

Abstract

## Årsager til agenesi

En fuldstændig forståelse af årsagen til tandagenesi mangler stadig. Løbende dukker nye artikler op i den internationale litteratur med fokus på nye gener af betydning for forståelsen af agenesi. I tanddannelsens forskellige faser er der behov for specielle gener og vækstfaktorer. Mangler disse, kommer tænder til at mangle i tandrækken. Også aplasi erhvervet efter fødslen pga. virusinfektion omtales. I oversigtsartiklen redegøres for udviklingsforløbet i normal human tanddannelse og for centrale resultater i eksperimentelle genetiske studier over tanddannelsen, specielt udført på mus. De gener, der er nødvendige i tanddannelsen, er også nødvendige for andre udviklingsforløb i kroppen. Der fokuseres derfor på sammenhængen mellem agenesi og cancer samt sammenhængen mellem agenesi og syndromer. Agenesiforskning foregår i krydsfeltet mellem klinisk og teoretisk forskning, og afslutningsvis omtales de forhold, tandlægen skal være opmærksom på, når der diagnosticeres agenesi.

**Emneord:**  
Tooth agenesi;  
syndromes;  
cancer, diagnosis

# Årsager til tandagenesi

Inger Kjær, professor, dr.odont. et dr.med., Fagområde Ortodonti, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Opdager vi som tandlæger, at en patient har agenesi af tandanlæg, bliver vi dels stillet over for behandlingsmæssige udfordringer og dels over for spørgsmål om ætiologi og evt. sammenhænge med andre afvigelse i kroppen. I denne artikel vil de ætiologiske spørgsmål blive nærmere belyst.

### Normal human tanddannelse

Indsigt i de molekylærbiologiske processer, der ligger til grund for normal dannelse af det primære og det permanente tandsæt, er en forudsætning for at forstå de faktorer, som influerer på manglende tanddannelse.

De morfologiske stadier, som tænderne gennemgår i deres tidlige udviklingsforløb, er velkendte og skitseret i Fig. 1a. Den morfologiske relation mellem udviklingen af en primær tand og denne tands permanente efterfølger er ligeledes velkendt og illustreret i Fig. 1b.

I den molekylærbiologiske proces, der udspilles ved dannelsen af en tand, indgår den orale epiteliale slimhinde og slimhindens underliggende mesodermalvæv, betegnet ektomesenkym, fordi vævet migrerer fra crista neuralis, der har ektodermal oprindelse. I dette ektomesenkym dannes både de nødvendige vaskulære strukturer og de nødvendige perifere nervegrene. Grundelementerne i den tidlige tanddannelse er således celle-/vævsbestanddele i slimhinden og det underliggende ektomesenkym (Fig. 1c). Det indbyrdes samspil, også kaldet signalering, mellem disse vævstyper resulterer i dannelsen af tanden (Fig. 1d).

Human tanddannelse er belyst i danske undersøgelser ud fra morfologiske og histokemiske aspekter (1). Speciel fokus har også været rettet mod tandkimens relation til det omgivende ossøse væv (2) samt mod innervationen af tandkimet (3,4). For nylig har interessen samlet sig om slimhindens egenskaber, belyst fx ved kortlægning af P63-genproteinet i tandkimens første udviklingsfaser (5).

### Eksperimentelle studier over tanddannelse hos mus og andre dyr

Tandkimet er et organ, der er særdeles velegnet til eksperimentelle vævssignaleringsstudier. Derfor er der mange molekylærbiologer især på store internationale vævslaboratorier, der igennem årene har beskæftiget sig med den tidligste tanddannelse.

Med nordisk odontologisk baggrund er der forskergrupper, der arbejder med signalering i den tidlige tanddannelse (6-8) (Fig. 2a), mens andre grupper fokuserer specielt på innervationens betydning i eksperimentel tandudvikling (9,10). Ved Fagområdet Ortodonti, Tandlægeskolen, Københavns Universitet, har specielt innervationens betydning for tand- og kæbeudviklingen været genstand for forskning i mange år (11) (Fig. 2b).

