

## ABSTRACT

**FORMÅL** – Denne artikel har til formål at give en oversigt over den nyere videnskabelige litteratur, der omhandler genetiske aspekter ved erosiv tandslid og caries. Når en tand er brudt frem i munden, er emaljens regenerationsevne stærkt begrænset pga. tabet af det tanddannende epitel under eruptionen. Følsomhed eller resistens over for erosiv tandslid og caries skyldes formentlig en kombination af miljømæssige, fænotypiske og/eller genetiske påvirkninger. Selv om det er indlysende, at personer, der hyppigt udsætter deres tænder for syre eller sukker, har høj risiko for at udvikle erosioner og caries, er disse faktorer ikke tilstrækkelige til alene at kunne forklare sygdomsvariationen.

**DATASØGNING OG UDVÆLGELSE AF STUDIER** – Oversigten er baseret på data, som er indsamlet via Nasjonalbibliotekets medicinske database. Der er søgt på forskellige kombinationer af følgende termer: "tooth", "dental", "dentin", "enamel", "erosion", "erosive wear", "caries", "decay", "gene" og "genetic". I alt var der 46 studier, som opfyldte inklusionskriterierne. Data blev ekstraheret af en forfatter og verificeret af en anden.

**KONKLUSION** – Da forekomsten af erosion og caries er høj i visse grupper, og det tilsyneladende ikke er alle personer i risikogruppe, der udvikler læsionerne, har der i de senere år været en del forskningsaktivitet med fokus på at identificere genetiske forhold ved tilstandene. Der er således gennemført mange genomassociationsstudier og undersøgelser af kandidatgener, men som denne oversigt viser, er der ikke kommet noget afgørende gennembrud. Det er vanskeligt at designe studier, der omfatter tilstrækkelig store populationer og holdbare fænotypedefinitioner, og som har tilstrækkelig statistisk styrke til at kunne identificere de betydende genetiske faktorer.

EMNEORD Caries | dental enamel | tooth erosion | genes | tooth



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

**AMELA TULEK**

amela.tulek@odont.uio.no

## Genetiske aspekter ved erosiv tandslid og caries

**AMELA TULEK**, tandlæge, ph.d., Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway

**AIDA MULIC**, seniorforsker, tandlæge, ph.d., Nordic Institute of Dental Materials (NIOM), Oslo, Norway

**MARIA RUNNINGEN**, tandlæge, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway

**JANNIKE LILLEMO**, tandlæge, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway

**TOR PAASKE UTHEIM**, professor, læge, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway, og Department of Maxillofacial Surgery, Oslo University Hospital, Ullevaal, Oslo, Norway

**QALBI KHAN**, Iførsteamanuensis, tandlæge, Department of Medical Biology, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø - The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

**AMER SEHIC**, professor, tandlæge, Institute of Oral Biology, University of Oslo, Norway, og Department of Maxillofacial Surgery, Oslo University Hospital, Ullevaal, Oslo, Norway

► Artiklen er oprindeligt publiceret i: International Journal of Dentistry 2021;5566733.

Tandlægebladet 2022;126:628-40

# 1

### ÆTIOLOGIEN VED DENTALE EROSIONER OG CARIES

Mekaniske og kemiske processer, der indbyrdes påvirker hinanden, fører til substansstab i de hårde tandvæv. Dental erosion er et kemisk, irreversibelt tab af tandvæv, som fremkaldes af syre og/eller en kompleksdanner uden medvirken af bakterier (1). Men da tænderne udover erosion udsættes for en kombi-

nation af mange forskellige former for slid, fx attrition (kontaktslid tand mod tand), abrasion (kontaktslid tand mod fremmedlegeme) og abfraktion (udmattelsesslid i tandens cervikale område), kan det være vanskeligt at bestemme de enkelte processers bidrag i en given mund. Man bruger derfor ofte betegnelser som dentalt erosivt slid og erosivt tandslid om det samme fænomen (2).

Eftersom mange faktorer indgår i patogenesen ved dental erosion, beskrives tilstanden sædvanligvis som multifaktoriel med forskellige ekstrinsiske og intrinsiske syrekilder (3-6). Ekstrinsisk dental erosion kan skyldes eksponering for syre fra fødevarer eller industrielle produkter, fx citrusfrugter, sure læskedrikke og sure slikprodukter. Der er også visse lægemidler, som kan give anledning til erosion, især antidepressiva, astmamidler og tyggetabletter med C-vitamin (7,8). Ud over uhensigtsmæssige spise- og drikkevaner kan også erhvervsmæssige og socioøkonomiske forhold spille en rolle ved udvikling af dental erosion. Intrinsisk dental erosion skyldes almindeligvis, at tænderne eksponeres for mavesyre, fx i forbindelse med hyppige opkast eller gastroøsofageal reflux (3,5,6,9,10). Dental erosion er blevet beskrevet som et overfladefænomen, da tilstanden primært rammer tændernes overflader, men studier har vist, at den kemiske påvirkning også fører til demineralisering under overfladen (11). Selv om dental erosion sker ved lavt pH, er der ikke fastlagt nogen kritisk pH-værdi for processen. Koncentrationerne af calcium- og fosfationer i den erosive væskeopløsning danner grundlag for beregning af den kritiske pH-værdi for emalje. Dette er i modsætning til caries, hvor det kritiske pH beregnes ud fra calcium- og fosfatkoncentrationerne i plakkvæsk. Desuden er en lang række forhold involveret i udvikling af erosiv tandlid, fx pelliclens sammensætning, typen af organiske syrer, syrer i udissoiceret form, den organiske dentinmatrix m.fl. Afhængigt af balancen mellem de patientrelaterede og ernæringsmæssige faktorer, som udspiller sig på tandoverfladen, kan der enten ske demineralisering eller beskyttelse af tandoverfladen. Man kan derfor forestille sig, at nogle individer er mere disponerede for udvikling af dental erosion end andre. Dertil kommer, at selv om forskellige patienter udsættes for nøjagtig samme mængde syre i kosten, vil individuelle biologiske faktorer også påvirke risikoen for at udvikle erosive læsioner (12).

Caries dentalis er en multifaktoriel og kompleks sygdom, som især er hyppigt forekommende i udviklingslande (13). Det er en kronisk lidelse, der kan forårsage smerte, ubehag og forringet livskvalitet samt vanskeliggøre spisning og tale (14). Tandoverfladerne er belagt med plak, en klæbrig biofilm, der består af en mangfoldighed af bakteriearter indlejret i en polymer matrix (15). En carieslæsion er resultatet af en metabolisk aktivitet i plakken, hvor acidogene bakterier danner syre ud fra forgærbare kulhydrater, hvilket fører til en lokaliseret kemisk opløsning af tandsubstans. Cariesprocessen starter, hvor der er ubalance i ligevægten mellem tandens mineralindhold og plakken. Emaljen mister calcium og fosfat under syrepåvirkningen fra den overliggende plak. Resultatet er en porøs og synlig emaljelæsion, kaldet et "white spot" (16,17). Ligesom dental erosion er cariesprocessen en balance mellem patologiske og beskyttende faktorer. Carieslæsioner progredierer, når patologiske faktorer overstiger de beskyttende faktorer (18). Cariogene bakterier, forgærbare kulhydrater og nedsat spyttsekretion er patologiske faktorer, der fører til demineralisering (19). Også tandmorfologiske forhold som dybe furer og plakretinerende områder kan prædisponere for caries. Hvis demineraliseringsprocessen ikke standses eller ruller tilbage, vil slutresultatet blive kavitetsdannelse (20). Mundhygiejne og kostvaner har

sammen med spyttets sammensætning og sekretionshastighed stor indflydelse på cariesprogressionen (16). Det samme gælder hyppigheden af mellemmåltider, og kostvejledning er derfor et vigtigt cariesforebyggende tiltag. En sufficient spyttsekretion medvirker til, at madrester og bakterier hurtigt fjernes og dermed kun i kort tid kan nå at påvirke tandoverfladerne (19).

Det bør understreges, at ortodontisk behandling er en risikofaktor for udvikling af erosioner og caries. Hos næsten 50 % af patienterne i ortodontisk behandling kan man påvise demineralisering af emaljeoverflader, typisk pga. mangelfuld mundhygiejne (21). Dertil kommer, at der i forbindelse med den ortodontiske behandling kan forekomme forandringer i pulpavævets struktur og vitalitet samt i pulpakammerets størrelse. Det er muligt med ny 3-d-billedteknologi at opdage morfologiske forandringer i tændernes hårde og bløde væv hos patienter med ortodontisk apparatur (22). Disse patienter bør følgelig behandles som risikopatienter og tilbydes både kostvejledning, mundhygiejneinstruktion og hyppig kontrol før og under den ortodontiske behandling.

