

WNT10A 双等位基因突变导致非综合征型先天缺牙 1 例的遗传学分析及文献复习

丁婷婷¹, 刘浩辰²

(1. 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院口腔科, 北京 100045;

2. 北京大学口腔医学院·口腔医院/国家口腔医学中心/国家口腔疾病临床医学研究中心/
口腔生物材料和数字诊疗装备国家工程研究中心修复科, 北京 100081)

摘要:目的 探讨 1 例非综合征型先天缺牙患者的致病基因突变情况, 并对其牙齿缺失特点进行研究分析。

方法 收集患者家系及正常对照的血液样本并提取 DNA。通过外显子测序及 Sanger 测序来发现并验证致病基因突变。使用预测软件 Polyphen-2、Mutation Taster、CADD 及 fathmm 来分析突变对功能的影响。使用保守性分析及蛋白质三维结构分析来预测突变对蛋白质功能的影响。检索以往发表文献, 分析突变基因相关的缺牙表型。

结果 在 1 例非综合征型先天缺牙患者中发现了罕见的 WNT10A 双等位基因突变 (c.637G>A/p.Gly213Ser 和 c.1009G>T/p.Val337Phe), 其中 c.1009G>T 突变是新突变。Polyphen-2、CADD 及 fathmm 预测这两个突变是有害的; Mutation Taster 预测 c.637G>A 突变是良性的, 预测 c.1009G>T 突变是有害的。保守性分析显示这两个突变位点 (213Gly 和 337Val) 位于进化过程中高度保守区域, 蛋白质三维结构分析显示氨基酸改变 (p.Gly213Ser 和 p.Val337Phe) 对蛋白质功能造成了影响。总结 142 例 WNT10A 突变导致的非综合征型先天缺牙患者资料, 发现患者缺牙情况左右对称。最容易缺失的牙齿位置依次为下颌第二前磨牙 (60.2%)、上颌第二前磨牙 (58.5%) 和上颌侧切牙 (53.9%); 最不容易缺失的牙齿依次为上颌中切牙 (2.1%)、下颌第一磨牙 (12.0%) 和上颌第一磨牙 (12.3%)。**结论** 本研究在中国人中的 1 例非综合征型先天缺牙患者中鉴定出 WNT10A 双等位基因突变 (c.637G>A/p.Gly213Ser 和 c.1009G>T/p.Val337Phe), 其中 c.1009G>T (p.Val337Phe) 为首次报道的变异, 扩大了 WNT10A 基因突变谱。另外, 我们进行了 WNT10A 相关的非综合征型先天缺牙表型分析, 为临床诊断、治疗和遗传咨询提供借鉴参考。

关键词: 非综合征型先天缺牙; 基因突变; WNT10A; 基因型表型分析; 遗传咨询

中图分类号: R574

文献标志码: A

Genetic analysis and literature review of a case of non-syndromic tooth agenesis caused by compound heterozygous mutations in WNT10A

DING Tingting¹, LIU Haochen²

(1. Department of Stomatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Department of Prosthodontics, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Digital Medical Devices & Central Laboratory, Beijing 100081, China)

Abstract: Objective To investigate the pathogenic gene mutations in a patient with non-syndromic tooth agenesis (NSTA) and analyze the characteristics of tooth absence. **Methods** Blood samples were collected from the patient's family and normal controls, and DNA was extracted. Whole exon sequencing (WES) and Sanger sequencing were used to identify and verify the pathogenic gene mutations. Functional impacts of the mutations were analyzed using the predic-

tion software Polyphen-2, Mutation Taster, CADD, and fathmm. Conservation analysis and protein three-dimensional structure analysis were used to predict the effects of the mutations on protein function. Previously published literature was reviewed to analyze the tooth agenesis phenotypes associated with the mutated gene. **Results** Rare compound heterozygous mutations in *WNT10A* (c.637G>A/p.Gly213Ser and c.1009G>T/p.Val337Phe) in a patient with NSTA were identified, with the c.1009G>T mutation being novel. Polyphen-2, CADD, and fathmm predicted both mutations to be deleterious; Mutation Taster predicted c.637G>A to be benign and c.1009G>T to be deleterious. Conservation analysis showed that both mutation sites (213Gly and 337Val) were highly conserved through evolution, and three-dimensional structure analysis of the proteins indicated that the amino acid changes (p.Gly213Ser and p.Val337Phe) affected protein function. 142 cases of NSTA caused by *WNT10A* mutations were reviewed, and it is found that tooth loss was bilaterally symmetrical. The most frequently missing tooth positions were the mandibular second premolar (60.2%), maxillary second premolar (58.5%), and maxillary lateral incisor (53.9%); the least frequently missing tooth positions were the maxillary central incisor (2.1%), mandibular first molar (12.0%), and maxillary first molar (12.3%). **Conclusion** This study identified compound heterozygous mutations in *WNT10A* (c.637G>A/p.Gly213Ser and c.1009G>T/p.Val337Phe) in a Chinese patient with NSTA, with the c.1009G>T (p.Val337Phe) variant being reported for the first time, thus expanding the mutation spectrum of the *WNT10A* gene. In addition, phenotypic analysis of *WNT10A*-related NSTA provides valuable insights for clinical diagnosis, treatment, and genetic counseling.

