

# **Pathological Basis of Oral and Maxillofacial Diseases**

**عدد الصفحات ١٠**

**10 Pages**

**من 241 الى 250**

**From 241 to 250**

## **241 | 15,5 Diagnostic and Research Tools in Genetics**

Array Comparative Genomic Hybridisation (aCGH) and SNP Array: DNA and RNA are hybridised binding molecules due to their complementary structures. After the decoding of the human genome sequence, DNA-based high-resolution screening approaches have been developed to detect sub-chromosomal alterations. aCGH and SNP array are the two main techniques used in clinics for the detection of copy number variations (CNVs) of DNA segments from tens of kilobases to tens of megabases (see Figure 15.9). In aCGH method, a test sample and a control sample are labelled with different fluorophores, and then hybridised together to a panel of single-stranded oligonucleotides on the microarray. Large-scale CNVs can be detected by comparing the hybridisation patterns of control and test samples. On the other hand, SNP arrays do not directly compare a test sample with a control sample. Instead, SNP arrays comprise allele-specific oligos and compare locus dosage of test sample with control data. aCGH is a more widely used method for the detection of inferring DNA losses and gains in clinical practise. On the other hand, SNP arrays are cheap and commonly used in GWAS (3, 29).

### **15.5.2 DNA and RNA-Based Analysis**

PCR: PCR is a fundamental technique in molecular biology which allows rapid amplification of specific DNA fragments by using short oligonucleotides called primers and DNA polymerase. Hybridisation-based arrays, first and second-generation of sequencing technologies rely on PCR methodology.

The Sanger Sequencing: The Sanger (dideoxy) sequence was developed in 1977 and one of the founder methods of DNA sequencing. The Sanger sequencing uses dideoxy nucleotides

(ddNTPs) that lack a 3'-OH group. When ddNTPs are added to DNA strand during the PCR extension ceases leading to the numerous copies of target DNA sequence. DNA fragments then separated and up to ~1000 bp DNA sequence is obtained. The Sanger sequencing technology is commonly used in research and clinics where high throughput is not required (3, 30).

**Quantitative Real Time (qRT-PCR):** In conventional PCR, an amplified product is identified in an endpoint analysis. qRT-PCR, on the other hand, uses a fluorescent reporter dye that allows the amplification products to be measured after each cycle in real time during PCR. qRT-PCR can be used for qualitative (presence or absence of a sequence) or quantitative (gene copy number, gene expression, etc.) analysis using DNA or RNA (3).

### **15.5.3 Array-based Approaches**

**Gene Expression Array:** DNA microarray, or gene expression array, enables a massively parallel gene expression profile to be obtained in a biological sample. mRNA molecules hybridise to a synthetic oligo template that specifically represents the gene. When an array contains a large number of oligo templates, the expression level of hundreds to thousands of genes can be measured from a single patient sample. The results need to be handled carefully and require computational and statistical tools. Different array platforms are available on the market and are widely used to investigate global gene expression differences between samples (31, 32).

**Methylation Array:** Altered cytosine methylation patterns may contribute to disease pathogenesis such as tumorigenesis, and imprinting disorders. Hybridisation-based methylation arrays can be used for quantitative interrogation of selected methylation sites through the genome with high-throughput capabilities. Methylated and unmethylated cytosines can be distinguished by

مصفوفة التهجين الجيني المقارن (aCGH) ومصفوفة SNP : الحمض النووي والحمض النووي الريبي عبارة عن جزيئات ملزمة هجينة بسبب هيكلها التكميلية. بعد فك تشفير تسلسل الجينوم البشري، تم تطوير مناهج الفحص عالية الدقة القائمة على الحمض النووي للكشف عن التغيرات تحت الكروموسومات. مصفوفة aCGH و SNP هما التقنيتان الرئيسيتان المستخدمتان في العيادات للكشف عن تغيرات عدد النسخ (CNVs) لشريان الحمض النووي من عشرات الكيلوباس إلى عشرات القواعد الضخمة (انظر الشكل 15.9). في طريقة aCGH ، يتم وضع علامة على عينة اختبار وعينة تحكم بفلوروفورات مختلفة، ثم يتم تهجينها معاً إلى لوحة من oligonucleotides أحادبية الجديلة على المصفوفة الدقيقة. يمكن اكتشاف CNVs واسعة النطاق من خلال مقارنة أنماط التهجين لعينات التحكم والاختبار. من ناحية أخرى، لا تقارن صفائف SNP مباشرة عينة الاختبار مع عينة التحكم. بدلاً من ذلك، تتكون صفائف SNP من oligos الخاصة بالليل وتقارن جرعة موضع عينة الاختبار مع بيانات التحكم aCGH. هي طريقة أكثر استخداماً للكشف عن خسائر الحمض النووي المستنيرة والمكاسب في الممارسة السريرية. من ناحية أخرى، فإن صفائف SNP رخيصة وتستخدم عادة في GWAS (3, 29).

### 15.5.2 التحليل القائم على الحمض النووي والحمض النووي الريبي

تفاعل البوليميراز المتسلسل: تفاعل البوليميراز المتسلسل هو تقنية أساسية في البيولوجيا الجزيئية تسمح بالتضخيم السريع لشظايا الحمض النووي المحددة باستخدام oligonucleotides قصيرة تسمى الاشعال وبوليميراز الحمض النووي.

تعتمد المصفوفات القائمة على التهجين، الجيل الأول والثاني من تقنيات التسلسل على منهجة تفاعل البوليميراز المتسلسل.

تسلسل سانجر: تم تطوير تسلسل سانجر (ديديوكسي) في عام 1977 وهو أحد الطرق المؤسسة لتسلسل الحمض النووي. يستخدم تسلسل سانجر نيوكليوتيدات ديووكسي (ddNTPs) التي تفتقر إلى مجموعة 3'-OH.

عندما تتم إضافة ddNTPs إلى حبلاً الحمض النووي أثناء امتداد تفاعل البوليميراز المتسلسل يتوقف مما يؤدي إلى العديد من النسخ من تسلسل الحمض النووي المستهدف. ثم يتم فصل شظايا الحمض النووي ويتم الحصول على ما يصل إلى حوالي 1000 bp تسلسل الحمض النووي. تستخدم تقنية تسلسل سانجر عادة في الأبحاث والعيادات حيث لا يلزم إنتاجية عالية . (30,3)

الوقت الفعلي الكمي (qRT-PCR) : في تفاعل البوليميراز المتسلسل التقليدي، يتم تحديد منتج مضخم في تحليل نقطة النهاية. من ناحية أخرى، يستخدم qRT-PCR صبغة مراسل الفلورسنت تسمح بقياس منتجات التضخيم بعد كل دورة في الوقت الفعلي

أثناء تفاعل البوليميراز المتسلسل. يمكن استخدام qRT-PCR للتحليل النوعي (وجود أو عدم وجود تسلسل) أو الكمي (رقم نسخة الجينات، والتعبير الجيني، وما إلى ذلك) باستخدام الحمض النووي أو الحمض النووي الريبي.(3)

### 15.5.3 النهج القائمة على المصفوفات

مجموعة التعبير الجيني: تمكن المصفوفة الدقيقة للحمض النووي، أو مجموعة التعبير الجيني، من الحصول على ملف تعريف التعبير الجيني المتوازي على نطاق واسع في عينة بيولوجية. تتراوح جزيئات الحمض النووي الريبوزي الرسول مع قالب أوليغو اصطناعي يمثل الجين على وجه التحديد. عندما تحتوي المصفوفة على عدد كبير من قوالب أوليغو، يمكن قياس مستوى التعبير لمنات إلىآلاف الجينات من عينة مريض واحدة. يجب التعامل مع النتائج بعناية وتتطلب أدوات حسابية وإحصائية. تتوفر منصات صفييف مختلفة في السوق وتستخدم على نطاق واسع للتحقيق في اختلافات التعبير الجيني العالمية بين العينات(31,32).

