

**项目名称：**先天缺牙患者遗传学诊断及综合序列治疗研究与应用

Research and application of genetic diagnosis and comprehensive sequence therapy in patients with tooth agenesis.

**提名奖项及等级：**科学技术进步奖三等奖

**主要完成单位：**天津医科大学口腔医院

**主要完成人：**张向宇、张婷婷、骆树瑜、刘义、张旭

**项目简介：**先天缺牙是最常见的颌面部遗传性发育性疾病。西方人群中，恒牙发病率为 1.6%~9.6%；本课题组（2014-2016 年）调查国人患病率为 3.92%，该结果与日本等亚裔人种调查结果相似。先天缺牙可独立发生，影响患者美观、咀嚼功能及颌面部发育，相关 MDT 治疗需要耗费大量人力财力；也可作为综合征的一个表型出现，有些患者早期仅表现为先天缺牙，随着年龄增长而逐渐显现出全身相关系统性疾病，若未及时治疗，将增加社会及家庭的经济负担，严重影响患者生活质量；甚至与肿瘤的发生发展密切相关。因此，先天缺牙作为某些全身疾病的风险指标，探究其发病机制，对产前诊断和疾病预防至关重要。

遗传因素为先天缺牙的主要致病因素。目前，与先天缺牙相关的综合征超过 150 种，涉及致病基因 80 余种。但仍有患者未能检测到致病基因突变，其发病机制尚未完全阐明。据此，本课题组利用 NGS 技术筛选致病基因，并在组织细胞学、分子生物学等不同层面进行了深入研究，进一步阐述其发病机制，丰富国人该疾病遗传学数据库。目前本研究已发现 PAX9、MSX1、LRP6、PITX2 等多个先天缺牙相关基因的新发突变位点；验证了 20 多个已报道的基因突变；在部分首诊仅表现先天缺牙的患者中，通过遗传学研究发现可能伴有系统性疾病致病基因突变，经专科会诊明确疾病诊断，对不同突变患者选择精准的干预方式，实现精准诊疗，取得较好的治疗效果，发表 SCI 论文十余篇。

在此基础上，本研究总结国内外综合征型先天缺牙相关基因突变位点，已经在临床用于该疾病的早期检测，取得较好结果；并已与国内相关公司达成合作意向，拟研发具有我国自主知识产权的综合征型先天缺牙患者早期诊断基因芯片，制作完成后将在临床上推广应用，以实现高风险人群发病风险预测。

先天缺牙患者需要终生治疗和口腔健康维护。临床上，我们对近 200 例先天缺牙患者进行多学科个性化规范治疗，根据患者不同发育阶段、缺牙严重程度制

定多学科综合序列诊疗方案，定期随访，取得较好的临床疗效。在此基础上，制定合理恰当的先天缺牙患者多学科综合序列精准医疗模式，获批准发明专利 3 项。目前，已有华北地区、西南地区、中部地区、东北地区医院等多家三甲医院，共 11 家三甲医院应用本研究成果，该成果对先天缺牙患者的临床规范治疗具有指导意义，具有应用及推广价值。