Key words: Non-syndromic tooth agenesis; Gene mutation; *WNT10A*; Genotype-phenotype analysis; Genetic counseling

先天缺牙 (tooth agenesis, TA) 是口腔临床中最常见的遗传发育性疾病^[1-3]。一项对华北地区人群的调查研究显示,先天缺牙在人群中的患病率为 5.89%^[4]。先天缺牙临床表型复杂多样,可能合并多个器官的症状,为综合征型先天缺牙 (syndromic tooth agenesis, STA),也有可能仅仅只有缺牙的症状,为非综合征型先天缺牙 (non-syndromic tooth agenesis, NSTA)^[5]。综合征型先天缺牙的致病基因一般都比较明确,而非综合征型先天缺牙的致病基因比较复杂,单基因或多基因协同作用都有可能非综合征型先天缺牙的发生^[6]。目前,已知有 10 多个基因的突变会导致非综合征型先天缺牙的发生^[7],然而仍有很多患者无法发现致病基因。研究非综合征型先天缺牙的致病基因突变一直是热点和难点。本研究应用全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 对一个非综合征型先天缺牙家系进行了基因检查及分析,明确了遗传学病因,并回顾国内外相关文献,总结缺牙临床表型,为临床治疗和遗传咨询提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

先证者为 2024 年 1 月在北京大学口腔医院修复科就诊的 11 岁男孩,其左下牙间隙大,要求修复。对先证者及其父母进行了口腔检查,并通过曲面断层片来诊断缺牙数目。在首都医科大学附属北京儿

童医院对有先天缺牙的该先证者进行了头发、皮肤、指甲等器官的全身检查。100 名牙齿发育正常的志愿者作为正常对照 (男女各 50 名)。所有参与本研究的人员均签署了知情同意,此研究得到北京大学口腔医院伦理委员会的批准 (批号:PKUSSIRB-202162021)。

1.2 方法

1.2.1 突变检测

收集参与研究人员的静脉血。使用全血基因组 DNA 提取试剂盒 (百泰克,北京) 提取基因组 DNA。将先证者家系成员的 DNA 送至北京安琪儿基因医学科技有限公司,使用 Illumina-X10 平台进行全外显子测序。在 WES 结果中,注释口腔相关基因^[8]。然后,根据数据库中最小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) ≤ 0.01 的标准筛选了所有非同义单核苷酸变异和插入/缺失,使用数据库包括单核苷酸多态性数据库 (dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) 和基因组聚合数据库 (gnomAD, <http://gnomad.broadinstitute.org>)。对于筛选出的突变位点,使用在线预测软件 Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>)、Combined Annotation Dependent Depletion (CADD; <https://cadd.gs.washington.edu/>) 及 fathmm (<http://fathmm.biocompute.org.uk>) 预测突变对蛋白质功能的影响。

1.2.2 突变基因测序

为了验证 WES 结果,使用 Sanger 测序对先证者家系及正常对照人群的 *WNT10A* (NM_025216.2) 基

因外显子进行了测序。*WNT10A* 基因的外显子和内含子-外显子边界通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 用特定引物进行扩增(可根据要求提供引物)。PCR 产物由北京擎科生物科技有限公司进行测序。

1.2.3 氨基酸序列保守性分析

从 NCBI 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取了不同物种的 *Wnt10a* 的蛋白质序列。使用 MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) 软件进行多序列对比。使用 ClustalW2 软件分析突变位点进化过程中的保守性。

1.2.4 蛋白质三维结构分析

使用 AlphaFold 蛋白质结构数据库 (<https://alphafold.ebi.ac.uk/>) 预测 *WNT10A* (NP_079492.2) 蛋白质三维结构。使用 PyMol v2.1 软件分析突变造成的 *WNT10A* 蛋白质三维结构改变。