مجموعة المثلية: قد تساهم أنماط مثيلة السيتوزين المتغيرة في التسبب في المرض مثل تكوين الأورام واضطرابات البصمة. يمكن استخدام صفائف المثلية القائمة على التهجين للاستجواب الكمي لموقع المثلية المختارة من خلال الجينوم بقدرات الإنتاجية العالية. يمكن تمييز السيتوزينات الميثيلية وغير الميثيلية عن طريق

## **242 | 15 The Human Genome and Inheritance: Key Concepts**

chemical modification of single-strand DNA. DNA treatment with sodium bisulfide ( $\text{Na}_2\text{S}_0_3$ ) leads to deamination of unmethylated cytosines which produce uracil, but methylated cytosines remain unchanged. Methylation arrays can give single CpG-based resolution but require computational and statistical tools.(33)

### **15.5.4 Next-Generation Sequencing (NGS)**

DNA Sequencing nowadays generally refers to any NGS technology that revolutionises genomic study concepts. Multiple data integration such as genomics, transcriptomics, epigenomics and proteomics is needed to understand complex human diseases. Unlike Sanger sequencing, NGS provides great parallelism, allowing multiple reads to be acquired simultaneously. There are two main methods in NGS technology; short-read and long-read sequencing.

**Short-Read Sequencing:** Short-read sequencing is widely used in clinics and research providing whole

genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES, where only exomes are sequenced),

transcriptome analysis and targeted sequencing (see Figure 15.9). The basic principle behind short-read sequencing by synthesis is that DNA can be cut into small fragments, DNA adapters are

added to both ends of a DNA fragment and then sequenced using reversible terminators. Short-read sequences can produce reads of  $\sim 600\text{bp}$ , which are then assembled based on the reference

genome. Read depth is the number of reads per nucleotide and is an important metric in sequencing.

An average read depth of 30x is acceptable for whole genome sequencing, while an average read depth of 150x is appropriate for detecting rare variations in cancer.

Short-read sequencing offers higher sequence fidelity with a reasonable price. But it is not a suitable technique to sequence repetitive sites, distinguish highly homologous genomic regions and not be able to detect structural variants and phasing alleles.(34)

**Long-Read Sequencing:** Long-read sequencing technology aims to sequence long DNA/RNA molecules. Single Molecule Real Time sequencing by PacBio uses fluorescently labelled nucleotides that enable it to get up to 30—50kb or longer reads. The other long-read sequencing technology

is Oxford Nanopore sequencing in which a single-stranded DNA passes through the nanopores and each nucleotide passes cause characteristic current changes.(34)

Long-read sequencing can sequence repetitive sequences, which can detect structural rearrangements or homologous regions. Whole RNA transcripts can be sequenced to distinguish specific isoforms. Long-read sequencing does not need PCR amplification; therefore, base modification can be easily detected. Furthermore, long-read sequencing allows de novo genome assembly. However, low read accuracy, bioinformatic challenges and prices are current limitations of long-read sequencing.(34)

## 15.6 Summary

Genomics is a rapidly developing field of research, currently focused on translational research using whole genome technologies. Genomic data can be used for risk stratification and personalised treatment, particularly in cancer patients. Understanding genotype—phenotype relationships

is important to support the safe use of genomic medicine. However, with continued progress in genomic research and falling costs, we can look forward to a future where virtually any individual with a genetic disorder will have access to an accurate and specific genetic diagnosis and treatment.

## 15 الجينوم البشري والميراث: المفاهيم الأساسية

التعديل الكيميائي للحمض النووي أحادي الجديلة. تؤدي معالجة الحمض النووي باستخدام ثانوي كبريتيد الصوديوم ( $Na_2SO_3$ ) إلى إزالة الأمين من السيتوزينات غير الميثيلية التي تنتج البيراسيلا، ولكن السيتوزينات الميثيلية لا تزال دون تغيير. يمكن أن تعطي صافف الميثيلية دقة واحدة قائمة على CpG ولكنها تتطلب أدوات حسابية وإحصائية(33).

### 15.5.4 تسلسل الجيل التالي (NGS)

يشير تسلسل الحمض النووي في الوقت الحاضر بشكل عام إلى أي تقنية NGS تحدث ثورة في مفاهيم الدراسة الجينية. هناك حاجة إلى تكامل بيانات متعددة مثل علم الجينوم وعلم النسخ وعلم التخلق وعلم البروتينات لفهم الأمراض البشرية المعقدة. على عكس تسلسل سانجر، يوفر NGS توافرياً كبيراً، مما يسمح بالحصول على قراءات متعددة في وقت واحد. هناك طريقتان رئيسيتان في تقنية NGS؛ تسلسل القراءة القصيرة والقراءة الطويلة.

**تسلسل القراءة القصيرة:** يستخدم تسلسل القراءة القصيرة على نطاق واسع في العيادات والبحوث التي توفر تسلسل الجينوم الكامل (**WGS**) ، وتسلسل الإكسوم الكامل (**WES**) ، حيث يتم تسلسل الإكسومات فقط) ، وتحليل النسخ والتسلسل المستهدف (انظر الشكل 15.9). المبدأ الأساسي وراء تسلسل القراءة القصيرة عن طريق التوليف هو أنه يمكن قطع الحمض النووي إلى شظايا صغيرة، وتضاف محلولات الحمض النووي إلى طرفي جزء الحمض النووي ثم تسلسلها باستخدام المنهيات القابلة للعكس. يمكن أن تنتج تسلسلاً القراءة القصيرة قراءات تبلغ حوالي 600 نبة أساس، والتي يتم تجميعها بعد ذلك استناداً إلى الجينوم المرجعي. عمق القراءة هو عدد القراءات لكل نيوكلويتيد وهو مقياس مهم في التسلسل. متوسط عمق القراءة  $30 \times$  مقبول لتسلسل الجينوم بأكمله، في حين أن متوسط عمق القراءة  $150 \times$  مناسب للكشف عن الاختلافات النادرة في السرطان.

يوفّر تسلسل القراءة القصيرة إخلاص تسلسل أعلى بسعر معقول. لكنها ليست تقنية مناسبة لتسلسل المواقع المتكررة، وتميّز المناطق الجينية المتباينة للغاية وعدم القدرة على اكتشاف المتغيرات الهيكليّة والأليلات المرحلية (34).

تسلسل القراءة الطويلة: تهدف تقنية التسلسل طويلة القراءة إلى تسلسل الحمض النووي / الحمض النووي الريبي الطويل. يستخدم تسلسل جزيء واحد في الوقت الفعلي بواسطة PacBio النيوكلويوتيدات الموسومة بالفلورسنت والتي تمكّنه من الحصول على ما يصل إلى 30-50 كيلوبايت أو قراءات أطول. تقنية التسلسل الأخرى ذات القراءة الطويلة هي تسلسل أكسفورد نانوبور الذي يمر فيه الحمض النووي أحادي الجديلة عبر المسام النانوية ويسبّب كل ممر نيوكلويوتيد تغييرات حالية مميزة.(34)

يمكن للتسلسل طويل القراءة تسلسل التسلسلات المتكررة، والتي يمكن أن تكشف إعادة الترتيب الهيكلية أو المناطق المتجانسة. يمكن تسلسل نسخ الحمض النووي الريبي الكاملة للتمييز بين الأشكال المتساوية المحددة. لا يحتاج تسلسل القراءة الطويلة إلى تضخيم تفاعل البوليميراز المتسلسل؛ لذلك، يمكن اكتشاف التعديل الأساسي بسهولة. علاوة على ذلك، يسمح التسلسل الطويل بتجميع الجينوم من جديد. ومع ذلك، فإن انخفاض دقة القراءة والتحديات المعلوماتية الحيوية والأسعار هي القيود الحالية لتسلسل القراءة الطويلة.(34)

## 15.6 ملخص

علم الجينوم هو مجال بحثي سريع التطور، ويركز حالياً على البحوث التحويلية باستخدام تقنيات الجينوم الكاملة. يمكن استخدام البيانات الجينية لتقسيم المخاطر والعلاج الشخصي، خاصة في مرضى السرطان. يعد فهم العلاقات بين النمط الوراثي والنمط الظاهري أمراً مهماً لدعم الاستخدام الآمن للطب الجيني. ومع ذلك، مع استمرار التقدم في البحوث الجينية وانخفاض التكاليف، يمكننا أن نتطلع إلى مستقبل يتمكن فيه أي فرد يعاني من اضطراب وراثي تقريباً من الوصول إلى تشخيص وعلاج وراثي دقيق ومحدد.

