

De embryonale odontogenese bij vertebraten

Een kort overzicht

Alhoewel de moleculaire cascades die de ontwikkeling van hoofd en hals controleren nog niet geheel bekend zijn, hebben recent dierexperimentele modellen en de identificatie van genmutaties inzicht gegeven in de unieke structuur van de odontogenese. Craniofaciale structuren vormen zich uit het prechordale mesoderm, het craniofaciale ectoderm en de neuralelijstcellen die voortkomen uit de dorsale zijde van de neurale buis. Een normale craniofaciale morfologie, maar ook normale gebitselementen, in vorm en aantal, ontstaan als gevolg van complexe interacties tussen de kiemlagen. Een reeks inductieve en reciproque signalen tussen epitheel en mesenchym bepalen de groei, de vorm en de uiteindelijke differentiatie van de weefsels en organen. Genetische onderzoeken hebben de betrokkenheid aangetoond van tal van ontwikkelingsgenen die coderen voor een waaier van transcriptiefactoren, groeifactoren en receptoren. Mutaties worden geassocieerd met onder andere niet-syndromale vormen van schisis, agenesieën van gebitselementen en afwijkingen van schedelbotten.

Elsen L, Carels CEL. De embryonale odontogenese bij vertebraten. Een kort overzicht
Ned Tijdschr Tandheelkd 2008; 115: 71-77

De odontogenese

Tijdens de odontogenese worden 2 belangrijke stadia onderscheiden: eerst wordt de ligging van de kiemen van de gebitselementen bepaald en in tweede instantie ontwikkelen de kiemen zich tot volwaardige gebitselementen. Ook morfologisch kunnen opeenvolgende stadia worden onderscheiden: 1. de dentale lamina, 2. de knopfase, 3. de kapfase en 4. de klokfase (afb. 1) (Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Alappat et al, 2003; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005).

In het muiseembryo wordt de initiatie van de odontogenese morfologisch zichtbaar door de lokale verdikking van het epitheel ter hoogte van de toekomstige locaties van de kiemen van de gebitselementen om zo de gebitslamina te vormen. Dit gebeurt op tijdstip E11.5 van de embryonale ontwikkeling. De cellen van deze lamina gaan prolifereren en op embryonaal stadium E12.5 invagineren zij het onderliggende mesenchym van de eerste kieuwboog, waardoor de epitheelknoppen ontstaan. Tijdens dit proces gaan de mesenchymcellen prolifereren en condenseren rond de epitheelknop. Gedurende de kap- en klokfase (respectievelijk stadia E14.5 en E16.5) gaat de epitheelknop zich vervolgens vouwen rond het gecondenseerde mesenchym als een gevolg van differentiële proliferatie. Vanaf nu duidt men het gecondenseerde mesenchym aan als papil. In het epitheel ontwikkelen zich tijdens de kap- en klokfase transiënte signaalcentra, primaire en secundaire glazuurknopen genaamd.

