

家族性非综合征型先天缺牙全基因组测序及分析

郑月梅¹ 王丹¹ 蒋彤阳¹ 杨丹曲¹ 卢虹²

1. 贵州医科大学口腔医学院, 贵阳 550004;

2. 贵州医科大学附属口腔医院儿童口腔科, 贵阳 550004

[摘要] 先天缺牙不仅损害患者咀嚼功能及美观, 还会影响颌面部发育。该疾病主要由遗传导致, 但确切病因目前尚不明确。本文报道的3例非综合征型先天缺牙(NSTA)患者为同一家庭成员, 全基因组测序(WGS)筛选出5个致病性变异基因: 细丝蛋白B(FLNB)(c.5186C>A, p.Ser1729Ter)、甲基巴豆酰辅酶a羧化酶2(MCCC2)(c.91C>T, p.Gln31Ter; c.484C>T, p.Gln162Ter; c.340C>T, p.Gln114Ter)、层粘连蛋白亚基 α 2(LAMA2)(c.1084A>T, p.Arg362Ter)、组织蛋白酶C(CTSC)(c.748C>T, p.Arg250Ter)、染色质重塑蛋白家族CW型锌指结构蛋白4(MORC4)(c.1726C>T, p.Arg576Ter), 其中LAMA2变异与更严重的先天缺牙表型存在相关性, 这为理解该疾病的病因机制提供了新线索。

[关键词] 非综合征型先天缺牙; 全基因组测序; 基因突变; 层粘连蛋白亚基 α 2

[中图分类号] Q75 **[文献标志码]** B **[doi]** 10.7518/hxkj.2026.2025131



本文链接 开放科学标识码

Whole genome sequencing and analysis of familial nonsyndromic congenital tooth agenesis

Zheng Yuemei¹, Wang Dan¹, Jiang Tongyang¹, Yang Danqu¹, Lu Hong²

1. College of Stomatology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Dept. of Pediatric Dentistry, Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Supported by: Science and Technology Foundation of Guizhou Provincial Health Commission (gzwkj2022-433); Horizontal Research Project of Stomatological Hospital of Guizhou Medical University (GYKQ2022HX02)

Correspondence: Lu Hong, E-mail: 394568721@qq.com

[Abstract] Congenital tooth agenesis impairs masticatory function and aesthetics and adversely affects craniofacial development. Although largely considered genetic in origin, its exact etiology remains unclear. This study reports three familial cases of nonsyndromic congenital tooth agenesis (NSTA). Whole genome sequencing (WGS) revealed five pathogenic variants: filamins-B (FLNB) (c.5186C>A, p.Ser1729Ter), methylcrotonyl coenzyme a carboxylase 2 (MCCC2) (c.91C>T, p.Gln31Ter; c.484C>T, p.Gln162Ter; c.340C>T, p.Gln114Ter), laminin subunit alpha 2 (LAMA2) (c.1084A>T, p.Arg362Ter), cathepsin C (CTSC) (c.748C>T, p.Arg250Ter), and chromatin remodeling protein micro-orchidia family CW-type zinc finger 4 (MORC4) (c.1726C>T, p.Arg576Ter). Among these variants, LAMA2 was associated with a severe tooth agenesis phenotype. The findings offer novel clues toward understanding the etiopathogenesis of this condition.

[Key words] nonsyndromic congenital tooth agenesis; whole genome sequencing; gene mutation; laminin subunit alpha 2

[收稿日期] 2025-04-07

[基金项目] 贵州省卫生健康委科学技术基金 (gzwkj2022-433); 贵州医科大学附属口腔医院横向课题 (GYKQ2022HX02)

[第一作者] 郑月梅, 硕士, E-mail: 1778898677@qq.com

[通信作者] 卢虹, 副主任医师, 硕士, E-mail: 394568721@qq.com

据报道^[1], 先天缺牙在全球的患病率为2.2%~10.1%。根据是否伴有毛发稀疏、汗腺减少等全身异常, 分为综合征型和非综合征型, 其中后者更为常见^[2], 仅表现为牙齿数目、大小和形状等异常。在此基础上, 根据缺牙数目(除第三磨牙外)

可进一步分为少数缺牙(1~5颗)、多数缺牙(不少于6颗)及全口无牙^[3]。牙齿数量的调控是复杂的生物学过程,涉及多基因的表达调控和复杂的信号级联反应。与外源性因素相比,遗传因素在非综合征型先天缺牙(nonsyndromic congenital tooth agenesis, NSTA)病因中起着主导作用^[4]。研究表明NSTA可能是一种寡基因遗传病,其发病涉及多个基因变异的累积效应^[5-6],遗传模式呈现多因素和异质性的特点^[7],其表型异质性存在于家族间及家族内^[8]。本文报道的家族性NSTA病例在临床工作中较为罕见。

1 病例报告

先证者(Ⅲ1),男,14岁,布依族,因乳磨牙脱落逾1年且对应恒牙未萌,2024年11月就诊于贵州医科大学附属口腔医院。经口腔及影像学

检查(图1~3),Ⅲ1及其2位妹妹(Ⅲ2、Ⅲ3)确诊为先天缺牙,父母及其他亲属均无先天缺牙表现(图4),所有患者均排除其他系统异常(表1)及拔牙史。

Ⅲ1口内见:混合牙列期,口内未见12、13、14、15、22、23、24、25、33、35、43、45牙;16、26、27、36、37、46、47牙萌出,窝沟点隙较深,未见明显龋坏;54牙远中邻殆面见龋坏,达牙本质深层,Ⅱ度松动,探痛、叩痛均为阴性,牙龈无明显异常;余无特殊。曲面体层X线片示:未见12、13、14、15、22、23、24、25、33、35、43、45恒牙胚;54牙远中邻殆面低密度影,近髓,牙根吸收至颈1/3。Ⅲ2口内见:混合牙列期,52、62、65牙存,口内见多颗牙龋坏;曲面体层X线片示:12、22、25恒牙胚缺失。Ⅲ3口内见:混合牙列期,55、64、65牙存,口内见多颗牙龋坏;曲面体层X线片示:15、24、25恒牙胚缺失。