## 243 | References

1. Willard HF, Nussbaum RL, McInnes RR. Genetics in Medicine, 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016, p. 512.
2. Klug WS, Ward SM. Essentials of Genetics. 8., International edition, Boston, MA: Pearson; 2013.
3. Strachan T, Goodship J, Chinnery PF. Genetics and Genomics in Medicine, Vol. xvii. New York: Garland Science/Taylor & Francis Group; 2015, p. 526.
4. Haddad LA. Human Genome Structure, Function and Clinical Considerations, Vol. viii. Cham: Springer; 2021, p. 361.
5. Nesta AV, Tafur D, Beck CR. Hotspots of human mutation. *Trends Genet.* 2021;37(8):717-29.
6. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet.* 2016;17(8):487-500.
7. Zschocke J, Byers PH, Wilkie AOM. Mendelian inheritance revisited: dominance and recessiveness in medical genetics. *Nat Rev Genet.* 2023;24(7):442-63.
8. Staels F, Collignon T, Betrains A, Gerbaux M, Willemsen M, Humbert-Baron S, et al. Monogenic adult-onset inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2021;12:753978.

9. Eggermann T, Soellner L, Suiting K, Kotzot D. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):77-87.
10. McWilliams TG, Suomalainen A. Mitochondria! DNA can be inherited from fathers, not just mothers. *Nature.* 2019;565(7739):296-7.
11. Wei W, Chinnery PF. Inheritance of mitochondrial DNA in humans: implications for rare and common diseases. *J Intern Med.* 2020;287(6):634-44.
12. Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER, Ricci° A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat R. Genet.* 2019;20(4):235-48.
13. Eggermann T, Monk D, de Nanclares GP, Kagami M, Giabicani E, Riccio A, et al. Imprinting disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):33.
14. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C(3):329-34.
15. Malik I, Kelley CP, Wang ET, Todd PK. Molecular mechanisms underlying nucleotide repeat expansion disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(9):589-607.
16. Paulson H. Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neural.* 2018;147:105-23.
17. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409(6822):860-921.
18. Consortium IHGS. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004;431(7011):931-45.

19. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural R.T, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-51. 20 Consortium IH. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426(6968):789-96.
21. Qu H, Fang X. A brief review on the human encyclopedia of DNA elements (ENCODE) project. *Genom Proteom Bioinform*. 2013;11(3):135-41.
22. Frazer KA. Decoding the human genome. *Genome Res*. 2012;22(9):1599-601.
23. Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, Handsaker RE, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65.
24. Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bzikadze AV, Mikheenko A, et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022;376(6588):44-53.
25. Gershman A, Sauria MEG, Guitart X, Vollger MR, Hook PW, Hoyt SJ, et al. Epigenetic patterns in a complete human genome. *Science*. 2022;376(6588):eabj5089.
26. Vollger MR, Guitart X, Dishuck PC, Mercuri L, Harvey WT, Gershman A, et al. Segmental duplications and their variation in a complete human genome. *Science*. 2022;376(6588):eabj6965 .
27. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*. 2018;19(5):325 .
28. Berisha SZ, Shetty S, Prior TW, Mitchell AL. Cytogenetic and molecular diagnostic testing associated with prenatal and postnatal birth defects. *Birth Defects Res*. 2020;112(4):293-306 .

29. Strachan T, Read A. Human Molecular Genetics, 4th edition. New York: Garland Science; 2010 .
30. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of next-generation sequencing technologies. *Curr Protoc Mol Biol.* 2018;122(1):e59 .
31. Ermolaeva O, Rastogi M, Pruitt KD, Schuler GD, Bittner ML, Chen Y, et al. Data management and analysis for gene expression arrays. *Nat Genet.* 1998;20(1):19-23 .
32. George JF. Practical application of gene expression arrays in a clinical setting: the light at the end of a long tunnel. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(11):1178-9 .
33. Plongthongkum N, Diep DH, Zhang K. Advances in the profiling of DNA modifications: cytosine methylation and beyond. *Nat Rev Genet.* 2014;15(10):647-61 .
34. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-generation sequencing technology: current trends and advancements. *Biology (Basel).* 2023;12(7):997.

## المراجع

1. Willard HF، Nussbaum RL، McInnes RR. علم الوراثة في الطب، الطبعة الثامنة. فيلادلفيا، بنسلفانيا: إلسفير؛ 2016، ص. ٥١٢.
2. Klug WS، Ward SM، 2. أساسيات علم الوراثة. الطبعة الثامنة، الطبعة الدولية، بوسطن، ماساتشوستس: بيرсон؛ 2013.
3. Strachan T، Goodship J، Chinnery PF. علم الوراثة وعلم الجينوم في الطب، المجلد. نيويورك: xvii. Garland Science/Taylor & Francis Group. ٢٠١٥، ص. ٥٢٦.
4. حداد لوس أنجلوس. بنية الجينوم البشري ووظيفته واعتباراته السريرية، المجلد الثامن. شام: سبرينغر؛ 2021، ص. 361.
5. Nesta AV، Tafur D، Beck CR. النقط الساخنة للطفرة البشرية. اتجاهات جينيت. 2021؛37:(8)717-29.
6. Allis CD، Jenuwein T. السمات الجزيئية للتحكم اللاجيني. نات ريف جينيت. 2016؛17:(8)487-500.

7. إعادة النظر في الميراث المندي: الهمنة والتحية في علم الوراثة الطبية. نات Zschocke J, Byers PH, Wilkie AOM et al. 2023؛ 63-442: (7)24؛ ريف جينيت.

8. أخطاء المناعة الفطرية أحادية المنشأ للبالغين. مناعة أمامية. 2021؛ 12:753978؛ Staels F, Collignon T, Betrains A, Gerbaux M, Willemsen M, Humbert-Baron S, et al.

9. الفسيفساء واضطراب الوالدين في التشخيص قبل الولادة. اتجاهات مول ميد. 2015؛ 21(2): 77-87؛ Eggermann T, Soellner L, Buiting K, Kotzot D.

10. يمكن توريث الحمض النووي للميتوكوندريا من الآباء، وليس الأمهات فقط. الطبيعة. 2019؛ 565(7739): 7-296؛ McWilliams TG, Suomalainen A.

11. وراثة الحمض النووي للميتوكوندريا في البشر: الآثار المترتبة على الأمراض النادرة PF والشائعة. جي إنترن ميد. 2020؛ 287(6): 634-44؛ Wei W, Chinnery PF.

12. اضطرابات البصمة الجينية: دروس حول A، Riccio A، Maher ER، Eggermann T، Monk D، Mackay DJG، Ruggiati M، Giabicani E، et al. 2019؛ 20(4): 235-48؛ كيفية تفاعل الجينوم والجينوم والبيئة. نات ريف جينيت.

13. اضطرابات al. 2023؛ 33(1): 9؛ Eggermann T، Monk D، de Nanclares GP، Kagami M، Giabicani E، Riccio A، et al. الطباعة. نات ريف ديس برایمز.