Både prævalens og incidens af caries og dental erosion er høje i dag (14,23). Selv om de to sygdomme har forskellige patologiske mekanismer, har de dog en række fælles biologiske faktorer som spyttsammensætning, sekretionshastighed, tandstruktur, immunrespons og kostpræferencer (24-26). Disse faktorer er under genetisk kontrol, og dermed får den genetiske baggrund også stor betydning for udviklingen af disse orale sygdomme. Flere undersøgelser har vist, at modtageligheden for erosion og caries varierer betydeligt blandt personer, der tilsyneladende har samme risikoprofil (27-30). Det synes oplagt, at generne styrer de hårde tandvævs struktur, spyttets sammensætning og sekretionshastighed, adfærdsmønstrene og immunresponsen. Hvor odontologien traditionelt har fokuseret mest på miljømæssige risikofaktorer for udvikling af erosion og caries, vil en dybere indsigt i de komplekse relationer mellem gener og miljø kunne give os mulighed for at opdage helt nye sammenhænge.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over den nyere videnskabelige litteratur, der omhandler relevante genetiske aspekter ved erosiv tandlid og caries.

## 2. DATASØGNING OG UDVÆLGELSE AF STUDIER

Denne oversigtsartikel er baseret på artikler, som er fundet i Nasjonalbibliotekets medicinske database ved hjælp af forskellige kombinationer af søgeordene: ("tooth" OR "dental" OR "dentin" OR "enamel") AND ("erosion" OR "erosive wear") AND ("caries" OR "decay") AND ("gene" OR "genetic"). Søgningen blev gennemført uden restriktioner på undersøgelsesdesign eller sprog. Der blev søgt efter artikler, der er publiceret fra 2005 til 2021 og omhandler patogenese, ætiologi og andre forhold vedrørende udvikling af dental erosion og caries hos mennesker. Den første søgning gav 633 studier. Alle forfattere vurderede uafhængigt af hinanden titler og abstracts på de fundne artikler ud fra de ovennævnte kriterier og udelukkede eventuelle dobbeltgængere. Artikler blev ligeledes udelukket, hvis de var klart ukvalificerede. Hvis der blev fundet nyere versioner af en artikel, blev ældre versioner af samme udelukket. ▶

Forfatterne vurderede derefter de resterende artikler med henblik på deres relevans for emnet. Til sidst var der 46 artikler, der kunne indgå i oversigten, heraf fire om genetik og erosioner og 42 om genetik og caries. Resumé af søgeproceduren ses i Fig. 1, og de enkelte artikler resumeres i Tabel 1 og 2.

### 3. GENETISK STYRING AF EMALJEDANNELSEN

Ameloblasterne, som danner emaljen, er utroligt resistente over for slid og fraktur. Emaljedannelsen kan inddeles i tre stadier efter ameloblastens livscyklus: sekretion, transition og modning. I det sekretoriske stadium udskiller ameloblasterne emaljeproteinmatrix, indtil emaljen har opnået sin fulde tykkelse, og i transitions- og modningsstadierne kontrollerer ameloblasterne den afsluttende mineralisering af emaljen, hvorunder emaljematrixen hærder, efterhånden som hydroxyapatitkrystallerne vokser i alle retninger (93). Emaljedannelsen står under specifik og velreguleret genetisk kontrol (48). Amelogenin (AMELX), ameloblastin (AMBN) og enamelin (ENAM) er de specifikke strukturproteiner, der indgår i emaljematrix (93), og fejldannet emalje kan skyldes defekter i de gener, der koder for disse emaljeproteiner (48). Amelogenin udgør omkring 90 % af emaljeproteinerne, mens ameloblastin udgør 5-10 % og enamelin 1-5 % (48). Disse proteins hovedopgave er at organisere emaljens struktur og at forøge længdevæksten af de eksisterende krystallitter (48,93). Amelogenin styres af gener på X- og Y-kromosomerne og anses for at være den mest kritiske matrixkomponent. Mutationer, der rammer kopieringen

af det humane X-kromosomale amelogenin-gen, resulterer i emaljemisdannelser med hypoplastiske og/eller hypomineraliserede defekter (48). Ameloblastin er et glycosyleret protein, som kort efter sekretionen spaltes proteolytisk i den N-terminale ende. Resten af proteinet ophobes i mellemrummene i hele den voksende emaljes udstrækning. Det proteolytiske produkt kan derimod kun påvises i en dybde af 30 µm fra emaljeoverfladen (48). Enamelin er det største af emaljeproteinerne. Omkring en tredjedel af molekylvægten stammer fra glycosyleringer. Enamelin er direkte involveret i katalyse af krystallernes længdevækst. Enamelins C-terminus spaltes proteolytisk, og spaltningssprodukterne er ustabile og ophobes ikke i emaljematrix (48).

### 4. SALIVAS ROLLE

Saliva er en vigtig beskyttende faktor for opretholdelse af oral sundhed. Saliva har betydning for emaljens dannelse, struktur og integritet og for modtageligheden for caries og dental erosion. En række faktorer betinger salivas sammensætning og funktion, heriblandt generne (26,48,93). Emaljen er legemets "hårdeste" væv – det, der har det højeste mineralindhold, nærmere betegnet calciumfattig carboneret hydroxyapatit med fluorid (94). Emaljens mineralisering medieres af ameloblasterne, involverer passage af mineral på tværs af celle- og væskebarrierer og styres af en række nøglegener (26,95). Det er vigtigt, at saliva er overmættet i forhold til emaljeapatit, idet apatitten vil opløses fra tandoverfladen, hvis koncentrationerne af calcium-, fosfat- og fluoridioner i saliva falder (96). Beskyttende faktorer, der kan føre til remineralisering, er spyttets sekretionshastighed og sammensætning, indholdet af antibakterielle komponenter samt fluorid fra eksterne kilder (18). Omvendt kan polyfarmaci, Sjögrens syndrom og strålebehandling af hoved- og halscancer påvirke spytkirtlernes funktion, så sekretionshastigheden falder, og sammensætningen ændres i uheldig retning, hvorved modtageligheden for dental erosion og caries øges (97). Kuchler et al. (26) har undersøgt variationer i de gener, der styrer emaljens udvikling, og sammenhængen med koncentrationerne af calcium og fosfat i saliva. Konklusionen var, at ændringer i calcium- og fosfatkoncentrationerne i saliva er betinget af gener, der koder for emaljematrixproteiner under emaljedannelsen. Resultaterne viste, at calciumkoncentrationen hang sammen med genetisk variation i *AMELX*, *AMBN* og *ESRRB*. Spyttsekretionshastigheden er en anden vigtig faktor, og der er tidligere påvist sammenhæng mellem sekretionshastighed og caries (98). Spytdannelse og sekretionshastighed afhænger i et vist omfang af funktionen af aquaporiner, en familie af væskekanalproteiner, som findes i spytkirtlerne (99). Man har for nylig ved hjælp af logistisk regressionsanalyse påvist en positiv sammenhæng mellem alvorligt erosivt tandlid og forekomst af visse aquaporiner i saliva (52) (Tabel 1).

### 5. AKTUELLE BEHANDLINGSMULIGHEDER FOR DENTAL EROSION OG CARIES

Både på langt og kort sigt kan det være problematisk for tandlægen at finde den mest hensigtsmæssige behandling til en given patient, da der ikke er nogen anbefalet standardbehandling. I de fleste tilfælde vil et minimalt invasivt indgreb derfor være det bedste valg (23). Flere undersøgelser har evalueret de

## Studier

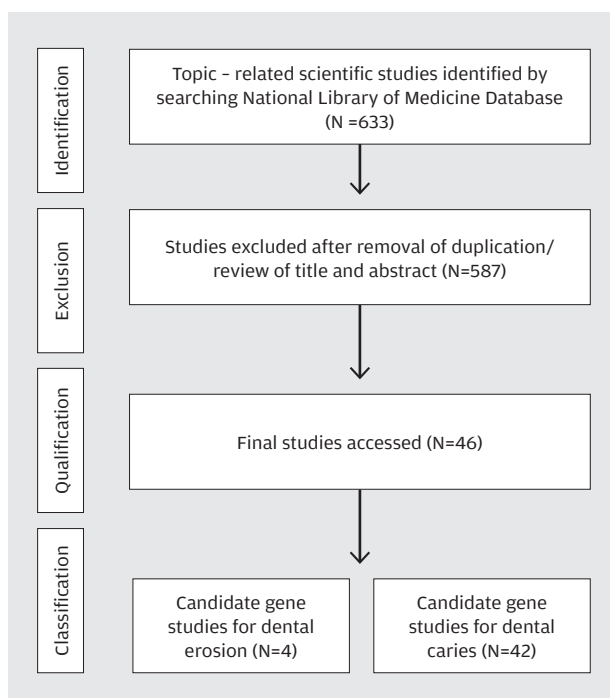


Fig. 1. Protokol for udvælgelse af studier.

