บทความปริทัศน์
Review Article

ความรู้พื้นฐานและยีนที่เกี่ยวข้องกับการหายของฟันที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรค

Basic Knowledge and Gene Involvement of Non-syndromic Tooth Agenesis

รุ่งอรุณ เกรียงไกร
ภาควิชาชีววิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
Rungarun Kriangkrai
Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Naresuan University

ชม.ทันตสาร 2556; 34(2) : 13-25
CM Dent J 2013; 34(2) : 13-25

บทคัดย่อ

การหายของฟันแต่กำเนิดเป็นความผิดปกติที่พบได้มากที่สุดในความผิดปกติของศีรษะและใบหน้าของมนุษย์ สาเหตุหลักของการหายของฟันเป็นผลมาจากยีน บทความปริทัศน์นี้กล่าวถึงความรู้พื้นฐานของการหายของฟันและยีนที่เกี่ยวข้องกับการหายของฟันที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรค ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาแสดงถึงยีนกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการหายของฟันที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรคเพิ่มขึ้นจำนวนมาก ผลการศึกษาน่าจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาเครื่องมือโดยอาศัยการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ เพื่อการตรวจวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยได้ถูกต้องและรวดเร็ว

คำสำคัญ: การหายของฟันแต่กำเนิด ยีนกลายพันธุ์ ความผิดปกติของศีรษะและใบหน้า

Abstract

Tooth agenesis is the most common craniofacial anomaly found in humans. An etiology of tooth agenesis is strongly conditioned by genetic factors. This article reviewed the basis knowledge of tooth agenesis and gene involvement of non-syndromic tooth agenesis. Recently, there were many studies demonstrating the mutant genes involved in non-syndromic tooth agenesis. These results may be suggested to develop early diagnostic tool based on DNA analysis, resulting in more accurate diagnosis and management.

Keywords: tooth agenesis, mutant gene, craniofacial anomaly

Corresponding Author:

รุ่งอรุณ เกรียงไกร
อาจารย์ทันตแพทย์หญิง ดร., ภาควิชาชีววิทยาช่องปาก
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 65000

Rungarun Kriangkrai
D.D.S., Ph.D., Department of Oral Biology,
Faculty of Dentistry,Naresuan University,
Phisanulok 65000, Thailand.
E-mail: puirung2001@yahoo.com

บทนำ

ฟันเจริญมาจากเนื้อเยื่อต้นกำเนิด 2 ส่วนคือ เยื่อบุผิวฟัน (dental epithelium) และเด็นทัลมีเซนไคม์ (dental mesenchyme) ข้างใต้ต่อเยื่อบุผิวฟัน ณ ตำแหน่งที่จะเจริญเป็นฟัน การเจริญของฟันมีการเจริญของตัวฟัน (crown formation) เกิดขึ้นมาก่อน ตามด้วยการสร้างรากฟัน (root formation) การเจริญของตัวฟันอาศัยปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเนื้อเยื่อทั้งสอง (epithelial-mesenchymal interaction) เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อให้เห็นลักษณะจุลกายวิภาค (tooth morphogenesis) ออกเป็น 4 ระยะ ได้แก่ (1) ระยะเด็นทัลพลาโคด (dental placode) (2) ระยะบัด (tooth bud) (3) ระยะแคป (cap stage) (4) ระยะเบล (bell stage) การทำปฏิกิริยาต่อกันของเนื้อเยื่อจะเกิดการแสดงออกของยีนและสัญญาณระดับโมเลกุล (molecular signals) เกิดการสื่อสารระหว่างเซลล์ (cell communication) ส่งผลให้เกิดการเจริญและการแปรสภาพของเซลล์ (cell differentiation) เพื่อการทำหน้าที่ในการสร้างฟันในแต่ละระยะ ปัจจุบันพบว่ามียีนที่แสดงออกระหว่างการเจริญของฟันมากกว่า 200 ยีน[1] กลุ่มสัญญาณที่สำคัญในกระตุ้นการเจริญของฟัน (growth factors) ได้แก่ bone morphogenetic protein (BMP), fibroblast growth factor (FGF), sonic hedgehog (SHH) และ wingless (WNT) families นอกจากนี้การเจริญของฟันยังอาศัยปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ตัวรับสัญญาณ (signal receptors) โมเลกุลสัญญาณ (signaling molecules) และปัจจัยส่งเสริมการแสดงออกของยีน (transcriptional factors)[2] ยีนที่สำคัญในการเจริญของฟันในระยะต่างๆ แสดงในตารางที่ 1 หากมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการเจริญของฟันจะส่งผลให้เกิดความผิดปกติในการเจริญของฟันได้ (dental anomalies) เช่น การมีฟันเกิน (supernumerary teeth) ฟันหายไปแต่กำเนิด (tooth agenesis) ฟันเล็กกว่าปกติ (microdontia) ฟันใหญ่กว่าปกติ (macrodontia) เป็นต้น ความผิดปกติในการเจริญของฟันอาจเกิดร่วมกับกลุ่มอาการของโรค (syndromic disease) หรือไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการของโรค (non-syndromic disease)

ตารางที่ 1 *การแสดงออกของยีนที่สำคัญในการเจริญของฟันในระยะต่างๆ ข้อมูลจาก Nieminen, 2007*[1]

Table 1 *Gene expression involved in stages of tooth development. Data from Nieminen, 2007.*[1]

STAGES / GENES	DENTAL PLACODE	BUD	CAP	BELL
GROWTH FACTORS	Bmp 2, 4, 7 Eda Fgf 1, 2, 4, 8, 9 Shh Wnt 3 ,4, 5, 6, 7b, 10 (a,b)	Bmp 2, 4, 6, 7 Eda Fgf 3, 4, 8, 9,10 Shh Tgf β 1 Wnt 4, 5a, 6, 7b, 10 (a,b)	Bmp 2, 3, 6, 7 Eda Fgf 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 Shh Tgf β 1 Wnt 3, 4, 5a, 6, 7b, 10 (a,b)	Bmp 2, 3, 4, 7 Eda Fgf 1, 3, 4, 8, 9, 10 Shh Tgf β 1,3 Wnt 3, 4, 5a, 6, 7b, 10 (a,b)
RECEPTORS	Edar Fgfr 1, 2 Patched 1	Edar Fgfr 1, 2 Patched 1, 2	Edar Fgfr 1, 2 Patched 1, 2	Edar Fgfr 1, 2 Patched 1, 2
TRANSCRIPTIONAL FACTORS	Lef1 Msx 1, 2 Pax 9 Pitx 2 Runx 2	β-catenin Lef 1 Msx 1, 2 Pax 9 Pitx 2 Runx 1, 2, 3	β-catenin Pitx 2 Runx 1, 2, 3	β-catenin Pitx 2 Runx 1, 2, 3
SIGNALING MOLECULES	Axin 1, 2	Axin 1, 2	Axin 1, 2	Axin 1, 2