14. اضطراب الوالدين والأمراض البشرية: نظرة عامة. Yamazawa K، Ogata T، Ferguson-Smith AC. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010؛ 154C(3): 329-34.

15. مالك الأول، كيلي سي بي، وانغ اي تي، تود بي كي. الآليات الجزيئية الكامنة وراء اضطرابات توسيع تكرار النيوكليوتيدات. نات ريف مول خلية بیول. 2021؛ 22(9): 589-607.

16. بولسون إتش. كرر أمراض التوسع. هاندب كلين نبورول. 2018؛ 147: 105-23.
17. Lander ES، Linton LM، Birren B، Nusbaum C، Zody MC، Baldwin J، et al. التسلسل الأولي وتحليل ر. الجينوم البشري. الطبيعة. 2001؛ 409(6822): 860-921.
18. الانتهاء من التسلسل اللوني للجينوم البشري. الطبيعة. IHGS اتحاد. 2004؛ 431(7011): 931-45.
19. Venter JC، Adams MD، Myers EW، Li PW، Mural RJ، Sutton GG، et al. تسلسل الجينوم البشري. الطبيعة. علم. 2001؛ 291(5507): 1304-51.
20. مشروع هاب ماب الدولي. الطبيعة. IH. اتحاد. 2003؛ 426(6968): 789-96.
21. Qu H، Fang X. مراجعة موجزة لمشروع الموسوعة البشرية لعناصر الحمض النووي (ENCODE). جينوم بروتوم المعلومات الحيوية. 2013؛ 11(3): 135-41.
22. فريزر كا. فك فك الجينوم البشري. جينوم ريس. 2012؛ 22(9): 1599-601.
23. Abecasis GR، Auton A، Brooks LD، DePristo MA، Durbin RM، Handsaker RE، et al. خريطة متکاملة للاختلاف الوراثي من 1092 جينوما بشريا. الطبيعة. 2012؛ 491(7422): 56-65.
24. Nurk S، Koren S، Rhie A، Rautiainen M، Bzikadze AV، Mikheenko A، et al. التسلسل الكامل للجينوم البشري. علم. 2022؛ 376(6588): 44-53.

25. Gershman A, Sauria MEG, Guitart X, Vollger MR, Hook PW, Hoyt SJ, et al. الأنماط اللاحينية في الجينوم البشري الكامل. العلوم. 2022;6588(376):eabj5089.

26. Vollger MR, Guitart X, Dishuck PC, Mercuri L, Harvey WT, Gershman A. الآزادوجية القطاعية واختلافها في الجينوم البشري الكامل. علم. 2022;6588(376):eabj5089.

Eabj6965.

27. علم الجينوم للأطفال: تشخيص الأمراض النادرة عند الأطفال. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV.

نات ريف جينيت. 2018;19(5):325.

28. الاختبارات التشخيصية الوراثية الخلوية والجزيئية المرتبطة بالعيوب الخلقية قبل الولادة وبعدها. العيوب الخلقية. Berisha SZ, Shetty S, Prior TW, Mitchell AL. 2020;112(4):293-306.

29. علم الوراثة الجزيئي البشري، إصدار 4 بوصات. نيويورك: جارلاند ساينس؛ 2010. A. اقرأ Strachan T

30. نظرة عامة على تقنيات تسلسل الجيل التالي. Gardner AF, Ausubel FM, Slatko BE.

Curr Protoc Mol Biol. 2018;122(1):e59.

31. إدارة البيانات وتحليلها لمصفوفات التعبير الجيني. نات جينيت. Ermolaeva O, Rastogi M, Pruitt KD, Schuler GD, Bittner ML, Chen Y, et al. 1998;19(1):20-23.

32. جورج جي إف. التطبيق العملي لمصفوفات التعبير الجيني في بيئة سريرية: الضوء في نهاية نفق طويل. زراعة الرئة لمصفوفات التعبير الجيني. J القلبية. 2017.9-1178;(11)36:

33. التقدم في توصيف تعديلات الحمض النووي: مثيلة السيتوزين وما بعدها. نات ريف جينيت. Plongthongkum N, Diep DH, Zhang K. 2014;15(10):61-647.

الجيل .34 التسلسل من .Teknologiya Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al . التالى: الاتجاهات والتقدم الحالى. علم الأحياء (بازل). 997:(7)12؛2023.

## 245 | 16.0 Heritable Diseases with Examples Involving the Oro-Facial Complex

Fadi Titinchil and Johan Opperman<sup>2</sup>

1. Department of Maxillofacial and Oral Surgery, Faculty of Dentistry and WHO Collaborating Center, University of the Western Cape, Cape Town, South Africa

2. Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry and WHO Collaborating Center, University of the Western Cape and National Health Laboratory Service, Cape Town, South Africa

### 16.1 Introduction

Heritable diseases are conditions that are transferred from one generation to the next. For a condition to be considered hereditary, at least one direct family member has the same condition. It is important to stress that while both genetic and hereditary diseases are determined by DNA mutations, not all genetic diseases are transmitted down the family line (1).

Hereditary conditions can affect the facial bones, soft tissues and dentition. However, there is no universally accepted classification system for these conditions. This may be due to the rarity and heterogeneity of the conditions (1). Although many of these conditions involve multiple anatomical structures, a simplified classification based on the most affected tissue in the oro-facial complex is presented in Table 16.1.

### 16.2 Heritable Diseases Affecting the Dentition

### **16.2.1 Amelogenesis Imperfecta**

Amelogenesis imperfecta (AI) is an umbrella term used to describe hereditary conditions affecting the

structure and shape of enamel. It may form part of other syndromic features (e.g. Enamel-Renal syndrome) or be non-syndromic. The prevalence of AI ranges between 1 in 700 and 1 in 14,000, depending on the population studied (2).

Clinical Features: AI shows varied clinical spectrum depending on the pattern of inheritance, mutation involved and expression of matrix proteins. Nearly all primary and secondary dentition are affected in addition to changes in other infra and extra-oral tissues. The enamel is hypoplastic with hypo-mineralisation, discolouration, sensitivity and fragility (Figures 16.1 and 16.2). Enamel is of normal thickness but appears chalky or opaque and stains easily. Affected dentition wears down rapidly and becomes easily stained (3).

Pathological Basis of Oral and Maxillofacial Diseases, First Edition. Edited by S. R. Prabhu, Syed Ali Khurram, Omar Kujan and Merva Soluk Tekkesin.

@ 2025 John Wiley & Sons Ltd. Published 2025 by John Wiley & Sons Ltd.

## فادي تيتينشي ويوهان أوبرمان؟

1. قسم جراحة الوجه والفكين والفم، كلية طب الأسنان والمركز المتعاون مع منظمة الصحة العالمية، جامعة ويسترن كيب، كيب تاون، جنوب أفريقيا
2. قسم أمراض الفم والوجه والفكين، كلية طب الأسنان والمركز المتعاون لمنظمة الصحة العالمية، جامعة كيب الغربية وخدمة المختبرات الصحية الوطنية، كيب تاون، جنوب أفريقيا

## 16.1 مقدمة

الأمراض الوراثية هي الحالات التي تنتقل من جيل إلى آخر. لكي تعتبر حالة وراثية، يعني فرد واحد من أفراد الأسرة المباشرين على الأقل من نفس الحالة. من المهم التأكيد على أنه في حين أن كل من الأمراض الوراثية والوراثية يتم تحديدها عن طريق طفرات الحمض النووي، فإن جميع الأمراض الوراثية لا تنتقل إلى خط العائلة (1).

يمكن أن تؤثر الحالات الوراثية على عظام الوجه والأنسجة الرخوة والأسنان. ومع ذلك، لا يوجد نظام تصنيف مقبول عالمياً لهذه الشروط. قد يكون هذا بسبب ندرة الظروف وعدم تجانيتها (1). على الرغم من أن العديد من هذه الحالات تنطوي على هيكل تشريحية متعددة، إلا أن تصنيفًا مبسطًا يعتمد على الأنسجة الأكثر تضرراً في مجمع الفم والوجه معروض في الجدول 16.1.