De mange komplicerede studier viser i hovedtræk, at:

- Syv forskellige "genfamilier" er nødvendige i tanddannelsen. Disse er: Homeobox-gener (fx *Msx1*), Pax-gener (fx *Pax9*), HMGbox-gener (fx *Lef1*), Zinc-finger-gener (fx *GLI2*, der reguleres af SHH, sonic hedgehog), TGFβ (fx *Bmp4*), FGF-gener og andre som fx *Shh* (sonic hedgehog) (12). Der er mellem disse gener en reciprok signalering i den tidlige udviklingsfase. I den sammenhæng spiller signaler fra emaljeknuden en afgørende rolle for proliferationen af slimhinden (6,12-14).
- Mutationer i *Msx1*- og *Pax9*-gener ses hos patienter med agenesi, især af molarer (15). Afvigelse i *Pax9* har også vist sig at fremkalde agenesi (16).
- Principperne i den molekylærgenetiske signalering i tanden er den samme som de, der foregår i dannelsen af hår, brystkirtel og fuglefjer (17).
- Mus, der mangler *Pax9*, mangler ikke kun tænder, men har også afvigende kranie- og ekstremitetsudvikling (18). Gendefekten i anhydrotisk ektodermal dysplasi ses både i epitel, thymus, tandvæv og knoglevæv (19).
- Nervevævsfaktoren NGF har betydning for den udviklende tands morfologi (20).
- Nye gener af betydning for tanddannelsen dukker jævnlige op (21).
- Transplantationsstudier, hvor væv flyttes fra mus til kylling, har bidraget til ny viden om tanddannelsens molekylærbiologi (22).
- Det er påvist, at nogle gener virker i nogle bestemte tidlige faser af tanddannelsen og andre i senere faser (23). Det samme gælder for nervevævsfaktorer (9,24).

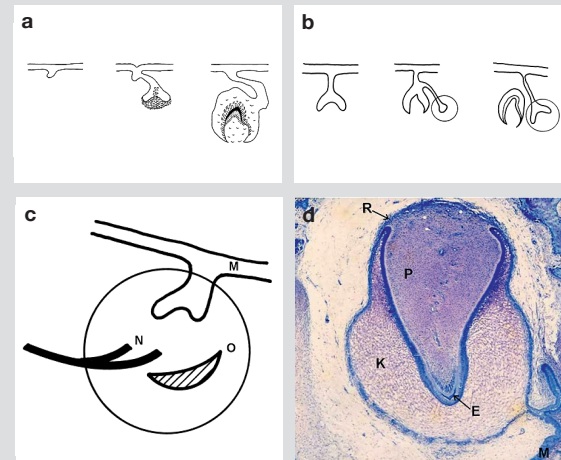
Eksempel på et tidligt udviklingsforløb med angivelse af interagerende gener ses i Fig. 2a.

#### Kan man lave en tand i laboratoriet?

Det er et spørgsmål, der har beskæftiget mange forskere. Det er lykkedes at producere den første emalje- og dentindannelse i laboratoriet, men længere er man ikke kommet. Produktion af tænder som erstatning for implantater er et interessant og attraktivt perspektiv.

Problemet er, at den første hårdtvævsdannelse skal videreudvikles under indflydelse af faktorer knyttet til bl.a. nervevæv og omgivende alveolarknogle. Der skal udvikles parodontalmembran, roddentin og rodcement. Der er kun meget sparsom viden på dette område. Det er derfor ikke underligt, at der er langt igen, og det er tvivlsomt, om projektet "tand i laboratoriet" nogensinde vil lykkes.

#### Skematisk og histologisk oversigt over tandudvikling



**Fig. 1**

a: Tre morfologiske stadier i tidlig human tanddannelse. Den sorte struktur viser begyndende emaljedannelse.

b: Den morfologiske relation mellem udviklingen af en primær tand og denne tands permanente efterfølger. Cirklen viser det permanente tandanlæg.

c: Grundelementerne i den tidlige tanddannelse består af slimhinde (M) og det underliggende ektomesenkym, hvori de perifere nerveender (N) og det ossøse væv (O) er markeret.

d: Anlæg af en human primær maksillær incisiv i et tidligt udviklingsstadium, hvor emaljen (E) netop er dannet.

M: Slimhinde  
K: Kronefollikel  
R: Rodfollikel  
P: Pulpa

**Fig. 1**

a: Three morphological stages in early human tooth formation. The black structure shows initiated enamel formation.