1.2.5 *WNT10A* 导致非综合征型先天缺牙表型分析

以“先天缺牙”“少数缺牙”“多数缺牙”“tooth agenesis”“hypodontia”“oligodontia”和“*WNT10A*”为关键词检索 CNKI、万方及 PubMed 数据库,选取 2024 年 12 月 1 日之前发表的文献并详细阅读收集病例信息。纳入的病例条件:①明确 *WNT10A* 为先

天缺牙的致病基因;②明确诊断为非综合征型先天缺牙并有详细的缺牙表型。最终共在 29 篇文献中收集了 142 个 *WNT10A* 导致的非综合征型先天缺牙病例。最后合并本研究发现的 1 个病例进行了分析。首先分析每个患者的平均缺牙数目,分别统计上颌牙弓、下颌牙弓、左侧牙弓及右侧牙弓的平均缺牙数目,上下颌牙弓及左右牙弓缺牙数目是否有差异。最后按照牙位统计了每个牙位的缺牙频率并制作了模式图。

1.3 统计学处理

通过 GraphPad Prism 8 分析。数据呈正态分布的样本使用独立 *t* 检验进行分析,其他样本使用曼-惠特尼 *U* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床检查结果

先证者患儿先天缺失 2 颗恒牙,位置为双侧下颌第二前磨牙(图 1A、B)。临床检查未发现他的其他器官有异常,所以诊断为非综合征型先天缺牙。患者的父母没有先天缺牙的发生(图 1C、D),其他器官无异常。

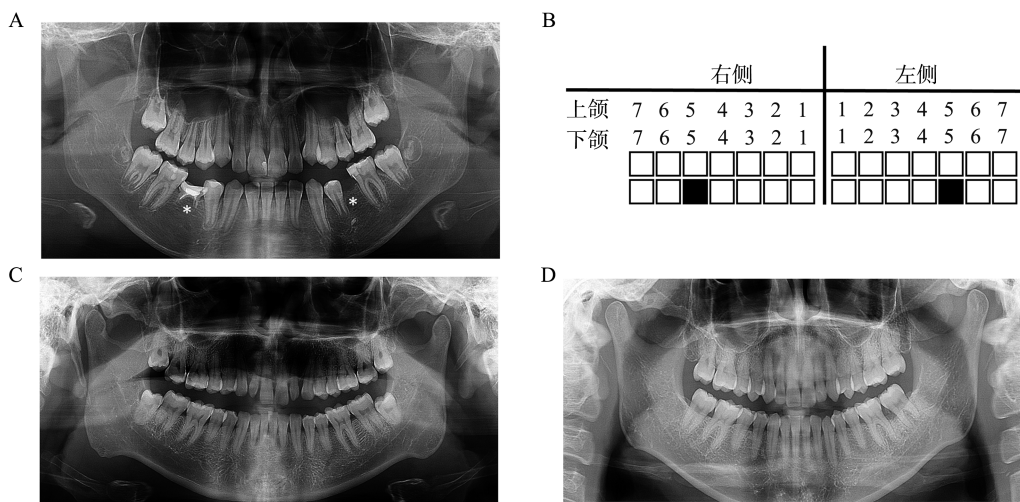


图 1 曲面断层片及先证者的缺牙位置示意图

A: 先证者的曲面断层片; B: 先证者缺牙位置的示意图; C: 先证者父亲的曲面断层片; D: 先证者母亲的曲面断层片(星号和实心方块表示先天性缺失的牙齿)。

Figure 1 Panoramic radiographs and schematic of missing tooth position of the proband

A: Panoramic radiographs of the proband; B: Schematic of missing tooth position of the proband; C: Panoramic radiographs of the proband's father; D: Panoramic radiographs of the proband's mother (asterisks and solid squares indicate congenitally missing teeth).

