

# GENETIKA VE STOMATOLOGII

## Přehledové sdělení

Miroslava Švábová<sup>1)</sup>, Jaroslav Racek<sup>2)</sup>, Marie Marková<sup>2)</sup>

1) Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

2) Stomatologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Práce je věnována doc. MUDr. et RNDr. Lubomíru Sottnerovi, DrSc., k jeho 90. narozeninám\*).

### O AUTORECH



**MUDr. Miroslava Švábová, CSc., (\*1958)** ukončila studium stomatologie na FVL UK v Praze v r. 1982. V r. 1987 obhájila na téže fakultě disertační práci *Genetické aspekty hypodontie*. Od r. 1988 do r. 1994 působila jako vědecká pracovnice na I. stomatologické klinice 1. LF UK v Praze. V r. 1992 složila atestaci z ortodontie. Od r. 1994 dosud provozuje privátní ortodontickou praxi v Praze 5-Košářích. Od roku 2005 zároveň pracuje jako externí učitelka v Ústavu pro lékařskou genetiku 1. LF UK v Praze. Její výzkumná a publikační činnost je zaměřena především na dědičnost vad a onemocnění orofaciální oblasti (6 článků a 25 přednášek). Je členkou České, Evropské, Americké a Světové ortodontické společnosti.

**Kontakt:** svabova@mybox.cz  
Privátní ortodontická praxe  
Plzeňská 210  
150 00 Praha 5

### ÚVOD

Většina vad a onemocnění, se kterými se jako zubní lékaři dennodenně setkáváme, je do určité míry ovlivněna dědičností. Stupeň tohoto ovlivnění je však u jednotlivých případů rozdílný. Na jedné straně škály si můžeme představit výhradně geneticky determinované jednotky, jako je *dentinogenesis* nebo *amelogenesis imperfecta*. Na opačné straně jsou stavy, kde je vliv dědičnosti téměř nulový – třeba zlomenina čelisti při autonehodě nebo hospodské rvače. Mezi těmito dvěma extrémami se pohybují ostatní vady a onemocnění (rozštěpové anomálie, anomálie skusu, počtu zubů apod.), které vznikají interakcí genové výbavy a prostředí. Genetická složka těchto komplexních znaků je dána vzájemným působením určitého množství genů. Mohou zde působit jak geny velkého účinku, kde projev vady či onemocnění je výsledkem mutace, tak geny malého účinku, které existují v různých formách a u nichž je prokazatelná pouze statistická asociace daného polymorfismu se sledovaným znakem.

Pátrání po etiologii jednotlivých vad však není jen záležitostí výzkumu a akademických diskusí. Její znalost může významně ovlivnit naši diagnostiku a terapii.

**SOUHRN:** Bouřlivý rozvoj biologických věd v posledních letech se promítá do většiny lékařských oborů, včetně stomatologie. Autoři se pokusili podat přehled dědičných vad a onemocnění orofaciální oblasti s ohledem na jednotlivé typy dědičnosti. Pozornost je věnována i novým poznatkům z oblasti molekulární genetiky. Autoři se snaží vnést genetické hledisko do každodenní praxe zubních lékařů.

**Klíčová slova:** genetika ve stomatologii, typy dědičnosti v orofaciální oblasti.

### GENETICS IN STOMATOLOGY

#### Review article

**SUMMARY:** Impetuous development of biological science has influenced most areas of medicine including stomatology during recent years. Survey of hereditary anomalies of oral facial region is given in accordance with the type of transmission. A lot of attention is paid to new findings in molecular genetics. Authors try to link genetic attitude with daily dentists' practice.

**Key words:** genetics in stomatology, heredity of oral facial region.

LKS, 2012, 22(12): 254–260

Své o tom vědí ortodontisté při léčbě těžkých skeletálních vad. Ty jsou často spojeny s významnou rodinnou zátěží. Zjednodušeně řečeno, vyřešení anomálie skusu vyskytující se i u příbuzných pacienta bude často vyžadovat spolupráci s čelistním chirurgem.

Méně manifestní, nediagnostikovaná *dentinogenesis imperfecta* může být příčinou neúspěšného endodontického ošetření.

### METODIKA

Nejjednodušší a také historicky první možností, která se při pátrání po míře a typu dědičnosti objevila, byla cesta popisu zajímavé rodiny a přenosu vady v jejím rámci. Bohužel z vědeckého hlediska je výpovědní hodnota těchto kazuistik poměrně nízká, i když může být velmi důležitá v rámci genetického poradenství v dané rodině.

Efektivnější jsou analýzy rodokmenů většího množství rodin, ale jejich hodnota je omezena typem výběru. Samozřejmě nejkvalitnější jsou výběry, které zahrnují všechny postižené rodiny v dané oblasti, což je někdy těžko splnitelný úkol.

Velkou výpovědní hodnotu mají studie prováděné na souborech dvojčat. Srovnává se výskyt vady u jednovaječných a dvojvaječných dvojčat. Znak výhradně geneticky determinované vykazují výrazně vyšší shodu (konkordanci) mezi jednovaječnými dvojčaty.

Z tohoto pohledu je genetickým grálem soubor jednovaječných dvojčat, která jsou po narození vychovávána odděleně. Splňují podmínku identické genové výbavy a rozdílného prostředí. Znak, ve kterém budou jednovaječná dvojčata konkordantní, by měl být se značnou pravděpodobností determinován geneticky. Korelace mezi těmito dvojčaty nám umožňuje stanovit heritabilitu. To je veličina, která vypovídá o podílu dědičnosti na daném znaku, přesněji o podílu genetické variability na celkové variabilitě znaku. Takovou skupinu jednovaječných dvojčat sestavila v průběhu dvaceti let, počínaje rokem 1979, výzkumná skupina profesora Boucharda v Minnesotě. Soubor tvořilo 130 párů dvojčat. Výzkum byl zaměřen převážně psychologicky a potvrdil značný podíl dědičnosti na determinaci inteligence a způsobů chování (1). Členy týmu byli i stomatologové. Sledovali vliv dědičnosti na parodontální onemocnění, zubní kaz a poruchy temporomandibulárního kloubu. V případě poruch temporomandibulárního kloubu se dědičnou složku nepodařilo prokázat, u parodontopatií a zubního kazu ano (bude zmíněno dále v textu).