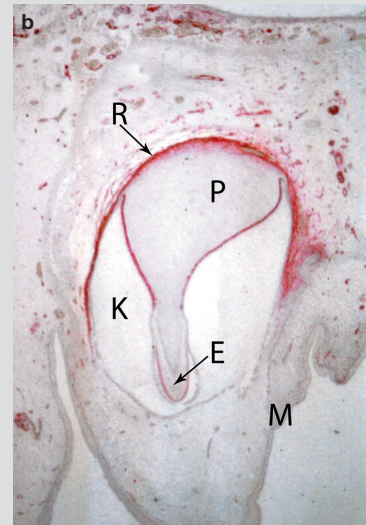
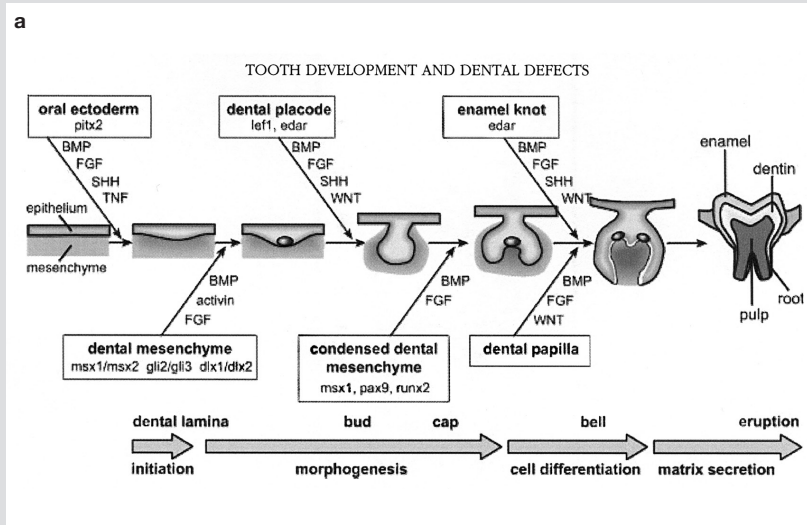
b: The morphological relationship between the development of a primary tooth and its permanent successor. The circle indicates the permanent tooth bud.

c: The basic elements of early tooth formation include mucosa (M) and the underlying ectomesenchyme in which the peripheral nerve ends (N) and the osseous tissue (O) are marked.

d: Bud formation of a human primary maxillary incisor at an early developmental stage in which the enamel (E) has just been formed.

M: Mucosa  
K: Crown follicle  
R: Root follicle  
P: Pulp

Overblik over signaleringsveje og markering af vækstfaktor i den tidlige tanddannelse



**Fig. 2**  
a: Skematisk fremstilling af tandudvikling hos mus. Pilene viser signalering mellem den orale slimhinde og det underliggende ektomesenkym. De mange forkortelser dækker over gener og vækstfaktorer, der spiller en rolle i tandudviklingens forskellige faser. Figuren er gengivet fra Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. Am J Med Genet 2006; 140: 2530-5.

b: Anlæg af en human primær maksillær incisiv i et tidligt udviklingsstadium, hvor emaljen (E) netop er dannet.  
M: Slimhinde  
K: Kronefollikel  
R: Rodfollikel  
P: Pulpa  
Samme stadium som vist i Fig. 1d.  
Ved *in situ*-hybridisering er receptorer for nervevækstfaktorer vist med rødt, der således angiver de nerveafhængige strukturer på dette udviklingsstrin.

**Fig. 2**  
a: Schematic drawing of tooth development in mice. The arrows show signalling between the oral mucosa and the underlying ectomesenchyme. The many abbreviations indicate genes and growth factors involved in the different phases of tooth development. The figure is from Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. Am J Med Genet 2006; 140: 2530-5.

b: Bud formation of a human primary maxillary incisor at an early developmental stage in which the enamel (E) has just been formed.  
M: Mucosa  
K: Crown follicle  
R: Root follicle  
P: Pulp  
The same stage as shown in Fig. 1d.  
Receptors for nerve growth factors are shown in red by *in situ* hybridization, indicating the nerve-dependent structures at this stage of development.

**Agenesesi og coloncancer – En sammenhæng?**

I et banebrydende arbejde fra 2004 er det vist, at mutationer i genet AXIN2 forårsager familiær tandagenesi og prædisponerer for colorektal cancer (25). Der er således en arvelig form for tandagenesi, der er associeret med coloncancer.