## 16.2 الأمراض الوراثية التي تؤثر على الأسنان

### 16.2.1 Amelogenesis Imperfecta

Amelogenesis imperfecta (AI) هو مصطلح شامل يستخدم لوصف الحالات الوراثية التي تؤثر على بنية وشكل المينا. قد يشكل جزءاً من السمات المتلازمة الأخرى (على سبيل المثال متلازمة المينا الكلوية) أو تكون غير متلازمة. يتراوح انتشار AI بين 1 من كل 700 و 1 من كل 14000، اعتماداً على السكان الذين تمت دراستهم (2).

السمات السريرية: يظهر AI طيفاً سريريّاً متنوّعاً اعتماداً على نمط الميراث والطفرة المعنية والتعبير عن بروتينات المصفوفة. تتأثّر جميع الأسنان الأولى والثانوية تقريباً بالإضافة إلى التغييرات في الأنسجة الأخرى داخل الفم وخارجها. المينا ناقصة التصنّع مع نقص التمعدن وتغيير اللون والحساسية والهشاشة (الشكلان 16.1 و 16.2).

المينا ذات سمك طبيعي ولكنها تبدو طباعيّة أو معتمة وتلطف بسهولة. تبلّى الأسنان المصابة بسرعة وتُصبح ملطخة بسهولة .(3)

الأساس المرضي لأمراض الفم والوجه والفكين، الطبعة الأولى. تم تحريره بواسطة S. R. برابهو، سيد علي خورام، عمر كوجان وميرفا سولوك تيكسين.

© 2025 شركة John Wiley & Sons Ltd نشرت عام 2025

بواسطة John Wiley & Sons Ltd

## 246 | 16 Heritable Diseases with Examples Involving the Oro-Facial Complex

**Table 16.1 Classification of heritable diseases affecting the oro-facial complex**

### Dentition

Oro-facial soft-tissue  
Oro-facial hard-tissue  
Amelogenesis Imperfecta  
Dentinogenesis Imperfecta  
Dentine Dysplasia  
Ectodermal dysplasia  
Cleidocranial Dysplasia

### Oro-facial soft-tissue

Hereditary gingival fibromatosis  
Neurofibromatosis  
Hereditary hemorrhagic telangiectasia  
White sponge nevus  
Epidermolysis bullosa  
Hereditary benign intraepithelial dyskeratosis  
Dyskeratosis congenita  
Xeroderma pigmentosum  
Peutz-Jeghers syndrome  
Ehlers-Danlos syndrome

## Oro-facial hard-tissue

Nevvoid Basal Cell Carcinoma syndromea

Cherubisrna

Osteopetrosisa

Gardener'S syndromea

Apert syndromed

"Crouzon syndrome

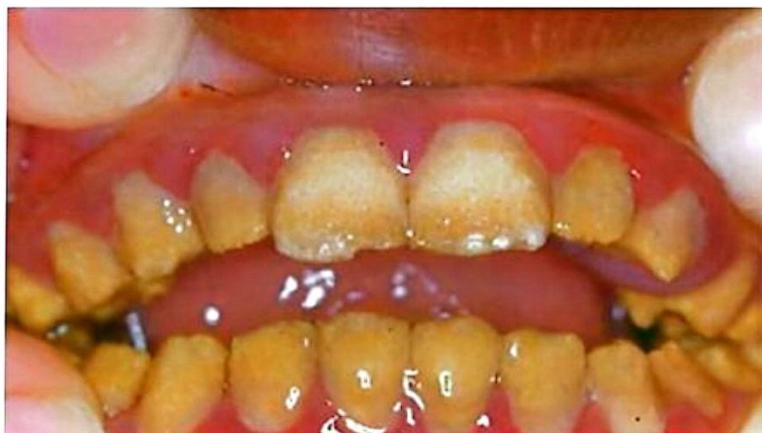
"Treacher Collins Syndrome

Familial gigantiform cementoma

Hyperparathyroidism Jaw Tumour syndrome

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

Only the most commonly encountered conditions will be discussed in this chapter



**Figure 16.1** Clinical appearance of amelogenesis imperfecta showing chalky feature of enamel that stains easily. Source: University of the Western Cape.

**مَرْضًا وَرَاثِيًّا مَعَ أَمْثَالٍ تُشْكِلُ مَجْمَعَ الْفَمِ وَالْوِجْهِ**

**الجدول 16.1** تَصْنِيفِ الْأَمْرَاضِ الْوَرَاثِيَّةِ الَّتِي تُؤْثِرُ عَلَى مَجْمَعِ الْفَمِ وَالْوِجْهِ.

الأَسْنَان

"Amelogenesis Imperf...ta

تكوين الأسنان غير الكامل"

"خلل التنسج العاجي"

"خلل التنسج الخارجي"

**خلل التنسج القحفي**

**الأنسجة الرخوة الفموية للوجه**

**الورم الليفي اللثوي الوراثي**

**الورم الليفي العصبي**

**توسيع الشعيرات النزفي الوراثي**

**وحمة إسفنجية بيضاء**

**انحلال البشرة الفقاعي**

**خلل التقرن داخل الظهارة الحميد الوراثي**

**خلل القرنية الخلقي**

**جفاف الجلد الصباغي**

**متلازمة بوتز جيغرز**

**متلازمة إيلرز دانلوس**

**الأنسجة الصلبة للوجه الفموي**

**متلازمة سرطان الخلايا القاعدية الوريمية**

"الشيروبية"

"شاشة العظام"

"متلازمة البستانى"

"متلازمة أبيرت"

"متلازمة كروزون"

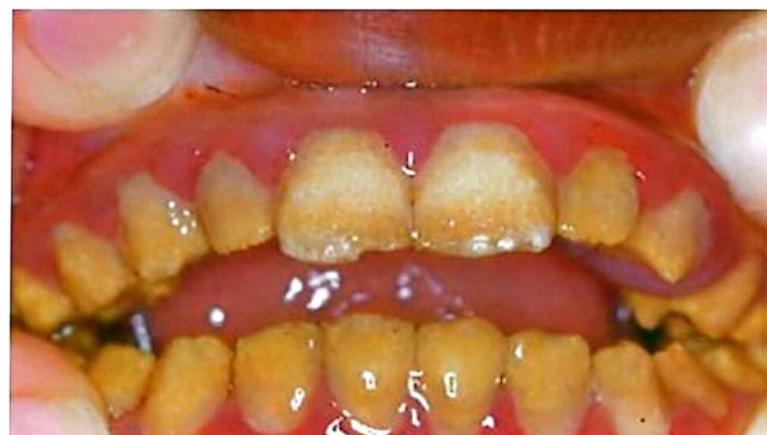
"متلازمة تريشر كولينز"

ورم أسمتي عملاق الشكل العائلي

فرط نشاط الغدة الدرقية متلازمة ورم الفك

خلل التنسج الليفي التعظمي التقدمي

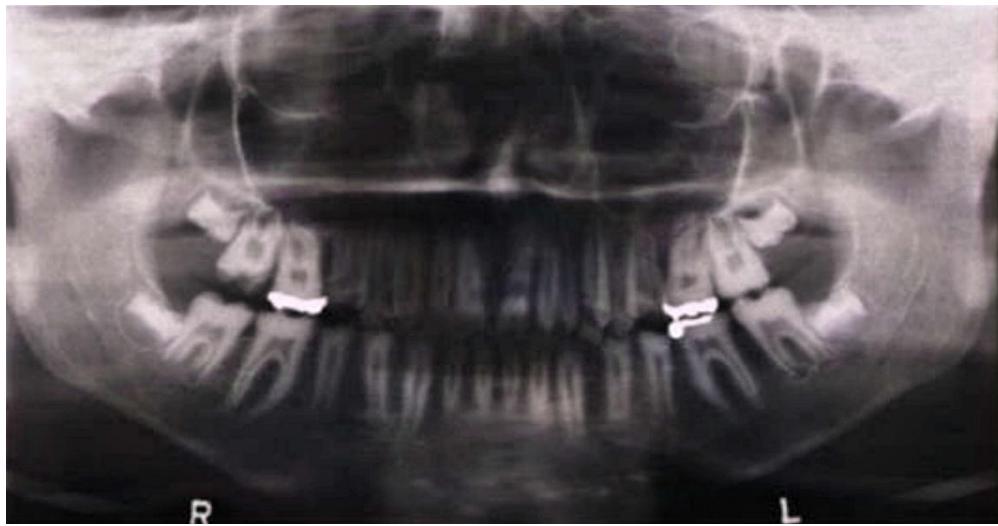
سيتم مناقشة الشروط الأكثر شيوعاً فقط في هذا الفصل.