V Československu se touto problematikou zabývala v 70. letech minulého století Velíšková (2, 3). Z pohledu ortodoncie zpracovávala soubory mono a dizygotních dvojčat, s kvalitně stanovenou zygotitou.

Od objevu struktury DNA se pátrání po genetických příčinách znaků a vad dostává na molekulární úroveň. Impozantním výsledkem tohoto úsilí bylo přečtení lidského genomu počátkem tisíciletí. Ke zjišťování příčinných genů slouží celá řada nástrojů. Asociační studie testují vztah mezi variantou genu a sledovaným onemocněním, vazebnou analýzou se zjišťuje, zda postižení jedinci nesdílejí častěji některé alely.

## TYPY DĚDIČNOSTI

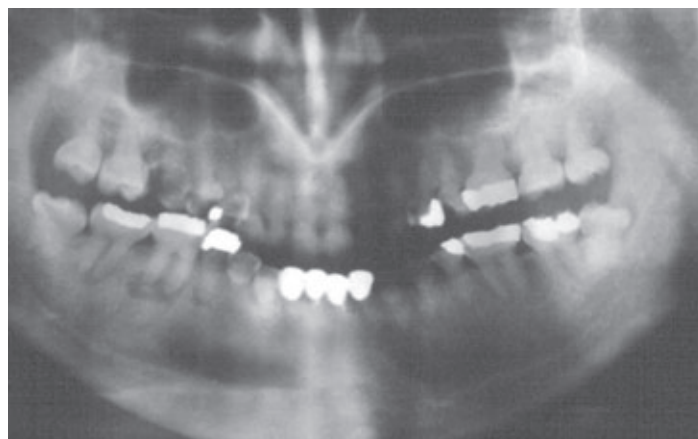
Při popisu dědičnosti znaků, vad a onemocnění se nabízí řada přístupů. Můžeme zvolit patologicko-anatomický přístup a postupovat po jednotlivých oblastech, anebo dělit jednotky podle typu dědičnosti. Spíše z didaktických důvodů volíme druhou možnost.

## MONOGENNÍ VADY

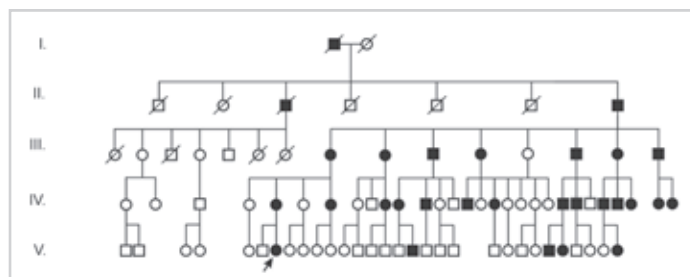
Mezi jednoznačně monogeně determinované jednotky, tedy takové, u kterých je jasná příčinná souvislost mezi genem a znakem a kde se znak přenáší do dalších generací podle klasických mendlovských pravidel, patří poruchy tvorby tvrdých zubních tkání (*dentinogenesis imperfecta* a *amelogenesis imperfecta*) a velice vzácné syndromy s projevy převážně v orofaciální oblasti. Rozhodně se nejedná o případy, se kterými by se zubní lékař ve své praxi často setkával.

### Dentinogenesis imperfecta

Jedná se o poměrně vzácnou (1 : 6000–8000) poruchu tvorby zubních tkání mezenchymálního původu – dentinu, pulpy, cementu a parodontu. Korunky premolárů a molárů mají hříbovitý tvar. Sekundárně změněná sklovina, vláknitý dentin s malým počtem dentinových tubulů a chybní homogenní spojení mezi sklovinou a dentinem způsobují menší mechanickou odolnost zubů a jejich sklon k abrazi. Zuby postižených jedinců jsou opalescentního vzhledu, mají modrošedou až jantarovou barvu. Velmi typický je rentgenologický obraz, nápadná je předčasná obliterace dřeňových dutin, kořeny jsou krátké a úzké, časté jsou patologické periapikální nálezy u in-



Obr. 1: Panoramatický rentgenový snímek pacienta s *dentinogenesis imperfecta*.



Obr. 2: Rodokmen jedné z rodin s *dentinogenesis imperfecta* vyšetřených Sottnerem a Rackem.

taktních zubů (obr. 1). Je prokázán autozomálně dominantní přenos a známa je i vlastní příčina tohoto defektu. Jedná se o mutaci genu DSPP, který kóduje dentin fosfoprotein a dentin sialoprotein.

Většina pacientů s *dentinogenesis imperfecta* se dostane již v dětství na specializovaná pracoviště. U frustních forem může být diagnostika *dentinogenesis imperfecta* velmi obtížná, zejména u pacientů s dokončeným vývojem stálého chrupu. Diferenciálně diagnosticky mohou připadat v úvahu ostatní onemocnění, která mění barvu a kvalitu tvrdých zubních tkání. Lze uvažovat o endemické fluoróze, o některých chorobách novorozeneckého věku (novorozenecká žloutenka, fetální erythroblastóza), které však postihují jen dočasné zuby, a o působení zevních škodlivin, včetně TTC antibiotik a horečnatých onemocnění (4).

Vzhledem k obliteraci kořenových kanálků bývá endodontické ošetření problematické, někdy až nemožné.

Na celém světě bylo popsáno několik vícegeneračních rodin s přenosem *dentinogenesis imperfecta* (5, 6). Dvě rozsáhlé rodiny se podařilo vyšetřit i Sottnerovi s Rackem (7) v 70. letech uplynulého století (obr. 2).

V některých případech je *dentinogenesis imperfecta* součástí mnohem závažnějšího, mutilujícího nebo dokonce letálního postižení skeletu – *osteogenesis imperfecta*, zde je genetickou příčinou mutace v genech pro tvorbu kolagenu COL1A1 nebo COL1A2. I tato forma se dědí autozomálně dominantně.

