

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.02.012

· 综述 ·

釉质形成相关基因多态性与龋易感性关系的研究进展

刘浩天¹, 李慧慧¹, 刘珊珊²

1. 蚌埠医学院, 安徽 蚌埠(233030); 2. 蚌埠医学院第一附属医院口腔科, 安徽 蚌埠(233000)

【摘要】 龋病是牙体硬组织发生慢性进行性破坏的一种高发的口腔疾病。釉质是牙冠最表层的硬组织, 釉质形成相关基因在釉质的发育中起着重要作用, 釉质的脱矿是导致龋病发生的先决条件。因此, 本文就釉质形成相关基因多态性与龋易感性之间的关系及其可能的作用机制进行相关综述, 以期对龋病的防治提供新思路。文献复习结果表明, 釉质形成相关基因多态性可能通过影响釉质的发育和结构, 增加或减少机体的龋易感性, 如 ENAM rs3796703 CT 可以增加龋易感性, AMBN rs34538475 TT 可以降低龋易感性。未来关于影响釉质结构或发育的釉质形成相关基因多态性的检测和分析可能是评估龋易感性的临床新方法, 对龋病的早期防治意义重大。

【关键词】 釉质; 釉质形成; 釉原蛋白; 成釉蛋白; 基因; 多态性; 龋病; 易感性

【中图分类号】 R781.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)02-0123-04



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 刘浩天, 李慧慧, 刘珊珊. 釉质形成相关基因多态性与龋易感性关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(2): 123-126.

Research progress on the relationship between enamel-related gene polymorphisms and caries susceptibility

LIU Haotian¹, LI Huihui¹, LIU Shanshan². 1. Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China; 2. Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Corresponding author: LIU Shanshan, Email: liushanshancan@163.com, Tel: 86-552-3086336

【Abstract】 Caries is a frequently occurring oral disease that is caused by chronic, progressive destruction of dental hard tissue. The enamel is the superficial layer of the tooth crown; enamel formation-related genes play an important role in the development of enamel, and enamel demineralization is a prerequisite for the occurrence of caries. Therefore, this paper reviewed the relationship between enamel-related gene polymorphisms and caries susceptibility and its possible mechanisms to provide new ideas for the prevention and treatment of caries. The results of a literature review showed that the gene polymorphisms related to enamel formation may increase or decrease susceptibility to caries by influencing the development and structure of enamel. For example, ENAM rs3796703 CT can increase the susceptibility to caries, and AMBN rs34538475 TT can reduce the susceptibility to caries. In the future, the detection and analysis of polymorphisms related to enamel formation that affect the structure or development of enamel may serve as a clinical method to evaluate the susceptibility of caries, which is of great significance for the early prevention and treatment of the disease.

【Key words】 enamel; enamel formation; amelogenin; ameloblastin; genetic; polymorphism; dental caries; susceptibility

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(2): 123-126.

【收稿日期】 2018-10-23; **【修回日期】** 2019-10-09

【基金项目】 安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020290); 安徽省教育厅重点项目(KJ2018A0223); 国家级大学生创新训练项目(201910367040)

【作者简介】 刘浩天, 本科, Email: liuhaotianlc@163.com

【通信作者】 刘珊珊, 医师, 博士, Email: liushanshancan@163.com, Tel: 86-552-3086336

目前,龋病是人类最普遍的疾病之一,世界卫生组织已将其与肿瘤和心血管疾病并列为人类三大重点防治疾病。2017年黄少宏等^[1]报道广东省12~15岁城乡常住人口中,12岁人群恒牙患龋率和龋均分别为43.07%和 1.06 ± 1.72 ,较2005年的调查结果(患龋率为33.19%,龋均为 0.16 ± 1.12)上升,这提示龋病的防治工作仍是我国的重要任务。釉质是牙冠最表层的硬组织,釉质形成相关基因在釉质的发育中起着重要作用。釉质的脱矿与龋病发生直接相关。近年研究发现,基因多态性与疾病的发生关系密切。因此,本文就釉质形成相关基因的种类及其在釉质发育中的作用、釉质形成相关基因多态性与龋病的关系,以及釉质形成相关基因多态性影响龋易感性的可能途径进行综述,以期为龋病防治提供新思路。

1 釉质形成相关基因的种类及其在釉质发育中的作用

釉质的形成过程包括分泌前期、分泌期和成熟期^[2]。在分泌期,成釉细胞通过分泌大量的釉原蛋白(amelogenin, AMELX)、成釉蛋白(ameloblastin, AMBN)、釉蛋白(enamelin, ENAM)、釉丛蛋白(tuftelin, TUFT),及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)促进釉质的发育^[2]。AMELX