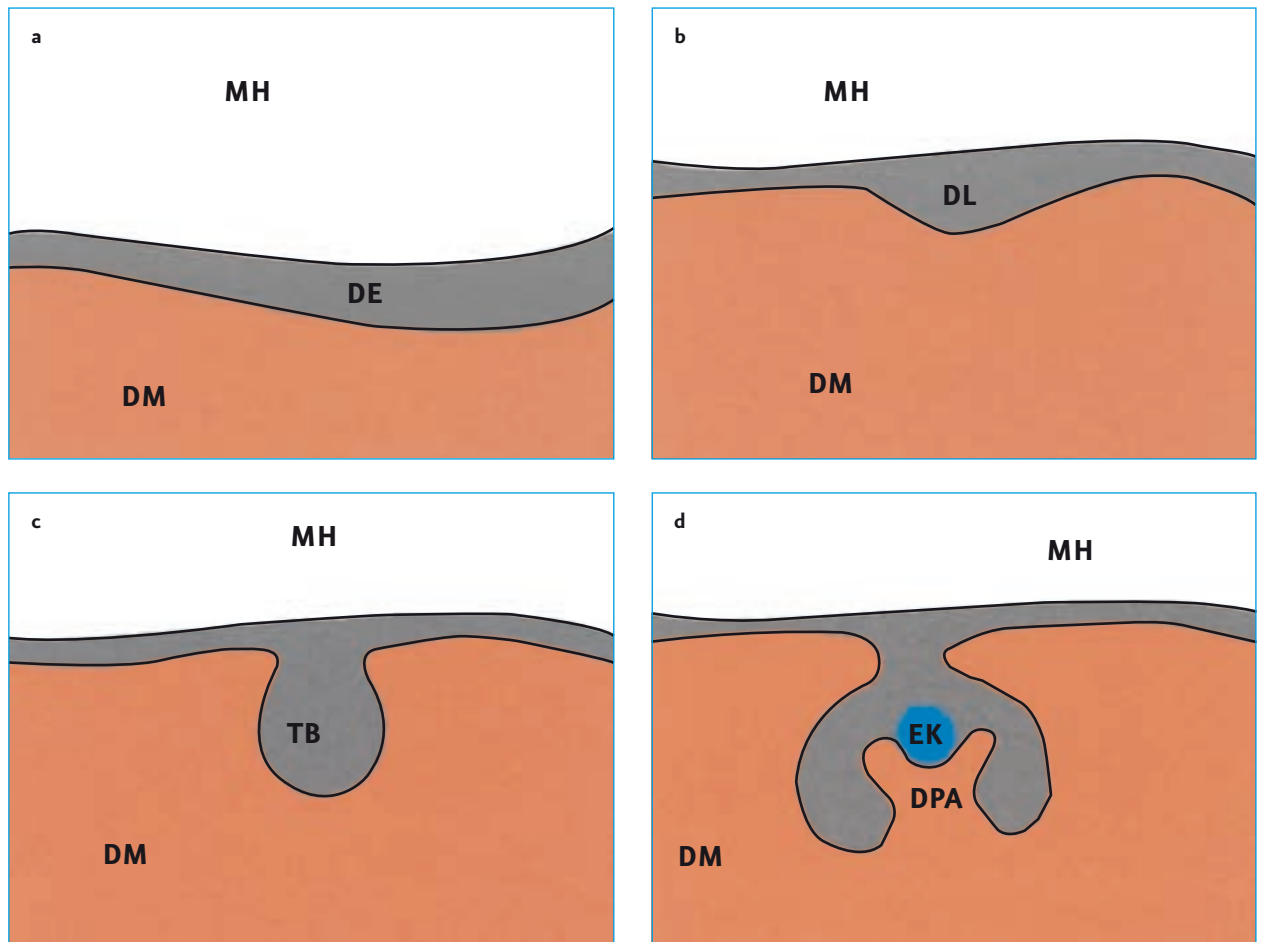
In de volgende stappen van de ontwikkeling werken zij als organiserende centra van de morfogenese en de vorming van de knobbels. Uiteindelijk differentiëren epitheel- en mesenchymcellen zich tot respectievelijk glazuurvormende ameloblasten en dentinevormende odontoblasten.

Dit artikel gaat over de moleculaire mechanismen die bepalen waar een gebitselement zich gaat ontwikkelen en over de genetische basis van de weefselinteracties die de morfogenese van de gebitselementen reguleren.

Normale moleculaire odontogenese

Odontogene homeoboxcode

De ontwikkeling van een normale gebitsmorfologie vereist een precieze regulering van de celbeweging, de groei, de patroonvorming en de differentiatie. De morfogenese wordt gedirigeerd door speciale ontwikkelingsgenen. Deze genen vormen een hiërarchie en kennen een tijdruimtelijke organisatie. Dat wil zeggen een gen functioneert in een cascade van zowel initiërende als inhiberende signalen en is op een bepaald moment verantwoordelijk voor de ontwikkeling van een specifiek deel van het organisme (Thesleff, 2003). Onder patroonvorming verstaat men de co-expressie van deze genen in overlappende en gerelateerde patronen, zowel wat tijdstip betreft als plaats van expressie. De ontwikkelingsgenen coderen voor een waaier van transcriptiefactoren, groeifactoren en receptoren. Mutaties in deze



Afb. 1. Embryonale ontwikkelingsstadia van een molaar.

- a. Tijdstip E11.5: de fase van de dentale lamina. Het tandheelkundig epitheel initieert de odontogenese. Het epitheel gaat lokaal verdikken om de tandkiemen van de molaren te vormen.
- b. Tijdstip E12.5: de vroege knopfase. De epitheelverdikking invagineert in het onderliggende mesenchym, dat gelijktijdig condenseert rond de epitheelknop.
- c. Tijdstip E13.5: de late knopfase. Het epitheel heeft een tandknop gevormd en het mesenchym begint te condenseren rond deze knop.
- d. E14.5: de klokfase. De tandpapil wordt zichtbaar en een subgroep epitheelcellen vormt de glazuurknop, een signaalcentrum dat de verdere tandvorming reguleert.

DM = dentale mesenchym; MH = mondholte; DE = dentale epitheel; DL = dentale lamina; TB = tandknop; EK = glazuurknop; DPA = dentale papil.