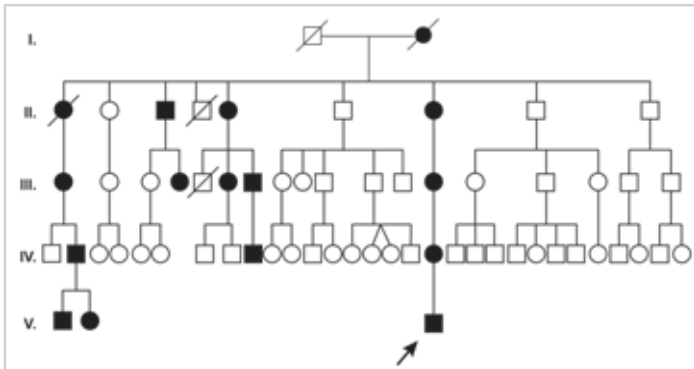
### Amelogenesis imperfecta

*Amelogenesis imperfecta* je označení celé skupiny jednotek s rozdílným klinickým obrazem a různým typem dědičnosti. Frekvence je 1 : 14 000 (8). Postižení skloviny lze rozdělit do dvou, respektive tří skupin. Na hypoplastické, hypomineralizační a hypomaturační.

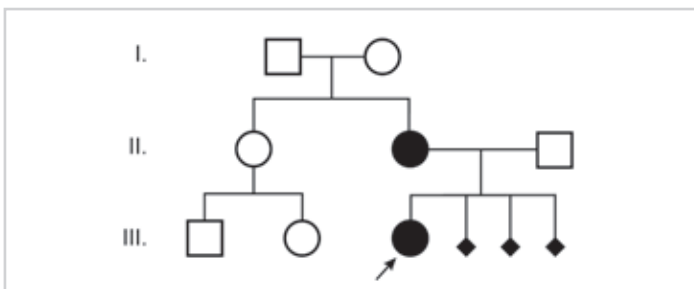
Hypoplastické formy jsou způsobeny nedostatečnou tvorbou sklovinné matrix. Vrstva skloviny je slabá, někdy barevně



Obr. 3: Klinický obraz hypomineralizační formy *amelogenesis imperfecta*.



Obr. 4: Rodokmen rodiny s *amelogenesis imperfecta*.



Obr. 5: Rodokmen rodiny s Crouzonovým syndromem (po narození probandky následovaly tři aborty).

změněná, zuby vypadají jako nabroušené na korunku. Některé formy se vyznačují místními poruchami skloviny ve formě tečkovitých vkleslin nebo vertikálních proužků.

Hypomaturační formy představují mírnější stupeň postižení než hypomineralizační *amelogenesis imperfecta*.

U těžkých forem je sklovina natolik měkká, že ji je možné seškrabávat nástroji na odstraňování zubního kamene. Někdy je dost obtížné rozlišit, co je vlastně odstraňováno. Krátkou dobu po prožezání zuby nepůsobí nápadně. Později se zabarvují do žluta až žlutohněda, sklovina se enormně abraduje, může se i spontánně odlamovat (obr. 3). Jisté štěstí v neštěstí pro postižené představuje fakt, že – pravděpodobně pod vlivem zevního dráždění – je dřevná dutina méně rozsáhlá, než by odpovídalo věku. Zuby je proto možné poměrně brzo ošetřit korunkami. Ošetření fotokompozity, vzhledem ke kvalitě skloviny, nepřipadá v úvahu.

Z genealogických studií bylo jasné, že nejčastější, hypomineralizační forma *amelogenesis imperfecta*, se přenáší autozo-

málně dominantně. Rozsáhlou rodinu vyšetřovali autoři tohoto článku počátkem 80. let minulého století na II. stomatologické klinice Fakulty všeobecného lékařství UK v Praze. Uvedený rodokmen dobře ilustruje autozomálně dominantní typ přenosu (obr. 4). Zdraví jedinci mají opět zdravé potomstvo, postižení jedinci mají zhruba polovinu dětí zdravých a polovinu postižených. Kim et al. (9) prokázali v rodinách s touto vadou mutaci genu FAM83H.

Z genetického hlediska jsou zajímavé formy *amelogenesis imperfecta* vázané na X chromozom. Postižení žen s touto vadou je méně závažné než u mužů. Na sklovině se střídají vertikální proužky normální a hypoplastické skloviny podle toho, který z chromozomů X byl inaktivován. Byly detekovány mutace v genu AMELX odpovědného za tvorbu amelogeninu, bílkoviny, která se podílí na tvorbě skloviny (10).

Uvedení řady dalších forem *amelogenesis imperfecta* a genových mutací za ně odpovědných přesahuje rámec tohoto sdělení.

### Syndromy s orofaciální lokalizací

Další skupinu monogenně přenášených jednotek představuje řada syndromů s převážně orofaciální lokalizací. Jejich přehled, stejně jako přehled postižení způsobených změnami celých chromozomů, podává obsáhlá publikace Gorlinův Syndromes of the Head and Neck (11) pojmenovaná na počest svého prvního autora.

Tyto syndromy jsou nesmírně vzácné, řádově jednotlivé případy na statisíce zdravých jedinců. Vzhledem ke klinické závažnosti se s těmito pacienty setkáme spíše na specializovaných pracovištích.

Jako jeden příklad za všechny uvádíme rodinu s výskytem Crouzonova syndromu. Jedná se o autozomálně dominantní přenos z matky na dceru (obr. 5). Na dálkových rentgenových snímcích obou žen je vidět atypickou kalvu a hypoplazii střední obličejové etáže, obojí způsobené předčasným uzavěrem růstových švů (obr. 6, 7, 8). U tohoto, stejně jako u mnoha dalších syndromů, je již znám genový podklad. V tomto případě se jedná o mutaci genu FGFR2 (gen kódující fibroblastový receptor pro růstový faktor) (11).

### MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST

U většiny dalších vad či znaků orofaciální oblasti předpokládáme polygenní nebo lépe multifaktoriální dědičnost. Znamená to, že jednotka je determinována větším či menším množstvím genů a roli zde hrají i negenetické faktory. Pro většinu případů asi nebude platit typický polygenní model, kdy se sčítá vliv většího množství genů malého účinku. Na základě studií dědičnosti rozštěpových anomálií a hypodoncie se jeví jako pravděpodobnější varianta několika genů velkého účinku v kombinaci s negenetickými vlivy.

Podíl dědičnosti na daném znaku, přesněji genetické variability na variabilitě znaku, představuje již zmiňovaná heritabilita. Další veličina, kterou používáme, je empirické riziko. Jedná se o údaj zjištěný na velkých souborech rodin probandů s danou vadou a informuje nás o pravděpodobnosti jejího opakování v rodině, v níž jsou již jeden nebo více členů postižení. Podobnou, spíše orientační informaci, podává Edwardsův vzorec. Říká, že pravděpodobnost postižení dalšího člena rodiny je dána druhou odmocninou z populační frekvence vady.

### Rozštěpové vady

Pomineme-li již výše zmíněné syndromy s orofaciálními projevy, rozštěpy jsou nejvýznamnější vadou orofaciální oblasti z hlediska genetického poradenství – jsou dostatečně časté a dostatečně závažné. V průběhu let byla stanovena empirická

rizika pro jednotlivé typy rozštěpů. Víme, že rozštěp rtu, čelisti a patra (CLP) je mnohem více geneticky podmíněn než izolovaný rozštěp patra. Pravděpodobnost postižení sourozence probanda je 4 %, pravděpodobnost postižení dalšího dítěte v rodině, v níž má rozštěp proband a jeden z rodičů, je už 17 %. Pravděpodobnost dále zvyšuje závažnost rozštěpu. Oboustranný kompletní rozštěp rtu čelisti a patra s sebou nese výrazně větší riziko, než dejme tomu „pouhý“ rozštěp rtu. U izolovaného rozštěpu patra jsou tyto hodnoty nižší. Pravděpodobnost opakování u sourozence jsou 2 %, v rodině, kde je postižen proband a jeden z rodičů, je riziko pro další dítě 15 % (12).

V současné době je známo již několik genů odpovědných za rozštěpy a stále přibývají nové. Označují se jako geny OFC1-12 (49). Gen OFC5 je gen MSX1. To je jeden tzv. homeobox genů, skupiny genů odpovědných za osové uspořádání organismu. Jedná se o vývojově starý systém, který existuje už např. u *Drosophily*. S tímto genem se setkáme ještě u hypodoncie.

Již v době před nástupem molekulární genetiky se však vědělo, že některé rozštěpy, které jsou součástí syndromů, determinuje jediný gen. Příkladem je syndrom van der Woodové, kde je rozštěp spojen s více či méně nápadnými cystami dolního rtu, vada vykazuje autozomálně dominantní přenos s variabilní expresivitou. Riziko pro sourozence probanda je 50 % – tedy mnohem vyšší, než uvedená empirická rizika.

### Hypodoncie

Hypodoncie je jednou z nejprobadanějších vad orofaciální oblasti. Svému nositeli může značně zkomplikovat život jak po funkční, tak po estetické stránce. Nicméně, množství studií na lidech i na zvířatech je zřejmě dáno i tím, že představuje ideální genetický model. Je poměrně častá a snadno detekovatelná. V české populaci je postiženo 6,5 % obyvatelstva (13), myšleno bez třetích molárů. Nejčastěji nezaloženým zubem ve stálé dentici je dolní druhý premolár následovaný horním postranním řezákem.

Starší práce věnované dědičnosti hypodoncie sledovaly především hypodoncii horních postranních řezáků a přiklíněly se k autozomálně dominantnímu přenosu. V 70. letech minulého století převládá názor, že hypodoncii je třeba chápat jako celek a typ dědičnosti lépe vysvětluje polygenní model (14, 15).

Sottner se spolupracovníky vyslovil v 80. letech dvacátého století hypotézu, že hypodoncie je jedním z projevů fenotypu narušení mezenchymo-epiteliálních interakcí v oblasti dentální lišty. Dospěl k tomuto názoru při analýze souboru rodin probandů s retencí špičáku horní čelisti, kde se hypodoncie vyskytovala významně častěji než v běžné populaci (16, 17). Na úzkou korelaci mezi hypodoncií různých morfologických tříd zubů a dystopii špičáků upozornil i Peck et al. (18).

S hypodoncií často souvisí řada symptomů, takže společně vytvářejí velice rozmanitý syndrom. Patří sem mikrodoncie, čípkovitý tvar zubu, hyperodoncie, srostlice, zvýšený a snížený počet hrbolků korunek a kořenů zubů, dystopie zubů s retencí nebo bez retence, podmiňující resorpce kořenů dočasných horních druhých molárů, způsobená neprořezanými stálými prvními moláry, infrapozice dočasných molárů, větší distální odstup zárodků stálých druhých molárů, taurodonicie, pyramidalismus, odontomy, časové poruchy výměny denticí (19, 20).

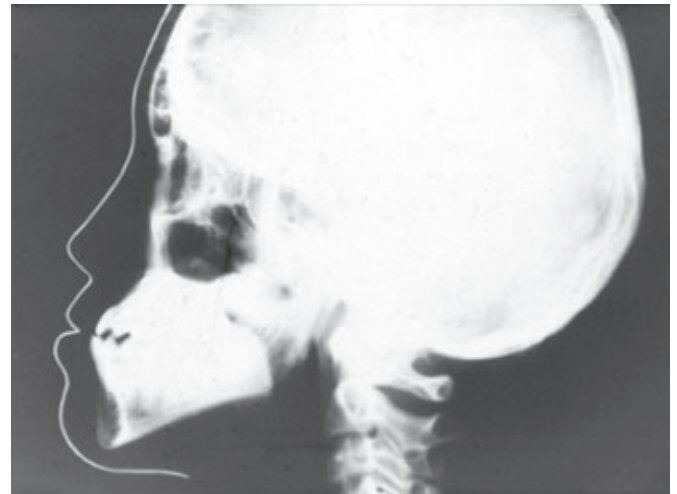
Analýzou souboru více než 500 rodin probandů s hypodoncií byla stanovena některá empirická rizika. Pravděpodobnost postižení sourozenců probandů je 18,5 %. Rovněž postižení jednoho z rodičů zvyšovalo pravděpodobnost výskytu hypodoncie u sourozenců – na 25 % (21).

