

Genetica

Voorwoord

Het begint erop te lijken dat geen enkele medische noch tandheelkundige discipline de genetische dans ontspringt: overall ontwikkelt de genetica zich als een subdiscipline van een bestaand vakgebied. De inhoud van dit themanummer over genetica kan hiervan getuigen met bijdragen als genetica van cariës, van de gebitsontwikkeling, van parodontale afwijkingen, van schisis en van craniofaciale afwijkingen. Toch is genetica in de orale en craniofaciale biologische wetenschappen niet nieuw, maar er tekent zich stilaan een verschil af met enkele jaren geleden. Nu wordt genetica niet alleen meer aangewend voor een moleculaire analyse en/of het diagnosticeren van een afwijking en/of een pathologisch proces, maar speelt genetica tevens een preventieve en therapeutische rol in de aanpak van bepaalde aandoeningen.

Indien de vraag wordt gesteld of het ontwikkelen van cariës genetisch is bepaald dan blijkt uit de bijdrage van De Soet en Laine dat dit niet zo éénduidig is aan te tonen. Als het om etiologie gaat, kan cariës worden ondergebracht bij de multifactoriële ziekten die ontstaan door combinaties van genetische aanleg, spontane mutaties in één of meer genen, omgevingsfactoren en leefstijl. Cariës wordt primair veroorzaakt door zuurproducerende bacteriën die suiker fermenteren, maar ook door de genetische eigenschappen van de gastheer die zijn gevoeligheid voor cariës bepalen. Op basis van onderzoeken zijn er aanwijzingen voor congenitale componenten van cariës. Vooral onderzoeken bij tweelingen die gescheiden van elkaar zijn opgevoed, zijn overtuigend omdat monozygote tweelingen een meer met elkaar vergelijkbaar cariësverleden blijken te hebben dan dizygote tweelingen. Ook door het ontrafelen van de DNA-samenstelling van het humane genoom is nu meer bekend over een aantal individuele genen in relatie tot cariës. Toch blijkt er slechts zicht op het begin van de oplossing van de puzzel, die uiteindelijk zal moeten leiden tot het beter begrijpen van de processen rondom cariës.

Met de kennis over de genetica van de ontwikkeling van schedel en aangezicht is men al wat verder gevorderd (bijdrage van Van Adrichem et al). Om aangeboren afwijkingen beter te begrijpen is steeds een goede kennis van de embryonale ontwikkeling op de diverse niveaus - het moleculair, de cel, het weefsel, het orgaan en het individu - essentieel. Van Adrichem et al beschrijven hoe ziektebeelden kunnen

worden veroorzaakt door genmutaties, die geërfd kunnen zijn, maar ook *de novo* kunnen ontstaan. Naast de Mendeliaanse overervingspatronen zijn ook andere overervingspatronen bekend, bijvoorbeeld het multifactoriële overervingspatroon, waarbij naast (meerdere) erfelijke factoren ook omgevingsfactoren een rol spelen bij het ontstaan van een aandoening. Een belangrijke groep van craniofaciale afwijkingen zijn de craniosynostoses. Deze worden veroorzaakt doordat de aanleg van botcentra achterwege blijft of door een vroegtijdige fusie van de naden tussen de botcentra optreedt. De erfelijke vormen van craniosynostose ontstaan door autosomaal dominante overerving. Tot nu toe werden de meeste mutaties gevonden in de fibroblastgroei-factor-receptorgenen (*FGFR*-genen). De verschillen in de fenotypes worden niet zozeer veroorzaakt door verschillen in de bouw van de receptoren, dan wel door hun weefsel-specifieke expressie.

Dat de odontogenese bij vertebraten (en dus ook bij de mens) voornamelijk onder genetische controle staat, is niet verwonderlijk aangezien deze zeer vroeg optreedt in de embryonale ontwikkeling. Hoewel de moleculaire cascades die de ontwikkeling van hoofd en hals controleren nog niet geheel zijn ontrafeld, hebben recente dierexperimentele modellen en de identificatie van een aantal genmutaties inzicht gegeven in het unieke proces van de odontogenese (bijdrage Elsen en Carels). Craniofaciale structuren vormen zich uit het prechordale mesoderm, het craniofaciale ectoderm en de neurale lijstcellen die voortkomen uit de dorsale zijde van de neurale buis. Een normale craniofaciale morfologie, maar ook normale gebitselementen, zowel in vorm als in 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. Als hierbij specifiek de rol van *MSX*-genen onder de loep wordt genomen dan wordt duidelijk dat zij tijdens de vroege embryonale ontwikkeling een rol spelen bij het bewaren van het broze evenwicht tussen proliferatie en differentiatie van verschillende celtypen, waaronder deze van het orale epitheel en onderliggende mesenchym. De betrokkenheid is aangetoond van tal van ontwikkelingsgenen die coderen voor een waaier van transcriptiefactoren, groeifactoren en receptoren. Mutaties in ontwikkelingsgenen worden geassocieerd met onder andere agenesieën van gebitselementen,

niet-syndromale vormen van schisis, bepaalde vormen van kanker alsook afwijkingen van schedelbotten.