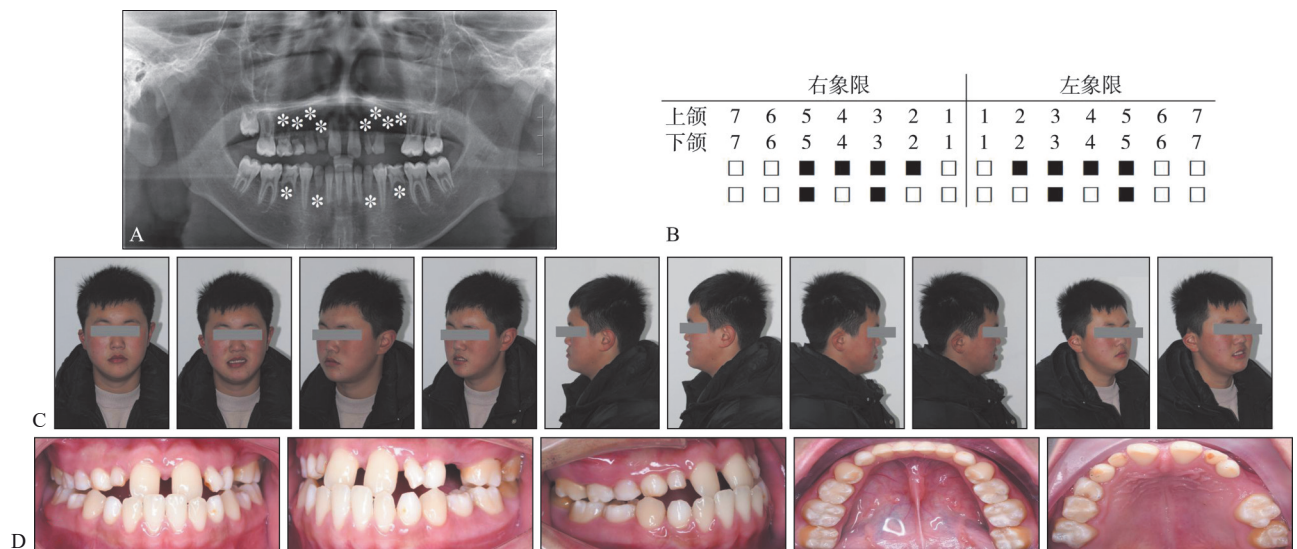
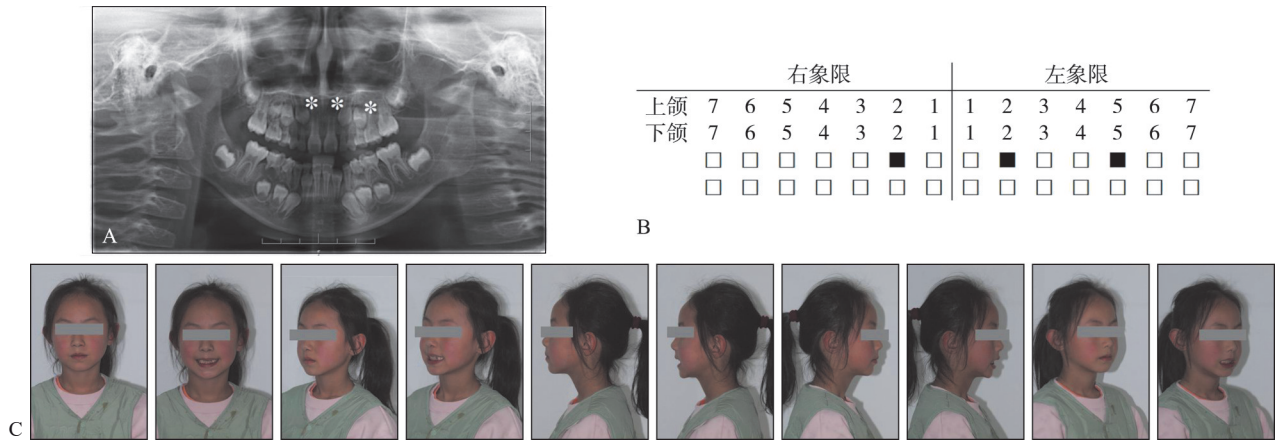


图 1 Ⅲ1的临床和影像学记录

Fig 1 Clinical and radiographic records of proband III 1

经过贵州医科大学附属口腔医院伦理委员会审查批准(伦理审查批号为2025-119),并获得患者及家属知情同意后,3位患者进行30×全基因组测序(whole genome sequencing, WGS),变异信息见图5。该家族其他亲属拒绝参加基因检测。筛选结果使用多种生物信息学预测方法(SIFT、Polyphen2、MutationTa-ster、MutationAssessor、FATHMM、PROVEAN、CADD)判断突变是否有害,至少有2种方法预测结果为有害则认为该突变会造成有害影响。根据美国医学遗传和基因组学学会(American College of Medical Genetics and