2.2 *WNT10A* 基因突变的认定

WES 分析结果显示,发现先证者的父亲携带 *WNT10A* 基因杂合突变(c.637G>A),先证者的母亲携带 *WNT10A* 基因杂合突变(c.1009G>T)。先证者携带 *WNT10A* 基因双等位基因突变(c.637G>A 和

c.1009G>T)。Polyphen-2、CADD 及 fathmm 预测这两个突变是有害的;Mutation Taster 预测 c.637G>A 突变是良性的,预测 c.1009G>T 突变是有害的。见表 1。

表 1 *WNT10A* 突变 (c.637G>A 和 c.1009G>T) 的功能影响预测
Table 1 Functional impact prediction of *WNT10A* mutations (c.637G>A and c.1009G>T)

核苷酸变异	氨基酸变异	突变类型	PolyPhen-2	CADD	Mutation Taster	FAMMTH	gnomAD, dbSNP	ACMG 分类
c.637G>A	p.Gly213Ser	错义突变	probably damaging	probably-deleterious	Benign	DAMAGING	rs147680216	Uncertain significance BS2+PM1+PP3
c.1009G>T	p.Val337Phe	错义突变	probably damaging	likely deleterious	Deleterious	DAMAGING	未发现	Likely pathogenic PM1+PM2+PP2+PP3

根据美国医学遗传学与基因组学学会 (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 的标准分类, 突变 c.637G>A 致病性不

明确, 突变 c.1009G>T 可能致病。Sanger 测序验证的结果见图 2。

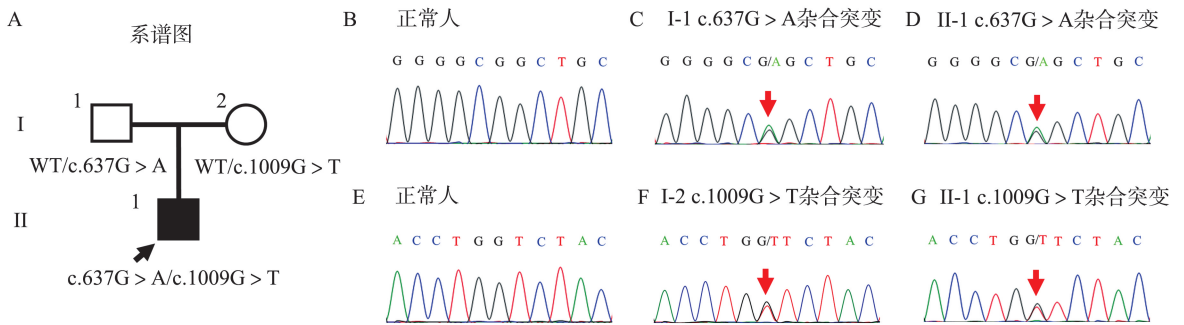


图 2 家族家谱和测序色谱图

A: 家族家谱; B: 637 位点的正常基因型; C: 先证者的父亲携带错义突变 c.637G>A; D: 先证者携带错义突变 c.637G>A; E: 1009 位点的正常基因型; F: 先证者的母亲携带错义突变 c.1009G>T; G: 先证者携带错义突变 c.1009G>T。

Figure 2 Family pedigree and sequencing chromatograms

A: Family pedigree; B: The normal genotype at the 637 site; C: The proband's father carries the missense mutation c.637G>A; D: The proband carries the missense mutation c.637G>A; E: The normal genotype at the 1009 site; F: The proband's mother carries the missense mutation c.1009G>T; G: The proband carries the missense mutation c.1009G>T.

2.3 突变位点保守性分析结果

保持性分析结果显示, 两个突变 (c.637G>A 和 c.1009G>T) 造成了 *WNT10A* 蛋白的氨基酸改变 (p.Gly213Ser 和 p.Val337Phe)。这两个变异

(p.Gly213Ser 和 p.Val337Phe) 位于 *WNT10A* 蛋白质高度保守的 Wnt 结构域上 (图 3A)。保守性分析结果显示 213Gly 和 337Val 在进化过程中高度保守。提示这两个突变可能对蛋白质功能产生影响。