Fig. 1. Studies selection protocol.

beslutninger, tandlæger i de nordiske lande har taget i forbindelse med behandling af erosioner (100-102). De vigtigste mål for tandlæge og patient er at identificere, begrænse eller helst eliminere syrepåvirkninger. Forebyggende tiltag bør foretrækkes frem for restaureringer og bør altid være førstevalg. Operativ terapi kan være påkrævet som supplerende behandling hos nogle patienter. I disse tilfælde bør fyldning med kompositplast eller glasionomercement foretrækkes frem for keramiske facader, indlæg eller kroner, hvis læsionernes lokalisering og udstrækning tillader det. Forebyggende behandling bør omfatte: 1) information om gode kost- og drikkevaner, 2) brug af fluoridholdige tabletter eller mundskyllevæsker, 3) tandbørsteteknik og -vaner og 4) eventuelt henvisning til universitetsklinik eller kollega med særlig erfaring i emnet (23,100). Operative behandlingsmuligheder omfatter: lokalbehandling med fluorid eller bondingmateriale for at forebygge dentinhyperæstesi, fyldningsterapi med komposit, restaurering med keramiske facader, indlæg eller kroner (100,103). Det er vigtigt, at tandlægen har kendskab til spiseforstyrrelser og deres betydning for den orale sundhed. Derved kan man tidligt gribe ind over for dentale erosioner hos patienter, der lider af spiseforstyrrelser (104,105). Spytstimulerende midler kan forebygge dental erosion hos patienter, der lider af hyposalivation eller har en uheldig spyt sammensætning. Tilsætning af calcium gør sure spytstimulerende midler ikkeerosive (106), og derfor bør tandlæger anbefale sådanne præparater til patienter, der lider af mundtørhed (107-111).

De vigtigste strategier til forebyggelse af caries er enten at svække de sygdomsfremkaldende forhold eller at styrke værtsens modstandskraft. De sygdomsfremkaldende forhold svækkes, når plakken fjernes med regelmæssige mellemrum, og der dermed dannes mindre syre ud fra kostens indhold af sukker. Værtsens modstandskraft kan styrkes ved at øge mulighederne for remineralisering af demineraliseret emalje ved hjælp af di-

## Klinisk relevans

Praktiserende tandlæger og forskere ser ofte tilfælde af tandslid og caries, som ikke umiddelbart kan forklares. Hvorfor får nogle mennesker tandslid og caries og andre ikke? Svaret kunne ligge gemt i generne. Med en dybere indsigt i tanddannelsens genetik kan vi måske finde ud af, om en person er særligt modtagelig for disse sygdomme. I klinikken er det af afgørende betydning at finde disse patienter og afsætte tilstrækkelig tid til at planlægge deres behandling. Endelig kan prognostiske genetiske tests måske i fremtiden danne grundlag for nye målrettede behandlinger, der er baseret på personlige risikoprofiler.

verse fluoridholdige produkter (18). Behandlingsmulighederne ved caries består i at standse eller tilbagerulle progressionen, enten ved at reducere de patologiske faktorer eller ved at fremme de beskyttende faktorer (18). Operativ cariesterapi er relevant, når der er så omfattende substansstab, at remineralisering ikke længere er mulig.

## 6. GENETISKE BIDRAG TIL UDVIKLING AF DENTAL EROSION OG CARIES

Flere studier har vist, at nogle personer ikke udvikler erosive læsioner, selv om deres tænder hyppigt eksponeres for syrer, og de er i højrisikogruppe for erosioner (27,112). Aktuelt er der ikke nogen håndfast forklaring på, hvorfor nogle personer har nedsat modtagelighed for erosioner. Adskillige studier har påvist højere prævalens af erosioner blandt mænd end blandt kvinder (28). Erosivt tandslid og caries kan ligesom diabetes og hjerte-kar-sygdomme betragtes som komplekse tilstande, der både har genetiske og miljømæssige komponenter. ▶

## Erosioner

Gener	Funktion	Resultater og konklusioner	Referencer
<i>Enamelin (ENAM) rs12640848</i>	Emaljedannelse. Mineralisering og strukturel organisering af emalje (16).	Analyse af forskelle i allelhyppighed viste statistisk signifikant sammenhæng mellem dentale erosioner og <i>ENAM rs12640848</i> . Forekomsten af G-allelet på <i>ENAM rs12640848</i> var signifikant højere i erosionsgruppen end i kontrolgruppen.	Sovik et al. (2015) (31)
<i>Amelogenin (AMELX) rs946252</i>	Emaljedannelse. Mineralisering og strukturel organisering af emalje (16).	I forbindelse med alvorligheden af erosionerne blev der fundet en statistisk signifikant forskel i allelhyppigheder for <i>AMELX rs946252</i> , idet C-allelet syntes at have en beskyttende rolle. TT-genotypen af <i>AMELX</i> var overrepræsenteret i tilfælde med alvorlig erosion. <i>AMELX</i> var også associeret til svær erosion, når man så på recessive gener; TT-genotypen optrådte signifikant hyppigere i erosionsgruppen. Der er altså sammenhæng mellem svær dental erosion og <i>AMELX rs946252</i> .	Sovik et al. (2015) (31)

Tabel 1 fortsættes på næste side

		Der var signifikant sammenhæng mellem emaljetab og <i>AMELX rs946252</i> . Ved sammenligning af fordelingerne af alleler og genotype hos personer med høj hhv. lav modtagelighed for emaljetab blev der ikke fundet statistisk signifikante forskelle.	Uhlen et al. (2016) (28)
<i>Ameloblastin (AMB1) rs4694075</i>	Emaljedannelse. Involveret i dannelse og mineralisering af emaljematrix (16).	Ingen evidens for sammenhæng.	Sovik et al. (2015) (31)
<i>Tuftelin 1 (TUFT1) rs7526319</i>	Emaljedannelse. Ekspression i tænder under dannelse og mineralisation (16).	Ingen evidens for sammenhæng.	Sovik et al. (2015) (31)
<i>Tuftelin 1 (TUFT1) rs4970957</i>	Emaljedannelse. Ekspression i tænder under dannelse og mineralisation (16).	Signifikant sammenhæng mellem emaljetab og <i>TUFT1 rs4970957</i> . Ved sammenligning af fordelingerne af alleler og genotype hos personer med høj hhv. lav modtagelighed for emaljetab blev der ikke fundet statistisk signifikante forskelle.	Uhlen et al. (2016) (28)
<i>Tuftelin-Interacting Protein 11 (TFIP11) rs5997096</i>	Emaljedannelse. Menes at interagere med Tuftelin og kan spille en rolle i afmontering af spliceosom i Cajal-legemer (32).	Ingen evidens for sammenhæng.	Sovik et al. (2015) (31)
<i>Tuftelin-Interacting Protein 11 (TFIP11) rs134136 og rs5997096</i>	Emaljedannelse. Menes at interagere med Tuftelin og kan spille en rolle i afmontering af spliceosom i Cajal-legemer (32).	Signifikant sammenhæng mellem emaljetab og såvel <i>TFIP11 SNPs rs134136</i> som <i>rs5997096</i> . Ved sammenligning af fordelingerne af alleler og genotype hos personer med høj hhv. lav modtagelighed for emaljetab blev der ikke fundet statistisk signifikante forskelle.	Uhlen et al. (2016) (28)
<i>SNP rs11681214 (lokaliseret mellem Peroxidasin (PXDN) og Myelin Transcription Factor 1 Like (MYT1L))</i>	<i>PXDN</i> er involveret i dannelse af ekstracellulær matrix, koder for et proteolytisk enzym, peroxidase, som er spyttets vigtigste antioxidant, og findes i emaljepelliklens organiske matrix (33).	Statistisk signifikant sammenhæng mellem dental erosion og <i>PXDN</i> og <i>MYT1L</i> .	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>(IRX1, IRX4) rs493321</i>	Findes i klynge nær gener, der allerede anses for at være involveret i embryogenese eller tanddannelse.	Mulig signifikant sammenhæng mellem tandslid og <i>IRX1, IRX4 rs493321</i> .	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>Chromosome 8 Open Reading Frame 86, Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (C9orf86, FGFR1) rs11993596, rs112007639, rs12546327 og rs2461333</i>	<i>C8orf86</i> 's funktion er ukendt. <i>FGFR1</i> menes at være den vigtigste receptor i reguleringsmekanismerne for fibroblast growth factor-signaler under tanddannelsen (35) og er involveret i molar-incisiv-hypoplasi (36). <i>FGFR1</i> indgår også i reguleringen af odontoblasters og ameloblasters differentiering og sekretion (37) og synes at være kritisk for dannelse af lødige emalje (38).	Signifikant sammenhæng mellem tandslid og <i>C9orf86, FGFR1 rs11993596, rs112007639, rs12546327 og rs2461333</i> hos mænd.	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>(PRMT8) rs768398</i>	Findes i klynge nær gener, der allerede anses for at være involveret i embryogenese eller tanddannelse.	Mulig signifikant sammenhæng mellem tandslid og <i>PRMT8 rs768398</i> .	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)