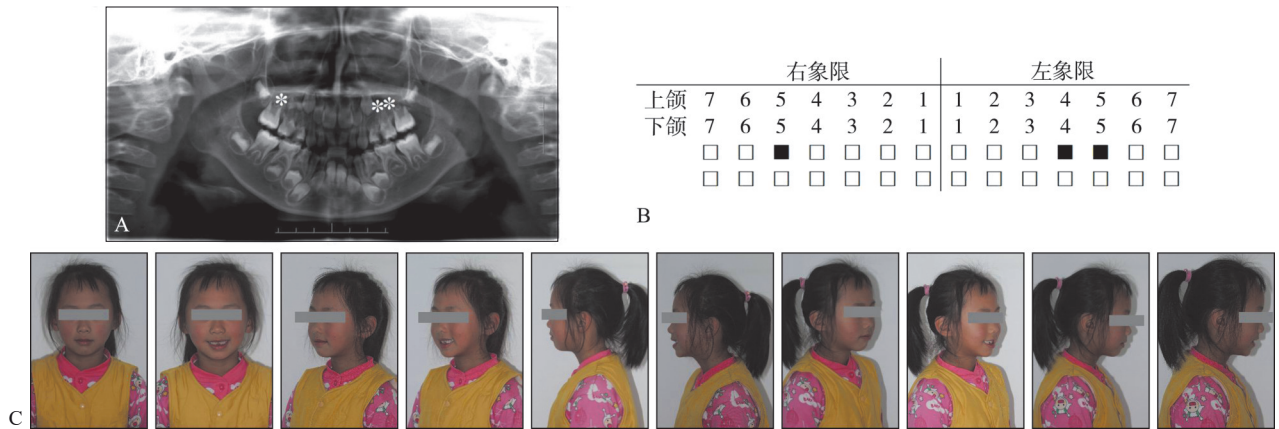
Genomics, ACMG)开发的变异分类系统,筛选出5个致病的(pathogenic)变异基因,包括:细丝蛋白B(filamins-B, FLNB)、甲基巴豆酰辅酶a羧化酶2(methylcrotonyl coenzyme a carboxylase 2, MCCC2)、层粘连蛋白亚基α2(laminin subunit alpha 2, LAMA2)、组织蛋白酶C(cathepsin C, CTSC)、染色质重塑蛋白家族CW型锌指结构蛋白4(chromatin remodeling protein microorchidia family CW-type zinc finger 4, MORC4)。保守性分析显示GERP++分值均大于2,被认为是保守位点,可能具有一定的功能(表2)。



A: 曲面体层X线片 (*示牙缺失); B: 缺牙位置示意图 (■示牙缺失); C: 面像图。

图 2 III 2的临床和影像学记录

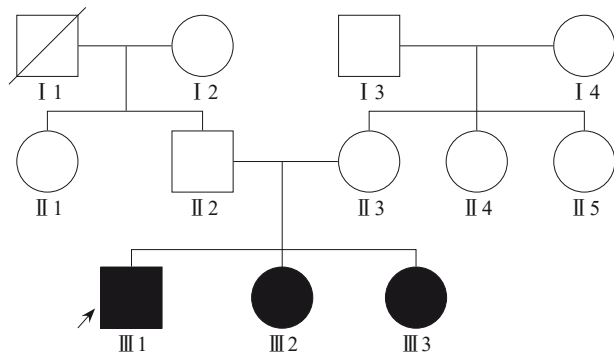
Fig 2 Clinical and radiographic records of individual III 2



A: 曲面体层X线片 (*示牙缺失); B: 缺牙位置示意图 (■示牙缺失); C: 面像图。

图 3 III 3的临床和影像学记录

Fig 3 Clinical and radiographic records of individual III 3



○正常女性; ●患病女性; □正常男性; ■患病男性; /先证者。

图 4 家族谱系图

Fig 4 Family pedigree

GO功能富集分析(图6)显示:变异基因在生物过程层面主要参与发育过程(developmental process)、解剖结构发育(anatomical structure development)及细胞黏附(cell adhesion);在细胞组分层面高度集中于细胞骨架(cytoskeleton)、细

胞外基质(extracellular matrix, ECM)及其结构成分(ECM structural constituent);在分子功能层面则主要涉及离子结合(ion binding)。

KEGG通路富集分析(图7)显示,变异基因除在癌症通路(pathways in cancer)中富集最多基因外,其在Wnt信号通路(Wnt signaling pathway)及ECM-受体相互作用(ECM-receptor interaction)中也具有显著富集。

通过GeneMANIA(<http://genemania.org>)构建的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络(图8A)显示:FLNB作为枢纽蛋白,不仅与免疫调控因子ISG15和泛素化酶UBE2L6存在直接互作,还与表观调控因子MORC-4共表达,并通过信号通路与ECM蛋白LAMA2相关联。LAMA2除了与基底膜组分DAG1、ITGA7等直接互作外,还与MORC4存在共表达关系。CTSC与炎症相关蛋白CD81、CST7等形成了互作

网络。在代谢方面, MCCC2 不仅与代谢通路关键蛋白 HLCS、SLC5A6 等直接互作, 还与 MORC4 在基因表达上呈现相关性。然而, 基于 STRING (<https://string-db.org>) 的高置信度分析 (图 8B) 表明: 这 5 个核心蛋白 (LAMA2、FLNB、MORC4、MCCC2、CTSC) 之间未达到有统计学意义的互作标准。