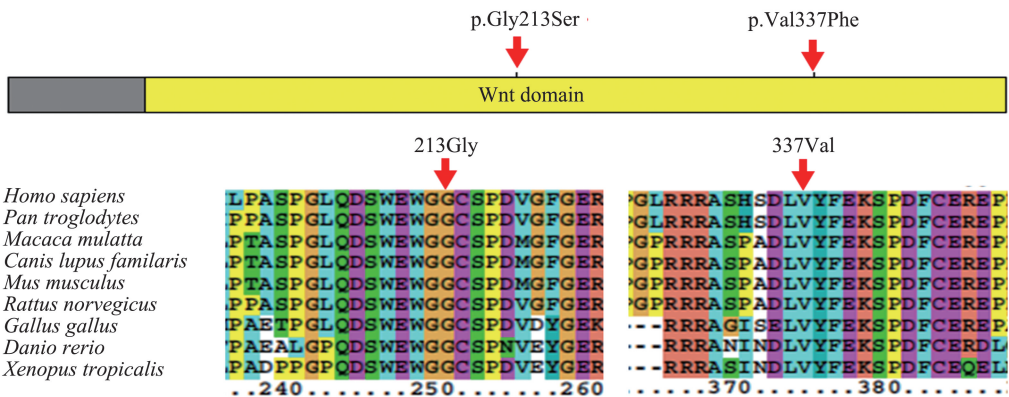


图 3 *WNT10A* 蛋白突变 (p.Gly213Ser 和 Val337Phe) 的位置和保守性分析

A: 野生型人类 *WNT10A* 蛋白的示意图以及本研究中鉴定的两种突变的分布情况; B: *WNT10A* 蛋白中受影响氨基酸的保守性分析。

Figure 3 Location and conservation analyses of *WNT10A* mutation (p.Gly213Ser and Val337Phe)

A: Schematic diagram of the wild-type human *WNT10A* protein and the distribution of the two mutations identified in this study; B: Conservation analysis of the affected amino acids in *WNT10A* protein.

2.4 突变蛋白质三维结构分析

预测出的 *WNT10A* 蛋白三维结构见图 4A。该蛋白质序列位置 213 的残基是甘氨酸,它没有侧链,见图 4B;变异残基是丝氨酸,它有一个中性的侧链,见图 4C。由于丝氨酸的侧链比甘氨酸的侧链大且具有极性,这可能会限制蛋白质在该位置的灵活性,影响蛋白质的折叠和动态行为。丝氨酸的极性侧链可能会引发新的氢键或其他相互作用,改变蛋白质的局部结构。这种结构变化可能会影响蛋白质的整体构象和功能。该蛋白质序列位置 337 的残基是缬氨酸,它有一个脂肪族侧

链(即只包含碳和氢原子),见图 4D;变异残基是苯丙氨酸,它有一个芳香族侧链(即包含一个芳香环),可以与其他残基堆叠,见图 4E。缬氨酸和苯丙氨酸都是疏水的,但苯丙氨酸的芳香环比缬氨酸的脂肪族侧链更大、更刚性,这可能改变蛋白质内部或蛋白质与其他分子之间的疏水性相互作用模式。苯丙氨酸的芳香环可以与其他芳香族侧链进行堆积相互作用,这可能增加局部结构的稳定性。苯丙氨酸的芳香环比缬氨酸的侧链更大,占据更多的空间。这可能导致局部结构的拥挤,影响蛋白质的折叠和整体构象。

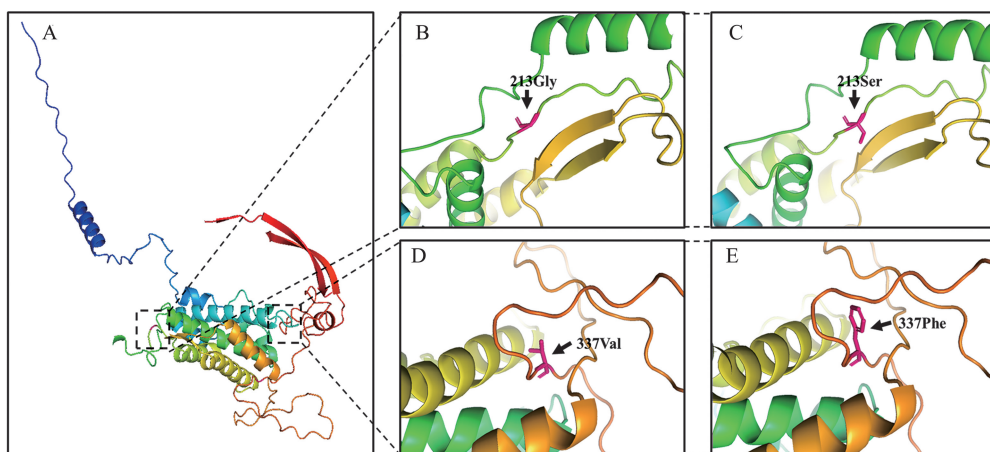


图 4 *WNT10A* 中两种突变的三维结构分析

A: 由 AlphaFold 预测的野生型 *WNT10A* 蛋白的三维结构; B: *WNT10A* 中 213Gly 的结构; C: *WNT10A* 中 213Ser 的结构; D: *WNT10A* 中 337Val 的结构; E: *WNT10A* 中 337Phe 的结构。

