální řezáky. Dědičnost určil jako x-vázanou recesivní [47]. Tarpey a kol. (2007) uvádí, že téměř všichni postižení muži měli absenci všech dolních a horních laterální řezáků, horní střední řezáky chyběly pouze v některých případech. Postižena byla dočasná i stálá dentice. U postižených žen pozorovali agenezi alespoň jednoho řezáku, typicky jednoho z horních laterálních řezáků, jedna z nich měla fenotyp stejně vážný jako postižení muži. Dědičnost byla v souladu s x-vázaným dominantním mechanismem [48]. Han a kol. (2008) analyzovali 24 probandů, nejčastěji chyběly mandibulární a maxilární laterální řezáky (92 %) a mandibulární střední řezáky (83 %) [15].

Nedávné studie prokázaly, že také nukleotidové varianty genů kódujících složky WNT signální dráhy jsou vyvolávající příčinou syndromických i nesyndromických forem hypodoncie. Podmiňují různé druhy ektodermální dysplazie, vzácný autozomálně recesivní syndrom odonto-onycho-dermální dysplazii (odontoonychodental dysplasia, OODD, OMIM 257980) a Schopfův-Schulzův-Passargeův syndrom (Schopf-Schulz-Passarge syndrome, SSPS, OMIM 224750). OODD má ve fenotypovém obraze suché vlasy, hypodoncii, hladký jazyk s výraznou redukcí fungiformních a filiformních papil, onychodysplazii, keratodermu a hyperhidrózu. Pro SSPS jsou charakteristické palmoplantární keratóza, cysty v oblasti očních víček, hypodoncie a hypotrichóza [58]. V roce 2011 identifikovali Kantaputra a Sripathomsawat v americké rodině s agenezí postihující horní laterální řezáky a premoláry mutaci v genu WNT10A (OMIM 606268, OMIM 150400), lokalizovaném na chromozomu 2q35. V roce 2012 publikovali Van den Boogaard a kol. studii, v rámci které vyšetřili 34 holandských mužů a žen s hypodoncí a potenciálně škodlivou mutaci v genu WNT10A zjistili u 19 z nich (56 %) [19, 50, 58]. Mostowska a kol. (2013) potvrdili, že gen WNT10A je klíčový při vzniku nesydromické ageneze zubů. Identifikovali devět patogenních mutací, včetně tří dříve nepopsaných variant, u 26 ze 42 testovaných probandů (62 %). Výzkum prováděli v rámci polské populace. Prokázali statisticky významnou asociaci mezi mutacemi v genu WNT10A a rizikem vzniku ageneze [27]. Asociaci mezi mutacemi genu WNT10A a nesyndromickou hypodoncií prokázali také Song a kol. (2014) na podstatně větším souboru, který obsahoval 505 čínských mužů a žen s agenezemi zubů a 451 s kompletní denticí. Detekovali 22 různých mutací genu WNT10A, 18 z nich bylo specifických pro probandy s agenezí zubů, čtyři pro kontrolní skupinu, jedna se vyskytovala v obou skupinách. Různé alelické formy tohoto genu identifikovali u 15,8 % probandů s absencí jednoho až tří zubů, u 51,6 % probandů s absencí čtyř a více zubů. Prokázali, že mutace genu WNT10A jsou asociovány s lehkými i těžkými formami nesyndromické ageneze. Čím závažnější je forma ageneze, tím silnější je asociace [37].

Noor a kol. publikovali ve své práci z roku 2009 případ pákistánské rodiny s autozomálně recesivní formou izolované ageneze, u které identifikovali mutaci v genu pro latentní TGF-beta vazebný protein 3 (LTBP3, OMIM 602090, OMIM 613097) s genovou lokalizací 11q13.1. Tento vazebný protein moduluje biologickou dostupnost TGF-beta (transforming growth factor – beta, OMIM 190180). TGF ze skupiny beta jsou polypeptidy, které působí hormonálně, kontrolují proliferaci a diferenciaci různých typů buněk. Pro fenotyp je charakteristická absence mnoha stálých zubů a zvýšení hustoty kostní tkáně páteře a baze lební. Zjištění naznačují důležitou roli LTBP3 zprostředkované transkripce ve vývoji axiálního skeletu [17, 32, 58].

proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

Mutace v genu EDARADD (OMIM 606603) s lokalizací 1q42-q43 byly již dříve identifikovány jako příčina hypohidrotické ektodermální dysplazie. Bergendal a kol. ve své publikaci z roku 2010 popsali mutaci v tomto genu u probanda švédského původu s izolovanou oligodoncií, kterému chyběly horní a dolní druhé premoláry a dolní druhé moláry, avšak nevykazoval žádné jiné ektodermální symptomy [4, 36, 58].