<i>Cadherin 4 (CDH4)</i> <i>rs2426986, rs16984837 og rs6101273</i>	Koder for R-cadherin, der er et calcium-afhængigt glycoprotein, som sikrer adhæsion mellem celler og har høj ekspresion i mundslimhinden. Er også forbundet med signalering af både <i>Wnt</i> og <i>FGF</i> (39). Det er for nylig påvist, at <i>CDH4</i> også fremmer ekspresion af E-cadherin (40), som spiller en nøglerolle i emaljedannelsen (41).	Statistisk signifikant sammenhæng mellem tandslid og <i>CDH4</i> <i>rs2426986, rs16984837 og rs6101273</i> hos mænd.	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>γ-protocadherin (PCDHG@) chr5: 141405828</i>	<i>PCDHG@</i> menes at modulere reaktioner, der er kritiske for korrekt udvikling, fx <i>Wnt</i> -signalering (63), der er kritisk i alle stadier af tanddannelsen (34).	Ved GWAS ses signifikant sammenhæng hos mænd - og muligvis også hos kvinder.	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>Fibroblast Growth Factor 1 (FGF1) og Sprouty RTK Signalling Antagonist 4 (SPRY4)</i> <i>rs66756037</i>	<i>FGF1</i> og <i>SPRY4</i> er involveret i tanddannelsen (42,43).	Resultaterne viser, at der er loci i genomet, som har direkte sammenhæng med erosivt tandslid. Generne, der har sammenhæng med tandslid, er ikke de samme hos mænd og kvinder.	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>Stearoyl-CoA Desaturase 5 (SCD5) chr4: 82684912</i>	<i>SCD5</i> aktiverer den ikkekanoniske <i>Wnt</i> -reaktion (44) og hæmmer udskillelsen af Cathepsin B (45). Cathepsin B er aktivt i emaljens modningsstadiet (46) og spiller formentlig en rolle i nedbrydning af dentin (47).	Statistisk signifikant sammenhæng mellem tandslid og <i>SCD5</i> <i>chr4: 82684912</i> hos kvinder. Endvidere var der 19 mulige SNPs i nær tilknytning til <i>chr4: 82684912</i> . Denne polymorfi findes i kromosomregionen <i>4q21</i> , og genetisk variation i dette område synes også at påvirke carieserfaringen (70). I det nærliggende locus <i>4q22</i> har GWAS vist stærk sammenhæng med caries (71), og samme locus er sæde for en række tandrelaterede gener (55).	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>Coagulation Factor II Thrombin Receptor (F2R), F2R-Like Trypsin Receptor 1 (F2RL1)</i> <i>chr5: 76795786</i>	<i>F2R</i> koder for protease-activated receptor 1 (PAR1) og har høj ekspresion i ameloblaster i sekretionsstadiet (48), hvilket giver dette locus en kritisk rolle i emaljedannelsen. Dette locus har været emne for en række studier vedrørende genetiske forhold ved udvikling af caries (49).	Statistisk signifikant sammenhæng mellem tandslid og <i>F2R, F2RL1</i> <i>chr5: 76795786</i> hos kvinder.	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>Msh homeobox 1 (MSX1) chr4</i>	<i>MSX1</i> er vigtigt for tanddannelsen (50).	Der er påvist en klynge af mulige SNPs nær dette gen.	Alaraudanjoki et al. (2019) (34)
<i>Aquaporin 2 (AQP2) chr12: rs2878771</i>	Muligvis involveret i immunrespons og spytdannelse (51).	Ved logistisk regressionsanalyse er der fundet sammenhænge, som tyder på, at erosivt tandslid skyldes komplekse genetiske og miljømæssige forhold.	Tulek et al. (2020) (52)
<i>Aquaporin 5 (AQP5) chr12: rs3739306</i>	Muligvis involveret i immunrespons og spytdannelse (53).	Ved logistisk regressionsanalyse er der fundet sammenhænge, som tyder på, at erosivt tandslid skyldes komplekse genetiske og miljømæssige forhold.	Tulek et al. (2020) (52)

**Table 1.** Kandidatgener for erosion, humane studier.

**Table 1.** Candidate genes studied for erosion in humans.

## Caries

Gener	Funktion	Resultater og konklusioner	Referencer
<i>Enamelin (ENAM)</i>	Mineralisering og strukturel organisation af emalje.	Associeret med højere carieserfaring.	Patir et al. (2008) (54); Shimizu et al. (2012) (49); Jeremias et al. (2013) (55); Gerreth et al. (2016) (56); Wang et al. (2017) (57)
<i>Amelogenin (AMELX)</i>	Mineralisering under emaljedannelsen.	Associeret med højere carieserfaring.  Associeret med lavere carieserfaring.  Ikke evidens for association.	Deelay et al. (2008) (58); Kang et al. (2011) (53); Shimizu et al. (2012) (49); Jeremias et al. (2013) (55)  Kang et al. (2011) (53)  Slayton et al. (2005) (59); Olszowski et al. (2012) (60); Ergöz et al. (2014) (61); Gasse et al. (2013) (62)
<i>Ameloblastin (AMBN)</i>	Involveret i dannelse og mineralisering af emaljematrix.	Associeret med højere carieserfaring.  Beskyttende mod caries.  Ikke evidens for association.	Patir et al. (2008) (54); Shimizu et al. (2012) (49); Ergöz et al. (2014) (61)  Gerreth et al. (2017) (63)  Slayton et al. (2005) (59); Deeley et al. (2008) (58); Jeremias et al. (2013) (55)
<i>Tuftelin 1 (TUFT1)</i>	Ekspression i tænder under udvikling og mineralisering.	Associeret med højere carieserfaring. Afhænger af forekomst af <i>S. mutans</i> .  Ikke evidens for association.	Slayton et al. (2005) (59); Patir et al. (2008) (54); Deelay et al. (2008) (58); Shimizu et al. (2012) (49)  Wang et al. (2012) (19); Ergöz et al. (2014) (61); Jeremias et al. (2013) (55)
<i>Tuftelin Interaction Protein 11 (TFIP11)</i>	Menes at interagere med tuftelin og kan spille en rolle i afmontering af spliceosom i Cajal-legemer (32).	Associeret med begyndende carieslæsioner og højere carieserfaring.	Shimizu et al. (2012) (49); Jeremias et al. (2013) (55)
<i>Kallkrein-relateret peptidase 4 (KLK 4)</i>	Nedbryder amelogenin.	Associeret med lavere carieserfaring.  Ikke evidens for association til DMFT.	Wang et al. (2012) (19); Abbasoglu et al. (2015) (64); Gerreth et al. (2017) (63); Cavallari et al. (2017) (65); Weber et al. (2018) (66)  Slayton et al. (2005) (59); Deeley et al. (2008) (58); Patir et al. (2008) (54); Shimizu et al. (2012) (49); Ergöz et al. (2014) (61); Yildiz et al. (2020) (67)
<i>Matrix Metalloproteinase 20 (MMP20)</i>	Nedbryder amelogenin.	Associeret med højere carieserfaring og dårlig oral sundhed.  Ikke evidens for association.	Tannure et al. (2012b) (68)  Wang et al. (2012) (19)
<i>Matrix Metalloproteinase 16 (MMP16)</i>	Nedbryder amelogenin.	Involveret i white spot-lesion og udvikling af early childhood caries.  Signifikant association til caries blandt hvide voksne personer.	Antunes et al. (2016) (69)  Lewis et al. (2017) (70)