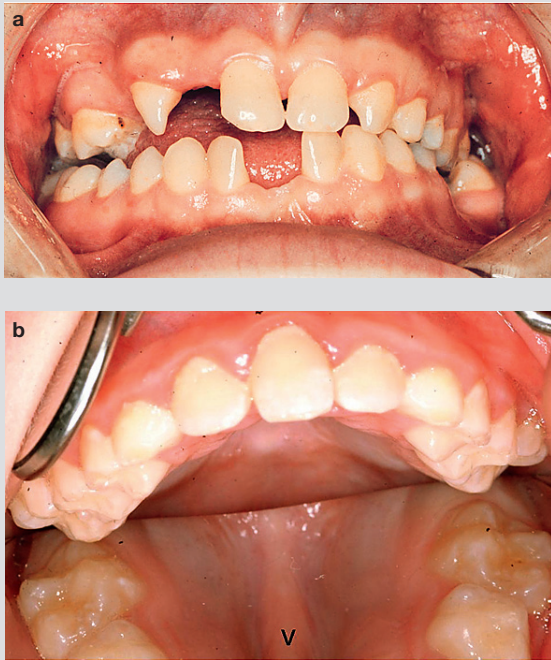
**Agenesiforekomst i syndromer**

Et syndrom defineres som en afvigende fænotype med karakteristiske samtidigt opståede symptomer. Et af de symptomer kan være en karakteristisk agenesiforekomst. Specielt to syndromer skal omtales i denne sammenhæng. Det drejer sig om Downs syndrom og om det meget sjældne SMMCI (Single Median Maxillary Central Incisor) syndrom.

**Downs syndrom** – Patienterne har i de fleste tilfælde et ekstra kromosom 21 (trisomi 21). Agenesimønsteret er det oftest forekommende, fx agenesi af 8+8, 8-8, 5-5, 5+5, 2+2 og 1-1. Det er karakteristisk, at 81 % af personer med Downs syndrom har agenesi, dvs. forekomsten er ca. 10 gange så hyppig, som hos patienter uden Downs syndrom, og specielt underkæbens centrale incisiv mangler meget ofte (26) (Fig. 3a). For 3. molar er forekomsten af agenesi fire gange højere hos patienter med Downs syndrom end i befolkningen som helhed (27).

**SMMCI** – SMMCI skyldes en *Shh* (sonic hegdehog-gen) -mutation (28). Tilstanden er karakteriseret ved, at patienterne kun har én central incisiv i overkæben (Fig. 3b). Ved dette syndrom mangler

**Eksempler på patienter med syndromer, hvor agenesi er et af symptomerne**



**Fig. 3**

a: Tandsystem hos en 18-årig mand med Downs syndrom. Der er agenesi af 5,4,2+2 og 1-1.  
b: Overkæbens tandbue hos en niårig pige med SMMCI (Single Median Maxillary Central Incisor). Der er agenesi af den ene centrale incisiv, og den midtstillede centrale incisiv har symmetrisk morfologi. Spejlbilledet nederst i figuren viser en midtstillet vulst i ganen (V). Dette er karakteristisk for SMMCI.

**Fig. 3**

a: The dentition of an 18-year old male with Down syndrome. Note agenesi of maxillary right premolars, maxillary lateral incisors, and mandibular central incisors.  
b: The maxillary dentition of a 9-year old girl with SMMCI (Single Median Maxillary Central Incisor). Note agenesi of one maxillary central incisor. The centrally located incisor has a symmetrical morphology. The mirror image below shows a central ridge in the palate (V). This is characteristic of SMMCI.

den aksiale vævsstribe, der udgør ansigtets midterakse, og der er en midtstillet vulst i ganen (29). Den centrale incisiv, der ses i tandrækken, er således sammensat af de to laterale halvdele af 1+1, hvilket er årsagen til den symmetriske morfologi. Hvordan *Shh*-mutationen kan påvirke denne midtakseafvigelse, vides ikke.