การหายของฟันแต่กำเนิด

การหายของฟันแต่กำเนิดเป็นความผิดปกติที่พบได้มากที่สุดในความผิดปกติของการเจริญของศีรษะและใบหน้าของมนุษย์ (craniofacial anomaly) การหายของฟันพบได้ทั้งฟันน้ำนมและฟันแท้ นิยามการหายของฟันจำแนกตามจำนวนซี่ฟัน หากมีการหายของฟันตั้งแต่ 1 ซี่ขึ้นไปแต่น้อยกว่า 6 ซี่ เรียกว่าไฮโปดอนเทีย (hypodontia) การหายของฟันตั้งแต่ 6 ซี่ขึ้นไป เรียกว่าโอลิโกดอนเทีย (oligodontia) และการหายของฟันทั้งหมดในช่องปากเรียกว่าอะโนดอนเทีย (anodontia) ทั้งนี้การจำแนกดังกล่าวจะไม่รวมการหายของฟันกรามซี่ที่สาม (third molar) ซึ่งเป็นฟันที่มีความชุกการหายของฟันมากที่สุดโดยพบมากกว่าร้อยละ 20[3,4] การหายไปของฟันกรามซี่ที่สามมีความสัมพันธ์กับวิวัฒนาการของการเจริญของขากรรไกรที่มีขนาดเล็กลงในแนวหน้าหลัง[5,6] ในกรณีที่ไม่รวมการหายไปของฟันกรามซี่สาม พบการหายของฟันแท้ได้ตั้งแต่ร้อยละ 1.6 ถึงร้อยละ 9.6[7] การหายของฟันน้ำนมจะพบได้น้อยกว่าโดยพบได้ร้อยละ 0.08 ถึงร้อยละ 1.55[8] ในฟันแท้มักพบการหายของฟันกรามน้อยล่างซี่ที่สอง (mandibular second premolar) และฟันตัดบนซี่ข้าง (maxillary lateral incisor) มากที่สุด โดยพบร้อยละ 3.4 และ 2.2 ตามลำดับ[9] ส่วนฟันที่พบการหายได้น้อยได้แก่ ฟันตัดบนซี่กลาง (maxillary central incisor) ฟันเขี้ยว (canine) ฟันกรามซี่แรก (first molar) และฟันกรามซี่ที่สอง (second molar) ลำดับการหายของฟันแท้แต่กำเนิดแสดงดังตารางที่ 2 พบการหายของฟันแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร ความชุกการหายของฟันในคนยุโรปพบร้อยละ 4.6 ถึง 6.3 คนออสเตรเลียนพบร้อยละ 5.5 ถึง 7.6 ส่วนคนจีนพบร้อยละ 6.1 ถึง 7.7 และคนญี่ปุ่นพบร้อยละ 7.5 ถึง 9.3 โดยพบอัตราการหายของฟันในเพศหญิงมากกว่าเพศชายถึง 1.37 เท่า[7,10] การสำรวจการหายของฟันแต่กำเนิดในผู้ป่วยไทยยังมีจำนวนน้อย จากการศึกษาความชุกการหายของฟันแท้ในผู้ป่วยไทยที่เข้ารับการรักษาโดยการจัดฟัน จำนวน 570 คน เป็นเพศหญิงจำนวน 446 คน เพศชายจำนวน 114 คน พบการหายของฟันแท้ถึงร้อยละ 26.1 การหายไปของฟันในขากรรไกรบนมากกว่าขากรรไกรล่างโดยพบร้อยละ 53.7 และ 46.3 ตามลำดับ พบการหายของฟันตัดซี่ข้างมากที่สุดถึงร้อยละ 15.1 ลำดับรองลงมา คือ ฟันกรามน้อยซี่ที่สองพบร้อยละ 8.5 ฟันกรามน้อยซี่แรกพบร้อยละ 2.9 ฟันตัดซี่กลางพบร้อยละ 1.7 ฟันกรามซี่ที่สองพบร้อยละ 1.2 ฟันเขี้ยวพบร้อยละ 0.9 และฟันกรามซี่แรกพบร้อยละ 0.9[11]

ตารางที่ 2 *แสดงร้อยละการหายของฟันในแต่ละชนิด จากผลการศึกษาเมตาอะนาไลซิสในผู้ป่วยมากกว่า 48,000 ราย ข้อมูลจาก Polder et al., 2004*[7]

Table 2 *The frequency of tooth agenesis in each tooth type was found in meta-analysis study of over 48,000 patients. Data from Polder et al., 2004.*[7]

Tooth	Frequency %
Mandibular second premolar	3.0
Maxillary lateral incisor	1.7
Maxillary second premolar	1.5
Mandibular central incisor	0.3
Mandibular lateral incisor and maxillary first premolar	0.2
Mandibular first premolar	0.15
Mandibular second molar and maxillary canine	0.1
Maxillary second molar	0.05
Maxillary first molar	0.03
Mandibular canine	0.02
Mandibular first molar	0.01
Maxillary central incisor	0.005

สาเหตุของการหายของฟัน

มีทฤษฎีรองรับการหายของฟันดังนี้

1. วิวัฒนาการที่ส่งผลให้เกิดการลดลงของขนาดของขากรรไกรในแนวหน้าหลัง ตามมาด้วยการลดลงของจำนวนซี่ฟันจากการมีส่วนโค้งแนวฟันที่เล็กลง และมีการปรับลดของรูปร่างของฟัน เนื่องจากการทำหน้าที่บดเคี้ยวของฟันลดลงตามการเปลี่ยนแปลงของอาหารที่บริโภคที่มีอ่อนลงกว่าในอดีต[5,6]

2. ปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมภายนอก (environment factors) ที่มีผลต่อการเจริญของหน่อฟัน ได้แก่ การได้รับการบาดเจ็บ (trauma) และการทำศัลยกรรมเพื่อการรักษาที่ส่งผลทำลายเด็นทัลพลาโคดที่เจริญบนส่วนโค้งแนวฟัน (dental arch) ส่งผลให้การเจริญของฟันซี่ที่ถูกทำลายหยุดการเจริญลงได้[12] การฉายรังสีหรือการได้รับเคมีบำบัด (radiotherapy and chemotherapy) เพื่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งส่งผลต่อการเจริญของฟันในระยะต่างๆ และส่งผลให้เกิดการหายของฟันชนิดไฮโปดอนเทียได้ ทั้งนี้ผลกระทบขึ้นอยู่กับอายุของผู้ป่วยและปริมาณเคมีหรือรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ[13,14] การได้รับยาบางชนิด เช่น ทาลิโดไมด์ (Thalidomide) (N-phthaloylglutamimide) ในขณะที่ตั้งครรภ์อาจส่งผลให้เกิดการหายของฟันแต่กำเนิดของบุตรได้[15] มีข้อสันนิษฐานที่ว่าฟันตำแหน่งด้านใกล้กลาง (mesial) ที่สุดของฟันแต่ละชนิดในแต่ละจตุภาค (quadrant) ได้แก่ ฟันตัดกลาง ฟันเขี้ยว ฟันกรามน้อยซี่แรกและฟันกรามซี่แรก จะมีความมั่นคงในการเจริญไม่ไวต่อปัจจัยภายนอกที่มากระทบต่อการเจริญ ส่วนฟันที่อยู่ด้านตำแหน่งด้านไกลกลาง (distal) ที่สุดของฟันแต่ละชนิดจะไม่มั่นคงในการเจริญและไวต่อสิ่งกระตุ้นภายนอกเป็นผลให้มักพบการหายของฟันตัดซี่ข้าง ฟันกรามน้อยซี่ที่สองและฟันกรามซี่ที่สาม[16,17] นอกจากนี้ตำแหน่งของเด็นทัลพลาโคดของฟันบางซี่ที่ต้องอาศัยการเชื่อมกันของส่วนยื่นใบหน้า (facial process) ในการเจริญ เช่น เด็นทัลพลาโคดของฟันตัดบนซี่ข้างซึ่งเจริญในตำแหน่งการเชื่อมกันของส่วนยื่นมีเดียลนาเซล (medial nasal process) และส่วนยื่นแมกซิลลารี (maxillary process) เด็นทัลพลาโคดของฟันตัดล่างซี่กลางที่เจริญในตำแหน่งการเชื่อมกันของส่วนยื่นแมนดิบูล่าร์ทั้งสองข้าง (mandibular process) จะไวต่อการหายของฟันด้วยเช่นกัน[18]

3. การหายของฟันแต่กำเนิดที่เป็นผลมาจากยีน (genetic factors) ถือเป็นสาเหตุหลักต่อการหายของฟัน หลายการศึกษาในปัจจุบันแสดงถึงบทบาทของยีนต่อการเจริญของฟันในการกำหนดตำแหน่งการเจริญ ขนาดและรูปร่างของฟัน การกลายพันธุ์ของยีนที่ส่งผลกระทบต่อการเจริญในระยะต่างๆ ของฟันก่อให้เกิดความวิการและการหายของฟันแต่กำเนิดได้[19] การหายของฟันแต่กำเนิดอาจจะเกิดร่วมกับกลุ่มอาการของโรคตัวอย่างเช่น Ectodermal dysplasia, Witkop syndrome, Holoprosencephaly ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน ectodysplasin A (*EDA*), muscle segment homeobox 1 (*MSX1*), SHH ตามลำดับ[20-22] ปัจจุบันพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน *EDA* และ *MSX1* ส่งผลให้เกิดการหายของฟันชนิดที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรค[23,24] นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่แสดงถึงกลายพันธุ์ของยีนต่างๆ ส่งผลให้เกิดการหายของฟันชนิดที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรคได้แก่ paired box 9 (*PAX9*), axis inhibition protein 2 (*AXIN2*), wingless 10A (*WNT10A*)[25-27] และมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้หลายลักษณะดังนี้ การถ่ายทอดแบบลักษณะเด่น (autosomal dominant)[28-30] การถ่ายทอดแบบลักษณะด้อย (autosomal recessive)[31] การถ่ายทอดทางโครโมโซมเอ็กซ์ (X-linked trait)[32,33] การถ่ายทอดการกลายพันธุ์ของยีนหลายยีนร่วมกัน (polygenic inheritance)[34]

การกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการหายของฟันที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรค

การหายของฟันแต่กำเนิดที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรค อาจมีประวัติการหายของฟันของสมาชิกครอบครัวของผู้ป่วยร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ปัจจุบันพบว่าการกลายพันธุ์ของลำดับเบสบนนิวคลิโอไทด์ของยีนเพียง 1 ตำแหน่ง (point mutation) ส่งผลต่อการหายของฟันได้ โดยการกลายพันธุ์ส่งผลให้ลำดับกรดอะมิโนของโปรตีนมีการเปลี่ยนแปลงไป 1 หนึ่งตำแหน่ง เรียกกลายพันธุ์ชนิดนี้ว่ามิสเซนส์ (missense mutation) หรือการกลายพันธุ์ที่ทำให้ลำดับกรดอะมิโนเปลี่ยนเป็นรหัส

หยุดในกระบวนการสร้างโปรตีน ณ ตำแหน่งของการกลายพันธุ์ ทำให้ได้โปรตีนที่มีขนาดที่สั้นลงกว่าปกติ เรียกกลายพันธุ์ชนิดนี้ว่าน็อนเซนส์ (nonsense mutation) นอกจากนี้การเพิ่มขึ้น (insertion) หรือลดลง (deletion) ของลำดับนิวคลิโอไทด์มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ตัว ส่งผลให้การแปลรหัสลำดับกรดอะมิโนของโปรตีนหลังต่อจุดกลายพันธุ์เปลี่ยนแปลงไป เรียกการกลายพันธุ์ชนิดนี้ว่าเฟรมชิฟท์ (frameshift mutation) กลายพันธุ์ดังกล่าวส่งผลต่อการทำหน้าที่ตามปกติของโปรตีนที่มีผลต่อการสร้างฟันได้