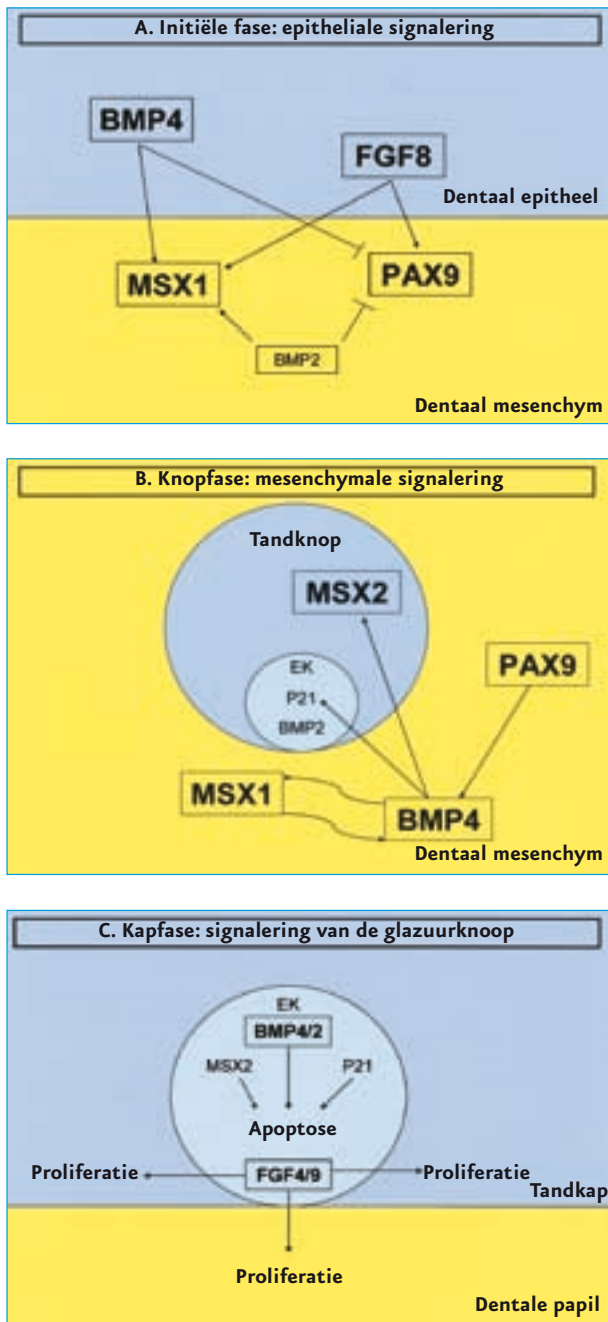
genen zijn de oorzaak van verschillende craniofaciale en dentale afwijkingen.

De vroege stadia van de odontogenese worden gedirigeerd door een reeks opeenvolgende en reciproque interacties tussen het dentale epitheel en het onderliggende mesenchym dat is afgeleid van de neuralelijstcellen. Deze 2 kiemlagen beschikken beurtelings over het potentieel om de odontogenese te sturen. Vooraleer men de eerste morfologische tekenen van een gebitslement kan onderscheiden, zijn de respectievelijke posities van de incisieven en de molaren reeds gedetermineerd. Het orale epitheel induceert de expressie van een specifieke combinatie van homeoboxgenen, vroeger ook wel bekend als de hoxgenen, in het mesenchym en deze combinaties zijn georganiseerd als een 'odontogene homeoboxcode'. MSX1 en PAX9 spelen een centrale rol in deze code (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006). Homeoboxgenen zijn essentiële

transcriptieregulatoren in tal van ontwikkelingsprocessen. Hun homeoproteïnen sturen de genexpressie en reguleren zo celgroei, proliferatie, differentiatie, communicatie tussen cellen en apoptotische moleculaire mechanismen tijdens de embryogenese (Park et al, 2005). Homeoproteïnen bevatten een homeodomein waarmee ze onder andere aan DNA kunnen binden en interacties aangaan met andere homeoproteïnen die een rol spelen bij de ontwikkeling.

Inductie gebitslement door het orale epitheel

De vroege fasen van de morfogenese zijn gelijk in alle gebits-elementen, ongeacht welk type gebitslement uiteindelijk zal worden gevormd. Locatiespecifieke inducties door het orale epitheel resulteren in een ruimtelijk beperkt mesenchymaal expressiepatroon in alle toekomstige ontwikkelstadia (Bei en Maas, 1998; Kettunen en Thesleff, 1998; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Zhang et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006).



Afb. 2. Reciproque signalen tijdens de vroege fasen van de odontogenese.

- a. Het orale epitheel induceert de odontogenese. De BMP4- en FGF8- genen werken op een tegengestelde manier in op de expressie van de MSX1- en PAX9- genen in het tandmesenchym.
- b. Het mesenchym domineert de odontogenese tijdens de knopfase. De expressie van BMP4 verschuift van het epitheel naar het mesenchym. MSX1 en PAX9 worden samen tot expressie gebracht in het mesenchym en onderhouden de BMP4- expressie in het mesenchym. MSX1 en BMP4 werken in een positieve feedbacklus. BMP stuurt ook signalen terug naar het epitheel om de expressie te induceren van P21 en het MSX2- gen, die geassocieerd worden met geprogrammeerde celdood.
- c. Tijdens de kapfase is de glazuurknoop volledig gevormd en secreteert het factoren die apoptose in de knoop zelf induceren. Tegelijkertijd secreteert de glazuurknoop FGF's die celproliferatie in de aangrenzende celcompartimenten stimuleren.