V současnosti se podařilo detekovat několik genů, odpovědných za hypodoncii. V roce 1996 byla potvrzena mutace MSX1 genu jako odpovědná za dědičnou hypodoncii premo-

lárů a třetích molárů (22). Dalším genem odpovědným za hypodoncii v laterálním úseku chrupu je PAX9 (23).

Současné molekulárně genetické studie stále nevysvětlují dědičnost hypodoncie jako celku, takže multifaktoriální hypotézu zatím nelze vyloučit. Nejblíže pravdě bude možná představa několika genů velkého účinku, které se daří postupně detekovat, a vlivů zevního prostředí.

Vzhledem k nepochybné genetické determinaci této vady bychom při jejím záchytu měli myslet i na ostatní členy rodiny, zejména mladší sourozence (**obr. 9**). Signálem rodinného výskytu vady přitom nemusí být pouze manifestní hypodoncie, ale i některé z výše uvedených syndromových projevů.



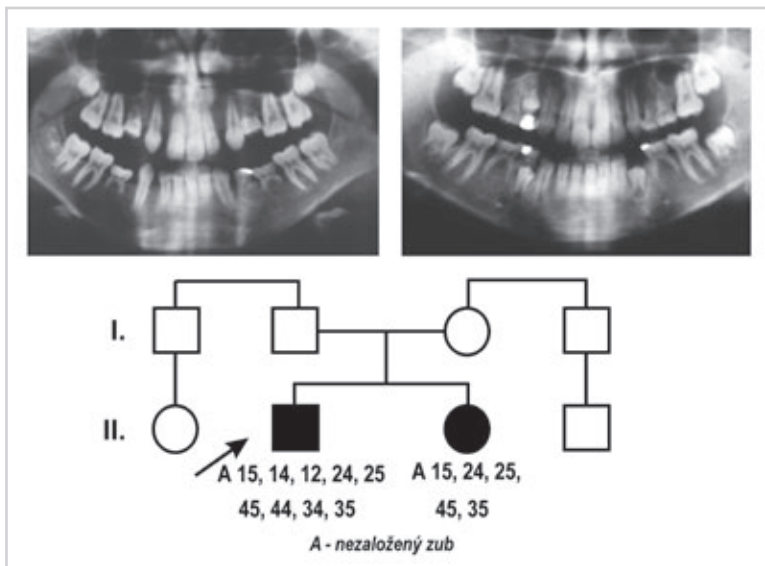
Obr. 6: Telarentgenogram probandky.



Obr. 7: Chrup probandky.



Obr. 8: Telarentgenogram probandčiny matky.



Obr. 9: Rodina, ve které byla po vyšetření probanda diagnostikována hypodontie i u jeho mladší sestry.

## Retence

Retenci zubu myslíme stav, kdy dojde k zadržení zubu na jeho erupční dráze. Nejčastěji se to týká stálého horního špičáku (pomineme-li 3. moláry). Vada postihuje 2,6 % naší populace a, jak již bylo uvedeno výše, s předchozí anomálií má hodně společného. Sottner a Racek (16, 17) ji považují za jeden z projevů fenotypu narušení epitel-mesenchymálních interakcí v dentální liště. Své závěry činí na základě analýzy 272 rodin probandů s retencí špičáku. Ve 47 % se jednalo o rodinný výskyt. Jejich závěry odpovídají polygennímu typu dědičnosti, heritabilitu stanovili na 70 %.

U poruch prořezávání platí to samé, co v případě hypodontie. Měli bychom zpozornět a vyšetřit další členy rodiny, zejména mladší sourozence. Včasná diagnóza a indikované extrakce dočasných zubů mohou předejít komplikované léčbě ve stálém chrupu.

## Malokluze

Anomálie čelistí a mezičelistních vztahů představují složitou skupinu, kde ve většině případů bude platná hypotéza multifaktoriální dědičnosti, s tím, že podíl dědičnosti na determinaci těchto vad je nižší než v případě hypodontie nebo retence.

U protruzních vad (**obr. 10**) je zmiňována vyšší korelace mezi sourozenci než mezi sourozenci a rodiči, což by svědčilo o tom, že některé z genů, podílejících se na vadě, budou mít recesivní charakter (24).

Podíl dominantních genů naopak očekáváme v případě mandibulární progenie. Rodokmeny panovnického rodu Habsburků, stejně jako dalších evropských šlechtických rodů, dokládají přenos z generace na generaci (25).

Nicméně tento přenos nemusí být jednoznačným důkazem pro monogenní determinaci mandibulární progenie. V rámci habsburské dynastie docházelo nebývale často k příbuzenským sňatkům. Nejtíže postižený Habsburk Karel II. Španělský byl synem Filipa IV. Španělského a Marie Anny Habsburské, což byli strýc a neteř. Z jedenácti svazků za 200 let, které předcházely jeho narození, bylo devět příbuzenských (26). Docházelo zde k homozygotním konstelacím recesivních genů a rovněž polygenní typ přenosu mohl za těchto okolností působit jako autozomálně dominantní.

Následující populační studie vyznívají ve prospěch multifaktoriální determinace. Watanabe et al. (27) na souboru 105 třígeneračních rodin s mandibulární progenií prokázali vysoké postižení příbuzných 1. stupně – 11 % – a stanovili heritabilitu na 84,3 %. Heritabilita zjištěná Cruzem (28) z brazilského vzorku 55 rodin s mandibulárním prognatismem byla podstatně nižší – 31,6 %. Rozdíl může souviset s vyšším výskytem této vady v Asii.

Složitou dědičnost malookluzí se snaží objasnit i současné molekulárně genetický výzkum. Honkongská výzkumná skupina kolem Rabieho sleduje polymorfismy genů řídících růst dolní čelisti v oblasti kondylu. Hledají tak geny odpovědné za protruzní i progenní anomálie. Výzkum má praktický význam, snaží se najít genové kombinace, které by predikovaly úspěšnou léčbu funkčními aparáty (29, 30).