表 1 临床表征汇总

Tab 1 Summary of clinical features

序号	临床表征	Ⅲ1	Ⅲ2	Ⅲ3
1	特征性面容 (前额突出、眶周皮肤色素沉着、眼距过宽、耳廓突出、口唇肥厚、鼻梁扁平或鞍状鼻、其他特征性面容)	否	否	否
2	毛发稀疏	否	否	否
3	皮肤干燥而多皱纹	否	否	否
4	不出汗或很少出汗	否	否	否
5	不能耐高温	否	否	否
6	指 (趾) 发育不良	否	否	否
7	躯体发育迟缓 (矮小)	否	否	否
8	智力发育迟缓	否	否	否
9	是否伴有唇腭裂	否	否	否
10	视力异常	否	否	否
11	心脏功能异常	否	否	否
12	免疫功能异常	否	否	否
13	全身其他状况 (包括肾脏疾病、血液系统疾病、消化系统疾病、心血管疾病、糖尿病等)	否	否	否

2 讨论

先天缺牙病因复杂多样, 主要包括遗传因素、物理创伤、放射性辐射以及传染性疾病等, 同时还受到表观遗传调控的影响^[7]。人类牙胚来源于外胚层, 发生发育涉及超 300 个基因^[9]。有报道^[3]称先天缺牙约 90% 由以下 7 个基因变异引起, 包括 AXIN2、EDA、LRP6、MSX1、PAX9、WNT10A 和 WNT10B, 但具体致病机制尚不明确。对 NSTA 患者基因组整体进行高通量测序, 分析不同个体间的差异, 同时完成变异检测及基因组结构注释, 有助于深入理解病因机制, 可进一步确定是否存在先前未诊断的综合征, 并进行疾病风险提醒, 有助于合理的疾病管理。

本文报道的 3 例 NSTA 患者来自同一家庭, 生长环境相同。Ⅲ1 缺失 12 颗恒牙, 症状较 Ⅲ2 和 Ⅲ3 严重, 筛选结果显示 Ⅲ1 特有 LAMA2 基因的杂合突变 (c.1084A>T, p.Arg362Ter), 而 Ⅲ2 特有 MORC4 基因杂合突变 (c.1726C>T, p.Arg576

Ter), 可见 LAMA2 基因突变与更严重的先天缺牙表型相关。

LAMA2 在多种组织中表达, 分布于肌肉基底膜、神经鞘及发育中的牙胚周围基质 (成牙本质细胞和成釉细胞的成熟阶段) 等处^[10], 作为 ECM 的组织特异性成分, 直接参与 ECM 的构建和功能调控 (尤其是基底膜), 调控细胞黏附、迁移和信号传导, 影响上皮-间充质相互作用^[11-13]。LAMA-2 致病性变异可导致 LAMA2 相关肌营养不良: 1) 先天性肌营养不良 1A 型 (merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A, MDC1A), 主要见于婴儿, 其特征是早期出现肌肉无力、张力减退, 以及出现在婴儿期或出生后第 1 年之前的关节挛缩; 2) 肢带型肌营养不良 (limb-girdle muscular dystrophy, LGMDR), 少见报道, 主要见于年龄较大的儿童, 甚至出现在以肢体近端无力为特征的成年人中^[14]。有报道^[15]称 LAMA2 变异与生命早期的屈光不正相关, 与儿童接受教育的持续时间一致。

有研究^[1]表明: 4 种信号通路是牙齿发育的主要路径, 包括骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 信号通路、音猬因子 (sonic hedgehog, SHH) 信号通路和 WNT 信号通路。1) WNT 信号通路参与调控胚胎发育和干细胞分化等过程, 是人类先天缺牙的主要致病通路^[1]。有报道^[16]称 Wnt/ β -catenin 信号在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 壁细胞中活跃, 并调节血管基底膜中的 LAMA2 沉积, 促进神经血管单元和血液-CNS 屏障成熟。2) 成牙本质细胞和成骨细胞等细胞可产生 BMP, 并分泌到 ECM 中。人类遗传学研究^[17]表明: BMP 信号通路是 WNT 信号通路的下游通路, 在牙本质发生过程中不可或缺且具有多种作用, BMP、BMP 受体、BMP 拮抗剂及其下游基因 (如转录因子 Runx2、Osx、Dlx3、MSX1、MSX2 和 PAX9) 的突变, 以及胶原与非胶原蛋白, 包括牙本质涎磷蛋白 (dentin sialophosphoprotein, DSPP) 和牙本质基质蛋白 1 (dentin matrix protein-1, DMP1) 的异常, 会导致牙本质发育缺陷。3) FGF 信号通路包含一个庞大的生长因子家族, 调节包括细胞增殖、迁移和分化在内的多种生物过程^[18]。研究^[19]表明: FGF 信号传导障碍是部分缺牙的主要致病机制, 对牙胚从基板期向蕾状期的转变至关重要, 这一过程确定了上皮-间充质相互作用。4) SHH 信号通路似

乎是上颌切牙发育特有的^[20]，为Hedgehog信号通路的核心配体，通过经典和非经典机制调控发育、稳态及疾病。有研究^[21]发现LAMA2通过调节Hedgehog信号通路来调节间充质干细胞的成骨和

脂肪生成。综上，虽无直接证据，但推测LAMA2变异可通过破坏基底膜完整性、调控以上相关信号通路等间接影响NSTA表型严重程度。



从外向内分别表示染色体上基因、单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)、插入/缺失 (insertion/deletion, InDel)、拷贝数变异 (copy number variation, CNV)、结构变异 (structural variation, SV) 标记的分布情况，用颜色的深浅、柱子的高度代表该位置标记的密度。

图 5 变异信息的可视化分析

Fig 5 Visualization analysis of genetic variants

本报道中其余的致病性变异基因同样缺乏与NSTA的直接联系。1) MORC4的mRNA在正常组织中以低水平广泛表达^[22]。从基因功能角度，MORC4参与染色质重塑，若突变可能影响牙发育关键基因的甲基化或组蛋白修饰^[23]。2) FLNB作为Filamin肌动蛋白结合蛋白家族的成员，在骨骼发育中起着关键作用。不仅参与肌动蛋白交联、黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 和整合素信号传导，而且在转录调控中发挥重要作用^[24]，其变异可导致常染色体显性骨骼疾病，如Larsen