De groeifactoren ‘fibroblast growth factor’ (FGF) en ‘bone morphogenetic protein’ (BMP) reguleren op een verschillende manier de expressie van de MSX1- en PAX9- genen. Bij de start van de odontogenese worden FGF8- en FGF9- genen tot expressie gebracht in het orale epitheel. Beide factoren kunnen de expressie van MSX1- en PAX9- genen in het onderliggende mesenchym induceren (afb. 2) (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006). Het orale epitheel secreteert ook het Bmp4- proteïne, dat tot de ‘transforming growth factor-’ superfamilie behoort. Naast andere effecten stimuleert het BMP4- gen de mesenchymale expressie van het MSX1- gen. Omdat de BMP4- en BMP2- genen in staat zijn de PAX9- inducerende werking van het FGF8- gen in het tandmesenchym tegen te werken, komt het PAX9- gen enkel tot expressie waar de Fgf8- en Fgf9- proteïnen worden gesecreteerd in het epitheel en waar signalen van de BMP4- of BMP2- genen niet interfereren met de PAX9- inducerende activiteit van het FGF8- gen (afb. 2) (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006). Hoewel FGF's en BMP's tegengestelde effecten hebben op de expressie van het PAX9- gen, stimuleren ze beide de expressie van het MSX1- gen. De Msx1- en Pax9- proteïnen zijn essentiële signaalmoleculen in het mesenchym, die de odontogenese naar het volgende stadium evolueren.

Het mesenchym tijdens de knopfase

De potentie om de odontogenese te sturen, verschuift van het epitheel naar het mesenchym. Gelijktijdig zal ook de groeifactor BMP4 niet langer door het epitheel tot expressie gebracht worden, maar door het dentale mesenchym (afb. 2) (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006). Op dit punt van de morfogenese komen de MSX1- en PAX9- genen samen tot expressie in het mesenchym en is hun hoofdtaak waarschijnlijk het onderhouden van de mesenchymale BMP4- expressie (Ogawa et al, 2006).

Dierexperimentele modellen bewijzen dat de mesenchymale expressie van MSX1- en BMP4- genen tijdens de knopfase werkt als een positieve feedbacklus (afb. 2) (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006). Meer nog, BMP4- gen stuurt signalen terug naar het epitheel om zo de expressie van p21 en het MSX2- gen te induceren. Beide signaalmoleculen worden geassocieerd met geprogrammeerde celdood. Mesenchymale proteïne Bmp4- signalen zijn ook betrokken bij de inductie van het glazuurvormend orgaan, de zogenaamde glazuurknoop. Dit is een transiënt signaalcentrum dat de volgende fase van de odontogenese controleert (afb. 2) (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006).

Odontogeen potentieel van de glazuurknoop

De overgang van de knop- naar de kapfase wordt gekenmerkt door de differentiële proliferatie van het dentale epitheel. Terwijl de cellen in het midden van het epitheel voorbestemd zijn om de glazuurknoop te vormen, gaan de buitenste cellen verder prolifereren en het onderliggende mesenchym invagineren. De primaire en de secundaire glazuurknopen, die beide op een later tijdstip ontstaan, werken mee aan de vorming van de knobbels en het karakteristieke oppervlak van de gebitselementen (afb. 2) (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006).

Eerst secreteren de cellen van de glazuurknoop een set van factoren waarvan bekend is dat ze een rol spelen in de negatieve controle van celproliferatie, maar uiteindelijk ondergaan zij allemaal een geprogrammeerde celdood (apoptose). De *BMP2*- en *MSX2*-genen worden tot expressie gebracht in overlappende domeinen met dat van p21, een inhibitor van de celproliferatie tijdens het G1-S-stadium. De toekomstige cellen van de glazuurknoop worden reeds onttrokken van de celcyclus tijdens de knopfase. De expressie van p21 en het *MSX2*-gen hangt ook hier weer af van door het mesenchym geproduceerde signalen (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006).

Gedurende de late klokfase, wanneer de glazuurknoop volledig tot stand gekomen is, secreteert de glazuurknoop factoren die apoptose induceren in de knoop zelf. Tegelijkertijd brengt de knoop bijkomende signaalmoleculen tot expressie, onder andere de *Fgf4*-, *Fgf9*-, *Bmp7*- en *Bmp4*-proteïnen zelf, die de celproliferatie in de naburige celcompartimenten stimuleren (Chen et al, 1996; Tucker et al, 1998; Peters en Balling, 1999; Miletich en Sharpe, 2003; Coudert et al, 2005; Mitsiades en Smith, 2006). Blijkbaar reguleert de glazuurknoop dus het delicate evenwicht tussen celgroei en celdood in de aangrenzende celcompartimenten, resulterend in de vorming van de knobbels en de uiteindelijke vorm van elk afzonderlijk gebitselement.