Podobná situace je v případě mutací v genu NEMO (OMIM 300248) s lokalizací Xq28, které podmiňují x-vázanou hypohidrotickou ektodermální dysplazii provázenou imunodeficitem (hypohidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency, HED-ID, OMIM 300291), vzácné vrozené onemocnění, pro které je charakteristický abnormální vývoj ektodermálních derivátů a citlivost k infekčním onemocněním. Ku a kol. roku 2005 publikovali případ dvou chlapců, kteří trpěli častými pyogenními bakteriálními infekcemi. V klinickém obraze měli dále pouze hypodoncii a anomálii tvaru řezáků, které měly kónický tvar. Na základě genetického vyšetřeních se u nich zjistila dříve nepopsaná mutace v NEMO. Původem se jednalo o chlapce z Francie a Německa [24, 36, 58]. Mutace v genu NEMO podmiňují také onemocnění incontinentia pigmenti (incontinentia pigmenti type II, Bloch-Sulzberger syndrome, IP, OMIM 308300), gonozomálně dědičnou genodermatózu, kterou charakterizují kožní změny kombinované s anomáliemi dalších orgánů. Postihuje výlučně ženy, u mužů je letální. Probíhá v několika etapách, rozlišujeme bulózní stadium, hyperkeratotické změny s papulami a bradavicemi, změny pigmentace vytvářející bizarní ložiska a jizvy [22, 36, 57, 58].

Gass a kol. publikovali roku 2013 případ britských sourozenců se steatocystoma multiplex a oligodoncií v klinickém obraze, u kterých byla identifikována nová mutace genu KRT17 (OMIM 148069) s lokalizací 17q21.2 [13, 36, 58].

Byla prokázána také souvislost mezi mutacemi genu TGFA (OMIM 190170) s lokalizací 2p13.3 a vznikem nesyndromické ageneze. Poprvé tuto asociaci publikovali Vieira a kol. v roce 2003, dále Callahan a kol. v roce 2009. První studie se prováděla na souboru probandů z etnicky různých populací, v rámci druhé byla posuzována brazilská populace. Jako typický fenotyp popisují chybění horních laterálních řezáků a dolních druhých premolárů [6, 36, 53, 58].

ZÁVĚR

Pokroky v genetickém výzkumu umožňují identifikaci a sekvenování genů zapojených do morfogeneze zubů a popis molekulárních sítí, které kontrolují jednotlivé kroky tohoto procesu a také molekulární mechanismy vedoucí k agenezi zubů. Nicméně vývoj zubů je stále řízen expresí genů velkého počtu proteinů, které dosud nebyly analyzovány, proto přes značný pokrok v oblasti molekulární genetiky většina genů, které zapříčiňují vznik ageneze zubů, zůstává neidentifikována. Zejména se jedná o ty mutace, jejichž dědičnost není autozomálně dominantní a fenotypově se neprojevují u rodičů ani u ostatních členů rodiny. Cestou pro selekci genů, které zodpovídají za nesyndromické formy hypodoncie, může být identifikace genů, které zapříčiňují vznik syndromů, mezi jejichž symptomy patří hypodoncie. Poslední dobou se objevují snahy přiřadit jednotlivým genotypům typický klinický obraz. Na základě běžného stomatologického vyšetření by pak bylo možné například odhalit predispozici ke kolorektálnímu karcinomu, který typicky provází ageneze zubů podmíněné mutacemi v genu AXIN2. Výzkum v této oblasti je zatím pouze na začátku.