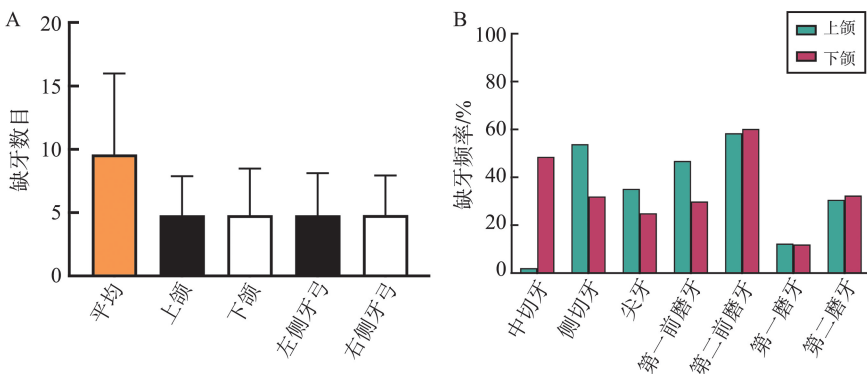
Figure 4 Three-dimensional structure analysis of the two mutations in *WNT10A*

A: Three-dimensional structure of the wild-type *WNT10A* protein predicted by AlphaFold; B: Structure of 213Gly in *WNT10A*; C: Structure of 213Ser in *WNT10A*; D: Structure of 337Val in *WNT10A*; E: Structure of 337Phe in *WNT10A*.

2.5 *WNT10A* 导致非综合征型先天缺牙缺牙表型分析

总结 142 例 *WNT10A* 突变导致的非综合征型先天缺牙患者资料,发现患者平均缺牙个数为 9.6 颗;上颌平均缺牙 4.8 颗,下颌平均缺牙 4.8 颗,差异无统计学意义 ($P < 0.005$),说明 *WNT10A* 突变导致的缺牙数目在上下颌没有明显差别;左侧牙弓平均缺牙 4.8 颗,右侧牙弓缺牙 4.8 颗,差异无统计学意

义 ($P > 0.05$),说明 *WNT10A* 突变导致的缺牙位置左右对称,见图 5A。分牙位统计显示,最容易缺失的牙齿位置依次为下颌第二前磨牙 (60.2%)、上颌第二前磨牙 (58.5%) 和上颌侧切牙 (53.9%);最不容易缺失的牙齿依次为上颌中切牙 (2.1%)、下颌第一磨牙 (12.0%) 和上颌第一磨牙 (12.3%),见图 5B。根据缺牙频率制作模式图,颜色越深表示缺牙概率越大,见图 5C。



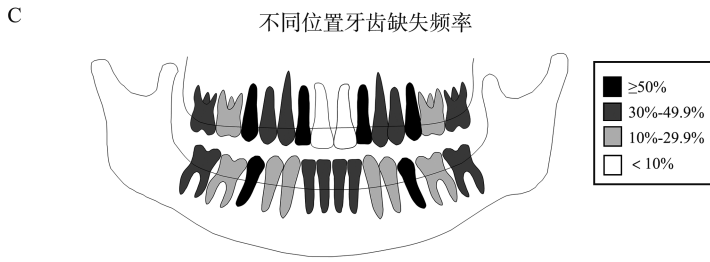


图5 WNT10A 突变导致非综合征型先天缺牙表型分析

A: 总体及各个牙弓缺牙数目; B: 不同牙位缺牙频率; C: 不同位置缺牙频率模式图。

Figure 5 Phenotypic analysis of non-syndromic tooth agenesis caused by WNT10A mutations

A: The total number of missing teeth and the number of missing teeth in each dental arch; B: Frequency of missing teeth at different tooth positions; C: Pattern diagram of the frequency of missing teeth at different positions.