Afwijkende moleculaire odontogenese

Agenesie van gebitselementen en palatoschisis

Het meest voorkomende fenotype bij *MSX1*/*MSX1* homozygote knock-outmuizen is het uitblijven van de odontogenese en palatoschisis. In gemuteerde muizen faalt het mesenchym in de condensatie rond de dentale epitheelknoppen, waardoor de ontwikkeling van een molaarkiem tot stilstand komt in de knopfase. Verlies van de functie van het *MSX1*-gen leidt tot een significant gereduceerde expressie van de *BMP4*- en *FGF3*-genen in het mesenchym van de geïnactiveerde kiemen. Een bijkomend effect is het verlies van expressie van *Shh* en het *MSX2*-gen in het epitheel (Vastardis et al, 1996). Het *MSX1*-gen is dus noodzakelijk opdat de tandkiem zich na de knopfase verder kan ontwikkelen tijdens de kap- en klokfases.

Bij de mens zijn er 7 verschillende *MSX1*-defecten gerapporteerd die de oorzaak zijn van meerdere agenesieën van gebitselementen of oligodontie (tab. 1) (Vastardis et al, 1996; Van den Boogaard et al, 2000; Jumlongras et al, 2001; Lidral en Reising, 2002; Nieminen et al 2003; De Muynck et al, 2004). Een 'non-sense'-mutatie van het *MSX1*-gen (Ser105Stop) heeft ook een niet-syndromale cheiloschisis en/of palatoschisis (cheilo- +/- palatoschisis) tot gevolg (Van den Boogaard et al, 2000; De Muynck et al, 2004). Een andere non-sensemutatie van het *MSX1*-gen (Ser202Stop) veroorzaakt oligodontie in combinatie met dysplasie van de nagels, een aandoening die ook wel het 'Witkop'- of 'tooth and nail'-syndroom wordt genoemd (Jumlongras et al, 2001). Afwijkingen aan de korte arm van chromosoom 4, de oorzaak van het Wolf-Hirschhorn syndroom, vertonen alleen oligodontie als deel van het fenotype wanneer het defect een volledige afwezigheid van het *MSX1*-gen inhoudt (Nieminen et al, 2003).

Geïsoleerde agenesie van een of meer gebitselementen

Congenitale agenesie van een of meer blijvende gebitselementen, ook hypodontie genaamd, is een veelvuldig voorkomende afwijking. Derde molaren, tweede premolaren en laterale incisieven ontbreken in respectievelijk 10-25%, 3,4% en 2,2% van de Kaukasische populatie (Magnusson, 1977; Rozkovcová et al, 1999). Wanneer 6 of meer gebitselementen afwezig zijn, uitgezonderd de derde molaren, is er sprake van oligodontie, een aandoening die 1,1% van de blanke bevolking treft (Stockton et al, 2000; Gábris et al, 2001). Familiale of erfelijke agenesie van gebitselementen komt voor als een geïsoleerde afwijking of als deel van een genetisch syndroom (Gorlin et al, 1990). Vandaag de dag wordt deze afwijking geassocieerd met *MSX*- en *PAX9*-mutaties, maar men vermoedt dat nog andere genen een rol spelen. Recent heeft men ook gesuggereerd dat mutaties in het *AXIN2*-gen mogelijk bijdragen tot deze complexe afwijking. Het eiwit waarvoor dit gen codeert, is een negatieve regulator van de Wnt-signaalcascade. Het Axin2- proteïne wordt in verband gebracht met oligodontie en colorectale tumoren (Lammi et al, 2004; Mostowska et al, 2006).

In 1996 is een mutatie geïdentificeerd in het *MSX1*-gen en het resulterende gemuteerde proteïne (Arg31Pro) (tab. 1) (Vastardis et al, 1996). Deze mutatie wordt bij de mens verantwoordelijk geacht voor selectieve agenesie van voornamelijk de tweede premolaren en de derde molaren. Het gemuteerde proteïne vertoont een verminderde stabiliteit ten gevolge van structurele wijzigingen, waardoor het niet meer in staat is aan het DNA-transcriptiecomplex te binden. Deze verhoogde gevoeligheid blijkt specifiek te zijn voor de mens, daar heterozygote muizen (*MSX1*⁺/*MSX1*⁻) helemaal geen gebitsafwijkingen vertonen.