LITERATURA

1. **Artle, S., Nieminen, P., Apajalahti, S., Havvikko, K., Thesleff, I., Pirinen, S.:** Characteristics of incisor-premolar hypodonitia in families. J. Dent. Res., roč. 80, 2001, č. 5, s. 1445–1450.
2. **Ayub, M., ur-Rehman, F., Yasinzai, M., Ahmad, W.:** A novel missense mutation in the ectodysplasin-A (EDA) gene underlies X-linked recessive nonsyndromic hypodontia. Int. J. Dermatol., roč. 49, 2010, č. 12, s. 1399–1402.
3. **Bailit, H. L.:** Dental variation among populations. An anthropologic view. Dent. Clin. North Amer., roč. 19, 1975, č. 1, s. 125–139.
4. **Bergendal, B., Klar, J., Stecksén-Blicks, C., Norderyd, J., Dahl, N.:** Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes. Am. J. Med. Genet., roč. 155A, 2011, č. 7, s. 1616–1622.
5. **Burzynski, N. J., Escobar, V. H.:** Classification and genetics of numeric anomalies of dentition. Birth Defects Orig. Artic. Ser., roč. 19, 1983, č. 1, s. 95–106.
6. **Callahan, N., Modesto, A., Deeley, K., Meira, R., Vieira, A. R.:** Transforming growth factor-alfa gene (TGFA), human tooth agenesis, and evidence of segmental uniparental isodisomy. Eur. J. Oral. Sci., roč. 117, 2009, č. 1, s. 20–26.
7. **Clayton, J. M.:** Congenital dental anomalies occurring in 3,557 children. ASDC J. Dent. Child., roč. 23, 1956, s. 206–208.
8. **De Coster, P. J., Marks, L. A., Martens, L. C., Huysseune, A.** Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. J. Oral Pathol. Med., roč. 38, 2009, s. 1–17.
9. **Fleischmannová, J., Krejčí, P., Matalová, E., Míšek, I.:** Molekulární podstata vývoje zubních zárodků. Ortodoncie, roč. 16, 2007, č. 4, s. 39–46.
10. **Freire Maia, N.:** Ectodermal dysplasias. Hum. Hered., 1971, č. 21, s. 309–312.
11. **Freire Maia, N.:** Ectodermal dysplasias revisited. Acta Genet. Med. Gemellol., 1977, č. 26, s. 121–131.
12. **Galluccio, G., Castellano, M., La Monaca, C.:** Genetic basis of non-syndromic anomalies of human tooth number. Arch. Oral. Biol., roč. 57, 2012, č. 7, s. 918–930.
13. **Gass, J. K., Wilson, N. J., Smith, F. J., Lane, E. B., McLean, W. H., Rytina, E., Salvary, I., Burrows, N. P.:** Steatocystoma multi-

proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

plex, oligodontia and partial persistent primary dentition associated with a novel keratin 17 mutation. Br. J. Dermatol., roč. 161, 2009, č. 6, 1396–1398.

14. **Grahnen, H.:** Hypodontia in the permanent dentition: a clinical and genetical investigation. Odontol. Rev., roč. 7, 1956, s. 1–100.
15. **Han, D., Gong, Y., Wu, H., Zhang, X., Yan, M., Wang, X., Qu, H., Feng, H., Song, S.:** Novel EDA mutation resulting in X-linked non-syndromic hypodontia and the pattern of EDA-associated isolated tooth agenesis. Europ. J. Med. Genet., roč. 51, 2008, č. 6, s. 536–546.
16. **Hloušková, A., Bonczek, O., Šerý, O., Lochman, J., Vaněk, J., Černochová, P., Štembírek, J., Krejčí, P., Míšek, I.:** Sekvenace části genu pro PAX9 a možná spojitost nalezených polymorfizmů s agenezí zubů. Ortodoncie, roč. 23, 2014, č. 1, s. 44–51.
17. **Chhabra, N., Goswami, M., Chhabra, A.:** Genetic basis of dental agenesis - molecular genetics patterning clinical dentistry. Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal., roč. 19, 2014, č. 2, s. 112–119.
18. **Chishti, M. S., Muhammad, D., Haider, M., Ahmad, W.:** A novel missense mutation in MSX1 underlies autosomal recessive oligodontia with associated dental anomalies in Pakistani families. J. Hum. Genet., roč. 51, 2006, č. 10, s. 872–878.
19. **Kantaputra, P., Sripathomsawat, W.:** WNT10A and isolated hypodontia. Am. J. Med. Genet. A., roč. 155A, 2011, č. 5, s. 1119–1122.
20. **Kavitha, B., Priyadharshini, V., Sivapathasundharam, B., Saraswathi, T. R.:** Role of genes in oro-dental diseases. Indian J. Dent. Res., roč. 21, 2010, s. 270–274.
21. **Kjaer, I.:** Cant he location of tooth agenesis and the location of initial bone loss seen in juvenilie periodontitis be explained by neural developmental fields in the jaws? Acta Odontol. Scand., roč. 55, 1997, s. 70–72.
22. **Krejčí, P.:** Hypodoncie. Souborný referát. Ortodoncie, roč. 15, 2006, č. 3, s. 21–29.
23. **Krejčí, P., Fleischmannová, J., Matalová, E., Míšek, I.:** Molekulární podstata hypodoncie. Ortodoncie, roč. 16, 2007, č. 1, s. 33–39.
24. **Ku, C. L., Dupuis-Girod, S., Dittrich, A. M., Bustamante, J., Santos, O. F., Schulze, I., Bertrand, Y., Couly, G., Bodemer, C., Bossuyt, X., Picard, C., Casanova, J. L.:** NEMO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth. Pediatrics, roč. 115, 2005, č. 5, s. 615–619.
25. **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., roč. 74, 2004, č. 5, s. 1043–1050.
26. **Marková, M., Vášková, J.:** Nový pohled na problematiku hypodoncie. Čs. Stomat., roč. 89, 1989, č. 6, s. 416–424.
27. **Mostowska, A., Biedziak, B., Zadurska, M., Dunin-Wilczynska, I., Lianeri, M., Jagodzinski, P. P.:** Nucleotide variants of genes encoding components of the WNT signalling pathway and the risk of non-syndromic tooth agenesis. Clin. Genet., roč. 84, 2013, č. 5, s. 429–440.
28. **Mostowska, A., Kobielak, 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 Sciences, roč. 111, 2003, s. 365–370.
29. **Mostowska, A., Zadurska, M., Rakowska, A., Lianeri, M.,**