是由成釉细胞分泌的特殊蛋白质,占总蛋白含量的90%,对形成正常厚度、结构和成分的釉质必不可少,该蛋白通过在晶粒之间充当空间填料来促进釉质晶体的形成,并作为一种潜在的缓冲液调节釉质的pH值^[3]。AMBN能够抑制成釉细胞增殖并保持成釉细胞的分化和粘附状态^[4]。ENAM是最大的釉质基质蛋白,在维持成釉细胞完整性和指导釉质超微结构组装方面起重要作用,并促进釉质的生长^[5]。TUFT是位于牙釉质和牙本质连接处参与釉丛形成的重要蛋白质^[6]。MMP20是成釉细胞在分泌期分泌的主要MMPs,其主要功能是分解其他釉质蛋白、防止异常矿物质形成并促进羟基磷灰石的有序排列^[7]。在成熟期,成釉细胞分泌的丝氨酸蛋白酶通过内吞作用将降解的釉质蛋白扩散至牙齿表面,这一系列步骤为牙釉质晶体的厚度和宽度增加创造了空间,并直接与羟基磷灰石分子结合使其排列有序,促进牙釉质矿化,这一过程与丝氨酸蛋白酶(kallikrein 4, KLK4)基因的表达密切相关^[8]。

2 与龋易感性相关的釉质形成相关基因多态性类型

查阅文献发现釉质形成相关基因多态性与个体龋易感性的增加或减少有一定关系,具体如表1所示。

表1 釉质基因多态性与龋易感性之间的关联

Table 1 The relationship between enamel-related gene polymorphisms and caries susceptibility

References	Published year	Sample size (cases)	Age (years)	Correlation
Dewang et al ^[9]	2019	362	2 ~ 15	ENAM rs3796703 GA allele decreases the susceptibility to dental caries
Wang et al ^[10]	2017	1005	0 ~ 4	ENAM rs3796703 CT allele increases the susceptibility to dental caries AMELX rs17878486 TT allele increases the susceptibility to dental caries
Gerreth et al ^[11]	2017	96	1 ~ 4	AMBN rs34538475 TT allele decreases the susceptibility to dental caries
Filho et al ^[12]	2017	184	4 ~ 7	MMP20 rs1784418 C > T allele decreases the susceptibility to dental caries MMP20 rs1711437 AG allele
Antunes et al ^[13]	2016	786	2 ~ 6	MMP9 rs17576 AG allele increases the susceptibility to dental caries
Gerreth et al ^[14]	2016	96	1 ~ 4	ENAM rs12640848 AG allele increased the susceptibility to dental caries
Abbasoğlu et al ^[15]	2015	259	4.6 ± 0.61	KLK4 rs198968 AG allele and GG allele ENAM rs1264848 GG allele decreased the susceptibility to dental caries
Tannure et al ^[16]	2012	388	9.03 ± 2.75	MMP20 rs1784418 C > T allele increases the susceptibility to dental caries

釉质形成相关基因不同程度的突变导致了龋易感性的增加或减少,但是不同地区报道的釉质形成相关基因多态性与龋易感性的关系各异。例如 Tannure 等^[16]发现 MMP20 rs1784418 C > T 基因型可能增加巴西东南部人群的龋易感性,然而 Abbasoglu 等^[15]未发现土耳其人的早期儿童龋齿(early childhood caries, ECC)与 MMP20 有关;Gerreth 等^[14]和 Abbasoglu 等^[15]发现 ENAM rs12640848 不同基因型会导致龋易感性的增加或减少(详见表 1),但在捷克人群中未发现该基因位点与龋易感性有关^[17]。这些相互矛盾的结论可能与研究目的基因多态性不同或研究对象的异域性相关^[18]。

3 釉质形成相关基因多态性影响龋易感性的可能作用机制

釉质发育不全是目前报道的增加机体患龋风险的一个重要的因素^[19]。釉质形成相关基因多态性可能通过影响釉质发育过程中蛋白的表达,使釉质的成分或结构发生改变,进而导致釉质发育不全。

3.1 釉质形成相关基因多态性对釉质成分的影响

釉质中主要无机成分是以羟基磷灰石晶体形式存在的钙和磷,另外含有镁、氟等微量元素。Akkus 等^[20]发现这些无机成分在釉质中存在的比例直接影响釉质的显微硬度,如果釉质中的无机成分因某种因素而下降,可能会导致釉质变软难以经受酸的腐蚀而提升龋易感性。