综合征等^[25]。在本病例中，FLNB可能主要影响颌骨及牙周组织的形成。3) MCCC2在亮氨酸和异戊酸的分解代谢、细胞代谢、能量产生中起着重要作用，可导致3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症 (3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency, 3-MCCD)^[26]。目前，尚无证据表明MCCC2可致先天缺牙，猜测可能产生某些间接影响，如亮氨酸代谢障碍间接影响颌骨和牙胚细胞的能量供应，或某些代谢酶突变通过表观修饰影响牙胚发育基因，需进一步研究。4) CTSC在细

胞毒性T细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞和中性粒细胞中丝氨酸蛋白酶的激活中起着关键作用, 强调了其在免疫和炎症防御中的关键意义。CTSC变异可致 Papillon-Lefevre 综合征, 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 特征为对称的掌足底角化

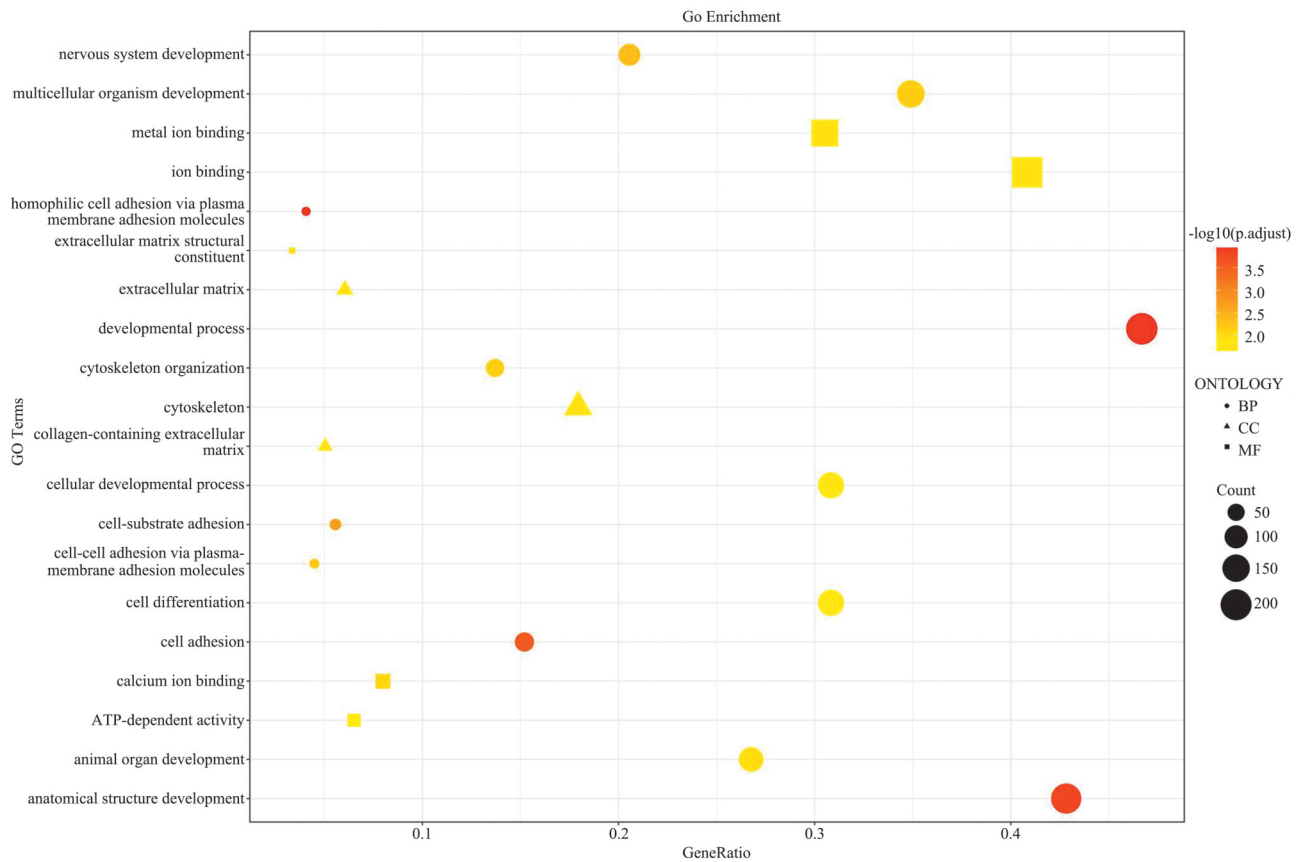
过度症, 以及严重的牙周病^[27]。CTSC致病性变异所致的牙齿缺失与先天缺失不同, 主要是CTSC失活导致中性粒细胞功能异常, 引发过度炎症反应, 破坏牙周组织, 与先天性牙齿缺失关系有待进一步探究。