ยีน *PAX9* อยู่บนโครโมโซม 14 ในตำแหน่ง 14q12-q13[21] โดยโปรตีนนี้มีบทบาทในการเจริญของอวัยวะต่างๆ ในการเจริญของตัวอ่อน (embryogenesis) ได้แก่ การเจริญของศีรษะและใบหน้า ระบบประสาท ตา หู ไต เป็นต้น ส่วน *MSX1* อยู่บนโครโมโซม 4 ในตำแหน่ง 4p16.3-p16.1[35] พบการแสดงออกของยีนระหว่างการสร้างอวัยวะต่างๆ ของตัวอ่อน โปรตีนทั้งสองชนิดทำหน้าที่เป็นปัจจัยส่งเสริมการแสดงออกของยีนในการเจริญเติบโตรวมทั้งการเจริญของฟัน จากการศึกษาในหนูทดลองพบการแสดงออกของยีนทั้งสองในเด็นทัลมีเซนไคม์และโปรตีนทั้งสองยังเกิดปฏิกิริยาต่อกัน (protein interaction) เพื่อให้เกิดการแสดงออกของยีนเป้าหมาย ได้แก่ ยีน *Bmp-4* ในเด็นทัลมีเซนไคม์ในกระบวนการสร้างฟันจากระยะบัดสู่ระยะแคป[36,37] หากทำให้ไม่มียีน *Pax9* และ *Msx1* ในหนูทดลอง (knockout mice) การเจริญของฟันจะหยุดลงในระยะบัดและไม่สามารถสร้างฟันในระยะต่อไปได้[38,39] การกลายพันธุ์ของยีน *PAX9* และ *MSX1* สัมพันธ์กับความชุกของการหายของฟันในมนุษย์ด้วยเช่นกัน การกลายพันธุ์ของยีน *PAX9* ส่งผลให้เกิดการหายของฟันทั้งไฮโปดอนเทียและโอลิโกดอนเทีย รวมทั้งการหายของฟันกรามทั้งหมดในช่องปาก (isolated molar oligodontia) การกลายพันธุ์ของยีนมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะเด่น พบการกลายพันธุ์มากที่สุดที่เอ็กซอน (exon) ที่ 2[40] ความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของยีนนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดการหายของฟัน เช่น การเปลี่ยนของลำดับเบสบนนิวคลิโอไทด์ที่ 1031G>A และ 912T>C[25] การกลายพันธุ์ของยีน *MSX1* สัมพันธ์กับการหายของฟันกรามกรามน้อยซี่ที่ 2 และฟันกรามซี่ที่ 3[41,42] มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะเด่น[24] พบการถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยได้บ้าง[31] พบการกลายพันธุ์มากที่สุดที่ เอ็กซอนที่ 2 เช่นกัน การกลายพันธุ์ของยีน *PAX9* และ *MSX1* พบมากที่สุดที่ตำแหน่งเอ็กซอนที่ 2 และส่งผลต่อความผิดปกติในการเจริญของฟันนั้นน่าจะสัมพันธ์กับการทำหน้าที่ของโปรตีนทั้งสอง เนื่องจากเป็นตำแหน่งโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นปัจจัยส่งเสริมการแสดงออกของยีนและการเกิดปฏิกิริยาต่อกันของโปรตีนนั่นเอง[36,40,43]

ยีน *AXIN2* มีการแสดงออกที่เยื่อบุผิวฟัน และเด็นทัลมีเซนไคม์ในระยะบัดและแสดงออกที่เยื่อบุผิวฟันในระยะแคปและระยะเบล[26] ยีน *AXIN2* อยู่บนโครโมโซมที่ 17 ตำแหน่ง 17q23-q24[44] โปรตีน AXIN2 ทำหน้าที่กดการทำงานของสัญญาณ WNT โดย AXIN2 จะการทำลายโปรตีนเบต้าเคทินิน (β-catenin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งเสริมการแสดงออกของยีนเป้าหมายของสัญญาณของ WNT[45,46] พบการกลายพันธุ์ของยีน *AXIN2* สัมพันธ์กับการหายของฟันชนิดโอลิโกดอนเทียและโรคมะเร็งลำไส้ส่วนปลาย (colorectal cancer) ซึ่งปรากฏในสมาชิกของครอบครัวชาวฟินแลนด์ พบการกลายพันธุ์ชนิดน็อนเซนส์ที่ส่งผลให้การสร้างโปรตีนมีขนาดสั้นลงกว่าปกติ ก่อให้เกิดการหายของฟันกราม ฟันกรามน้อย ฟันตัดล่างและฟันตัดบนซี่ข้าง ซึ่งรุนแรงกว่าการหายของฟันที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *PAX9* และ *MSX1*[26] ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนนี้ที่ตำแหน่ง 956+16 A>G และ 2062 C>T ซึ่งอาจจะขัดขวางกระบวนการสร้างโปรตีน AXIN2 ที่สมบูรณ์ สัมพันธ์กับความเสี่ยงสูงในการเกิดการหายของฟันชนิดไฮโปดอนเทีย[47] ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนนี้ยังสัมพันธ์กับการหายของฟันตัดในผู้ป่วยชาวบลาซิลและตุรกี[48]

ยีน *EDA* มีตำแหน่งอยู่บนโครโมโซมเอ็กซ์ (Xq12-13.1)[49] เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน เอ็กโตดิสพลาซินเอวัน (ectodysplasin A1) ที่จะไปจับกับตัวรับ (Ectodysplasin A receptor; EDAR) และทำงานร่วมกับโปรตีน (EDAR-associated death domain protein; EDARAD) กระตุ้นให้เกิดสัญญาณของเซลล์เยื่อบุผิว

ก่อให้เกิดการแบ่งเซลล์ (division) การเจริญการเติบโตอย่างสมบูรณ์ (growth and maturation) และยังจำเป็นต่อการเหนี่ยวนำซึ่งกันและกันระหว่างเซลล์เยื่อบุผิวและเซลล์มีเซนไคม์ (epithelial mesenchymel interaction) ในการเจริญของ ผม ขน เล็บ ผิวหนังและต่อมเหงื่อ จากการศึกษาพบว่าการกลายพันธุ์ของสัญญาณ *EDA* ได้แก่ *EDA, EDAR, EDARAD* ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสบนนิวคลิโอไทด์ของยีนเป็นผลให้โปรตีน *EDA, EDAR, EDARAD* ทำงานผิดปกติก่อเกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) ผู้ป่วยจะมีอาการผมร่วง การเจริญของผิวหนังและเล็บผิดปกติ ไม่มีต่อมเหงื่อ มีฟันหายบางซี่และฟันที่เหลืออยู่มักมีตัวฟันเป็นรูปกรวย (conical shape) เป็นต้น การกลายพันธุ์ของยีน *EDA* มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยของโครโมโซมเอ็กซ์ (X-linked recessive) การกลายพันธุ์ของยีน *EDAR* มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะเด่นหรือแบบลักษณะด้อย ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของการกลายพันธุ์ของ *EDARADD* เป็นแบบลักษณะด้อย[20,49-51] สัญญาณ *EDA* มีบทบาทในการควบคุมขนาดและรูปร่างของตัวฟัน[52] ปัจจุบันพบว่าการกลายพันธุ์ของสัญญาณ *EDA* ไม่เพียงแต่จะพบร่วมกับกลุ่มอาการ HED เท่านั้น การกลายพันธุ์สัญญาณ *EDA* ยังสัมพันธ์ต่อการหายของฟันชนิดไฮโปดอนเทียและโอลิโกดอนเทียโดยไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ HED ฟันที่หายไปส่วนใหญ่ได้แก่ ฟันกรามและฟันกรามน้อย[32,33,53] จากรายงานการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *EDA* ในประเทศไทย พบการกลายพันธุ์ของยีนในผู้ป่วยที่มีการหายของฟันชนิดไฮโปดอนเทียที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการและพบการกลายพันธุ์ชนิดมิสเซนส์ที่ตำแหน่ง p.Glu 164Ala ซึ่งถูกรายงานมาก่อนว่ามีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการ นอกจากนี้ยังพบว่าตำแหน่งของการกลายพันธุ์ของยีน *EDA* ชนิดมิสเซนส์ที่ตำแหน่ง p.Arg334His ที่ถูกรายงานมาก่อนว่าสัมพันธ์กับกลุ่มอาการ แต่กลับพบการกลายพันธุ์ชนิดนี้ได้ในคนไทยปกติ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าตำแหน่งดังกล่าวอาจจะเป็นตำแหน่งที่ส่งเสริมการเป็นโรคหรือไม่ก็ได้[54]

นอกจากการรายงานการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน *PAX9, MSX1, AXIN2* และกลุ่มสัญญาณ *EDA* แล้ว ยังมีรายงานการศึกษาพบว่าการกลายพันธุ์ของ *WNT10A* ซึ่งมีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติในการเจริญของเนื้อเยื่อบุผิว (ectodermal dysplasia) ได้แก่ กลุ่มอาการ Schöpf-Schulz-Passarge syndrome (SPSS) และ odonto-onycho-dermal dysplasia (OODD)[55,56] ร่วมกับการหายของฟันชนิดไฮโปดอนเทีย อย่างไรก็ตามการศึกษาในครอบครัวชาวอเมริกันพบการหายของฟันชนิดไฮโปดอนเทียในสมาชิกครอบครัว โดยไม่พบกลุ่มอาการการเจริญของเนื้อเยื่อบุผิวผิดปกติ พบการกลายพันธุ์ของยีน *WNT10A* ชนิดมิสเซนส์ ฟันที่หายได้แก่ ฟันตัดบนและล่างซี่ข้างและฟันกรามน้อยล่างซี่ที่สอง[57] การนำสัญญาณของ *WNT10A* ผ่านเบต้าเคทินิน พบการแสดงออกของยีน *WNT10A* ในระยะเด็นทัลพลาโคดและระยะบัดของการเจริญของฟัน และยังมีบทบาทในการเจริญของยอดฟันในระยะแคป[46,58] ปัจจุบัน *WNT10A* ถือว่าเป็นยีนที่ได้รับความสนใจในบทบาทที่สัมพันธ์กับการหายของฟัน รายงานการศึกษาล่าสุดพบการกลายพันธุ์ของ *WNT10A* ถึงร้อยละ 56 ของผู้ป่วยที่มีการหายของฟันที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ ในขณะที่พบการกลายพันธุ์ของ *MSX1, PAX9* และ *AXIN2* ร้อยละ 3, 9 และ 3 ตามลำดับในผู้ป่วยที่มีการหายของฟัน[27] นอกจากนี้พบการกลายพันธุ์ของยีน latent transforming growth factor beta binding protein 3 *(LTBP3)* ในผู้ป่วยครอบครัวชาวปากีสถานที่มีการหายของฟันและมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อย[59] ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาที่แสดงถึงบทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการหายของฟัน เช่น ยีน Interferon regulatory factor 6 (*IRF6*) และยีน fibroblast growth factor receptor 1 (*FGFR1*) การกลายพันธุ์ของยีน *IRF6* ก่อให้เกิดกลุ่มอาการ Van der Woude และ popliteal pterygium ที่มีการเจริญของศีรษะและใบหน้าที่ผิดปกติ เช่น ปากแหว่งและการหายของฟันแต่กำเนิด ส่วน *FGFR1* ก่อให้เกิดกลุ่มอาการ Kallmann ที่มีการเจริญที่เข้าสู่วัยเจริญพันธ์ล่าช้าและมีความผิดปกติในการรับกลิ่น พบปากแหว่งเพดานโหว่และการหายของฟันแต่กำเนิดร่วมได้ด้วย จากการศึกษาความหลากหลายทาง

พันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีการหายของฟันที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ พบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมแบบนิวคลิโอไทด์เดี่ยว (single-nucleotide polymorphism; SNP) ของ *IRF6* และ *FGFR1* มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญต่อการหายของฟันกรามน้อยของผู้ป่วย[60] ชนิดของการกลายพันธุ์ของยีนต่างๆ ที่ส่งผลให้เกิดการหายของฟันแต่กำเนิดที่ไม่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการของโรคในมนุษย์และลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแสดงดังตารางที่ 3