Halusic 等^[21]将 20 颗乳牙置于人造龋液中,用再矿化液处理,使用光学发射光谱仪进行测量比较各个牙齿中钙和镁含量及其对应的等位基因和基因型频率,结果发现:①未处理前的釉质成分中钙和镁的含量降低与 ENAM rs12640848 有关;②人工龋形成后的釉质钙含量降低与 AMBN rs4694075 有关,釉质镁含量降低与 ENAM rs12640848 有关;③人工龋形成后暴露于氟化物中,AMBN rs4694075 和 ENAM rs12640848 与钙和镁无关,而 TUFT rs4970957 与钙含量有关。另外 Pang 等^[22]在对釉质形成相关基因的突变与恒牙釉质脱矿关系的研究中发现,磷含量的降低与 ENAM rs12640848 AG 基因型有关,且该位点的 GG 基因型个体比 AA 和 AG 基因型个体的矿物损失少,病灶深度低,提示该位点的 GG 基因型可能对釉质脱矿具有保护作用。在这两项研究中,ENAM rs12640848 表现出不同的作用,一方面两者的研究对象不同,因为釉

质形成相关基因在乳牙和恒牙之间的表达是不同的^[23];另一方面可能是因为观察指标的不同,前者仅分析研究了釉质中钙和镁,而后者研究了釉质中钙磷镁的含量。

3.2 釉质形成相关基因多态性对釉质结构的影响

为了探究釉质形成相关基因多态性对釉质发育不全的影响,有研究使用 TaqMan 探针检测了 AMELX rs17878486 和 AMBN rs4694075,结果发现 AMELX rs17878486 和 AMBN rs4694075 与釉质形成缺陷相关,但该研究并没测得这些基因突变对蛋白质活性的实际影响^[24]。

Shahid 等^[25]对患有釉质形成缺陷的阿拉伯人的 MMP20 基因外显子区域测序,发现 MMP20 有突变。并且 Kwak 等^[26]发现 MMP20 能够促进类釉质羟基磷灰石的有序排列,若无 MMP20 则釉质无法形成羟基磷灰石晶体。而 MMP20 在成熟期激活 KLK4,被激活的 KLK4 降解剩余的釉质基质蛋白片段,将其从成熟的釉质基质中去除,获得高矿化的釉质^[27]。上述研究表明 MMP20 的突变可能导致釉质硬度降低甚至是无法正常发育。此外有研究指出釉质厚度降低可能与 ENAM 的突变有关^[5]。

近年研究报道基因突变可能是通过改变相应蛋白的表达量或构象从而影响疾病的发生^[28]。釉质形成基因多态性影响釉质发育的原因可能是影响蛋白的表达和构象。在对具有遗传性釉质发育不全的家族谱系的研究中发现,患者的 AMELX 的 6 号外显子发生了错义突变(脯氨酸→亮氨酸)、导致蛋白质折叠的构象发生改变,并且该突变影响了 mRNA 的剪接和转录^[29]。Lu 等^[30]对常染色体显性遗传釉质发育不全的家族谱系的研究中发现,患者的 AMBN 13 号外显子发生错义突变(脯氨酸→丝氨酸),使 AMBN 蛋白的三维结构改变及表达增加。

4 展 望

龋病的发病机制尚不完全清楚,从个体自身釉质形成基因多态性为出发点,探索龋病的发病机制或许能为个体的“特色预防”提供一些思路。未来关于与龋易感性相关的釉质形成相关基因多态性和釉质发育影响的深入研究可能为龋病的防治提供新视野。