الشكل 16.1 المظهر السريري ل amelogenesis imperfecta يظهر ميزة طباقيرية للمينا التي تلطف بسهولة.

المصدر: جامعة كيب الغربية.

## 247 | 16.2 Heritable Diseases Affecting the Dentition



**Figure 16.2** Panoramic radiograph of a patient with amelogenesis imperfecta showing generalised

.lack of enamel in all the dentition, Source: Fadi Titinchi

Pathogenesis: A1 is a condition characterised by genetic heterogeneity and has its origins influenced by a complex interplay of multiple genes and potentially both external and internal environmental factors. These factors can impact the developmental and postnatal processes. Approximately 20 genes have been implicated in non-syndromic A1, exhibiting diverse inheritance patterns.(2) Autosomal dominant inheritance is linked to mutations in genes such as amelotin (AMTN), collagen type XVII, al (COL17AI), distal-less 3 (DLX3), enamelin (ENAM), family with sequence similarity 83 member H (FAM83H), laminin chain a3 (LAMA3) and laminin chain 3 (LAMB).(4 ,2)

On the other hand, autosomal recessive inheritance is associated with genes like acid phosphatase 4 (ACP4), ameloblastin (AMBN), family with sequence similarity 20 member A (FAM20A), G protein-coupled receptor 68 (GPR68), integrin subunit /36 (ITGB6), kallikrein-related peptidase 4 (KLK4), enamelysin (MMP20), odontogenesis-associated phosphoprotein (ODAPH), receptor expressed in lymphoid tissues (RELT), solute carrier family 24 member A4 (SLC24A4), stromal interaction molecule 1 (STIM 1) and WD repeat—containing protein 72(WDR72). X-linked inheritance patterns are also associated with the amelogenin gene (AMELX) on the X chromosome.(4 ,2)

In a study by Wright et al. in 2015, they identified 91 conditions listed in the OMIM database, with 11 of them being non-syndromic A1 conditions caused by the genes ENAM, DLX3, FAM83H, KLK4, MMP20, WDR72, FAM20A, C40RF26 (now ODAPH), SLC24A4 and AMELX. The remaining 80 conditions were characterised by enamel defects such as hypoplasia and hypomineralisation, with 23 exhibiting autosomal dominant inheritance, 45 autosomal recessive inheritance and 12 X-linked inheritance patterns.(5)

Management: clinical consequences of A1 differ according to the subtype and its severity. The main complications are aesthetics, dental sensitivity and loss of vertical dimension. Patients with generalised enamel hypoplasia may require full coverage with crowns, while less severe cases may necessitate veneers to improve aesthetics. Generalised delayed eruption and multiple impacted teeth due to thin hypoplastic A1 are part of the rare Enamel-Renal syndrome that includes nephrocalcinosis and occasionally renal failure (6).

### الأمراض الوراثية التي تؤثر على الأسنان



**الشكل 16.2** صورة إشعاعية بانورامية لمريض يعاني من تكوين أميل غير كامل يظهر نقصاً عاماً في المينا في جميع الأسنان. المصدر: فادي تيتينتشي.

السبب في المرض: A1 هي حالة تتميز بعدم التجانس الوراثي وتتأثر أصولها بتفاعل معقد بين جينات متعددة وربما عوامل بيئية خارجية وداخلية على حد سواء. يمكن أن تؤثر هذه العوامل على العمليات التنموية وما بعد الولادة. تم تورط ما يقرب من 20 جيناً في A1 غير المتلازمة، مما يدل على أنماط وراثة متنوعة (2).

يرتبط الميراث المهيمن جسمياً بالطفرات في الجينات مثل أميلوتين (AMTN)، نوع الكولاجين السابع عشر، آل (COL17A1)، البعيدة أقل 3 (DLX3)، المينالين (ENAM)، الأسرة ذات التشابه المتسلسل 83 عضو H (FAM83H)، سلسلة اللامينين (LAMA3) a3 وسلسلة اللامينين

.(4 ،2) B3 (LAMB3)

من ناحية أخرى، يرتبط الميراث المتنحي الجسمي بجينات مثل الفوسفاتيز الحمضي 4 (ACP4)، والأميلوبلاستين (AMBN)، والأسرة مع تشابه التسلسل 20 عضو (FAM20A)، والمستقبلات المترنة بالبروتين (GPR68)، والوحدة الفرعية (ITGB6) integrin B6، والببتيداز 4 المرتبط بالكاليكرين (KLK4)، والميناليسين (MMP20)، والfosfoprotein المترتب على بنك الأسنان (ODAPH)، والمستقبلات المعبر عنها في الأنسجة اللعفوية (RELT)، وعائلة حامل المذاب 24 عضو (SLC24A4)، وجزيء التفاعل الأنسجة 1 (STIM1) والبروتين المحتوي على تكرار WD 72 (AMELX) على الكروموسوم X (4).

في دراسة أجراها رايت وأخرون في عام 2015، حددوا 91 حالة مدرجة في قاعدة بيانات OMIM، 11 منها حالات AI غير متلازمة ناجمة عن الجينات ENAM و DLX3 و FAM83H و KLK4 و MMP20 و WDR72 و FAM20A و C4ORF26 (الآن ODAPH) و SLC24A4A4 و AMELX. تميزت الحالات الثمانين المتبقية بعيوب المينا مثل نقص التنسج ونقص التمعدن، حيث تظهر 23 وراثة سائدة جسمية، و45 وراثة متتحية جسمية.

## 12 أنماط الميراث المرتبطة بـ X (5).

الإدراة: تختلف العواقب السريرية لـ AI وفقاً لنوع الفرعى وشدة. المضاعفات الرئيسية هي الجماليات وحساسية الأسنان وفقدان البعد الرأسي. قد يحتاج المرضى الذين يعانون من نقص تنسج المينا بشكل عام إلى تغطية كاملة مع التيجان، في حين أن الحالات الأقل حدة قد تتطلب القشرة لتحسين الجماليات. الثوران المتأخر المعمم والأسنان المتأثرة المتعددة بسبب نقص التنسج الرقيق AI هي جزء من متلازمة المينا الكلوية النادرة التي تشمل التكلس الكلوي وأحياناً الفشل الكلوي (6).