Svůj podíl na vzniku malokluze může mít i řada fyziologicky probíhajících procesů. Hugs et al. (31) publikovali studii o výrazném genetickém ovlivnění doby, kdy prořezávají dočasné řezáky. Heritabilita zde kolísala od 82 do 96 %. Pod genetikou kontrolou jsou rovněž některé rozměry zubních korunek (32, 33).

Z hlediska léčby ortodontických anomálií má praktický význam sklon k nadměrné resorpci kořenů. Ngan et al. (34) prokázali srovnáním skupin mono a dizygotních dvojčat určitý podíl genetické komponenty (heritabilita 34 %) na externí apikální kořenové resorpci po ortodontické léčbě. Znamená to, že v ohrožených rodinách musí ošetřující obezřetně dávkovat ortodontické síly a upravit léčebný plán. V poslední době se objevily práce poukazující na roli genů IL-1 clusteru v etiopatogenezi zevní apikální kořenové resorpce po ortodontické léčbě (35).

## Parodontopatie

Dvě nejčastější a nezávažnější onemocnění, kterými se v našich ordinacích zabýváme, zubní kaz a parodontopatie, jsou ovlivňována dědičností podstatně méně. Na pomyslné škále podílu dědičnosti a prostředí jsou na konci, těsně před infekčními onemocněními a traumaty. Vliv zevních činitelů, zejména plaku a kouření, na vznik zánětlivých onemocnění parodontu vnímáme jako stěžejní. V tomto směru se snažíme ovlivňovat i své pacienty.

Nicméně narůstá počet studií, které prokazují vliv genů na predispozici k těmto onemocněním a na jejich průběh (36). Jednou z nich je již zmiňovaná Minnesotská studie na dvojčatech (37). Výrazný podíl dědičnosti prokázali autoři této studie v případě agresivní formy parodontitidy, která se může projevit již prepubertálně a kde se uvažuje o 70% podílu genetických faktorů. U chronické formy, která postihuje dospělé, stanovili 50% heritabilitu. Determinace agresivní formy bude pravděpodobně heterogenní několika geny velkého účinku (38). V současné době dochází k explozivnímu nárůstu počtu studií, které hledají asociace mezi genovými polymorfismy a parodontitidou. Týká se to zejména genů pro interleukin 1, bílkovinu podílející se na zánětlivé odpovědi organismu (39), uvažuje se o genech pro růstové faktory (TGF  $\beta$  a VEGF) (40).

## Zubní kaz

O dědičnosti zubního kazu platí v zásadě to samé, co v případě paradontopatií. Vliv zevních činitelů, tj. orální hygieny a diety, je nepopíratelný a snažíme se jej svým preventivním působením ovlivnit.

I zde však víme, že existují genetické faktory, které činí své nositele z nejrizičnějších důvodů k zubnímu kazu náchylnějšími. Rozhodně zde hraje roli morfologie zubů (hluboké fisury, více podsekřivých míst), která může být určována geneticky (41). Význam může mít kvalita tvrdých zubních tkání, a proto některé práce zkoumají roli genů pro strukturální proteiny skloviny (42, 43), množství a kvalita sliny, včetně jejích narázníkových schopností, a imunitní odpověď organismu. Výskyt zubního kazu bezpochyby ovlivňují i chuťové preference, stejně jako schopnost rozlišovat chutě. Obojí je dáno geneticky. Nadějný je výzkum genů chuťových receptorů a chuťových drah (TAS2R38, TAS1R2), které byly původně sledovány v souvislosti se sensitivitou k hořké chuti (44).

Vliv dědičnosti potvrzují i studie na dvojčatech. V rámci Minnesotské studie byly sledovány extrakce, přítomnost kazů a výplní. I když dvojčata byla vychovávána v rozdílném prostředí, s rozdílnou stravou a rozdílnou dostupností zubolékařské péče, určitý podíl dědičnosti, který tyto charakteristiky ovlivňuje, se prokázal (45). Bretz et al. (46) stanovili heritabilitu na 30 %.

Nesmírně zajímavou studii provedli Werneck et al. (47) v severní Brazílii. Předmětem jejich výzkumu byla izolovaná populace bývalého leprosária. Obyvatelstvo představovalo geneticky homogenní skupinu, která se navíc vyznačovala vysokou kazivostí (kariogenní dieta a nízký socioekonomický statut). Komplexní segregační analýza prokázala existenci velkého genu dominantního charakteru odpovědného za odolnost vůči zubnímu kazu.

V roce 2011 byla publikována první celogenomová studie, pátrající po genech asociovaných se zubním kazem (48).

## ZÁVĚR

S postupujícím pokrokem v biologických vědách jsou stále hlouběji objasňovány procesy, které vedou jak k optimálnímu vývoji a funkci našeho organismu, tak i k jeho poruchám. Popis vývojových procesů a porozumění jim se dnes dostává na

molekulární úroveň. Cílem se stává léčba „šitá na míru“ danému jedinci, resp. jeho genové výbavě.

Nicméně i bez přesné znalosti genových polymorfismů můžeme pro své pacienty hodně udělat. Musíme se pozorně dívat a hodně se ptát. Vnímat, co nám pacienti odpovídají, přemýšlet nad nimi a nad jejich rodinami. Existuje jistě mnoho zubních lékařů, pro které je tento způsob myšlení samozřejmostí a vyšetření genetického zázemí jedince je nedílnou součástí jejich léčebně preventivní péče.

Autoři upozorňují, že tento článek byl koncipován pouze jako orientační přehled dědičných vad a znaků orofaciální oblasti.