**Andre syndromer** – Der er mange andre syndromer, der har karakteristiske agenesimønstre. Interessant er det, at der også i disse syndromer optræder karakteristiske tandformer. Ved ektodermal

**KLINISK RELEVANS**

Det er vigtigt at vide, om der er tale om et arveligt agenesimønster eller om et ikke-arveligt agenesimønster. For at afklare arvelighedsspørgsmål bør tandlægen spørge patienten om arvelige forhold samt være opmærksom på patientens eventuelle børn. Agenesi kan samtidig være et af flere symptomer på et syndrom. Derfor skal tandlæger være opmærksomme på, om hår- og kirtelfunktion, negle, syns- og hørevne er normale. Hvis man har mistanke om et syndrom, er det vigtigt at viderehenvise patienter. Senere års forskning viser en sammenhæng mellem coloncancer og tandagenesi, hvilket giver pligt til skærpet opmærksomhed bl.a. i form af agenesiregistrering og en grundig patientanamnese.

dysplasi er det således velkendt, at der ud over omfattende agenesiforekomst registreres afvigelser i tandformer som fx småle incisiver og taurodonte eller særligt korte rodformer. Disse sammenhænge mellem agenesi og tandmorfologi kan også ses i tandsæt med få agenesier.

*Spørgsmål om arvelighed*

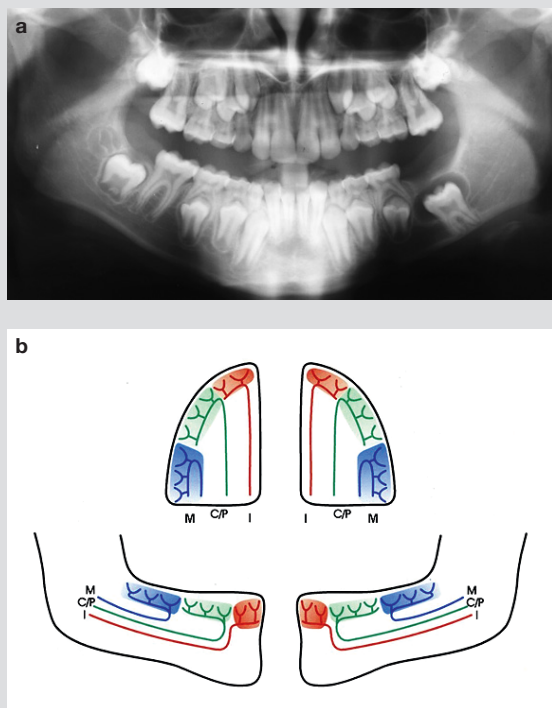
Patienter med tandagenesi spørger ofte, om tilstanden er arvelig. Sådanne spørgsmål er i de fleste tilfælde svære for tandlægen at svare på. I tilfælde med arvelig ektodermal dysplasi eller kendte arvelige syndromer, hvor tandagenesi er et af symptomerne, er det ikke vanskeligt at gøre rede for, at tandagenesi er arvelig.

Mangler en non-syndromal patient derimod 2+2, er det svært at vide, om det er arveligt eller sporadisk opstået. Når patienten spørger, må man anmode patienten om at udarbejde et stamtræ over den familiære forekomst. Patienten må spørge alle nulevende familiemedlemmer og evt. efterspore oplysninger om forfædres tandforhold og føre oplysningerne ind i et stamtræ. Er der agenesi af 2+2 (eller kun af én lateral) i alle generationer, er sandsynligheden for arvelighed op til 50 %. Tandagenesi kan også være arvelig, selvom tilstanden springer en generation over. Optræder agenesier spredt i stamtræet, men ikke i hver generation, kan man ikke udtale sig præcist om risikoen for agenesi i kommende generationer. Risikoen er dog mindre end i familier, der rammes i hver generation. Den præcise prædiktio n kræver nøjere udredning. Oplysninger fra stamtræet er første trin i en vurdering af arvelighed. Videre arvelighedsanalyse kræver et specialiseret kromosomalt/genetisk laboratoriesamarbejde.

På nuværende tidspunkt kender man kun enkelte gener for isoleret arvelig tandagenesi. Når man i sine vævsprøver fra patienter leder efter disse gener, er resultatet mange gange negativt. Samtlige gener ansvarlige for tandagenesi er således langt fra kortlagt, og man må i de kommende år forvente, at der til stadighed vil dukke nye gener op, som er ansvarlige for tanddannelsen.