<i>CD14 molecule (CD14)</i>	Aktivt i innat immunrespons mod bakterielt lipopolysakkarid.	Fraværende i saliva hos personer med aktive carieslæsioner.	Bergandi et al. (2007) (71)
<i>Human Leukocyte Antigen; Major Histocompatibility Complex, class II, DR beta 1 (HLA-DRB1) og DQ beta 1 (HLA-DQB1)</i>	Præsenterer peptider fra ekstracellulære proteiner.	Øget forekomst af allel 4 i <i>DRB1</i> hos børn med early childhood caries. Øget forekomst af allel 2 i <i>DQB1</i> hos cariesaktive unge. Øget forekomst af <i>DRB1</i> allel 1 og <i>DQB1</i> allel 3 ved tilstedeværelse af <i>S. mutans</i> .	Lehner et al. (1981) (72); Altun et al. (2008) (73); Bagherian et al. (2008) (74); Valarini et al. (2012) (75)
<i>Beta Defensing 1 (DEFB1)</i>	Antimikrobielt peptid. Modvirker mikrobiel kolonisering af epiteloverflader.	Distinkte <i>DEFB1</i> haplotyper er associeret til hhv. høj og lav carieserfaring.	Ozurk et al. (2010) (76); Krasone (2013) (77)
<i>Lactotransferrin (LTF)</i>	Vigtigt jernbindende protein i mælk og andre sekreter med antimikrobiel aktivitet.	Associeret til lavere carieserfaring. Der er ikke påvist mutationer i promotorregionen.	Azevedo et al. (2010) (78); Fine et al. (2013) (79); Brancher et al. (2011) (80)
<i>Mucin 7 (MUC7)</i>	Letter fjernelse af bakterier fra mundhulen.	Fravær associeret til højere carieserfaring.	Pol (2011) (81); Buczkowska-Radlińska et al. (2012) (82)
<i>Mucin 5B (MUC5B)</i>	Bidrager til spytets smørende og viskoelastiske egenskaber	Mulig association til caries	Cavallari et al. (2018) (83)
<i>Mannose-Binding Lectin (protein C) 2, Soluble (MBL2)</i>	Baktericid faktor som binder sig til Ra og R2 polysakkarider på visse enterobakterier.	Ikke evidens for association.	Olszowski et al. (2012) (60)
<i>Aquaporin 5 (AQP5)</i>	Væskekanelprotein, som spiller en rolle i dannelse af saliva, tårer og lungesekreter.	Associeret til højere carieserfaring.  Muligvis beskyttende mod caries i interaktion med fluorid.	Wang et al. (2012) (19) Weber et al. (2018) (66)  Anjomshoa et al. (2015) (84)
<i>Protein-rich Protein HaellI subfamily 1 (PRH1)</i>	Sikrer et beskyttende miljø omkring tænderne.	Associeret til højere carieserfaring og kolonisering med <i>Streptococcus mutans</i> .	Zakhary et al. (2007) (85)
<i>Matrix Metalloproteinase 2 (MMP2)</i>	Nedbryder type IV collagen.	Ikke evidens for association.	Tannure et al. (2012a) (86)
<i>Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9)</i>	Nedbryder type IV og V collagener.	Ikke evidens for association.	Tannure et al. (2012a) (86)
<i>Matrix Metalloproteinase 13 (MMP13)</i>	Involveret i endokondral ossifikation og knogleremodellering. Genet ligger fysisk tæt på <i>MMP20</i> og er måske opstået samtidig med dette før opsplitningen i strålefinnede og lobefinnede fisk (87).	Associeret til lavere carieserfaring.	Tannure et al. (2012a) (86)
<i>TIMP metalloproteinase inhibitor 2 (TIMP2)</i>	Muligvis kritisk for opretholdelse af vævshomeostasen gennem undertrykkelse af vævsrespons på angiogene faktorer og hæmning af proteaseaktivitet i væv, der undergår remodellering af den ekstracellulære matrix.	Ikke evidens for association.	Tannure et al. (2012a) (86)

Tabel 2 fortsættes på næste side



<i>Dentin Sialophosphoprotein (DSPP)</i>	Involveret i mineralisering af dentin.	Associeret til lavere carieserfaring.	Wang et al. (2012) (19)
<i>Secreted phosphoprotein 1 (SPP1)</i>	Involveret i tilhæftning af osteoclaster til den mineraliserede knoglematrix.	Ikke evidens for association.	Wang et al. (2012) (19)
<i>Arachidonate 15-lipoxygenase (ALOX15)</i>	Associeret til knoglemineralisering, måske involveret i dannelse af hårde tandvæv.	Associeret til early childhood caries	Abbasoglu et al. (2015) (64)
<i>Carbonic anhydrase IV (CA4)</i>	Involveret i respiration, calcifikation, syre-basebalance, knoglesorption og dannelse af cerebrospinalvæske, saliva og mavesyre.	Ikke evidens for association.	Yarat et al. (2011) ([88)
<i>Carbonic anhydrase VI (CA6)</i>	Katalyserer den reversible hydrering af kuldioxid i saliva, måske involveret i pH-regulering, smagsperception og tanddannelse.	Associeret til kolonisering med <i>S. mutans</i> , biofilmens sammensætning og cariesrisiko.	Esberg et al. (2019) (89)
<i>Distal-Less Homeobox 3 (DLX3)</i>	Et af generne, som er involveret i amelogenesis imperfecta.	Associeret til cariesmodtagelighed.	Ohta et al. (2014) (90)
<i>Taste Receptor, Type 2, Member 38 (TAS2R38)</i>	Receptor for evnen til at kunne smage glucosinolater.	Associeret til lavere carieserfaring.	Wendell et al. (2010) (91)
<i>Taste Receptor, Type 1, Member 2 (TAS1R2)</i>	Receptor for evnen til at kunne smage søde stoffer.	Associeret til både højere og lavere carieserfaring.	Wendell et al. (2010) (91); Kulkarni et al. (2013) (92)
<i>Guanine Nucleotide Binding Protein, Alpha Transducing 3 (GNAT3)</i>	Menes at være involveret i kostpræferencer.	Ikke evidens for association.	Wendell et al. (2010) (91)
<i>Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2 (SLC2A2)</i>	Fremmer transport af glucose.	Associeret til højere carieserfaring.	Kulkarni et al. (2013) (92)

**Tabel 2.** Kandidatgener for caries, humane studier.

**Table 2.** Candidate genes studied for dental caries in humans.

Nærmere analyser af genetikkens betydning ved erosioner vanskeliggøres af, at adfærdsmæssige og miljømæssige forhold spiller så stor en rolle ved sygdommen (31). Genomassociationsstudier (Genome-wide association studies, GWAS) og studier af kandidatgener er to hyppigt anvendte metoder til undersøgelse af genetiske forhold ved komplekse tilstande. GWAS er en procedure, der tjener til udvikling af hypoteser, idet den undersøger forbindelser eller sammenhænge mellem anonyme DNA-varianter med kendte placeringer i genomet. Studier af kandidatgener tester hypoteser med henblik på mulige sammenhænge mellem specifikke gener eller genvarianter og en sygdom eller tilstand. Undersøgelser af enkeltnukleotidpolymorfi (single nucleotide polymorphisms, SNPs) på specifikke

gener er anvendt til udforskning af genetiske faktorer, som bidrager til cariesudvikling, og udredning af, om deres kendte eller formodede funktion er relevant for sygdommen. De fleste data vedrørende genetiske forhold ved dental erosion stammer fra det seneste årti. Gener for emaljedannelse, gener for immunrespons, gener med relation til saliva og gener med relation til smagssansen er blandt de vigtigste kandidatgener, der indtil videre er undersøgt, og især har gener for emaljedannelse påkaldt sig opmærksomhed (16). Det synes plausibelt, at variationer i emaljedannelsesgener kan være involveret i modtagelighed for dentale erosioner, da flere studier har påvist positiv sammenhæng mellem carieserfaring og variationer i emaljedannelsesgener. En klinisk undersøgelse af Søvik et al.

(31) har fundet sammenhæng mellem alvorligheden af dentale erosioner og genetisk variation i gener for emaljedannelse. Det er dog vigtigt at huske på, at det kan være vanskeligt at registrere og kontrollere graden og hyppigheden af syreeksponering. Genetiske korrelationer kan også indikeres ved undersøgelse af kovariation mellem slægtninge med samme adfærd og vaner (31,113). Flere studier har fundet en stærk sammenhæng mellem dental erosion og gener, der koder for emaljematrixproteiner (Tabel 1). Der er også påvist en statistisk signifikant sammenhæng mellem erosiv tandlid og ekspresion af enamelin (*ENAM rs12640848*) (31). Endvidere er der fundet en klar forbindelse mellem alvorligt erosiv tandlid og ekspresion af amelogenin (*AMELX rs946252*) (Tabel 1). Enamelin og amelogenin er begge involveret i emaljens mineralisering. Uhlen et al. (28) fandt ingen evidens for sammenhæng mellem ekspresion af *tuftelin 1 (TUFT1)* og dental erosion. Ved nærmere analyse blev der dog påvist en signifikant sammenhæng mellem tab af emalje og markørerne *TUFT1 rs4970957*, *Tuftelin-Interacting Protein 11 (TFIP11) rs134136*, *TFIP11 rs134136* og *AMELX rs946252*. Ved sammenligning af fordelingerne af alleler og genotyper hos individer med højere eller lavere modtagelighed for tab af emalje blev der ikke fundet nogen statistisk signifikante forskelle (28). Alaraudanjoki et al. (34) fandt signifikante sammenhænge mellem dental erosion og *PXDN*, *MYT1L*, *IRX1*, *IRX4 rs493321* samt *PRMT8 rs768398*. Hos mænd blev der påvist en signifikant sammenhæng mellem tandlid og *C9orf86*, *FGFR1 rs11993596*, *rs112007639*, *rs12546327*, *rs2461333*, *CDH4 rs2426986*, *rs16984837*, *rs6101273* samt *γ-Protocadherin (PCDHG) chr5: 141405828*. Hos kvinder var der signifikant sammenhæng mellem tandlid og *SCD5 chr4: 82684912*, *F2R* samt *F2RL1 chr5: 76795786* (34). Ifølge Uhlen et al. (28) var der ikke evidens for en sammenhæng mellem dental erosion og ameloblastin (*AMBN rs4694075*, *tuftelin 1 (TUFT1) rs7526319* samt *tuftelin 1 (TUFT1) rs7526319*). Et andet interessant gen er *msh homeobox 1 (MSX1)*, som indgår i en stor familie af homeobox-gener. Dette gen er involveret i tanddannelsen (50). I studiet af Alaraudanjoki et al. (34) fra 2019 fandt man, at en klynge af mulige enkelt nukleotidpolymorfier (SNPs) i nærheden af dette gen var associeret til dentale erosioner, men der er behov for mere forskning i dette område.