In de odontogenese wordt door moleculair-genetische mechanismen eerst de ligging van de kiemen van de gebits-elementen bepaald en ontwikkelen zich in tweede instantie de kiemen tot volwaardige gebitselementen op die plaats. 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. Door veranderingen in hun genexpressie differentiëren epitheel- en mesenchymcellen zich uiteindelijk tot respectievelijk glazuurvormende ameloblasten en dentinevormende odontoblasten.

Ook in verband met de genetica van parodontitis werd vooruitgang geboekt (bijdrage Loos et al). Net als cariës is parodontitis eveneens een complexe, multifactoriële ziekte waarbij men ervan uitgaat dat de vatbaarheid ervoor erfelijk bepaald is. De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar genetische factoren als risicodeterminanten in relatie tot parodontitis en op dit moment wordt uitgegaan van een model van vatbaarheid voor parodontitis waarin het genotype van de patiënt centraal staat. Het fenotype is echter ook afhankelijk van de aanwezigheid van microbiologische risicofactoren, de leefstijlfactoren en de interactie tussen genen en omgevings- en leefstijlfactoren. Loos et al geven in hun bijdrage een overzicht van kandidaatgenen die mogelijk zijn betrokken bij de pathofysiologie van parodontitis en die als zodanig zijn onderzocht. Sommige genetische polymorfismen van de kandidaatgenen in het *IL1*-gencluster en in de *FcyR*-genen zouden mogelijks met parodontitis zijn geassocieerd. Het valt bij deze lijst op dat onderzoekers duidelijk een relatie zoeken met een verstoord afweersysteem bij de pathogenese van parodontitis, terwijl genen die zijn betrokken bij de structuur van het parodontium of bij het transport van essentiële voedingsstoffen niet of nauwelijks zijn genoemd en/of onderzocht. Vooralsnog wordt ervan uitgegaan dat de vatbaarheid voor parodontitis erfelijk is bepaald, maar tot op heden is er geen sterk bewijs welke

genen en polymorfismen in het ziekteproces een zodanige sleutelrol spelen dat ze de vatbaarheid voor parodontitis vergroten. Derhalve worden genetische testen voor parodontitis door deze auteurs nog niet zinvol geacht.

In tegenstelling tot de klassieke genetica en de klinische genetica (risicobeoordeling) is de microbiële genetica moleculair gericht. Meer inzicht in de microbiële genetica van pathogene orale micro-organismen en een nieuw scala van moleculair genetische technieken hebben samen geleid tot andere strategieën in de ontwikkeling van antimicrobiële geneesmiddelen. In het artikel van Deng en Crielaard wordt de belangrijke rol van de kennis van de microbiële genetica in het voorkomen en het bestrijden van (orale) infectieziekten geïllustreerd. De rol wordt besproken die de microbiële genetica speelt in de 'target-based' ontwikkeling van antimicrobiële geneesmiddelen ter preventie en behandeling van (orale) infecties. Tevens wordt ook nog de impact van de microbiële genetica op vaccinontwikkeling en een aantal, nog vooral experimentele, preventiestrategieën behandeld.

Niet-syndromale orofaciale schisis is de meest frequent voorkomende congenitale afwijking van het craniofaciale gebied en is van heterogene oorsprong, multifactorieel bepaald door een interactie tussen multipelen genetische factoren en omgevingsfactoren. In de bijdrage van Van Esch et al wordt ingegaan op de timing van de embryonale ontwikkeling in de oppervlakkige en diepere lagen. De craniofaciale ontwikkeling is een van de meest complexe processen tijdens de embryonale ontwikkeling, waar tot op heden nog slechts weinig onderliggende factoren bekend zijn. Zelfs bij genetisch identieke personen, zoals een monozygote tweeling, is het fenotype van orofaciale schisis meestal niet gelijk. Ter illustratie van niet-syndromale orofaciale schisis wordt de casus van een monozygote tweeling met onvolledige concordantie van hun orofaciale schisis gepresenteerd.

Met bovengenoemde bijdragen in dit themanummer is bewezen dat de genetica dus ook volop het vakgebied van de tandheelkunde is binnengedrongen.

Dankwoord

De redactie bedankt voormalig redacteur prof. dr. C.E.L. Carels voor de totstandkoming en uitwerking van dit themanummer over genetica en haar raakvlakken met de tandheelkunde. Daarnaast gaat veel dank uit naar de auteurs die een bijdrage aan dit themanummer hebben geleverd. In

alfabetische volgorde zijn dit: dr. L.N.A. van Adrichem, prof. dr. W. Crielaard, D.M. Deng, prof. dr. H. Van Esch, L. Elsen, A.J.M. Hoogbeem, dr. M.L. Laine prof. dr. B.G. Loos, dr. J.J. de Soet, prof. dr. U. van der Velden, prof. dr. A. Verdonck, en dr. E.B. Wolvius.