### Perifere nerveforløb i kæberne



**Fig. 4**

a: Panoramaoptagelse af en niårig pige. Standset eruption af -6 og manglende anlæg til -7. Spørgsmålet er, om der i mandiblens venstre molarregion er eruptionsstandsning og manglende tanddannelse (aplas) som følge af virusinfektion i 2-3-års-alderen.

b: Skematisk fremstilling af maksillen og mandiblen. De røde, grønne og blå streger angiver forløb af perifere nerver til hhv. incisiver (I), hjørnetænder/præmolarer (C/P) og molarer (M). De skraverede og farvede felter viser ektomesenkym med forskellig oprindelse fra crista neuralis. Disse felter har forskellig genetisk information.

**Fig. 4**

a: Panoramic radiograph of a 9-year old girl. Note arrested eruption of the mandibular left first molar and absence of the mandibular left second molar. The question is whether the arrested eruption in the left molar region and lack of tooth formation in the left molar region (aplasia) are caused by a viral infection at 2-3 years of age.

b: Schematic drawing of the maxilla and the mandible. The red, green, and blue lines signify peripheral nerve paths to incisors (I), canines/premolars (C/P), and molars (M), respectively. The hatched and coloured fields show ectomesenchyme with different origin from the neural crest. These fields contain different genetic information.

Genetiske undersøgelser omfatter i første omgang DNA-mutationsundersøgelser af de enkelte kendte gener ud fra blodprøver, vævsprøver fra operationer, slimhindeskrab eller spytp prøver. Afhængigt af typen af de allerede kendte mutationer kan specialundersøgelser for deletioner eller duplikationer komme på tale. Sådanne udredninger vil ofte antage forskningskarakter og kræve komplicerede analyser, avanceret udstyr og specialkendskab.

#### Kan tandmangel være erhvervet?

Der er intet bevis for, at tandmangel kan være et resultat af udefra kommende faktorer, som fx infektion. Der er dog imidlertid tilfælde, der er så påfaldende, og som ses i relation til afvigelser af nabotænder, at man må formode, at tandmanglen er associeret med de regionale afvigelser i dentitionen. Ét eksempel på en sådan tilstand, der formodes at være fremkaldt af et alvorligt fåresygeangreb i barndommen, ses i Fig. 4a. Hvis denne formodning er korrekt, har fåresygevirus i det illustrerede tilfælde spredt sig i 2-3-års-alderen langs den perifere nerveforsyning til det aktuelle venstre molarfelt i mandiblen og her forårsaget lokale afvigelser i dentitionsudviklingen. Herved er den innervation, der kræves på det tidspunkt for udvikling af 2. molar, blevet forstyrret, og tanden er derfor ikke dannet.

#### Tandlægens rolle

Det er vigtigt, at tandlægen er opmærksom ikke blot på antallet af agenesier, men også på lokaliseringen af agenesierne. Det er vigtigt at vide, om der er tale om et almindeligt og velkendt agenesimønster, der er arveligt, eller om der er tale om et afvigende agenesimønster. Også nye undersøgelser over sammenhængen mellem visse familiære agenesiformers association til coloncancer giver tandlægen pligt til skærpet opmærksomhed.

#### Faktaboks

- Tandagenesi kan være arvelig, men er det ikke altid.
- Der er registreret et mindre antal gener, der er ansvarlige for agenesiforekomst, men en fuldstændig kortlægning af den genetiske indflydelse på tandagenesi er langt fra fulendt.
- For afklaring af arvelighedsspørgsmål tilrådes først og fremmest rådgivning ud fra patientens stamtræ vedrørende agenesiforekomst.
- Tandagenesi kan være ét af symptomerne i et syndrom.
- Tandagenesi kan også forekomme hos patienter med en særlig type colon-rektal-cancer.
- Erhvervet tandaplas kan måske opstå efter spredning af virusinfektion langs perifere nerver i de tidlige barneår.
- En fuldstændig forståelse af årsager til tandagenesi og tandaplas mangler stadig.

Endelig skal tandlægen være opmærksom på, at rodresorption forekommer med større hyppighed i agenesitandsæt. Mangler der kun en enkelt permanent tand, ses ofte kun begrænset resorption af den primære tand i regionen. Foreløbige studier har vist, at en sådan primær tand kan persistere i mere end 15 år (30). Drejer det sig derimod om tilfælde med multiple agenesier, sker resorptionen af de primære tænder hurtigt og hurtigst i tandsæt med afvigende morfologi af de eksisterende permanente tænder (31).