แนวทางการรักษาผู้ป่วยในปัจจุบันและอนาคต

แม้ว่าการหายของฟันจะไม่มีผลต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยโดยตรง แต่ส่งผลในการบดเคี้ยว การพูด สุขสภาวะ ช่องปากโดยรวมของผู้ป่วย นอกจากนี้การหายของฟันหลายซี่ส่งผลต่อการเจริญของขากรรไกร ความสวยงาม อารมณ์และการเข้าสังคมของผู้ป่วย ดังนั้นแผนการรักษาผู้ป่วยจึงเป็นการรักษาแบบองค์รวม (multidisciplinary treatments) ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาเพื่อชดเชยฟันที่หายไปหลายแนวทางด้วยกัน เช่น การรักษาโดยการจัดฟันเพื่อปิดช่องว่างระหว่างฟัน การคงสภาพฟันน้ำนมไว้เพื่อชดเชยการทำหน้าที่ของฟันแท้ที่หายไป การใส่ฟันปลอมทั้งชนิดติดแน่นหรือถอดได้ รวมทั้งการฝังรากเทียมเพื่อชดเชยฟันที่หายไป[61,62] การฝังรากเทียมเป็นหนึ่งในทางเลือกของการรักษาที่ประสบความสำเร็จและเป็นที่นิยมกันแพร่หลายในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา[63,64] อย่างไรก็ตามยังมีรายงานในเชิงลบแสดงถึงความล้มเหลวของการรักษา สาเหตุอาจเนื่องมาจากโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่ส่งเสริมการติดเชื้อได้ง่ายหลังการผ่าตัดเพื่อฝังรากเทียม[65] หรือ การปฏิเสธของเนื้อเยื่อของผู้ป่วยต่อรากเทียมชนิดนั้นๆ ได้[66] ดังนั้นความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biological compatible) เป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้การรักษาประสบความสำเร็จมากยิ่งขึ้น ผิวรากเทียมชนิดไททาเนียมถือว่าเข้ากับเนื้อเยื่อมนุษย์ และได้มีการพัฒนาผิวรากเทียมชนิดไททาเนียมให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นโดยการเคลือบด้วยโปรตีน เช่น ไฟโบรเนกติน (fibronectin) และลามินิน (laminin) ที่ช่วยให้รากเทียมเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อบุผิวและการยึดติดกับเหงือกได้ดียิ่งขึ้น[67,68] อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดบางประการในการรักษาผู้ป่วยด้วยการฝังรากเทียม ได้แก่ การฝังรากเทียมในผู้ป่วยที่มีการเจริญของกระดูกใบหน้ายังไม่สมบูรณ์ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของรากเทียมที่ฝัง ส่งผลต่อความสำเร็จในการรักษาได้ และรากเทียมยังไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเอ็นยึดปริทันต์รอบรากเทียมได้เหมือนกับรากฟันปกติได้[61] เพื่อชดเชยข้อจำกัดดังกล่าว งานวิจัยด้านวิศวกรรมฟัน (tooth engineering) เพื่อพัฒนาการสร้างฟันและเนื้อเยื่อรองรับ

ตารางที่ 3 *ชนิดของการกลายพันธุ์ชนิดของการหายของฟันและลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในมนุษย์*

Table 3 *Type of mutation, phenotype of tooth agenesis and mode of transmission in humans*

GENE	MUTATION	PHENOTYPE	MODE OF TRANSMISSION	REFERENCE
PAX9	Missense	Molar oligodontia	Autosomal dominant	Kapadia et al., 2006[28]
	Nonsense	Oligodontia	Autosomal dominant	Nieminen et al., 2001[29]
	Frameshift	Oligodontia	Autosomal dominant	Stockton et al., 2000[30]
MSX1	Frameshift	Oligodontia	Autosomal dominant	Kim et al., 2006[24]
	Missense	Oligodontia	Autosomal recessive	Chishti et al., 2006[31]
	Missense	Hypodontia	Autosomal dominant	Vastardis et al.,1996[41]
AXIN 2	Nonsense	Oligodontia	Autosomal dominant	Lammi et al., 2004[26]
EDA	Missense	Hypodontia	X-lined recessive	Ayub et al., 2010[32]
	Missense	Incisor hypodontia	X-liked dominant	Tarpey et a l., 2007[33]
	Missense	Hypodontia	X-lined recessive	Han et al., 2008[53]
WNT10A	Missense	Hypodontia	Uncertain	Kantapura and Sripathomsawat, 2011[57]
LTBP3	Nonsense	Oligodontia	Autosomal recessive	Noor et al., 2009[59]

ฟันโดยอาศัยเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย โดยการสร้างฟันจะอาศัยเซลล์ต้นกำเนิด 2 ส่วนคือ เซลล์ต้นกำเนิดเยื่อบุผิว (epithelial stem cells) เพื่อสร้างเคลือบฟัน และเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchyme stem cells) เพื่อการสร้างเนื้อฟัน เคลือบรากฟัน กระดูกรองรับฟัน และเอ็นยึดปริทันต์ แหล่งเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ได้มาจากไขกระดูก เอ็นยึดปริทันต์และเนื้อเยื่อในโพรงฟันของมนุษย์ เป็นต้น[69,70] องค์ประกอบสำคัญของการสร้างฟันจากเซลล์ต้นกำเนิดได้แก่ จำนวนของเซลล์ต้นกำเนิด สารสำคัญระดับโมเลกุลต่างๆ (growth factors) ที่กระตุ้นการเจริญของเซลล์และการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์เป้าหมายเพื่อทำหน้าที่ในการสร้างฟันและเนื้อเยื่อรองรับ ปัจจุบันการศึกษาในหนูทดลองพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดสามารถเจริญไปเป็นเซลล์ที่สร้างเนื้อเยื่อฟันและเนื้อเยื่อรองรับฟัน เช่น กระดูก[71-73] การวิจัยการสร้างฟันและเนื้อเยื่อรองรับฟันที่สมบูรณ์จากเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อทดแทนฟันสูญเสียไปหรือหายไปแต่กำเนิดฟันของผู้ป่วยยังคงเป็นเป้าหมายสำคัญของการวิจัยต่อไป

การหายของฟันแต่กำเนิดเพิ่มจำนวนมากขึ้นในช่วงทศวรรษที่ 20[74] การตรวจพบฟันหายแต่กำเนิดส่วนใหญ่ได้มาจากความบังเอิญเมื่อผู้ป่วยเข้ารับตรวจและรักษาทางทันตกรรม ซึ่งอาจส่งผลกระทบที่รุนแรงต่อผู้ป่วยไปแล้วและเกิดความยุ่งยากในการรักษาตามมาได้ การตรวจเพื่อการวินิจฉัยขั้นสูงและการวางแผนการรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง รวดเร็ว ถือเป็นเป้าหมายสำคัญของทันตแพทย์ผู้ทำการรักษา ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาที่แสดงการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุของการหายของฟันเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก และความหลากหลายทางพันธุกรรมยังแสดงความสัมพันธ์กับการเกิดการหายของฟัน ผลการศึกษาน่าจะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการพัฒนาเครื่องมือโดยอาศัยลักษณะความผิดปกติของยีนที่เป็นสาเหตุการหายของฟันมาใช้ในการตรวจการหายของฟันแต่กำเนิดได้ นอกจากจะทราบถึงสาเหตุของการหายของฟันของผู้ป่วยแล้วยังสามารถให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยในเรื่องของความเสี่ยงและโอกาสการเกิดการหายของฟันแต่กำเนิดจากลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของยีนที่ผิดปกติ ทำให้ทันตแพทย์สามารถเตรียมการวางแผนการรักษาและให้คำแนะนำผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องโดยที่ไม่ต้องรอให้มีการหายของฟันเกิดขึ้นมาก่อน เช่น ผู้ป่วยแรกเกิดหรือบุตรในครรภ์มารดาที่มีความเสี่ยง ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่รวดเร็ว ช่วยลดความรุนแรงของความผิดปกติ และความยุ่งยากในการรักษาของผู้ป่วยได้