3 讨论

WNT10A 是导致先天缺牙发生的主要致病基因之一^[9-12],其基因型和表型的关系多变而复杂。WNT10A 突变与两种综合征型先天缺牙相关:牙-甲-皮肤发育不良综合征(odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome, OODD)和 Schöpf-Schulz-Passarge 综合征(Schöpf-Schulz-Passarge syndrome, SSPS)。这两种综合征均表现为常染色体隐性遗传模式,只有当 WNT10A 基因发生双等位基因突变时,才会导致 OODD 和 SSPS 的发生^[13]。然而,WNT10A 双等位基因的变异不仅可能导致综合征型先天缺牙的发生,也有可能导致非综合征型先天缺牙的发生,而且,WNT10A 单等位基因也有可能导致非综合征型先天缺牙或没有缺牙表型^[14]。综合来看,WNT10A 的疾病表型和基因型差异非常大。有韩国学者研究了 WNT10A 在不同家庭中的表达情况,提出 WNT10A 突变在致病时存在剂量依赖性,即突变致病性越强临床表型越重^[15]。我国学者的研究也证实了这一观点,进一步发现双等位基因突变存在无义突变等严重突变时,才会导致综合征型先天缺牙的发生,而双等位基因的错义突变只能导致症状较轻的非综合征型先天缺牙^[13-14]。本研究的结果进一步证实了这一观点。本研究中患者携带的 WNT10A 双等位基因的错义突变(c.637G>A/p.Gly213Ser和 c.1009G>T/p.Val337Phe),临床表型为非综合征型先天缺牙,而患者的父母为单等位基因错义突变,没有临床表型。符合 WNT10A 致病存在基因剂量效应(gene dosage effect)这一观点。考虑到很多病例中单等位基因突变也能导致严重的缺牙表型,后续需要大样本量的研究及功能研究来进一步评价突变对功能的影响和表型之间的关系,来进一步证实这一观点。

WNT10A 基因突变导致非综合征型先天缺牙是

存在两种情况,单等位基因突变和双等位基因突变^[14]。本研究的先证者是双等位基因突变。进一步分析两个突变可以进一步理解其可能的致病机制。本研究检查出的两个突变中,c.1009G>T 为新发现的突变,在 dbSNP 和 gnomAD 数据库中均未见检出,另外也没有相关该位点的研究报告。所以本研究。新发现了一个 WNT10A 的突变位点。先证者携带的另外一个突变 c.637G>A(rs147680216)是已经报道的热点位点,在正常人群中有一定的出现频率,gnomAD 数据库显示东亚人群该位点的 MAF=0.018 64。

多项研究表明,c.637G>A 是先天缺牙的风险因素,合并 WNT10A 其它突变的时候会加重临床表型^[14,16-17]。本研究的结果也进一步证实了这一观点,c.637G>A 合并 c.1009G>T 出现 WNT10A 双等位基因突变时导致先天缺牙的发生。因此,可以推测本研究中患者的致病机制为 c.637G>A 加重了 c.1009G>T 的危害导致了缺牙的发生。后续需要进行深入的功能研究才能进一步验证这个猜想。

多个基因的突变均能导致先天缺牙的发生,很多情况下先天缺牙是多基因突变综合作用的结果^[18-19]。WNT10A 基因 c.637G>A 的突变不仅能加重 WNT10A 其它位置突变的表型,也能影响到其它基因。有研究显示 WNT10A 突变 c.637G>A 可以加重 EDA 基因突变的表型,造成严重的综合征型先天缺牙^[20]。总体来说,c.637G>A 位点是一个先天缺牙的危险因素,值得在遗传咨询时关注。

近年来,寡基因遗传和多位点变异模型被提出用于解释多种孟德尔遗传病,进一步确立了突变负荷在人体遗传疾病中的概念^[21]。对于先天缺牙来说,寡基因遗传的证据正在逐渐显现,得到了最近的全外显子组测序研究和/或针对多个候选基因的直接测序研究的支持^[22]。WNT10A 的基因突变的致病模型用单基因来解释已经存在很多局限,更加类似寡基因遗传和多位点变异模型。后续针对

WNT10A 的突变研究应该有针对的建立类似的模型,有助于提高对非综合征型先天缺牙遗传病因学的理解。

先天缺牙的不同致病基因导致的缺牙位置是有差异的^[23-26]。有学者统计分析了 *WNT10A* 突变的缺牙表型,发现 *WNT10A* 突变引起的主要缺牙部位为下颌及上颌第二前磨牙和上颌侧切牙,左右同名牙常同时缺失^[27]。本研究中文献复习统计了已发表的 *WNT10A* 突变相关的非综合征型先天缺牙表型,发现最容易缺失的牙齿位置依次为下颌第二前磨牙(60.2%)、上颌第二前磨牙(58.5%)和上颌侧切牙(53.9%);最不容易缺失的牙齿依次为上颌中切牙(2.1%)、下颌第一磨牙(12.0%)和上颌第一磨牙(12.3%)。这一结果与之前研究相符。本研究中患者缺牙位置为双侧下颌第二前磨牙,缺牙位置符合 *WNT10A* 突变的临床表型特点。另外,本研究根据不同位置牙齿缺失频率制作了缺牙模式图(图5C),以便更直观地理解缺牙特点。在临床针对先天缺牙患者进行遗传咨询时,可以根据缺牙特点和基因检测结果,快速有效的明确患者的致病基因。