Flere studier har peget på genetiske faktorer, som kunne påvirke cariesrisikoen (Tabel 2). De mest interessante gener har relation til emaljedannelse, saliva, immunsystemet, smagsansen og kostvaner. Gener med tilknytning til emaljedannelse, dvs. *tuftelin*, *enamelin*, *amelogenin* og *ameloblastin*, hænger sammen med højere carieserfaring (Tabel 2). *Tuftelin* og *amelogenin* udtrykkes under og efter mineraliseringen. Enamelin styrer emaljens mineralisering og strukturelle organisering, mens *ameloblastin* indgår i dannelse og mineralisering af emaljematrix. Enamelin og *amelogenin* forbindes som regel med høj carieserfaring, selv om det ikke er alle studier, der finder en sådan sammenhæng. To studier har vist, at *tuftelin interaction protein 11* også kan forbindes med fremkomst af carieslæsioner og højere carieserfaring, men der er fem studier, der ikke tyder på sammenhæng. *Kallikrein-related peptidase 4 (KLK4)* og *matrixmetalloproteinaserne 20 og 16 (MMP20,*

*MMP16)* nedbryder amelogenin. *KLK4* genvariationer er knyttet til både højere og lavere carieserfaring, mens *MMP20* og *MMP16* associeres med højere carieserfaring og generelt dårlig oral sundhed. Også *matrixmetalloproteinaserne 2, 9 og 13* har været undersøgt i relation til cariesfølsomhed (Tabel 2). Flere studier har vist, at der er en sammenhæng mellem immunresponsgener og cariesrisiko. CD14-molekyler styrer det innate immunrespons mod bakterielle lipopolysakkarider og er fraværende i saliva hos personer med aktive carieslæsioner. *Human leukocyte antigen (vævsforlignelighedsantigen klasse II)*, *DR beta 1 (HLA-DRB1)* og *DQ beta 1 (HLA-DQB1)* er peptider, der stammer fra ekstracellulært protein. Forekomsten af allel 4 på *DRB1* er forhøjet hos børn med early childhood caries. Endvidere er allel 2 på *DQB1* forhøjet hos cariesaktive unge. *DRB1* allel 1 og *DQB1* allel 3 optræder med højere hyppighed, hvis *Streptococcus mutans* er til stede. Beta defensing 1 (*DEFB1*) er et antimikrobielt peptid, der styrer epitelooverfladers resistens mod bakteriel kolonisering, og det kan forbindes med både høj og lav carieserfaring. Immungenet lactotransferin (*LTF*) er et jernbindende protein i mælk og andre kropsssekreter og forbindes ikke med høj cariesrisiko. Mucin 7 (*MUC7*) letter fjernelsen af bakterier fra mundhulen, og fravær af stoffet medfører højere carieserfaring. Mannose-Binding Lectins (protein C) 2 har tilsyneladende ikke sammenhæng med caries. Fravær af aquaporin 5 (*AQP5*) hænger sammen med høj carieserfaring. Protein-Rich Protein HaeIII subfamilie 1 (*PRH*) sikrer et beskyttende miljø omkring tænderne, og fravær af molekylerne hænger sammen med højere carieserfaring og kolonisering med *S. mutans*. En ny undersøgelse har fundet sammenhæng mellem *carbonic anhydrase VI (CA6)*, kolonisering med *S. mutans*, sammensætningen af biofilmens mikrobiota og risikoen for caries. *Carbonic anhydrase VI* menes at være involveret i spytdannelsen, pH-reguleringen og tanddannelsen. Endelig er smagspræferencer et resultat af genetiske og miljømæssige påvirkninger, og nogle studier har faktisk påvist sammenhæng mellem cariesudvikling og variationer i gener for kost- og smagspræferencer, fx *TAS2R38*, *TAS1R2*, og *GNAT3*. En mere detaljeret oversigt præsenteres i Tabel 2.

## 7. KONKLUSIONER OG FREMTIDSPERSPEKTIVER

Modtageligheden for dental erosion og caries varierer fra person til person og påvirkes tilsyneladende både af det orale miljø og af variationer i emaljens struktur. Flere undersøgelser har påvist en sammenhæng mellem caries, erosiv tandlid og genetiske faktorer. Gener, der koder for emaljematrixproteiner, dvs. *amelogenin*, *enamelin*, *tuftelin* og *tuftelin interaction protein 11*, hænger sammen med øget modtagelighed for både erosioner og caries. Der er sket enorme fremskridt inden for identifikation af de genetiske faktorer, der påvirker udviklingen af erosion og caries. Begge sygdomme er stadig meget udbredte på verdensplan selv efter mere end 100 års udforskning af deres patogenese, og der er behov for nye strategier, der kan beskytte personer med høj sygdomsrisiko. Nye undersøgelser har identificeret lovende biomarkører, som måske kan danne grundlag for målrettet behandling af personer med forhøjet risiko for at udvikle dental erosion og caries. ▶

Hidtidige genetiske studier har haft til formål at undersøge den underliggende modtagelighed og erkende risikoen, inden sygdommene bryder ud, men det er nødvendigt med opfølgende studier til bekræftelse af de indledende forskningsresultater. Det kan være udfordrende at bestemme sygdomsgrad eller i det hele taget tilstedeværelse af sygdom, og derfor er der ikke altid overensstemmelse mellem undersøgelser af de samme associationer. Desuden kan eventuelle sammenhænge i populationsbaserede casekontrolstudier sløres af forskelle i kønsfordelingen i de sammenlignede grupper. Endelig kan forekomst af X-inaktivering, der rammer tilfældige loci på X-kromosomet hos kvinder, medføre forskellig risiko for mænd

og kvinder. Fremtidige undersøgelser bør fokusere på fænotypedefinitioner og inddrage demografiske variable og miljøpåvirkninger i deres analyser. Randomiserede kliniske studier kan også føre til ny erkendelse. Samlet set kan en kombination af genetiske analyser som genekspression, metagenomik og protein-protein-interaktionsstudier forøge vores indsigt og hjælpe os til en bedre forståelse af dental erosion og caries. Endelig kan udtømmende information om arvelige komponenter bidrage til identifikation af risikopatienter, inden sygdommene bryder ud. En prognostisk gentest med prædiktiv værdi kan bane vejen for udvikling af mere målrettede behandlinger til personer med særlig risiko. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### GENETIC ASPECTS OF DENTAL EROSIVE WEAR AND DENTAL CARIES OBJECTIVES

The present review aims to give an overview of the literature focusing on novel genetic aspects of dental erosion and dental caries. Once the tooth erupts into the oral cavity, the regenerative capability of enamel is fundamentally limited due to loss of dental epithelium during eruption. The susceptibility or resistance to dental erosion and caries is presumably a result of environmental, phenotypic and/or genetic influence. Even though it is evident that individuals frequently exposing their teeth to acid and sugar are at high risk of developing dental erosion and caries, the findings exclusively based on these factors are elusive.

**DATA RESOURCES AND STUDY SELECTION** - The present review was based on data collected from the National Library of Medicine database with the different combinations of the

following terms: "tooth", "dental", "dentin", "enamel", "erosion", "erosive wear", "caries", "decay", "gene", and "genetic". A total forty-six studies met the inclusion criteria. Data was extracted by one reviewer and verified by another.

**CONCLUSION** - The high prevalence of erosion and caries among certain groups, and observations that not all individuals appearing to be at risk develop these lesions, has sparked research on identifying genetic effects to these conditions. A connection of genome-wide and candidate gene studies has increased considerably in the literature. This review reveals largely varying success among studies, demonstrating the difficulties of developing the study with adequate sample sizes and durable phenotype definitions that permit enough statistical power to identify genetic contributors.