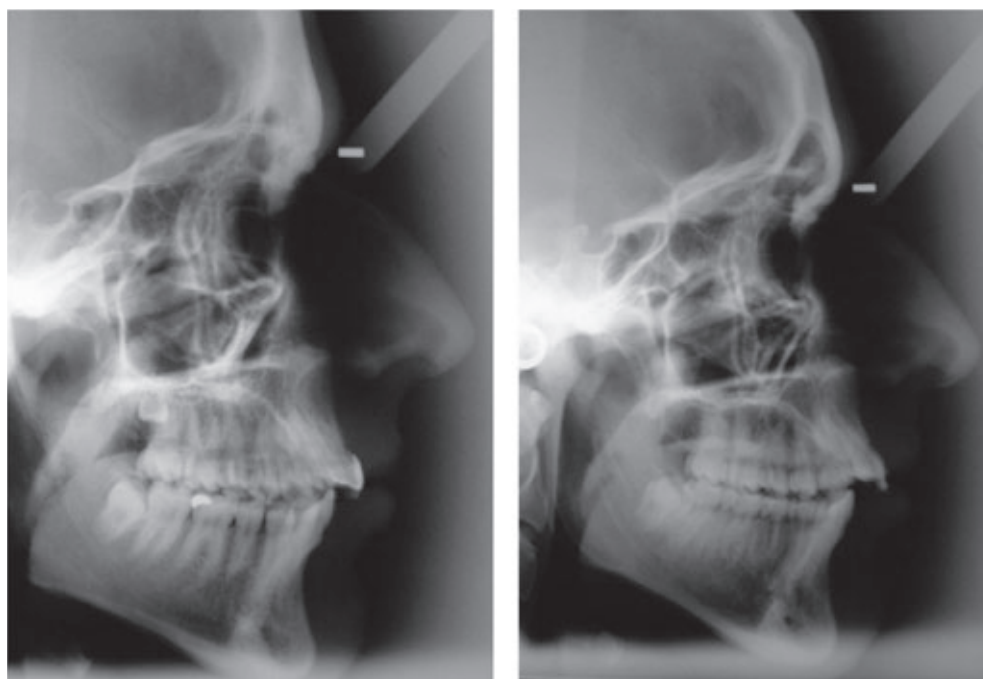
Čtenářům, kteří mají hlubší zájem o tuto medicínskou problematiku, lze doporučit webové stránky OMIM (On Line Mendelian Inheritance in Man), kde naleznou nepřeborné množství pravidelně aktualizovaných informací (49).

Autoři děkují prof. MUDr. Evě Rozkocové, DrSc., za cenné podněty a připomínky, které jim k dané problematice poskytla.

## ĎVĚNOVÁNÍ

**Doc. MUDr. et RNDr. Lubomír Sottner, DrSc.**, se narodil 2. 8. 1922 v Plzni. Medicínská studia ukončil v r. 1949, dálkové studium na Přírodovědecké fakultě UK v r. 1963. V té době se věnoval poruchám metabolismu, a to zejména dědičnosti *diabetes mellitus*. V Ústavu experimentální biologie a genetiky ČSAV v Praze obhájil v r. 1968 kandidátskou disertační práci *K dědičnosti atopických projevů*, vypracovanou na podkladě rozsáhlých genetických šetření v izolátech. Při studijním pobytu v zahraničí se věnoval cytogenetice, dermatoglyfům a metodám stanovení některých erytrocytárních enzymů. Od r. 1972 pracoval jako asistent v Biologickém ústavu FVL UK v Praze. Zde byl pověřen vypracováním modelu výuky pro posluchače stomatology. S týmem ortodontistů z II. stomatologické kliniky a z terénních pracovišť rozvinul rozsáhlý výzkum, zabývající se dědičností různých vad a chorob orofaciální oblasti. Touto tematikou se zabývala i jeho habilitační práce *Anomálie orofaciální oblasti jako genetický model* a doktorská disertace *Nové poznatky v etiologii hypodontie*. Jeho publikační činnost je velmi pestrá a rozsáhlá – více než 80 odborných prací a tři učební texty. Jeho vědecké práce jsou citovány u nás i v zahraničí.

Obr. 10: Telerentgenový obraz protruční anomálie u monozygotních dvojčat.



