

Abstrakt

Vývoj zubního zárodku u myši je důležitým modelem vývojové biologie pro studium odontogeneze, ale má přesah i do oblasti obecné organogeneze a také značný biomedicínský potenciál. Zub sdílí řadu velmi podobných vývojových rysů s ostatními epitelovými orgány, jejichž vývoj probíhá procesem pučení epitelu. Zub není izolovaným orgánem, ale je součástí orgánového systému – dentice. V rámci dentice dochází k sériové iniciaci vývoje jednotlivých zubů. U primitivních placentálních savců je původní zubní vzorec tři řezáky, jeden špičák, čtyři premoláry a tři moláry. Dentice hlodavců je již velmi odvozená, je tvořena pouze jedním trvale dorůstajícím řezákem (hlodákem) a třemi stoličkami v každém zubním kvadrantu. Na místě chybějících zubů mezi jedním řezákem a stoličkami se nachází bezzubá oblast nazývaná diastema. Během embryonálního vývoje myši je však možné pozorovat zakládání rudimentárních zubních primordií jak v oblasti řezáku, tak i v diastemě. V kontrastu s těmito zjištěními řada literárních údajů vycházejí z obecně přijímaného předpokladu, že v počátečním stádiu odontogeneze (ED 11-14) se u myši vyvíjí pouze budoucí funkční řezák a první stolička (M1). Proto také všeobecně přijímaný model vychází z předpokladu, že k signálním událostem dochází po celé počáteční období stále na stejném místě odpovídajícím budoucím funkčním zubům. U některých geneticky pozměněných myši dochází k formování nadpočetného zubu v tvářové oblasti před stoličkami nebo v řezákové oblasti. Ontogenetické mechanismy vzniku nadpočetných zubů jak v řezákové, tak i v tvářové oblasti nebyly doposud uspokojivě vysvětleny. Pro porozumění mechanismům sériové iniciace vývoje, jsme se nejprve zaměřili na jednodušší systém ektodermálních orgánů příbuzných zubům, a to na vývoj patrových lišt. Pozorovali jsme postupný vznik jednotlivých nových lišt interpozicí v morfogeneticky aktivní zóně. Na základě našeho pozorování jsme navrhli model molekulární časoprostorové regulace vzniku nové lišty. Ukázali jsme, že na molekulární úrovni se jedná o výrazně jednodušší systém, než je regulace vývoje zubů, ale základní program může být velmi blízký. Získané poznatky jsme využili v tvářové oblasti myši mandibuly, kde jsme se zaměřili na testování hypotézy, že rudimentární primordia v oblasti před M1 vlastní signální aktivitu, která by mohla být zaměněna za vývoj funkčního zubu. Experimentálně jsme dokázali, že v tvářové oblasti dochází k postupné inicializaci tří signálních center. Na ED 12,5 je signalizační centrum součástí rudimentárního primordia MS, na ED 13,5 souvisí s rudimentárním primordiem R2 a až na ED 14,5 dochází k iniciaci signálního centra funkčního zubu M1. Toto zjištění je v přímém kontrastu s doposud interpretovanými a obecně přijímanými daty založenými na myšlence, že veškerá morfogenetická a signalizační aktivita během časně odontogeneze v tvářové oblasti je výhradně součástí vývoje pouze M1. Pomocí časosběrné mikroskopie jsme pozorovali spojení rudimentárního primordia R2 a vyvíjejícího se primordia M1. Tím jsme poskytli první experimentální důkaz, že zubní primordia mohou během embryonálního vývoje fúzovat a vyvíjet se společně. Tímto mechanismem může docházet ke změnám morfologie funkčních zubů během evoluce. Následně jsme s využitím transgenního myšího kmene *Sprouty2* *-/-* ověřili platnost hypotézy, že ke vzniku nadpočetného zubu dochází revitalizací rudimentárního zubního primordia před M1. V návaznosti na naše poznatky z tvářové oblasti jsme analyzovali dynamiku exprese *Shh* jako markeru signálních center zubních primordií také v řezákové oblasti. Na rozdíl od všeobecně uznávané představy o vývoji funkčního řezáku jsme překvapivě i zde zjistili, že první detekovatelné *Shh* expresní domény ještě neodpovídaly primordiu funkčního zubu, ale rudimentárnímu zubu dřívější generace. *Shh* expresní doména funkčního řezáku se objevila až později a více vzadu. Naše práce tedy otevírá prostor možnostem efektivního výzkumu regulace zubního vývoje srovnáním rudimentárních zubních primordií, která jsou během vývoje potlačena, s progresivním vývojem budoucích funkčních zubů. Toto zkoumání a z něho vycházející hlubší pochopení těchto vývojových mechanismů a regulací může v budoucnu najít uplatnění při přípravě biologických zubních náhrad.