表 2 基因测序中检出的致病性无义突变汇总

Tab 2 Summary of pathogenic nonsense mutations identified by gene sequencing

序号	基因	转录本ID	外显子	cDNA 变异	蛋白质变异	ACMG 分类证据
1	FLNB (Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3 杂合突变)	ENST00000493452.5	33	c.5186C>A	p.Ser1729Ter	PVS1+PM2+PP3
2	MCCC2 (Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3 杂合突变)	ENST00000682214.1	4	c.91C>T	p.Gln31Ter	PVS1+PM2+PP3
		ENST00000340941.11	5	c.484C>T	p.Gln162Ter	PVS1+PM2+PP3
		ENST00000682045.1	5	c.340C>T	p.Gln114Ter	PVS1+PM2+PP3
3	LAMA2 (Ⅲ1 杂合突变)	ENST00000421865.3	8	c.1084A>T	p.Arg362Ter	PVS1+PM2+PP3
4	CTSC (Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3 杂合突变)	ENST00000227266.10	5	c.748C>T	p.Arg250Ter	PVS1+PM2+PP3
5	MORC4 (Ⅲ2 杂合突变)	ENST00000255495.7	15	c.1726C>T	p.Arg576Ter	PVS1+PM2+PP3

注: PVS, 非常强的致病证据; PM, 中等强度的致病证据; PP, 支持水平的致病证据。



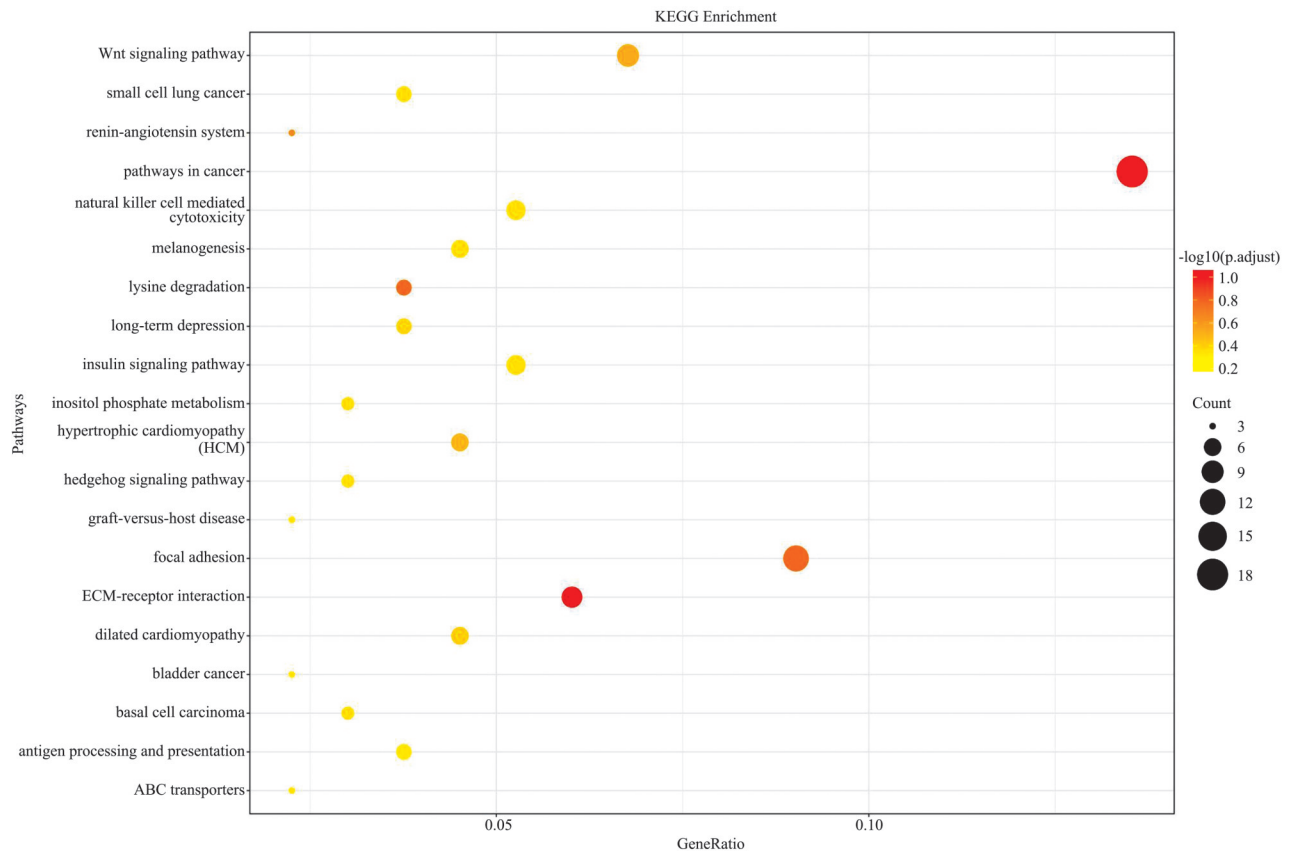
GeneRatio: 基因比例; GO terms: 富集的条目名称; 气泡大小示富集到该GO条目上的基因数量; 气泡颜色示富集的有统计学意义的差异水平; 气泡形状示GO类别, ●为生物过程, ▲为细胞组分, ■为分子功能。

图 6 基因筛查的GO功能富集分析

Fig 6 GO enrichment analysis of screened genes

GO富集分析显示: 变异基因功能主要富集于发育相关过程、细胞黏附与骨架、ECM、离子结合与代谢等, 提示可能与发育障碍(如神经管缺陷)、肿瘤转移(ECM重塑)或遗传性骨骼病(胶