Inzerce A151001594

NA PARTNERSTVÍ ZÁLEŽÍ

KB

25 LET

NEJLEPŠÍ BANKA 2014

KB_profi_uver_Zubari_210x135_CeskaStomatologie_a_PZL.indd 1 17.02.15 10:04

proLékaře.cz | 17.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 115,
2015, 1,
s. 4–12

Jagodziński, P. P.: Novel PAX9 mutation associated with syndromic tooth agenesis. Eur. J. Oral. Sci., roč. 121, 2013, č. 5, s. 403–411.

30. **Neubuser, 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, roč. 90, 1997, č. 2, s. 247–255.
31. **Nieminen, P.:** Genetic basis of tooth agenesis. J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol., roč. 312B, 2009, č. 4, s. 320–342.
32. **Noor, A., Windpassinger, C., Vitcu, I., Orlic, M., Rafiq, M. A., Khalid, M., Malik, M. N., Ayub, M., Alman, B., Vincent, J. B.:** Oligodontia is caused by mutation in LTBP3, the gene encoding latent TGF-beta binding protein 3. Am. J. Hum. Genet., roč. 84, 2009, č. 4, s. 519–523.
33. **Ogawa, T., Kapadia, H., Feng, J. Q., Raghow, R., Peters, H., D'Souza, R. N.:** Functional consequences of interactions between PAX9 and MSX1 genes in normal and abnormal tooth development. J. Biol. Chem., roč. 27, 2006, č. 281, s. 18363–18369.
34. **Parkin, N., Elcock, C., Smith, R. N., Griffin, R. C., Brook, A. H.:** The aetiology of hypodontia: The prevalence, severity and location of hypodontia within families. Arch. Oral Biol., roč. 54, 2009, č. 1, s. 52–56.
35. **Rasool, M., Schuster, J., Aslam, M., Tariq, M., Ahmad, I., Ali, A., Entesarian, M., Dahl, N., Baig, S. M.:** A novel missense mutation in the EDA gene associated with X-linked recessive isolated hypodontia. J. Hum. Genet., roč. 53, 2008, č. 10, s. 894–898.
36. **Ruf, S., Klimas, D., Hönemann, M., Jabir, S.:** Genetic background of nonsyndromic oligodontia: a systematic review and meta-analysis. J. Orofac. Orthop., roč. 74, 2013, č. 4, s. 295–308.
37. **Song, S., Zhao, R., He, H., Zhang, J., Feng, H., Lin, L.:** WNT10A variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population. Hum. Genet., roč. 133, 2014, č. 1, s. 117–124.
38. **Sottner, L., a kol.** Genetika pro studující stomatologie, 1. vyd. Praha, Pedagogické nakladatelství, 1981.
39. **Sottner, L., Racek, J., Švábová-Sládková, M.:** Nové poznatky v etiologii hypodoncie, 1. část. Čes. Stomat., roč. 96, 1996, č. 1, s. 4–8.
40. **Sottner, L., Racek, J., Švábová-Sládková, M.:** Nové poznatky v etiologii hypodoncie, 2. část. Čes. Stomat., roč. 96, 1996, č. 2, s. 50–59.
41. **Stockton, D. W., Das, P., Goldenberg, M., D'Souza, R. N., Patel, P. I.:** Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. Nat. Genet., roč., 24, 2000, č. 1, s. 18–19.
42. **Stritzel, F., Symons, A. L, Gage, J. P.:** Agenesis of the second premolar in males and females: distribution, number and sites affected. J. Clin. Pediatr. Dent., roč.15, 1990, č. 1, s. 39–41.
43. **Suarez, B. K., Spence, M. A.:** The genetics of hypodontia. J. Dent. Res., roč. 53, 1974, č. 4, s. 781–785.