مراضاً وراثياً مع أمثلة تشمل مجمع الفم والوجه

## 248 | 16 Heritable Diseases with Examples Involving the Oro-Facial Complex

### Dentinogenesis Imperfecta and Dentine Dysplasia 16.2.2

Hereditary disorders of dentine can present in conjunction with numerous syndromes or may be

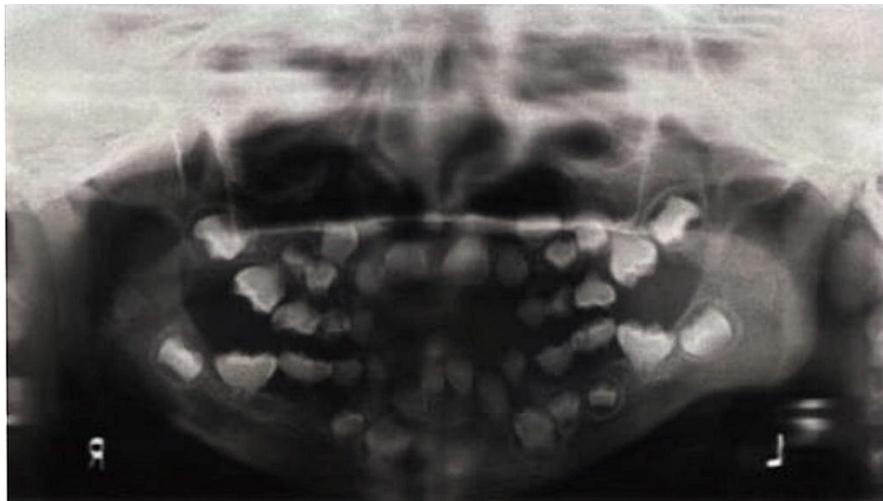
sporadic disorders of teeth. Osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome are the most frequent syndromes associated with dentine disorders. Dentinogenesis Imperfecta (DGI) and

Dentine Dysplasia (DD) are autosomal dominant disorders with a prevalence of 1 in 6000-8000 and 1 in 100,000, respectively.(7)

Clinical Features: Clinical features of the involved dentition show discolouration and structural defects, including bulbous crowns and small pulp chambers (Figures 16.3 and 16.4). Primary and secondary dentition can be affected with the teeth appearing amber, blue/brown or opalescent brown (Figure 16.5). The underlying dentine defect frequently leads to shearing the overlying enamel, causing exposure to the weakened dentine, which is highly prone to wear.(7)



**Figure 16.3** Panoramic radiograph showing dentinogenesis imperfecta. Note the bulbous shape of the crowns of the posterior dentition and diminished pulp chambers. Source; UWC Faculty of Dentistry archives.



**Figure 16.4** Panoramic radiograph showing dentine dysplasia with bulbous crowns of the posterior teeth and poorly developed dental roots. Source: UWC Faculty of Dentistry archives.

### تكوين العاج غير الكامل وخلل التنسج العاجي

يمكن أن تظهر اضطرابات الوراثية للعاج بالتزامن مع العديد من المتلازمات أو قد تكون اضطرابات متفرقة في الأسنان. تعد تكفين العظم غير الكامل ومتلازمة إيلرز دانلوس من أكثر المتلازمات شيوعا المرتبطة باضطرابات العاج. تكفين العاج غير المثالي (DGI) وخلل التنسج العاجي (DD) هما اضطرابات سائدة جسمية مع انتشار 1 في 8000-6000 و 1 في 100000، على التوالي (7).

السمات السريرية: تظهر السمات السريرية للأسنان المعنية تغير اللون والعيوب الهيكلية، بما في ذلك التيجان المنتفخة وغرف اللب الصغيرة (الشكلان 16.3 و 16.4). يمكن أن تتأثر الأسنان الأولية والثانوية بالأسنان التي تظهر باللون الكهرماني أو الأزرق / البني أو البني البراق (الشكل 16.5). غالبا ما يؤدي عيب العاج الأساسي إلى قص المينا الفوقية، مما يتسبب في التعرض للعاج الضعيف، وهو عرضة للغاية للتآكل (7).



**الشكل 16.3** صورة إشعاعية بانورامية تظهر تكوين العاج غير الكامل. لاحظ الشكل المتنفس لتيجان الأسنان الخلفية وغرف اللب المتباينة. المصدر: أرشيف كلية طب الأسنان في جامعة العالم المتحدة.



**الشكل 16.4** صورة إشعاعية بانورامية تظهر خلل التنسج العاجي مع التيجان المتنفسة للأسنان الخلفية وجذور الأسنان ضعيفة التطور. المصدر: أرشيف كلية طب الأسنان في جامعة العالم المتحدة.

## 249 | 16.2 Heritable Diseases Affecting the Dentition



**Figure 16.5** A patient with dentinogenesis imperfecta affecting the secondary dentition. Note generalized opalescent discolouration of enamel. Source: Professor T. Roberts, LIWC Faculty of Dentistry archives.

Pathogenesis: DGI is inherited as an autosomal dominant disorder, characterised by severe hypomineralisation of dentine and structural abnormalities within the dentine tissue.(8)

Dentine, a mineralised tissue of mesenchymal origin, plays a vital role in tooth structure and function. Odontoblasts, fully differentiated cells responsible for dentine formation, are located at the periphery of the pulp, with their processes extending through the dentin to the enamel-dentine junction.(9)

The process of dentine formation involves the secretion of an extracellular matrix known as predentine by odontoblasts, followed by mineralisation. This dentine extracellular matrix primarily consists of collagen type I (90%) and non-collagenous proteins (10%), among which dentine sialoprotein (DSP), dentine glycoprotein (DGP) and dentine phosphoprotein (DPP) are crucial for dentinogenesis (10). These essential proteins are encoded by a single gene, dentine sialophosphoprotein (DSPP) and undergo various post-translational modifications, including glycosylation and phosphorylation, to contribute to and regulate the mineralisation process.(11)

A candidate gene for DGI-II was identified on chromosome 4q21 by linkage analysis (12). The causing gene encodes a structural protein of the dentine, the DSPP, involved in the mineralisation process. This gene belongs to a gene cluster called Small Integrin Binding Ligand Human mutations in the DSPP gene (SIBLING'S) and is responsible for three distinct dentinal diseases originally classified by Shield in 1973. Type I is associated with a syndrome called osteogenesis imperfecta (DGI type I), while the other two types are isolated conditions (DGI type II and III).(13)

DD type I is inherited as an autosomal dominant trait with complete penetrance (14). The specific causative gene remains unidentified, and the underlying pathological mechanisms are not fully understood. Several hypotheses have been proposed: one suggests an alteration in the epithelial component of the tooth germ during root morphogenesis, leading to premature invagination of the Hertwig root sheath and subsequent early termination (15, 16). However, it's worth noting that this theory of epithelial alteration is not universally accepted. As an alternative, certain investigators propose that the problem may originate from abnormalities within the mesenchymal component of the teeth, potentially leading to disturbances in odontoblast differentiation or functions at the root level.

## الأمراض الوراثية التي تؤثر على الأسنان



**الشكل 16.5** مريض يعاني من تكوين الأسنان غير الكامل الذي يؤثر على الأسنان الثانوية. لاحظ تلون برتقالي معتم للمينا.  
المصدر: البروفيسور روبرتس، أرشيفات كلية طب الأسنان بجامعة العالم المتحدة.

التسبب في المرض: يورث DI كاضطراب سائد جسمى، يتميز بنقص التمعدن الشديد للعاج والتشوّهات الهيكلية داخل أنسجة العاج (8).

يلعب العاج، وهو نسيج معدني من أصل الوسيطة، دورا حيويا في بنية الأسنان ووظيفتها. تقع الأرومة السنية، وهي خلايا متمايزة تماما مسؤولة عن تكوين العاج، في محيط اللب، حيث تمتد عملياتها عبر العاج إلى تقاطع المينا والجاج (9).

تتضمن عملية تكوين العاج إفراز مصفوفة خارج الخلية تعرف باسم ما قبل العاج بواسطة الأرومة السنية، تليها التمعدن. تتكون مصفوفة العاج خارج الخلية هذه في المقام الأول من الكولاجين من النوع الأول (90٪) والبروتينات غير الكولاجينية (10٪)، من بينها بروتين سيال العاج (DSP) والبروتين السكري للعاج (DGP) وبروتين فوسفات العاج (DPP) أمر بالغ الأهمية لتكوين العاج (10). يتم ترميز هذه البروتينات الأساسية بواسطة جين واحد، بروتين سيالوفوسفو العاجي (DSPP) وتتضمن التعديلات مختلفة بعد الترجمة، بما في ذلك الجليوكوزيل والفسفرة، للمساهمة في عملية التمعدن وتنظيمها (11).