参考文献

- [1] 黄少宏,李剑波,范卫华,等.广东省 12~15 岁人群恒牙龋病抽

- 样调查报告(2015—2016年)[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(11): 697-701.
- Huang SH, Li JB, Fan WH, et al. The Report on permanent dental caries in population aged 12 ~ 15 in Guangdong Province (2015-2016) through sampling survey [J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2017, 25(11): 697-701.
- [2] 于世凤. 口腔组织病理学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 35-36.
- Yu SF. Oral histopathology [M]. 7th ed. Bei jing: People's Medical Publishing House, 2012: 35-36.
- [3] Guo J, Lyaruu DM, Takano Y, et al. Amelogenins as potential buffers during secretory-stage amelogenesis[J]. J Dent Res, 2015, 94(3): 412-420.
- [4] Selvam SP, Ponniah I. Expression of ameloblastin in the human tooth germ and ameloblastoma[J]. Oral Dis, 2018, 24(8): 1538-1544.
- [5] Daubert DM, Kelley JL, Udod YG, et al. Human enamel thickness and ENAM polymorphism[J]. Int J Oral Sci, 2016, 8(2): 93-97.
- [6] Robinson C, Hudson J. Tuft protein: protein cross-linking in enamel development[J]. Eur J Oral Sci, 2011, 119(Suppl 1): 50-54.
- [7] Yamazaki H, Tran B, Beniash E, et al. Proteolysis by MMP20 prevents aberrant mineralization in secretory enamel[J]. J Dent Res, 2019, 98(4): 468-475.
- [8] Perez VA, Mangum JE, Hubbard MJ. Direct evidence that KLK4 is a hydroxyapatite-binding protein[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(2): 1896-1900.
- [9] Dewang Divakar D, Alanazi SAS, Assiri MYA, et al. Association between ENAM polymorphisms and dental caries in children[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(4): 730-735.
- [10] Wang MC, Qin M, Xia B. The association of enamelin, lactoferrin, and tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms with high caries susceptibility in Chinese children under 4 years old[J]. Arch Oral Biol, 2017, 80: 75-81.
- [11] Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, et al. Chosen single nucleotide polymorphisms (SNPs) of enamel formation genes and dental caries in a population of Polish children[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(6): 899-905.
- [12] Filho AV, Calixto MS, Deeley K, et al. MMP20 rs1784418 protects certain populations against caries[J]. Caries Res, 2017, 51(1): 46-51.
- [13] Antunes LA, Antunes LS, Küchler EC, et al. Analysis of the association between polymorphisms in MMP2, MMP3, MMP9, MMP20, TIMP1, and TIMP2 genes with white spot lesions and early childhood caries[J]. Int J Paediatr Dent, 2016, 26(4): 310-319.
- [14] Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, et al. Association of ENAM gene single nucleotide polymorphisms with dental caries in Polish children[J]. Clin Oral Investig, 2016, 20(3): 631-636.
- [15] Abbasoğlu Z, Tanboğa İ, Küchler EC, et al. Early childhood caries is associated with genetic variants in enamel formation and immune response genes[J]. Caries Res, 2015, 49(1): 70-77.
- [16] Tannure PN, Küchler EC, Lips A, et al. Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience[J]. J Dent, 2012, 40(5): 381-386.
- [17] Borilova Linhartova P, Deissova T, Musilova K, et al. Lack of association between ENAM gene polymorphism and dental caries in primary and permanent teeth in Czech children[J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(4): 1873-1877.
- [18] Shaffer JR, Carlson JC, Stanley BO, et al. Effects of enamel matrix genes on dental caries are moderated by fluoride exposures[J]. Hum Genet, 2015, 134(2): 159-167.
- [19] Opydo - Szymaczeka J, Gerreth K, Borysewicz - Lewicka M, et al. Enamel defects and dental caries among children attending primary schools in Poznań, Poland[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(11): 1535-1540.
- [20] Akkus A, Karasik D, Roperto R. Correlation between micro-hardness and mineral content in healthy human enamel[J]. J Clin Exp Dent, 2017, 9(4): e569-e573.
- [21] Halusic AM, Sepich VR, Shirley DC, et al. Calcium and Magnesium levels in primary tooth enamel and genetic variation in enamel formation genes[J]. Pediatr Dent, 2014, 36(5): 384-388.
- [22] Pang L, Zhi Q, Zhuang P, et al. Variation in enamel formation genes influences enamel demineralization *in vitro* in a streptococcus mutans biofilm model[J]. Front Physiol, 2017, 8: 851.
- [23] Bayram M, Deeley K, Reis MF, et al. Genetic influences on dental enamel that impact caries differ between the primary and permanent dentitions[J]. Eur J Oral Sci, 2015, 123(5): 327-334.
- [24] Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, et al. Significance of genetic variations in developmental enamel defects of primary dentition in Polish children[J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(1): 321-329.
- [25] Shahid M, Balto HA, Al-Hammad N, et al. Mutations in MSX1, PAX9 and MMP20 genes in Saudi Arabian patients with tooth agenesis[J]. Eur J Med Genet, 2016, 59(8): 377-385.
- [26] Kwak SY, Yamakoshi Y, Simmer JP, et al. MMP20 proteolysis of native amelogenin regulates mineralization *in vitro*[J]. J Dent Res, 2016, 95(13): 1511-1517.
- [27] Yamakoshi Y, Simmer JP, Bartlett JD, et al. MMP20 and KLK4 activation and inactivation interactions *in vitro*[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(11): 1569-1577.
- [28] Kim YJ, Seymen F, Kang J, et al. Candidate gene sequencing reveals mutations causing hypoplastic amelogenesis imperfecta[J]. Clin Oral Investig, 2019, 23(3): 1481-1487.
- [29] Kim YJ, Kim YJ, Kang J, et al. A novel AMELX mutation causes hypoplastic amelogenesis imperfecta[J]. Arch Oral Biol, 2017, 76: 61-65.
- [30] Lu T, Li M, Xu X, et al. Whole exome sequencing identifies an AMBN missense mutation causing severe autosomal-dominant amelogenesis imperfecta and dentin disorders[J]. Int J Oral Sci, 2018, 10(3): 26.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号