44. **Svinhufvud, E., Myllarniemi, S., Norio, R.:** Dominant inheritance of tooth malpositions and their association to hypodontia. Clin. Genet., roč. 34, 1988, s. 373–381.
45. **Tallón-Walton, V., Manzanares-Céspedes, M. C, Carvalho-Lobato, P., Valdivia-Gandur, I., Arte, S., Nieminen, P.:** Exclusion of PAX9 and MSX1 mutation in six families affected by tooth agenesis. A genetic study and literature review. Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal., roč. 19, 2014, č. 3, s. 248–254.
46. **Tan, S. P. K, van Wijk, A. J., Prahl-Andersen, B.:** Severe hypodontia: identifying patterns of human tooth genesis. Eur. J. Orthod., roč. 33, 2011, č. 2, s. 150–154.
47. **Tao, R., Jin, B., Guo, S. Z., Qing, W., Feng, G. Y., Brooks, D. G., Liu, L., Xu, J., Li, T., Yan, Y., He, L.:** A novel missense mutation of the EDA gene in a Mongolian family with congenital hypodontia. J. Hum. Genet., roč. 51, 2006, č. 5, s. 498–502.
48. **Tarpey, P., Pemberton, T. J., Stockton, D. W., Das, P., Ninis, V., Edkins, S., Futreal, P. A., Wooster, R., Kamath, S., Nayak, R., Stratton, M. R., Patel, P. I.:** A novel gln358glu mutation in ectodysplasin A associated with X-linked dominant incisor hypodontia. Am. J. Med. Genet., roč. 143, 2007, č. 4, s. 390–394.
49. **Townsend, G. C., Richards, L., Hughes, T., Pinkerton, S., Schwerdt, W.:** Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs. Aust. Dent. J., roč. 50, 2005, č. 2, s. 95–100.
50. **Van den Boogaard, M. J., Créton, M., Bronkhorst, Y., van der Hout, A., Hennekam, E., Lindhout, D., Cune, M., Ploos van Amstel, H. K.:** Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. J. Med. Genet., roč. 49, 2012, č. 5, s. 327–331.
51. **Vastardis, H.:** The genetics of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies. Amer. J. Orthodont. dentofacial Orthop., roč. 117, 2000, č. 6, s. 650–656.
52. **Vastardis, H., Karimbux, N., Guthua, S. W., Seidman, J. G., Seideman, C. E.:** A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. Nat. Genet., roč. 13, 1996, č. 4, s. 417–421.
53. **Vieira, A. R., Meira, R., Modesto, A., Murray, J. C.:** MSX1, PAX9, and TGFA contribute to tooth agenesis in humans. J. Dent. Res., roč. 83, 2004, č. 9, s. 723–727.
54. **Visinoni, A. F., Lisboa-Costa, T., Pagnan, N. A. B., Chautard-Freire-Maia, E .A.:** Ectodermal dysplasias: Clinical and molecular review. Amer. J. Med, Genet., 2009, Part A 149A, s. 1980–2002.
55. **Závadová, A.:** Ageneze dolních druhých premolárů, část 1. Úvod do problematiky; epidemiologie a etiologie agenezí, diagnostika. Ortodoncie, roč. 11, 2002, č. 2, s. 21–28.
56. **Zengin, A., Sumer, A., Karaarslan, E.:** Impacted primary tooth and tooth agenesis: a case report of monozygotic twins. Eur. J. Dent., 2008, č. 2, s. 299–302.
57. **http:**//ghr.nlm.nih.gov/
58. **http**://omim.org/entry

MDDr. Lucie Kramerová
Klinika zubního lékařství LF UP a FN
Palackého 12
772 00 Olomouc
e-mail: kramerova.lucie@gmail.com