## Literatura

1. **Bouchard TJ Jr, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A.** Sources of human psychological differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science*, 1990, 250: 223–250.
2. **Pěnkavová-E. Velíšková E, Zahálková M.** Význam výskytu a morfolgie tuberculum Carabelli pro stanovení zygoty dvojčat. *Čs Stomat*, 1970, 70(6): 343–349.
3. **Velíšková E.** Význam růstu pro hodnocení kraniofaciální morfolgie u identických dvojčat. *Čs Stomat*, 1977, 70(4): 271–276.
4. **Schulze CH.** Anomalien und Missbildungen der menschlichen Zahne. Quintessenz Verlag GmbH, Berlin, Chicago, London, Sao Paulo, Tokio, 1987.
5. **Bixler D, Conneally PM, Christen AG.** Dentinogenesis imperfecta: Genetic variations in a six generation family. *J Dent Res*, 1969, 48(6): 1196–1199.
6. **Giansanti JS, Budnick SD.** Six generations of hereditary opalescent dentin: report of case. *J Amer dent Ass*, 1975(90): 439–442.
7. **Sottner L, Racek J, Hvolková R, Sigmundová S.** K dědičnosti dentinogenesis imperfecta. *Čs Stomat*, 1977, 77(1): 46–49.
8. **Witkop CJ Jr, Sauk JJ Jr.** Heritable defects of enamel. In Stewart RE, Prescott GH: Oral facial genetics. Saint Louis C. V. Mosby Comp, 1976: 151–226.
9. **Kim JW, Lee SK, Lee ZH, et al.** *FAM83H* Mutations in Families with Autosomal-Dominant Hypocalcified Amelogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(2): 489–494.
10. **Kim JW, Simmer JP, Hu YY, et al.** Amelogenin p.M1T and p.W4S Mutations Underlying Hypoplastic X-linked Amelogenesis Imperfecta. *J Dent Res*, 2004, 83(5): 378–383.
11. **Hennekam R, Allanson J, Krantz I.** Gorlin's Syndromes of the Head and Neck, Oxford University Press, 2010.
12. **Curtis EJ, Fraser FC, Warburton D.** Congenital cleft lip and palate. *Am J Dis Child*, 1961,(102): 853–857.
13. **Marková M, Taichmanová Z.** Incidence of orthodontic anomalies in schoolchildren in Prague. *Acta Univ Carol Med*, 1985, 31: 415–433.
14. **Suarez BK, Spence MA.** The genetics of hypodontia. *J Dent Res*, 1974, 53: 781–785.
15. **Sottner L, Marková M, Racek J, Sigmundová S.** Příspěvek k dědičnosti hypodontie. *Čs Stomat*, 1976, 76(6): 420–425.
16. **Racek J, Sottner L.** Naše názory na dědičnost retence špičáku. *Sborn lék*, 1984, 86(11–12): 355–360.
17. **Sottner L.** Naše pojetí dědičnosti retence zubů ve světle molekulární biologie a genetiky. *Čes Stomat*, 1997, 97(2): 43–51.
18. **Peck S, Peck L, Kataja M.** Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: Evidence of orofacial genetic fields. *Am J Orthod*, 2002, 122(6): 657–668.
19. **Hoffmeister H.** Mikrosymptome als Hinweis auf vererbte Unterzahl, Überzahl und Verlängerung von Zähnen. *Dtsch Zahnärztliche Z*, 1977,(32): 551–561.
20. **Marková M, Vášková J.** Nový pohled na problematiku hypodontie. *Čs Stomat*, 1989, 89(6): 416–424.
21. **Švábová M, Sottner L, Racek J, Marková M, Peck S.** Hypodontia families – genetic analysis. Poster EOS, Santiago de Compostela, 2012.
22. **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.
23. **Vastardis H.** The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2000, 117: 650–656.
24. **Marková M.** Dědičnost ortodontických anomálií prognatního charakteru. Zpráva pro závěrečné oponentní řízení dílčího výzkumného úkolu, FVL UK, Praha, 1985.
25. **Wolf G, Wienker TF, Sander H.** On the genetics of mandibular prognathism: analysis of large European noble families. *J Med Genet*, 1993, 30: 112–116.
26. **Alvarez G, Ceballos FC, Quinteiro C.** The role of inbreeding in the extinction of a European royal dynasty. *PLoS One*, 2009, 4(4): e 5174, Epub 2009, Apr 15.
27. **Watanabe M, Suda N, Ohyama K.** Mandibular prognathism in Japanese families ascertained through orthognathically treated patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2005, 128(4): 466–470.
28. **Cruz RM, Krieger H, Ferreira R, Mah J, Hartsfield J Jr, Oliveira S.** Major gene and multifactorial inheritance of mandibular prognathism. *Am J Med Genet A*, 2008, 146 A (1): 71–77.
29. **Rabie ABM.** Condylar growth: From functional appliance to gene therapy. 85th Congress of the European Orthodontic Society, Helsinki, 2009.
30. **Xue F, Wong RWK, Rabie ABM.** Genes, genetics, and Class III malocclusion. *Orthod Craniofac Res*, 2010, 13: 69–74.
31. **Hughes TE, Bockmann MR, Seow K, et al.** Strong genetic control of emergence of human primary incisors. *J Dent Res*, 2007, 86(12): 1160–1165.
32. **Dempsey PJ, Townsend GC, Martin NG, Neale MC.** Genetic covariance structure of incisor crown size in twins. *J Dent Res*, 1995, 74(7): 1389–1398.
33. **Hughes T, Dempsey P, Richards L, Townsend G.** Genetic analysis of deciduous tooth size in Australian twins. *Arch Oral Biol*, 2000, 45(11): 997–1004.
34. **Ngan DC, Kharbada OP, Byloff FK, Daredeliler MA.** The genetic contribution to orthodontic root resorption: a retrospective twin study. *Aust Orthod J*, 2004, 20(1): 1–9.
35. **Linhartová P, Černochová P, Izakovičová Hollá L.** IL1 gene polymorphisms in relation to external apical root resorption concurrent with orthodontia. *Oral Dis*, 2012, doi: 10.1111/j.1601–0825.2012.01973.x
36. **Kinane DF, Hart TC.** Genes and Gene Polymorphisms Associated with Periodontal Disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003, 14(6): 430–449.
37. **Michalowicz BS.** Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol*, 1994, 65(5 Suppl): 479–488.
38. **Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA.** Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol*, 1994, 65(6): 623–630.
39. **Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR.** Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int*, 2010, 41(6): 517–525.
40. **Matarese G, Isola G, Anastazi GP, et al.** Immunohistochemical analysis of TGF- $\beta$ 1 and VEGF in gingival and periodontal tissues: a role of these biomarkers in the pathogenesis of scleroderma and periodontal disease. *Int J Mol Med*, 2012, 30(3): 502–508.
41. **Shaffer JR, Wang X, Desensi RS, et al.** Genetic susceptibility to dental caries on pit and fissure and smooth surfaces. *Caries Res*, 2012, 46(1): 38–46.
42. **Slayton RL, Cooper ME, Marazita ML.** Tuftelin, Mutans Streptococci, and Dental Caries Susceptibility. *J Dent Res*, 2005, 84(8): 711–714.
43. **Deeley K, Letra A, Rose EK, et al.** Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population. *Caries Res*, 2008, 42(1): 8–13.
44. **Wendel S, Wang X, Brown, et al.** Taste genes associated with dental caries. *J Dent Res*, 2010, 89(11): 1198–1202.
45. **Conry JP, Messer LB, Boraas JC, Aeppli DP, Bouchard TJ Jr.** Dental caries and treatment characteristic in human twins reared apart. *Arch Oral Biol*, 1993, 38(11): 937–943.
46. **Bretz WA, Corby PM, Schork NJ, et al.** Longitudinal analysis of heritability for dental caries traits. *J Dent Res*, 2005, 84(11): 1047–1051.
47. **Werneck RI, Lázaro FP, Cobat A, et al.** A Major Gene Effect Controls Resistance to Caries. *J Dent Res*, 2011, 90(6): 735–739.
48. **Shaffer JR, Wang X, Feingold E, et al.** Genome-wide association scan for childhood caries implicates novel genes. *J Dent Res*, 2011, 90(12): 1457–1462.
49. **Online Mendelian Inheritance in Man.** Dostupné na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>