تم تحديد جين مرشح ل DGI-II على الكروموسوم 21q عن طريق تحليل الربط (12). يشفّر الجين المسبب بروتيناً هيكلياً للعاج، يشارك في عملية التمعدن. ينتمي هذا الجين إلى مجموعة جينات تسمى Small Integrin Binding Ligand Human mutations DSPP في جين SIBLING'S (13). وهو مسؤول عن ثلاثة أمراض عاجية متميزة صنفتها في الأصل في عام 1973. يرتبط النوع الأول بمثابة تكوين العظام غير الكامل (DGI النوع الأول)، في حين أن النوعان الآخرين هما مذروف معزولة (DGI النوع الثاني والثالث) (13).

يورث النوع الأول من DD كسمة سائدة جسمية مع اختراق كامل (14). لا يزال الجين المسبب المحدد مجهول الهوية، والآليات المرضية الأساسية غير مفهومة تماماً. تم اقتراح العديد من الفرضيات: تشير إحداها إلى تغيير في المكون الظاهري لجرثومة الأسنان أثناء تكوين الجذر، مما يؤدي إلى الانغماض المبكر في غمد جذر هيرتونج والإنهاك المبكر اللاحق (15)، ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن نظرية التغيير الظاهري هذه ليست مقبولة عالمياً. كبديل، يقترح بعض المحققين أن المشكلة قد تنشأ عن تشوّهات داخل المكون الوسيط للأسنان، مما قد يؤدي إلى اضطرابات في تميز الأرومة السنية أو الوظائف على مستوى الجذر.

## 250 | 16 Heritable Diseases with Examples Involving the Oro-Facial Complex

DD type II is also inherited as an autosomal dominant trait and is associated with mutations in the DSPP gene. Clinically, this condition presents with similar features as Shield type II DGI, but it

exclusively affects deciduous (baby) teeth, while the permanent teeth appear normal in colour, shape and height.(7)

Management: similar to A1, treatment usually involves using crowns, over-dentures and dental implants to maintain facial height and improve aesthetics and function (7).

### 16.2.3 Ectodermal Dysplasia

Ectodermal dysplasias (ED) are a diverse group of approximately 100 inherited disorders identified

by aberrations in at least two structures derived from embryonic ectoderm. ED can involve skin appendages (hair, nails, sweat glands), teeth, inner ear, retina, optic lens, etc. The global prevalence of ED is approximately 7 in 10,000. The most prevalent type is hypohidrotic ED, which is frequently X-linked with full expression seen only in males (17).

**Clinical Features:** The characteristic feature of ED is hypohidrosis, which is inadequate sweating leading to frequent episodes of unexplained fever. Due to the partial or complete absence of sweat and sebaceous glands, the affected individual has smooth, dry and thin skin. Scalp hair is usually blonde, fine and short, while axillary and pubic hair is frequently sparse. Eyebrows and eyelashes are commonly missing (17).

The most important feature of ED is oligodontia of primary and secondary dentition (Figure 16.6). The number of missing dentitions varies widely, with a higher incidence in the mandible. Moreover, the present dentition has an abnormal crown form, with most anterior teeth conical (17).

**Pathogenesis:** The causative gene has been identified in approximately 30 different types of ED conditions (18). Hyperhidrotic (or anhidrotic) ED (HED) is the most common form of ED and can be inherited through X-linked, autosomal recessive, or autosomal dominant patterns. Spontaneous gene mutations are also possible and may occur in families without any syndrome history. Mutations in the EDA, EDAR and EDARADD genes are responsible for causing HED. EDA is the sole gene associated with X-linked HED and is present in 95% of patients.



**Figure 16.6** Panoramic radiograph of a 17-year-old female with ectodermal dysplasia showing missing first molars and multiple unerupted teeth. Source: UWC Faculty of Dentistry archives

### مَرْضًا وَرَاثِيًّا مَعَ أَمْثَالَةٍ تَشْكِلُ مَجْمَعَ الْفَمِ وَالْوَجْهِ

يورث النوع II DD أيضاً كسمة جسمية مهمنة ويرتبط بالطفرات في جين DSPP. سريرياً، تظهر هذه الحالة بميزات مماثلة لـ II DGI Shield type II، ولكنها تؤثر حسرياً على الأسنان اللبنية (الرضع)، في حين تبدو الأسنان الدائمة طبيعية في اللون والشكل والارتفاع (7).

الإدارة: على غرار آل، عادة ما يتضمن العلاج استخدام التيجان وأطقم الأسنان الزائدة وزراعة الأسنان للحفاظ على ارتفاع الوجه وتحسين الجماليات والوظيفة (7).

#### 16.2.3 خلل التنسج الجلدي

خلل التنسج الظاهر (ED) هي مجموعة متعددة من حوالي 100 اضطراب وراثي تم تحديده عن طريق الانحرافات في هيكلين على الأقل مشتقين من الأدبيم الظاهر الجنيني. يمكن أن يشمل الضعف الجنسي الزوائد الجلدية (الشعر والأظافر والغدد العرقية) والأسنان والأذن الداخلية والشبكيّة والعدسة البصرية وما إلى ذلك. يبلغ الانتشار العالمي للضعف الجنسي حوالي 7

من كل 10000. النوع الأكثر انتشارا هو الضعف الجنسي الناقص، والذي غالبا ما يرتبط بـ X مع التعبير الكامل الذي يظهر فقط في الذكور (17).

السمات السريرية: السمة المميزة للضعف الجنسي هي نقص التعرق، وهو عدم كفاية التعرق، مما يؤدي إلى نوبات متكررة من الحمى غير المبررة. بسبب الغياب الجزئي أو الكامل للعرق والغدد الدهنية، فإن الفرد المصابة لديه بشرة ناعمة وجافة ورقية. عادة ما يكون شعر فروة الرأس أشقر وناعم وقصير، في حين أن الشعر الإبطي والعانة غالبا ما يكون متفرقا. عادة ما تكون الحاجب والرموش مفقودة (17).

أهم ميزة للضعف الجنسي هي قلة الأسنان في الأسنان الأولية والثانوية (الشكل 16.6). يختلف عدد الأسنان المفقودة على نطاق واسع، مع ارتفاع معدل الإصابة في الفك السفلي. علاوة على ذلك، فإن الأسنان الحالية لها شكل ناج غير طبيعي، مع معظم الأسنان الأمامية مخروطية (17).

السبب في المرض: تم تحديد الجين المسؤول في ما يقرب من 30 نوعاً مختلفاً من حالات الضعف الجنسي (18). فرط التعرق (أو اللاهيدروتيك) الضعف الجنسي (HED) هو الشكل الأكثر شيوعاً من الضعف الجنسي ويمكن توريثه من خلال الأنماط المهيمنة المرتبطة بـ X أو المتنحية الجسمية أو الجنسية.

الطفرات الجينية العقوية ممكنة أيضاً وقد تحدث في العائلات التي ليس لديها أي تاريخ من المتلازمة. الطفرات في جينات EDARADD و EDAR هي المسؤولة عن التسبب في HED. EDA هو الجين الوحيد المرتبط بـ HED المرتبط بـ X وهو موجود في 95% من المرضى.



**الشكل 16.6** صورة إشعاعية بانورامية لأنثى تبلغ من العمر 17 عاماً مصابة بخلل التنسج خارج الجلد تظهر الأضراس الأولى المفقودة والأسنان المتعددة غير المنفجرة. المصدر: أرشيف كلية طب الأسنان في جامعة العالم المتحدة.