บทสรุป

การเจริญของฟันเจริญมาจากเนื้อเยื่อต้นกำเนิดได้แก่ เยื่อบุผิวฟันและเด็นทัลมีเซนไคม์ และถูกควบคุมการเจริญโดยยีนต่างๆ การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการเจริญของฟันจะส่งผลให้เกิดความผิดปกติในการเจริญของฟันได้ เช่น จำนวนซี่ฟัน ขนาดและรูปร่างของฟัน การหายของฟันแต่กำเนิดเป็นความผิดปกติที่พบได้มากที่สุดในความผิดปกติของการเจริญของศีรษะและใบหน้าของมนุษย์ การหายของฟันพบได้ทั้งฟันน้ำนมและฟันแท้ ในกรณีที่ไม่รวมการหายไปของฟันกรามซี่สาม ฟันแท้ที่มักพบการหายของฟันมากที่สุด ได้แก่ ฟันกรามน้อยล่างซี่ที่สองและฟันตัดบนซี่ข้าง สาเหตุหลักการหายของฟันแต่กำเนิดที่เป็นผลมาจากยีนซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยร่วมกับกลุ่มอาการของโรคหรือไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการของโรค ปัจจุบันมีรายงานผลการศึกษาแสดงถึงตำแหน่งของการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการหายของฟันแต่กำเนิดที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรคเพิ่มขึ้นจำนวนมาก เช่น *MSX1, PAX9, AXIN2, EDA, WNT10A, LTBP3* รวมทั้งความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *PAX9, AXIN2, IRF6, FGFR1* ที่แสดงความสัมพันธ์กับการหายของฟันแต่กำเนิดที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการของโรค ผลการศึกษาน่าจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาเครื่องมือโดยอาศัยการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ เพื่อการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยได้ถูกต้องและรวดเร็ว

เอกสารอ้างอิง

1. Nieminen P. Gene expression in tooth. In: maintained by Tooth and Craniofacial Development Group of the Developmental

Biology Programme, Institute of Biotechnology, University of Helsinki; 2007. Retrieved October 14, 2012, from http://bite-it.helsinki.fi/.

2. Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* 2000; 92:19-29.
3. Mok YY, Ho KK. Congenitally absent third molars in 12 to 16 year old Singaporean Chinese patients: a retrospective radiographic study. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25:828-830.
4. Rozkovcova E, Markova M, Lanik J, Zvarova J. Development of third molar in the Czech population. *Prague Med Rep* 2004; 105:391-422.
5. Anderson BL, Thompson GW, Popovich F. Evolutionary dental changes. *Am J Phys Anthropol* 1975; 43:95-102.
6. Tavajohi-Kermani H, Kapur R, Sciote JJ. Tooth agenesis and craniofacial morphology in an orthodontic population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002; 122:39-47.
7. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004; 32:217-226.
8. Whittington BR, Durward CS. Survey of anomalies in primary teeth and their correlation with the permanent dentition. *N Z Dent J* 1996; 92:4-8.
9. Symons AL, Stritzel F, Stamation J. Anomalies associated with hypodontia of the permanent lateral incisor and second premolar. *J Clin Pediatr Dent* 1993; 17:109-111.
10. Endo T, Ozoe R, Kubota M, Akiyama M, Shimooka S. A survey of hypodontia in Japanese orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129:29-35.
11. Kositbowornchai S, Keinprasit C, Poomat N. Prevalence and distribution of dental anomalies in pretreatment orthodontic Thai patients. *Khon Kaen Dental Journal* 2010; 13:92-100.
12. Nunn JH, Carter NE, Gillgrass TJ, Hobson RS, Jepson NJ, Meechan JG, et al. The interdisciplinary management of hypodontia: background and role of paediatric dentistry. *Br Dent J* 2003; 194:245-251.
13. Maguire A, Craft AW, Evans RG, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI, et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer* 1987; 60:2570-2575.
14. Nasman M, Forsberg CM, Dahllof G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod* 1997; 19:151-159.
15. Axrup K, D'Avignon M, Hellgren K, Henrikson CO, Juhlin IM, Larsson KS, et al. Children with Thalidomide Emrryopathy: Odontological Observations and Aspects. *Acta Odontol Scand* 1966; 24:3.
16. Dahlberg AA. The changing dentition of man. *J Am Dent Assoc* 1945; 32:676-690.
17. Bailit HL. Dental variation among populations. An anthropologic view. *Dent Clin North Am* 1975; 19:125-139.
18. Svinhufvud E, Myllarniemi S, Norio R. Dominant inheritance of tooth malpositions and their association to hypodontia. *Clin Genet* 1988; 34:373-381.

19. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet* 2008; 51:273-291.
20. Prager TM, Finke C, Miethke RR. Dental findings in patients with ectodermal dysplasia. *J Orofac Orthop* 2006; 67:347-355.
21. Stimson JM, Sivers JE, Hlava GL. Features of oligodontia in three generations. *J Clin Pediatr Dent* 1997; 21:269-275.
22. Hardcastle Z, Mo R, Hui CC, Sharpe PT. The Shh signalling pathway in tooth development: defects in Gli2 and Gli3 mutants. *Development* 1998; 125:2803-2811.
23. Song S, Han D, Qu H, Gong Y, Wu H, Zhang X, et al. EDA gene mutations underlie non-syndromic oligodontia. *J Dent Res* 2009; 88:126-131.
24. Kim JW, Simmer JP, Lin BP, Hu JC. Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res* 2006; 85:267-271.
25. Kobielak A, Kobielak K, Wisniewski AS, Mostowska A, Biedziak B, Trzeciak WH. The novel polymorphic variants within the paired box of the PAX9 gene are associated with selective tooth agenesis. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39:111-112.
26. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004; 74:1043-1050.
27. van den Boogaard MJ, Creton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet* 2012; 49:327-331.
28. Kapadia H, Frazier-Bowers S, Ogawa T, D' Souza RN. Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:403-409.
29. Nieminen P, Arte S, Tanner D, Paulin L, Alaluusua S, Thesleff I, et al. Identification of a nonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:743-746.
30. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet* 2000; 24:18-19.
31. Chishti MS, 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* 2006; 51:872-878.
32. 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* 2010; 49:1399-1402.
33. Tarpey P, Pemberton TJ, Stockton DW, Das P, Ninis V, Edkins S, et al. A novel Gln358Glu mutation in ectodysplasin A associated with X-linked dominant incisor hypodontia. *Am J Med Genet A* 2007; 143:390-394.
34. Chosack A, Eidelman E, Cohen T. Hypodontia: a polygenic trait--a family study among Israeli Jews. *J Dent Res* 1975; 54:16-19.
35. Ivens A, Flavin N, Williamson R, Dixon M, Bates G, Buckingham M, et al. The human homeobox gene HOX7 maps to chromosome 4p16.1 and may be implicated in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Genet* 1990; 84:473-476.