## LITTERATUR

1. Imfeld T. Dental erosion. Definition, classification and links. *Eur J Oral Sci.* 1996;104:151-5.
2. Schlueter N, Amaechi BT, Bartlett D et al. Terminology of erosive tooth wear: consensus report of a workshop organized by the ORCA and the Cariology Research Group of the IADR. *Caries Res* 2020;54:2-6.
3. Higo T, Mukaisho K, Ling Z-Q et al. An animal model of intrinsic dental erosion caused by gastro-oesophageal reflux disease. *Oral Dis* 2009;15:360-5.
4. Pace F, Pallotta S, Tonini M et al. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1179-86.
5. Stafne EC, Lovstedt SA. Dissolution of tooth substance by lemon juice, acid beverages and acids from some other sources. *J Am Dent Assoc* 1947;34:586-92.
6. Fuller JL, Johnson WW. Citric acid consumption and the human dentition. *J Amer Dent Assoc* 1977;95:80-4.
7. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003;20:64-77.
8. Hellwig E, Lussi A. Oral hygiene products, medications and drugs - hidden aetiological factors for dental erosion. *Monogra Oral Sci* 2014;25:155-62.
9. Hellström I. Oral complications in anorexia nervosa. *Scand J Dent Res* 1977;85:71-86.
10. White DK, Hayes RC, Benjamin RN. Loss of tooth structure associated with chronic regurgitation and vomiting. *J Am Dent Assoc* 1978;97:833-5.
11. Shellis RP, Barbour ME, Jesani A et al. Effects of buffering properties and undissociated acid concentration on dissolution of dental enamel in relation to pH and acid type. *Caries Res* 2013;47:601-11.
12. Lussi A, Carvalho TS. Erosive tooth wear: a multifactorial condition of growing concern and increasing knowledge. *Monogr Oral Sci* 2014;25:1-15.
13. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century - the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31 (Suppl 1):3-23.
14. Lin M, Griffin SO, Gooch BF et al. Oral Health Surveillance Report: Trends in dental caries and sealants, tooth retention, and edentulism, United States. Centers for Disease Control and Prevention. (Set 2021 november) Tilgængelig fra: URL: [https://www.cdc.gov/oralhealth/pdfs\\_and\\_other\\_files/Oral-Health-Surveillance-Report-2019-h.pdf](https://www.cdc.gov/oralhealth/pdfs_and_other_files/Oral-Health-Surveillance-Report-2019-h.pdf)
15. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial commu-

- nity - implications for health and disease. *BMC Oral Health* 2006;6 (Supp 1):14.
16. Vieira AR, Modesto A, Marazita ML. Caries: review of human genetics research. *Caries Res* 2014;48:491-506.
  17. Gill J. Dental Caries: The disease and its clinical management. *Brit Dent J* 2016;221:443.
  18. Featherstone JD. Caries prevention and reversal based on the caries balance. *Pediatr Dent* 2006;28:128-32.
  19. Wang X, Willing MC, Marazita ML et al. Genetic and environmental factors associated with dental caries in children: the Iowa Fluoride Study. *Caries Res* 2012;46:177-84.
  20. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27:31-40.
  21. Gorelick L, Geiger AM, Gwinnett AJ. Incidence of white spot formation after bonding and banding. *Am J Orthod* 1982;81:93-8.
  22. Lo Giudice A, Leonardi R, Ron-sivalle V et al. Evaluation of pulp cavity/chamber changes after tooth-borne and bone-borne rapid maxillary expansions: a CBCT study using surface-based superimposition and deviation analysis. *Clin Oral Investig* 2021;25:2237-47.
  23. Carvalho TS, Colon P, Ganss C et al. Consensus report of the European Federation of Conservative Dentistry: erosive tooth wear – diagnosis and management. *Clin Oral Investig* 2015;19:1557-61.
  24. Isaksson H. On dental caries and dental erosion in Swedish young adults. *Swed Dent J* 2013;232:1-60.
  25. O'Sullivan EA, Curzon ME. Salivary factors affecting dental erosion in children. *Caries Res* 2000;34:82-7.
  26. Küchler EC, Pecharki GD, Castro ML et al. Genes involved in the enamel development are associated with calcium and phosphorus level in saliva. *Caries Res* 2017;51:225-30.
  27. Mulic A, Tveit AB, Hove LH, Skaare AB. Dental erosive wear among Norwegian wine tasters. *Acta Odontol Scand* 2011;69:21-6.
  28. Uhlen MM, Stenhagen KR, Dizak PM et al. Genetic variation may explain why females are less susceptible to dental erosion. *Eur J Oral Sci* 2016;124:426-32.
  29. Robb ND, Smith BG, Geidrys-Leeper E. The distribution of erosion in the dentitions of patients with eating disorders. *Br Dent J* 1995;178:171-5.
  30. Shaffer JR, Wang X, McNeil DW et al. Genetic susceptibility to dental caries differs between the sexes: a family-based study. *Caries Res* 2015;49:133-40.
  31. Søvik JB, Vieira AR, Tveit AB et al. Enamel formation genes associated with dental erosive wear. *Caries Res* 2015;49:236-42.
  32. Stanek D, Pridalová-Hnilicová J, Novotný I et al. Spliceosomal small nuclear ribonucleoprotein particles repeatedly cycle through Cajal bodies. *Mol Biol Cell* 2008;19:2534-43.
  33. Hannig C, Spitzmüller B, Knäuse-berger S et al. Detection and activity of peroxidase in the in situ formed enamel pellicle. *Arch Oral Biol* 2008;53:849-58.
  34. Alaraudanjoki VK, Koivisto S, Pesonen P et al. Genome-wide association study of erosive tooth wear in a Finnish cohort. *Caries Res* 2019;53:49-59.
  35. Huang F, Hu X, Fang C et al. Expression profile of critical genes involved in FGF signaling pathway in the developing human primary dentition. *Histochem Cell Biol* 2015;144:457-69.
  36. Jeremias F, Pierri RA, Souza JF et al. Family-based genetic association for molar-incisor hypomineralization. *Caries Res* 2016;50:310-8.
  37. Kettunen P, Karavanova I, Thesleff I. Responsiveness of developing dental tissues to fibroblast growth factors: expression of splicing alternatives of FGFR1, -2, -3, and of FGFR4; and stimulation of cell proliferation by FGF-2, -4, -8, and -9. *Dev Genet* 1998;22:374-85.
  38. Takamori K, Hosokawa R, Xu X et al. Epithelial fibroblast growth factor receptor 1 regulates enamel formation. *J Dent Res* 2008;87:238-43.
  39. Ashaie MA, Chowdhury EH. Cadherins: The superfamily critically involved in breast cancer. *Curr Pharm Des* 2016;22:616-38.
  40. Xie J, Feng Y, Lin T et al. CDH4 suppresses the progression of salivary adenoid cystic carcinoma via E-cadherin co-expression. *Oncotarget* 2016;7:82961-71.
  41. Li CY, Cha W, Luder HU et al. E-cadherin regulates the behavior and fate of epithelial stem cells and their progeny in the mouse incisor. *Dev Biol* 2012;366:357-66.
  42. Thesleff I, Keränen S, Jernvall J. Enamel knots as signaling centers linking tooth morphogenesis and odontoblast differentiation. *Adv Dent Res* 2001;15:14-8.
  43. Lochovska K, Peterkova R, Pavlikova Z et al. Sprouty gene dosage influences temporal-spatial dynamics of primary enamel knot formation. *BMC Dev Biol* 2015;15:21.
  44. Sinner DI, Kim GJ, Henderson GC et al. StearoylCoA desaturase-5: a novel regulator of neuronal cell proliferation and differentiation. *PLoS One* 2012;7:e39787.
  45. Bellenghi M, Puglisi R, Pedini F et al. SCD5-induced oleic acid production reduces melanoma malignancy by intracellular retention of SPARC and cathepsin B. *J Pathol* 2015;236:315-25.
  46. Tye CE, Lorenz RL, Bartlett JD. Lysosomal protease expression in mature enamel. *Cells Tissues Organs* 2009;189:111-4.
  47. Vidal CM, Tjäderhane L, Scaffa PM et al. Abundance of MMPs and cysteine cathepsins in caries-affected dentin. *J Dent Res* 2014;93:269-74.
  48. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ* 2001;65:896-905.
  49. Shimizu T, Ho B, Deeley K et al. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge. *PLoS one* 2012;7:e45022.
  50. Suryadeva S, Khan MB. Role of homeobox genes in tooth morphogenesis: a review. *J Clin Diagn Res* 2015;9:9-12.
  51. Shimizu T, Deeley K, Briseño-Ruiz J et al. Fine-mapping of 5q12.1-13.3 unveils new genetic contributors to caries. *Caries Res* 2013;47:273-83.
  52. Tulek A, Vieira AR, Weber ML et al. Aquaporins' influence on different dental erosive wear phenotypes in humans. *Caries Res* 2020;54:165-75.
  53. Kang SW, Yoon I, Lee HW et al. Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans. *Oral Dis* 2011;17:399-406.
  54. Patir A, Seymen F, Yildirim M et al. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. *Caries Res* 2008;42:394-400.
  55. Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol* 2013;58:1434-42.
  56. Gerreth K, Zaorska K, Zabel M et al. Association of ENAM gene single nucleotide polymorphisms with dental caries in Polish children. *Clin Oral Investig* 2016;20:631-6.
  57. Wang M, 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. *Arch Oral Biol* 2017;80:75-81.
  58. Deeley K, Letra A, Rose EK et al. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population. *Caries Res* 2008;42:8-13.
  59. Slayton RL, Cooper ME, Marazita ML. Tuftelin, mutans streptococci, and dental caries susceptibility. *J Dent Res* 2005;84:711-4.
  60. Olszowski T, Adler G, Janiszewska-Olszowska J et al. MBL2, MASP2, AMELX, and ENAM gene polymorphisms and dental caries in Polish children. *Oral Dis* 2012;18:389-95.
  61. Ergöz N, Seymen F, Gencay K et al. Genetic variation in Ameloblastin is associated with caries in asthmatic children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2014;15:211-6.
  62. Gasse B, Grabar S, Lafont AG et al. Common SNPs of AmelogeninX (AMELX) and dental caries susceptibility. *J Dent Res* 2013;92:418-24.
  63. 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. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:899-905.
  64. Abbasoglu Z, Tanboga I, Küchler EC et al. Early childhood caries is associated with genetic variants in enamel formation and immune response genes. *Caries Res* 2015;49:70-7.
  65. Cavallari T, Tetu Moyses S, Moyses SJ et al. KLK4 gene and dental decay: Replication in a South Brazilian population. *Caries Res* 2017;51:240-3.
  66. Weber M, Bogstad Søvik J, Mulic A et al. Redefining the phenotype of dental caries. *Caries Res* 2018;52:263-71.
  67. Yildiz Telatar G, Saydam F. Lack of association between enamel gene variants and dental caries in adults. *Cumhuriyet Dental Journal* 2020;23:96-106. ▶