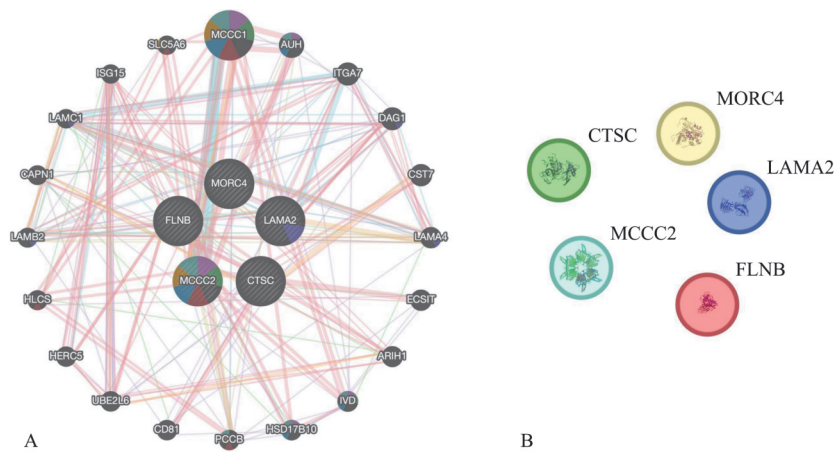
原异常)相关。KEGG富集分析显示, 变异基因相关通路主要富集于肿瘤与增殖信号、免疫调控、心血管疾病及代谢异常, 提示可能与肿瘤、心血管疾病和免疫系统疾病有关。



GeneRatio: 基因比例; Pathways: 富集的KEGG通路。

图 7 基因筛选的KEGG通路富集分析

Fig 7 KEGG pathway enrichment analysis of screened genes



A: 基于GeneMANIA的多证据整合网络; B: 基于STRING的高置信度分析(置信度≥0.9)。

图 8 致病性变异基因PPI网络的双数据库分析

Fig 8 Dual-database analysis of PPI network for pathogenic variant genes

本研究的PPI网络分析揭示了潜在的蛋白质相互作用关系，并推测了NSTA发病的几种可能机制：FLNB-LAMA2-MORC4 互作轴提示，ECM的力学信号可能通过FLNB来调控MORC4介导的表观遗传修饰；MCCC2-MORC4的遗传互作则提示，亮氨酸代谢异常可能通过影响乙酰辅酶A水平，进而改变组蛋白乙酰化状态，从而潜在影响牙齿

发育相关基因的表达；此外，CTSC与炎症因子和发育相关蛋白酶的双重互作作用，暗示其在维持牙胚微环境稳态中可能扮演的角色。这些基于生物信息学预测的发现为理解NSTA的病因异质性提供了新的假设和研究视角，即ECM异常、代谢紊乱和表观失调或许通过不同途径导致相似表型。需要强调的是，以上部分的相互作用尚未经实验

验证, 未来需结合体内外模型解析具体机制。

在 NSAT 的发病机制中, FLNB、MCCC2、LAMA2、CTSC 和 MORC5 可能通过调控不同的靶细胞参与疾病过程。FLNB 可能调控牙源性间充质细胞(如成骨细胞)的迁移和分化^[28], 其在内皮细胞中的表达还可能间接影响牙胚的血管营养支持^[29]。LAMA2 则可能靶向牙胚基底膜中的上皮-间充质界面, 调节牙本质形成^[10]。CTSC 可能主要影响牙龈上皮和免疫细胞^[30], 破坏牙周稳态。MCCC2 通过代谢调控干扰相关细胞的能量供应与分化潜能^[26]。MORC5 则可能通过表观遗传修饰影响牙胚发育相关细胞的基因表达^[23]。这些基因的多元潜在靶细胞作用提示 NSAT 的异质性可能源于发育、代谢、免疫及表观遗传通路的协同紊乱。

此前, 先天缺牙与肿瘤的潜在联系已受到关注。细胞生物学和人类遗传学的研究^[31]表明: 先天缺牙和某些肿瘤的发生发展存在遗传重叠。丹麦一项对 250 万儿童进行长达 40 年的队列研究^[32]提出: 先天缺牙与几种肿瘤呈正相关, 包括儿童期的神经母细胞瘤、肾母细胞瘤和肝母细胞瘤, 青春期的骨肉瘤, 以及成年期的结直肠癌和膀胱癌。有报道^[31]提示: 先天缺牙应被视为成年后罹患肿瘤的风险标志, 值得在临床中就其潜在的远期肿瘤风险进行探讨。

此外, 临床中较严重的先天缺牙可影响牙弓长度、颌骨位置和颅面形态特征^[33-34], 导致颌骨发育不足、凹形轮廓、前牙过度萌出, 及Ⅲ类错胎畸形等^[35-36]。本文报道的Ⅲ1患者即存在以上颌骨发育畸形, 因此早期诊断、及时干预及多学科合作是非常必要的。