36. Ogawa T, Kapadia H, Feng JQ, Raghow R, Peters H, D'Souza RN. Functional consequences of interactions between Pax9 and Msx1 genes in normal and abnormal tooth development. *J Biol Chem* 2006; 281:18363-18369.
37. Ogawa T, Kapadia H, Wang B, D'Souza RN. Studies on Pax9-Msx1 protein interactions. *Arch Oral Biol* 2005; 50:141-145.
38. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994; 6:348-356.
39. 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; 12:2735-2747.
40. Mensah JK, Ogawa T, Kapadia H, Cavender AC, D'Souza RN. Functional analysis of a mutation in PAX9 associated with familial tooth agenesis in humans. *J Biol Chem* 2004; 279:5924-5933.
41. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet* 1996; 13:417-421.
42. De Muynck S, Schollen E, Matthijs G, Verdonck A, Devriendt K, Carels C. A novel MSX1 mutation in hypodontia. *Am J Med Genet A* 2004; 128A:401-403.
43. Zhang H, Hu G, Wang H, Sciavolino P, Iler N, Shen MM, et al. Heterodimerization of Msx and Dlx homeoproteins results in functional antagonism. *Mol Cell Biol* 1997; 17:2920-2932.
44. Dong X, Seelan RS, Qian C, Mai M, Liu W. Genomic structure, chromosome mapping and expression analysis of the human AXIN2 gene. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93:26-28.
45. Tamura M, Nemoto E, Sato MM, Nakashima A, Shimauchi H. Role of the Wnt signaling pathway in bone and tooth. Front Biosci *(Elite Ed)* 2010; 2:1405-1413.
46. Chen J, Lan Y, Baek JA, Gao Y, Jiang R. Wnt/beta-catenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development. *Dev Biol* 2009; 334: 174-185.
47. Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinski PP. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis. *J Hum Genet* 2006; 51:262-266.
48. Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F, Patir A, Vieira AR. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis. *Arch Oral Biol* 2009; 54:45-49.
49. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996; 13:409-416.
50. Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J. Mutations in the human homologue of mouse dl cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 1999; 22:366-369.
51. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, et al. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature* 2001; 414:913-916.

52. Courtney JM, Blackburn J, Sharpe PT. The Ectodysplasin and NFkappaB signalling pathways in odontogenesis. *Arch Oral Biol* 2005; 50:159-163.
53. Han D, Gong Y, Wu H, Zhang X, Yan M, Wang X, et al. Novel EDA mutation resulting in X-linked non-syndromic hypodontia and the pattern of EDA-associated isolated tooth agenesis. *Eur J Med Genet* 2008; 51:536-546.
54. Pipatpaitoon P. Mutation analysis of the EDA gene in Thai patients affected with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia and non-syndromic hypodontia Master of Science in Dentistry.Chiangmai University, 2011.
55. Adaimy L, Chouery E, Megarbane H, Mroueh S, Delague V, Nicolas E, et al. Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia. *Am J Hum Genet* 2007; 81:821-828.
56. Petrof G, Fong K, Lai-Cheong JE, Cockayne SE, McGrath JA. Schopf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation, p.Cys107X, in WNT10A. *Australas J Dermatol* 2011; 52:224-226.
57. Kantaputra P, Sripathomsawat W. WNT10A and isolated hypodontia. *Am J Med Genet A* 2011; 155A:1119-1122.
58. Liu F, Chu EY, Watt B, Zhang Y, Gallant NM, Andl T, et al. Wnt/beta-catenin signaling directs multiple stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol* 2008; 313:210-224.
59. Noor A, Windpassinger C, Vitcu I, Orlic M, Rafiq MA, Khalid M, et al. Oligodontia is caused by mutation in LTBP3, the gene encoding latent TGF-beta binding protein 3. *Am J Hum Genet* 2009; 84:519-523.
60. Vieira AR, Modesto A, Meira R, Barbosa AR, Lidral AC, Murray JC. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) contribute to human tooth agenesis. *Am J Med Genet A* 2007; 143:538-545.
61. Bartlett D. Implants for life? A critical review of implant-supported restorations. *J Dent* 2007; 35:768-772.
62. Hobson RS, Carter NE, Gillgrass TJ, Jepson NJ, Meechan JG, Nohl F, et al. The inter-disciplinary management of hypodontia: the relationship between an interdisciplinary team and the general dental practitioner. *Br Dent J* 2003; 194:479-482.
63. Dodson TB. Predictors of dental implant survival. *J Mass Dent Soc* 2006; 54:34-38.
64. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5:347-359.
65. Callan DP. Dental implant design and oral and systemic health. *Compend Contin Educ Dent* 2007; 28:482-484, 486-490, 492.
66. Nowzari H, Yi K, Chee W, Rich SK. Immunology, microbiology, and virology following placement of NobelPerfect scalloped dental implants: analysis of a case series. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008; 10:157-165.
67. Scheideler L, Rupp F, Wendel HP, Sathe S, Geis-Gerstorfer J. Photocoupling of fibronectin to titanium surfaces influences keratinocyte adhesion, pellicle formation and thrombo-genicity. *Dent Mater* 2007; 23:469-478.
68. Morra M. Biomolecular modification of implant surfaces. *Expert Rev Med Devices* 2007; 4:361-372.

69. Mao JJ, Giannobile WV, Helms JA, Hollister SJ, Krebsbach PH, Longaker MT, et al. Craniofacial tissue engineering by stem cells. *J Dent Res* 2006; 85:966-979.
70. Bluteau G, Luder HU, De Bari C, Mitsiadis TA. Stem cells for tooth engineering. *Eur Cell Mater* 2008; 16:1-9.
71. Duailibi MT, Duailibi SE, Young CS, Bartlett JD, Vacanti JP, Yelick PC. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *J Dent Res* 2004; 83:523-528.
72. Yen AH, Sharpe PT. Regeneration of teeth using stem cell-based tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6:9-16.
73. Ohazama A, Modino SA, Miletich I, Sharpe PT. Stem-cell-based tissue engineering of murine teeth. *J Dent Res* 2004; 83:518-522.
74. Mattheeuws N, Dermaut L, Martens G. Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *Eur J Orthod* 2004; 26:99-103.