Permanente tandsæt med agenesier og mange forskellige typer af morfologiske afvigelser er også udsat for øget risiko for resorption ved ortodontisk behandling (32). Forklaringen på disse resorptionsforhold kendes endnu ikke.

For specialtandlægen i ortodonti er det vigtigt at være opmærksom på, at børn og unge med multiple agenesier af permanente tænder har en anden kraniofacial morfologi end børn og unge med normale tandforhold (33).

#### Fremtidig agenesiforskning

I den fremtidige agenesiforskning ser det fænotypiske agenesimønstre ud til at blive en vigtig faktor i forståelsen både af tandsygdommenes og af kæbernes genetik (34-36). De forskellige regioner af processus alveolaris er dannet fra ektomesenkym med forskellig oprindelse og genetisk information (11). Disse regioner, også kaldet udviklingsfelter, vises skematisk i Fig. 4b. Måske forklarer illustrationen med de indtegnede innervationsbaner, hvorfor der sjældent er agenesi af 1+1, 3+3 og 6+6 samt 2-2, 3-3 og 6-6. Skyldes det innervationsforløbet eller den genetiske sammensætning af ektomesenkymet eller slimhinden i den pågældende region? Og er det tilfældigt, at de tænder, der hyppigst er agenesi af, er tænder, der normalt skulle være lokaliseret ved nerveenderne? Der er stadig mange ubesvarede spørgsmål i dette interessante krydsfelt mellem den kliniske og teoretiske forskning, der fokuserer på opklaringen af ætiologiske forhold, som resulterer i agenesi.

#### Taksigelse

Tak til kolleger i offentlig og privat tandpleje for henvisning af mange interessante agenesitilfælde, som er indgået i de forskningsresultater, der præsenteres i denne artikel.

AC-fuldmægtig, cand.mag. Maria Kvetny takkes for databasehåndtering, manuskriptudførelse, inklusive oversættelser. ■

#### Abstract (English)

##### *The cause of agenesi*

A complete understanding of the cause of agenesi is still lacking. Scientific articles are continuously published internationally focusing on new genes important for the understanding of agenesi. Special genes and growth factors are required in the different stages of tooth formation. If these genes or growth factors are absent, teeth will be missing. In this article, aplasia acquired after birth due to virus infection is also mentioned. Developmental courses in normal human tooth formation are illustrated as well as pivotal results in experimental genetic studies on tooth formation, particularly performed on mice. The genes that are necessary for tooth formation are also necessary for other developmental processes in the body. Therefore, focus is given to the connection between agenesi and cancer as well as between agenesi and various syndromes. Research in agenesi takes place in the field between clinical and theoretical research, and the article summarizes important knowledge for the dentist in connection with diagnosis of agenesi.

#### Litteratur

1. Matthiessen ME. Histokemiske og morfologiske undersøgelser af tandudviklingen hos humane fostre. Disputats. København: FADL's Forlag, 1973.
2. Kjær I. Development of deciduous mandibular incisors related to developmental stages in the mandible. Acta Odontol Scand 1980; 38: 257-62.
3. Christensen LR, Møllgård K, Kjær I, Janas MS. Immunocytochemical demonstration of nerve growth factor receptor (NGF-R) in developing human fetal teeth. Anat Embryol 1993; 188: 247-55.
4. Becktor KB, Hansen BF, Nolting D, Kjær I. Spatiotemporal expression of NGFR during pre-natal human tooth development. Orthod Craniofac Res 2002; 5: 85-9.
5. Kock M, Nolting D, Kjær KW, Hansen BF, Kjær I. Immunohistochemical expression of p63 in human prenatal tooth primordia. Acta Odontol Scand 2005; 63: 253-7.
6. Thesleff I, Keränen S, Jernvall J. Enamel knots as signaling centers linking tooth morphogenesis and odontoblast differentiation. Adv Dent Res 2001; 15: 14-8.
7. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. J Cell Sci 2003; 116: 1647-8.
8. Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. Am J Med Genet 2006; 140: 2530-5.
9. Løes S. Axon guidance molecules in tooth morphogenesis and innervation. Disputats. Bergen: University of Bergen, 2003.
10. Kvinnslund IH, Luukko K, Fristad I, Kettunen P, Jackson DL, Fjeld K et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) from adult rat tooth serves a distinct population of large-sized trigeminal neurons. Eur J Neurosci 2004; 19: 2089-98.
11. Kjær I. Neuro-osteology. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 224-44.
12. Peters H, Balling R. Teeth. Where and how to make them. Trends Genet 1999; 15: 59-65.
13. Peters H, Neubüser A, Balling R. Pax genes and organogenesis: Pax9 meets tooth development. Eur J Oral Sci 1998; 106: 38-43.
14. Cobourne MT, Hardcastle Z, Sharpe PT. Sonic hedgehog regulates epithelial proliferation and cell survival in the developing tooth germ. J Dent Res 2001; 80: 1974-9.
15. Frazier-Bowers SA, Guo DC, Cavender A, Xue L, Evans B, King T et al. A novel mutation in human Pax9 causes molar oligodontia. J Dent Res 2002; 81: 129-33.
16. Kist R, Watson M, Wang X, Cairns P, Miles C, Reid DJ et al. Reduction of Pax9 gene dosage in an allelic series of mouse mutants causes hypodontia and oligodontia. Hum Mol Genet 2005; 14: 3605-17.
17. Pispas J, Thesleff I. Mechanisms of ectodermal organogenesis. Dev Biol 2003; 15: 195-205.
18. Peters H, Neubüser A, Kartoichwil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. Genes Dev 1998; 12: 2735-47.
19. Montonen O, Ezer S, Saarialho-Kere UK, Herva R, Karjalainen-Lindsberg ML, Kaitila I et al.