综上所述,本研究报道了一个先天缺牙患者中出现的罕见的 *WNT10A* 双等位基因突变(c.637G>A/p.Gly213Ser 和 c.1009G>T/p.Val337Phe),其中 c.1009G>T 是新突变,扩大了 *WNT10A* 基因突变谱;进行了 *WNT10A* 突变相关的非综合征型先天缺牙患者的缺牙表型统计分析,绘制了缺牙模式图,为临床诊断、治疗和遗传咨询提供借鉴。

参考文献:

- [1] 刘浩辰, 冯海兰. 先天缺牙遗传学病因机制研究进展[J]. 口腔生物医学, 2017, 8(1): 37-43.
- [2] 张晓霞, 冯海兰. 多个牙先天缺失的病例分析及临床分型[J]. 中华口腔医学杂志, 2003, 38(4): 266-268.
ZHANG Xiaoxia, FENG Hailan. Cases analysis and clinical classification of oligodontia[J]. Chinese Journal of Stomatology, 2003, 38(4): 266-268.
- [3] 丁婷婷, 邹东, 刘浩辰. 一个非综合征型先天缺牙家系的 *MSX1* 基因突变分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(4): 97-100.
DING Tingting, ZOU Dong, LIU Haochen. An analysis of the mutation of *MSX1* gene in a non-syndromic tooth agenesis family [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2019, 57(4): 97-100.
- [4] Zhang J, Liu HC, Lyu X, et al. Prevalence of tooth agenesis in adolescent Chinese populations with or without orthodontics[J]. Chin J Dent Res, 2015, 18(1): 59-65.
- [5] Cammarata-Scalisi F, Willoughby CE, El-Feghaly JR, et al. Main genetic entities associated with tooth agenesis[J]. Clin Oral Investig, 2024, 29(1): 9. doi: 10.1007/s00784-024-05941-7
- [6] Juuri E, Balic A. The biology underlying abnormalities of tooth number in humans[J]. J Dent Res, 2017, 96(11): 1248-1256.
- [7] Liu HC, Liu HB, Su LX, et al. Four novel *PAX9* variants and the *PAX9*-related non-syndromic tooth agenesis patterns[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8142.
- [8] Prasad MK, Geoffroy V, Vicaire S, et al. A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement[J]. J Med Genet, 2016, 53(2): 98-110.
- [9] van den Boogaard MJ, Créton M, Bronkhorst Y, et al. Mutations in *WNT10A* are present in more than half of isolated hypodontia cases [J]. J Med Genet, 2012, 49(5): 327-331.
- [10] Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, et al. Only four genes (*EDA1*, *EDAR*, *EDARADD*, and *WNT10A*) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases[J]. Hum Mutat, 2011, 32(1): 70-72.
- [11] Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, et al. *WNT10A* mutations account for of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(2): 353-359.
- [12] Abid MF, Simpson MA, Barbosa IA, et al. *WNT10A* mutation results in severe tooth agenesis in a family of three sisters [J]. Orthod Craniofac Res, 2018. doi:10.1111/ocr.12231
- [13] Yu M, Liu Y, Liu HC, et al. Distinct impacts of bi-allelic *WNT10A* mutations on the permanent and primary dentitions in odonto-onycho-dermal dysplasia[J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(1): 57-64.
- [14] Liu HC, Lin BC, Liu HB, et al. Dose dependence effect in biallelic *WNT10A* variant-associated tooth agenesis phenotype[J]. Diagnostics, 2022, 12(12): 3087.
- [15] Park H, Song JS, Shin TJ, et al. *WNT10A* mutations causing oligodontia[J]. Arch Oral Biol, 2019, 103: 8-11. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.05.007
- [16] Song SJ, Zhao RY, He HY, et al. *WNT10A* variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population[J]. Hum Genet, 2014, 133(1): 117-124.
- [17] Machida J, Goto H, Tatematsu T, et al. *WNT10A* variants isolated from Japanese patients with congenital tooth agenesis[J]. Hum Genome Var, 2017, 4: 17047. doi: 10.1038/hgv.2017.47
- [18] Yin W, Bian Z. The gene network underlying hypodontia [J]. J Dent Res, 2015, 94(7): 878-885. doi: 10.1177/0022034515583999