Een grote familie met een gelijksoortig patroon van gebitsagenesie is ontdekt door Van den Boogaard et al in 2000 (tab. 1). Deze mutatie in *MSX1* veroorzaakte in sommige individuen van de familie naast geïsoleerde agenesie

MSX1 (genotype)	Karakteristieken (fenotype)	Referenties
Arg31Pro	Autosomaal dominante oligodontie van tweede premolaren en derde molaren	Vastardis et al, 1996
Ser104Stop (752 C→A)	Autosomaal dominante cheilopalatoschisis en oligodontie, voornamelijk tweede premolaren en derde molaren	Van den Boogaard et al, 2000
Ser202Stop (605 C→A)	Witkop/'tooth-nail'-syndroom, autosomaal dominante oligodontie, voornamelijk tweede premolaren en derde molaren	Jumlongras et al, 2001
Met6Lys (620 T→A)	Autosomaal dominante oligodontie, voornamelijk tweede premolaren en derde molaren	Lidral en Reising, 2002
Deletie van 4p	Wolf-Hirschhorn-syndroom, cheilopalatoschisis agenesie van gebitselementen	Nieminen et al, 2003
Glu78Va (233A→T)	Geïsoleerde cheilopalatoschisis	Jeweski et al, 2003
Gly116Glu (347G→A)	Geïsoleerde cheilopalatoschisis	Jeweski et al, 2003
Gln187Stop (559 C→T)	Autosomaal dominante agenesie van alle typen gebitselementen	De Muynck et al, 2004
Pro147Gln (440C→A)	Dominante, maar onvolledige penetratie van cheilopalatoschisis	Suzuki et al, 2004
Frameshift (g.62dupG,p.G22RfsX168)	Niet-syndromale autosomaal dominante oligodontie, voornamelijk van tweede premolaren en centrale incisieven in de onderkaak	Kim et al, 2006
Ala194Val (c.581C→T)	Ernstige oligodontie tot 14 afwezige gebitselementen, waaronder tweede en derde molaren, premolaren en centrale incisieven in de onderkaak; onvolledige penetratie	Mostowska et al, 2006

Tabel 1: De tot op heden gekende mutaties van MSX1.

van gebitselementen ook cheilo- +/- palatoschisis. Deze kennis bevestigt de fenotypen, die zijn geassocieerd met MSX1-mutaties bij de mens en ondersteunt vroegere associaties tussen het *MSX1*-gen en niet-syndromale cheilopalatoschisis.

Het Witkop-syndroom (ofwel tooth and nail syndrome) is een zeldzame autosomale afwijking die behoort tot de heterogene groep van ectodermale dysplasieën. Getroffen individuen hebben enkel dysplasie van de nagels en meerdere ontbrekende gebitselementen. Kandidaatgen linkageanalyse bij 1 familie, bestaande uit 3 generaties, met deze afwijkingen en MSX1-onderzoek bij knock-outmuizen toonden aan dat een non-sense-mutatie (S202X) in het *MSX1*-gen verantwoordelijk is voor het tooth and nail-syndroom-fenotype (tab. 1) (Jumlongras et al, 2001). De S202X-mutatie produceert een dominant fenotype van tooth and nail-syndroom door haplo-insufficiëntie, eerder dan door een dominant-negatief werkingsmechanisme. Het patroon van ontbrekende gebitselementen dat is veroorzaakt door deze mutatie, is interessant. Agenetisch zijn namelijk alleen de premolaren, de eerste molaren en de derde molaren. De centrale incisieven in de bovenkaak en het tijdelijk gebit zijn niet aangetast.

Een klinisch onderzoek door Lidral en Reising (2002) omvatte een Met6Lys-mutatie in een groot aantal verwanten met erfelijke agenesie van gebitselementen. De Met6Lys-mutatie zou de MSX1-functie wijzigen door een aantal nog onbekende mechanismen. De familieleden waarover hier is gerapporteerd, misten het vaakst tweede premolaren en derde molaren.

Selectieve agenesie van gebitselementen is een regelmatig voorkomend fenotype in het Wolf Hirschhorn-syndroom (tab. 1) (Nieminen et al, 2003). Oligodontie bij patiënten met het syndroom van Wolf Hirschhorn wordt geassocieerd met het wegvallen van 1 exemplaar van het *MSX1*-gen en is vermoedelijk te wijten aan een complete haplo-insufficiëntie. De gebitselementen die gewoonlijk ontbreken, zijn de eerste molaren in de onderkaak en de eerste premolaren in de bovenkaak.

De Muynck et al rapporteerden in 2004 een nieuwe mutatie, resulterend in een gemuteerd proteïne (Gln187Stop) (tab. 1) (De Muynck et al, 2004). Elk soort gebitselement kan ontbreken in dit fenotype van autosomaal dominante agenesie van gebitselementen.

Recent werd een MSX1-mutatie geïdentificeerd die de

veroorzaker is van niet-syndromale autosomaal dominante oligodontie. Het betreft hier in het bijzonder de tweede premolaren en de centrale incisieven in de onderkaak (tab. 1) (Coudert et al, 2005). Het dominante fenotype is opnieuw te wijten aan haplo-insufficiëntie (Kim et al, 2006).