- The gene defective in anhidrotic ectodermal dysplasia is expressed in the developing epithelium, neuroectoderm, thymus, and bone. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 281-9.
20. Amano O, Bringas P, Takahashi I, Takahashi K, Yamane A, Chai Y et al. Nerve growth factor (NGF) supports tooth morphogenesis in mouse first branchial arch explants. *Dev Dyn* 1999; 216: 299-310.
  21. Mitsiadis TA, Angeli I, James C, Lendahl U, Sharpe PT. Role of *Islet1* in the patterning of murine dentition. *Development* 2003; 130: 4451-60.
  22. Mitsiadis TA, Chéraud Y, Sharpe P, Fontaine-Péru J. Development of teeth in chick embryos after mouse neural crest transplantations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6541-5.
  23. Fukumoto E, Sakai H, Fukumoto S, Yagi T, Takagi O, Kato Y. Cadherin-related neuronal receptors in incisor development. *J Dent Res* 2003; 82: 17-22.
  24. Lumsden AG, Buchanan JA. An experimental study of timing and topography of early tooth development in the mouse embryo with an analysis of the role of innervation. *Arch Oral Biol* 1986; 31: 301-11.
  25. Lammi L, Halonen K, Pirinen S, Thesleff I, Arte S, Nieminen P. A missense mutation in *Pax9* in a family with distinct phenotype of oligodontia. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 866-71.
  26. Russell BG, Kjær I. Tooth agenesis in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55: 466-71.
  27. Lomholt JF, Russell BG, Stoltze K, Kjær I. Third molar agenesis in Down syndrome. *Acta Odontol Scand* 2002; 60: 151-4.
  28. Nanni L, Ming JE, Du Y, Hall RK, Aldred M, Bankier A et al. SHH mutation is associated with solitary median maxillary central incisor: a study of 13 patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 2001; 102: 1-10.
  29. Kjær I, Becktor KB, Lisson J, Gormsen C, Russell BG. Face, palate, and craniofacial morphology in patients with a solitary median maxillary central incisor. *Eur J Orthod* 2001; 23: 63-73.
  30. Ith-Hansen K, Kjær I. Persistence of deciduous molars in subjects with agenesis of second premolars. *Eur J Orthod* 2000; 22: 239-43.
  31. Kjær I, Nielsen MH, Skovgaard LT. Can persistence of primary molars be predicted in subjects with multiple tooth agenesis? *Eur J Orthod* 2008; 30: 249-53.
  32. Kjær I. Morphological characteristics of dentitions developing excessive root resorption during orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1995; 17: 25-34.
  33. Nodal M. Kraniofacial morfologi hos børn og unge med multiple agenesier af permanente tænder. Disputats. København: Københavns Universitet, 1996.
  34. Peck S, Peck L, Kataja M. Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: evidence of orofacial genetic fields. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002; 122: 657-60.
  35. Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res* 2003; 82: 162-5.
  36. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res* 2008; 87: 617-23.