68. Tannure PN, Küchler EC, Lips A et al. Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience. *J Dent* 2012;40:381-6.
69. 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. *Int J Paediatr Dent* 2016;26:310-9.
70. Lewis DD, Shaffer JR, Feingold E et al. Genetic association of MMP10, MMP14, and MMP16 with dental caries. *Int J Dent* 2017;2017:8465125.
71. Bergandi L, Defabianis P, Re F et al. Absence of soluble CD14 in saliva of young patients with dental caries. *Eur J Oral Sci* 2007;115:93-6.
72. Lehner T, Lamb JR, Welsh KL et al. Association between HLA-DR antigens and helper cell activity in the control of dental caries. *Nature* 1981;292:770-2.
73. Altun C, Guven G, Orkunoglu F et al. Human leukocyte antigen class II alleles and dental caries in a child population. *Pediatric Dent* 2008;30:154-9.
74. Bagherian A, Nematollahi H, Afshari JT et al. Comparison of allele frequency for HLA-DR and HLA-DQ between patients with ECC and caries-free children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2008;26:18-21.
75. Valarini N, Maciel SM, Moura SK et al. Association of dental caries with HLA Class II allele in Brazilian adolescents. *Caries Res* 2012;46:530-5.
76. Ozturk A, Famili P, Vieira AR. The antimicrobial peptide DEFBI is associated with caries. *J Dent Res* 2010;89:631-6.
77. Krasone K, Lace B, Akota I et al. Genetic variation in the promoter region of beta-defensin 1 (DEFB1) is associated with high caries experience in children born with cleft lip and palate. *Acta Odontol Scand* 2014;72:235-40.
78. Azevedo LF, Pecharki GD, Brancher JA et al. Analysis of the association between lactotransferrin (LTF) gene polymorphism and dental caries. *J Appl Oral Sci* 2010;18:166-70.
79. Fine DH, Toruner GA, Velliya-gounder K et al. A lactotransferrin single nucleotide polymorphism demonstrates biological activity that can reduce susceptibility to caries. *Infect Immun* 2013;81:1596-605.
80. Brancher JA, Pecharki GD, Doetzer AD et al. Analysis of polymorphisms in the lactotransferrin gene promoter and dental caries. *Int J Dent* 2011;2011:571726.
81. Pol J. [Association of the polymorphism of MUC7 gene encoding the low-molecular-weight mucin MG2 with susceptibility to caries]. *Ann Acad Med Stetin* 2011;57:85-91.
82. Buczkowska-Radlinska J, Pol J, Szmidi M et al. The influence of polymorphism of the MUC7 gene on the teeth and dental hygiene of students at a faculty of dentistry in Poland. *Postepy Hig Med Dosw(Online)* 2012;66:204-9.
83. Cavallari T, Salomão H, Moysés ST et al. The impact of MUC5B gene on dental caries. *Oral Dis* 2018;24:372-6.
84. Anjomshoa I, Briseño-Ruiz J, Deeley K et al. Aquaporin 5 interacts with fluoride and possibly protects against caries. *PLoS One* 2015;10:e0143068.
85. Zakhary GM, Clark RM, Bidchandani SI et al. Acidic proline-rich protein Db and caries in young children. *J Dent Res* 2007;86:1176-80.
86. Tannure PN, Küchler EC, Falagan-Lotsch P et al. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res* 2012;46:401-7.
87. Kawasaki K, Suzuki T. Molecular evolution of matrix metalloproteinase 20. *Eur J Oral Sci* 2011;119:247-53.
88. Yarat A, Ozturk LK, Ulucan K et al. Carbonic anhydrase VI exon 2 genetic polymorphism in Turkish subjects with low caries experience (preliminary study). *In Vivo* 2011;25:941-4.
89. Esberg A, Haworth S, Brunius C et al. Carbonic anhydrase 6 gene variation influences oral microbiota composition and caries risk in Swedish adolescents. *Sci Rep* 2019;9:452.
90. Ohta M, Nishimura H, Asada Y. Association of DLX3 gene polymorphism and dental caries susceptibility in Japanese children. *Arch Oral Biol* 2015;60:55-61.
91. Wendell S, Wang X, Brown M et al. Taste genes associated with dental caries. *J Dent Res* 2010;89:1198-202.
92. Kulkarni GV, Chng T, Eny KM et al. Association of GLUT2 and TAS1R2 genotypes with risk for dental caries. *Caries Res* 2013;47:219-25.
93. Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT et al. Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiol Rev* 2017;97:939-93.
94. Lussi A, Schlueter N, Rakhmatulina E et al. Dental erosion – An overview with emphasis on chemical and histopathological aspects. *Caries Res* 2011;45 (Suppl 1):2-12.
95. Lacruz RS, Smith CE, Bringas Jr P et al. Identification of novel candidate genes involved in mineralization of dental enamel by genome-wide transcript profiling. *J Cell Physiol* 2012;227:2264-75.
96. Larsen MJ. Chemical events during tooth dissolution. *J Dent Res* 1990;69:575-80.
97. Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res* 2015;59:6-19.
98. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71:1363-9.
99. Agre P. The aquaporin water channels. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:5-13.
100. Mulic A, Árnadóttir IB, Jensdóttir T et al. Opinions and treatment decisions for dental erosive wear: A questionnaire survey among Icelandic dentists. *Int J Dent* 2018;2018:8572371.
101. Mortensen D, Mulic A, Pallesen U et al. Awareness, knowledge and treatment decisions for erosive tooth wear: A case-based questionnaire among Danish dentists. *Clin Exp Dent Res* 2021;7:56-62.
102. Mulic A, Vidnes-Kopperud S, Skaare AB et al. Opinions on dental erosive lesions, knowledge of diagnosis, and treatment strategies among Norwegian dentists: A questionnaire survey. *Int J Dent* 2012;2012:716396.
103. Attin T, Wegehaupt FJ. Impact of erosive conditions on tooth-colored restorative materials. *Dent Mater* 2014;30:43-9.
104. Johansson AK, Norring C, Unell L et al. Eating disorders and oral health: a matched case-control study. *Eur J Oral Sci* 2012;120:61-8.
105. Burgard M, Canevello A, Mitchell J et al. Dental practitioners and eating disorders. *Eat Disord* 2003;11:9-13.
106. Stefański T, Postek-Stefańska L. Possible ways of reducing dental erosive potential of acidic beverages. *Aust Dent J* 2014;59:280-8.
107. Jensdóttir T, Buchwald C, Nauntofte B et al. Saliva in relation to dental erosion before and after radiotherapy. *Acta Odontol Scand* 2013;71:1008-13.
108. Lajer C, Buchwald C, Nauntofte B et al. Erosive potential of saliva stimulating tablets with and without fluoride in irradiated head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2009;93:534-8.
109. Jensdóttir T, Nauntofte B, Buchwald C et al. Effects of calcium on the erosive potential of acidic candies in saliva. *Caries Res* 2007;41:68-73.
110. Jensdóttir T, Buchwald C, Nauntofte B et al. Erosive potential of calcium-modified acidic candies in irradiated dry mouth patients. *Oral Health Prev Dent* 2010;8:173-8.
111. Bruvo M, Moe D, Kirkeby S et al. Individual variations in protective effects of experimentally formed salivary pellicles. *Caries Res* 2009;43:163-70.
112. Uhlen MM, Tveit AB, Stenhagen KR et al. Self-induced vomiting and dental erosion – a clinical study. *BMC Oral Health* 2014;14:92.
113. Potter RH. Twin half-sibs: a research design for genetic epidemiology of common dental disorders. *J Dent Res* 1990;69:1527-30.

# Skal der ske noget nyt?

Find dit næste job på [Dentaljob.dk](https://dentaljob.dk).

Med over 1.000 opslåede jobs i 2021 er [Dentaljob.dk](https://dentaljob.dk)

Danmarks største jobportal for alle ansatte  
inden for dentalverdenen

**[dentaljob.dk](https://dentaljob.dk)**