In het meest recente onderzoek over de genetica van de odontogenese en de afwijkingen daarin beschreven Motowska et al (2006) een nieuwe mutatie van het *MSX1*-gen, die mogelijk verantwoordelijk is voor het tekort aan 14 blijvende gebitselementen in een familie (tab. 1). Uit klinisch en radiologisch onderzoek bleek dat zowel de derde en de tweede molaren als de premolaren en de centrale incisieven in de onderkaak afwezig kunnen zijn. Daarnaast werd ook een in incisale richting verlopende versmalling van de centrale incisieven in de bovenkaak vastgesteld, alsook een vertraagde eruptie van de tweede molaren in de bovenkaak. Bovendien heeft onderzoek onthuld dat er slechts 1 lid van het gezin getroffen was door selectieve agenesie van gebitselementen. De mutatie werd daarentegen ook geïdentificeerd in 2 gezonde gezinsleden. Deze ontdekking suggereert dat dit de eerst beschreven mutatie van het *MSX1*-gen is die verantwoordelijk is voor oligodontie en een onvolledige penetratie vertoont. Dit feit steunt ook het standpunt dat deze frequent voorkomende afwijking in de menselijke dentitie waarschijnlijk wordt veroorzaakt wordt door simultane mutaties van meerdere genen.

Ontwikkelingsbiologie

Of al deze kennis zal helpen om in de nabije toekomst *in vitro* gebitselementen te ontwikkelen (ontwikkelingsbiologie), blijft een controversieel punt. Er is weliswaar een zekere kennis van de 'toolkit' van signalen die plaatsvinden tijdens de odontogenese beschikbaar, maar deze is zeker niet volledig. Bovendien blijft een van de grootste problemen het vinden van de juiste pluripotente stamcellen. De aanwezigheid van stamcellen voor odontoblasten in het pulpaweefsel is reeds gedocumenteerd, maar of zich uit deze cellen, mits het gebruik van de juiste signalen en het aanwenden van goede praktische methoden, werkelijk een gebitselement kan ontwikkelen, is nog niet duidelijk. Toch is er de hoop dat met de vooruitgang van de ontwikkelingsbiologie, specifiek in het domein van de odontogenese, nieuwe therapeutische mogelijkheden zullen worden gecreëerd om patiënten met congenitale oligodontie of anodontie al op jongere leeftijd beter te helpen dan nu het geval is met implantaten. Ook is het niet ondenkbaar dat met de resultaten en bevindingen vanuit de moleculaire biologie en de stamcelbiotechnologie de mogelijkheden voor beïnvloeding van de ontwikkeling en groei van het kaakbotweefsel kunnen worden vergroot.

Los van de eventuele toekomstige therapeutische perspectieven die deze onderzoeksdiscipline zal bieden, is de ontwikkelingsbiologie een boeiend onderzoeksdomein, waarmee uiteindelijk de moleculaire oorzaak van vele afwijkingen waarmee (tand)artsen te maken kunnen krijgen, zal worden ontrafeld.

Conclusies

- > *MSX*-genen spelen een rol in het bewaren van het broeze evenwicht tussen proliferatie en differentiatie van verschillende celtypen tijdens de vroege embryonale ontwikkeling, waaronder de odontogenese.
- > Meer inzicht in de complexe moleculaire processen van de vroege odontogenese zal leiden tot meer inzicht in congenitale malformaties.
- > De vroege stadia van weefseldifferentiatie, zoals bij de odontogenese, blijken nauw verbonden met processen als oncogenese en weefselreparatie. Inzicht in de moleculaire regulering van deze mechanismen is dus niet alleen belangrijk voor de kennis omtrent de odontogenese, maar kan ook belangrijke implicaties hebben voor de behandeling van tal van ziekten.