综上所述, NSTA 患者须接受全面的评估, 特别是在较严重病例中, 需要确定是否存在先前未诊断的综合征。本报道提示: LAMA2 基因变异与更严重的先天缺牙表型相关, 为理解 NSTA 的病因机制提供了新线索, 但目前尚缺乏明确证据, 有待进一步验证。未来需扩大样本量研究, 增加基因的功能验证, 明确变异遗传模式, 积极探索遗传机制并开发精准治疗, 提供遗传咨询, 以期改善患者的生活质量。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Borges GH, Lins-Candeiro CL, Henriques IV, et al. Exploring the genetics, mechanisms, and therapeutic innovations in non-syndromic tooth agenesis[J]. *Morphologie*, 2025, 109(364): 100941.
- [2] Sato A, Arai K. Sexual dimorphism of tooth agenesis patterns in non-syndromic oligodontia in Japanese patients[J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 124: 105038.
- [3] Zhou MQ, Zhang H, Camhi H, et al. Analyses of oligodontia phenotypes and genetic etiologies[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 32.
- [4] Gu M, Yu X, Fan LW, et al. Genetic variants in miRNAs are associated with risk of non-syndromic tooth agenesis [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 1052.
- [5] Biedziak B, Firlej E, Dąbrowska J, et al. Novel candidate genes for non-syndromic tooth agenesis identified using targeted next-generation sequencing[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(20): 6089.
- [6] Dinckan N, Du R, Petty LE, et al. Whole-exome sequencing identifies novel variants for tooth agenesis[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(1): 49-59.
- [7] Meade MJ, Dreyer CW. Tooth agenesis: an overview of diagnosis, aetiology and management[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2023, 59: 209-218.
- [8] Zeng BH, Zhao Q, Li SJ, et al. Novel EDA or EDAR mutations identified in patients with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia or non-syndromic tooth agenesis[J]. *Genes*, 2017, 8(10): 259.
- [9] Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, et al. Hypodontia: an update on its etiology, classification, and clinical management[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9378325.
- [10] Yuasa K, Fukumoto S, Kamasaki Y, et al. Laminin alpha2 is essential for odontoblast differentiation regulating dentin sialoprotein expression[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 10286-10292.
- [11] Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, et al. LAMA2-related dystrophies: clinical phenotypes, disease biomarkers, and clinical trial readiness[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 123.
- [12] Wang RQ, Lan YL, Lou JC, et al. Expression and methylation status of LAMA2 are associated with the invasiveness of nonfunctioning PitNET[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2019, 10: 2042018818821296.
- [13] Jin Y, Huang SW, Wang ZW. Identify and validate RUNX2 and LAMA2 as novel prognostic signatures and correlate with immune infiltrates in bladder cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1191398.
- [14] Wang DZ, Li BH, Ma Q, et al. Novel compound hetero-

- zygous mutations of LAMA2-limb-girdle muscular dystrophy: a case report and literature review[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1078151.
- [15] Clark R, Pozarickij A, Hysi PG, et al. Education interacts with genetic variants near GJD2, RBFOX1, LAMA2, KCNQ5 and LRRC4C to confer susceptibility to myopia[J]. *PLoS Genet*, 2022, 18(11): e1010478.
- [16] Biswas S, Shahriar S, Giangreco NP, et al. Mural Wnt/ β -catenin signaling regulates Lama2 expression to promote neurovascular unit maturation[J]. *Development*, 2022, 149(17): dev200610.
- [17] Liu MM, Goldman G, MacDougall M, et al. BMP signaling pathway in dentin development and diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2216.
- [18] Kumar V, Goutam RS, Park S, et al. Functional roles of FGF signaling in early development of vertebrate embryos[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2148.
- [19] Biggs LC, Mikkola ML. Early inductive events in ectodermal appendage morphogenesis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 25-26: 11-21.
- [20] Zhang H, Gong X, Xu X, et al. Tooth number abnormality: from bench to bedside[J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 5.
- [21] Zhu Y, Zhang X, Gu RL, et al. LAMA2 regulates the fate commitment of mesenchymal stem cells via hedgehog signaling[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 135.
- [22] Liggins AP, Cooper CDO, Lawrie CH, et al. MORC4, a novel member of the MORC family, is highly expressed in a subset of diffuse large B-cell lymphomas[J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(4): 479-486.
- [23] Giri AK, Midha S, Banerjee P, et al. Common variants in CLDN2 and MORC4 genes confer disease susceptibility in patients with chronic pancreatitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147345.
- [24] Huang WB, Zhang SY, Lin JX, et al. Rare loss-of-function variants in FLNB cause non-syndromic orofacial clefts[J]. *J Genet Genomics*, 2024, 51(2): 222-229.
- [25] Upadhyay K, Loke J, V O, et al. Biallelic mutations in FLNB cause a skeletal dysplasia with 46, XY gonadal dysgenesis by activating β -catenin[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(2): 412-416.
- [26] Liu WJ, Chen S, Xie WQ, et al. MCCC2 is a novel mediator between mitochondria and telomere and functions as an oncogene in colorectal cancer[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 80.
- [27] Chitsamankhun C, Siritongtaworn N, Fournier BPJ, et al. Cathepsin C in health and disease: from structural insights to therapeutic prospects[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 777.
- [28] Wilson SG, Jones MR, Mullin BH, et al. Common sequence variation in FLNB regulates bone structure in women in the general population and FLNB mRNA expression in osteoblasts *in vitro*[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(12): 1989-1997.
- [29] Zhao X, Kiyozuka K, Konishi A, et al. Actin-binding protein filamin B regulates the cell-surface retention of endothelial sphingosine 1-phosphate receptor 1[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(7): 104851.
- [30] Yu H, He X, Liu XQ, et al. A novel missense variant in cathepsin C gene leads to PLS in a Chinese patient: a case report and literature review[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(7): e1686.
- [31] Ritwik P, Patterson KK. Diagnosis of tooth agenesis in childhood and risk for neoplasms in adulthood[J]. *Ochsner J*, 2018, 18(4): 345-350.
- [32] Eiset SE, Schraw J, Sørensen GV, et al. Congenital tooth agenesis and risk of early-onset cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(3): e240365.
- [33] Jurek A, Gozdowski D, Czochrowska EM, et al. Effect of tooth agenesis on mandibular morphology and position[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(22): 11876.
- [34] Rodrigues AS, Antunes LS, Pinheiro LHM, et al. Is dental agenesis associated with craniofacial morphology pattern? A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Orthod*, 2020, 42(5): 534-543.
- [35] Acharya PN, Jones SP, Moles D, et al. A cephalometric study to investigate the skeletal relationships in patients with increasing severity of hypodontia[J]. *Angle Orthod*, 2010, 80(4): 511-518.
- [36] Vucic S, Dharmo B, Kuijpers MAR, et al. Craniofacial characteristics of children with mild hypodontia[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2016, 150(4): 611-619.

(本文编辑 吴爱华)