Literatuur

- > *Alapat S, Zhang ZY, Chen YP.* *MSX* homeobox gene family and craniofacial development. *Cell Res* 2003; 13: 429-442.
- > *Bei M, Maas R.* FGFs and BMP4 induce both *Msx1*-independent and *Msx1*-dependent signalling pathways in early tooth development. *Development* 1998; 125: 4325-4333.
- > *Boogaard MH van den, Dorland M, Beemer FA, Amstel HKP van.* *MSX1* mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000; 24: 342-343.
- > *Chen Y, Bei M, Woo I, Satokata I, Maas R.* *Ms1* controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis. *Development* 1996; 122: 3035-3044.
- > *Coudert AE, Pibouin L, Vi-Fane B, et al.* Expression and regulation of the *Msx1* natural antisense transcript during development. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 5208-5218.
- > *Gábris K, Tarján I, Csiki P, Konrád F, Szádeczky B, Rózsa N.* Prevalence of congenital hypodontia in the permanent dentition and its treatment. *Forgov Sz* 2001; 94: 137-140.
- > *Gorlin RJ, Cohen M Jr, Leven L.* Syndromes of the head and neck. New York: Oxford University Press, 1990.
- > *Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, et al.* A nonsense mutation in *MSX1* causes Witkop Syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 67-74.
- > *Kettunen P, Thesleff I.* Expression and function of FGFs-4,-8, and -9 suggest functional redundancy and repetitive use as epithelial signals during tooth morphogenesis. *Dev Dyn* 1998; 211: 256-268.
- > *Kim JW, Simmer JP, Lin BP, Hu JC.* Novel *MSX1* frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res* 2006; 85: 267-271.
- > *Lammi L, Arte S, Somer M, et al.* Mutations in *AXIN2* cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1043-1050.
- > *Lidral AC, Reising BC.* The role of *MSX1* in human tooth agenesis. *J Dent Res* 2002; 81: 274-278.
- > *Magnusson TE.* Prevalence of hypodontia and malformations of permanent teeth in Iceland. *Community Dent Oral Epidemiol* 1977; 5: 173-178.
- > *Miletich I, Sharpe PT.* Normal and abnormal dental development. *Hum Mol Genet* 2003; 12 Spec No 1: R69-73.
- > *Mitsiadis TA, Smith MM.* How do genes make teeth to order through development? *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2006; 306: 177-182.

- > Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinski PP. Axis inhibition protein (AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis. *J Hum Genet.* 2006; 51:262-266. Epub 2006 Jan 24.
- > Muynck S De, Schollen E, Matthijs G, Verdonck A, Devriendt K, Carels C. A novel MSX1 mutation in hypodontia. *Am J Med Genet A* 2004; 128: 401-403.
- > Nieminen P, Kotilainen J, Aalto Y, Knuutila S, Pirinen S, Thesleff I. MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn Syndrome patients with oligodontia. *J Dent Res* 2003; 82: 1013-1017.
- > Ogawa T, Kapadia H, Feng JQ, Raghov R, Peters H, D'Souza RN. Functional consequences of interactions between PAX9 and MSX1 genes in normal and abnormal tooth development. *J Biol Chem* 2006; 281:1833-1836.
- > Park K, Kim K, Rho SB, et al. Homeobox Msx1 interacts with p53 tumor suppressor and inhibits tumor growth by inducing apoptosis. *Cancer Res* 2005; 65: 749-757.
- > Peters H, Balling R. *Teeth*. Where and how to make them. *Trends Genet* 1999; 15: 59-65.
- > Rozkocová E, Marková M, Dolejší J. Studies on agenesis of third molars amongst populations of different origin. *Sb Lek* 1999; 100: 71-84.
- > Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet* 2000; 24: 18-19.
- > Suzuki Y, Jezewski PA, Machida J, et al. In a Vietnamese population, MSX1 variants contribute to cleft lip and palate. *Genet Med* 2004; ; 6: 117-125.
- > Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci* 2003; 116: 1647-1648.
- > Tucker AS, Al Khamis A, Sharpe PT. Interactions between BMP-4 and MSX-1 act to restrict gene expression in odontogenic mesenchyme. *Dev Dyn* 1998; 212: 533-539.
- > Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet* 1996; 13: 417-421.
- > Zhang YD, Chen Z, Song YQ, Liu C, Chen YP. Making a tooth: growth factors, transcription factors and stem cells. *Cell Res* 2005; 15:301-316.

Summary

Embryonic odontogenesis in vertebrates. A mini-review

Although the molecular cascades that control craniofacial development are still largely unknown, the generation of mutant animal models and the identification of gene mutations that cause human craniofacial syndromes have recently given significant insight into how the unique structure of the head develops. Craniofacial structures are formed from the prechordal mesoderm, the craniofacial ectoderm as well as the neural crest cells which develop on the dorsal side of the neural tube. Normal craniofacial morphology as well as normal (in number and in morphology) tooth organs develop as a consequence of complex interactions between these embryonic tissues. A series of inductive and reciprocal signals between the epithelium and mesenchyme determine the growth, the form and the ultimate differentiation of tissues and organs. Genetic research has shown the involvement of numerous developmental genes encoding a variety of transcription factors, growth factors and receptors. Mutations have been associated with, among others, non-syndromal forms of cleft palate, agenesis of tooth organs and abnormalities in the cranial bones.

Bron

L.Elsen¹, C.E.L. Carels²

Uit 'de afdeling Prothetische Tandheelkunde en 'de afdeling Orthodontie van de School voor Tandheelkunde, Mondziekten en Kaakchirurgie van de Katholieke Universiteit Leuven, België

Datum van acceptatie: 5 november 2007

Adres: mw. L. Elsen, School voor Tandheelkunde, KU Leuven,

Kapucijnenvoer 7, 3000 Leuven, België

Liesbeth.Elsen@med.kuleuven.be