



C. Carels¹
R. Vlietinck²

De rol van erfelijkheid bij tandvorm, tandafwijkingen en tandstand

Samenvatting

Trefwoorden:

- Genetica
- Tandvorm
- Tandafwijkingen
- Tandstand

Uit 'de afdeling Orthodontie van de School voor Tandheelkunde, Mondziekten en Kaakchirurgie en 'de afdeling Genetische Epidemiologie van het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid van de van de Katholieke Universiteit Leuven.

Datum van acceptatie:
26 juni 1999.

Adres:
Mw. prof.dr. C. Carels
KU Leuven
Kapucijnenvoer 7
3000 Leuven
België

Tweelingonderzoek is een voor de hand liggende techniek om de invloed van erfelijkheid en milieu van elkaar los te koppelen. Er zijn verscheidene minder of meer complexe wijzen voor het doen van tweelingonderzoek, waarvan het meest eenvoudige procédé is de mate van overeenkomst van bepaalde kenmerken – de zogenaamde concordantie van bijvoorbeeld tandstandafwijkingen – na te gaan bij ééneiige of monozygote (MZ) en twee-eiige of dizygote (DZ) tweelingen. Bij individuen die zich ontwikkelen uit één enkele bevruchte eicel – zoals MZ-tweelingen – zou men dus louter op hun genenverwantschap een correlatie van 1,00 (of een concordantie van 100%) verwachten. DZ-tweelingen zijn het resultaat van aparte bevruchtingen vanuit dezelfde ouders en dus verschillen die evenveel van elkaar als gewone broers en zussen. De meest recente tweelingmethodologieën maken gebruik van pad-analyse en modelfitting ter estimatie van de respectievelijke beïnvloeding door genen en omgevingsfactoren.

In dit artikel is getracht een beeld te geven van de beschikbare kennis over genetische en omgevingsinvloeden voor tandvorm, tandstand en oclusiekenmerken aan de hand van diverse genetische en genetisch-epidemiologische technieken. Algemeen kan worden geconcludeerd dat onze genen van het grootste belang zijn voor tandvorm en tandafwijkingen, maar dat omgevingsfactoren een veel grotere invloed blijken te hebben op tandstand en oclusiekenmerken.

CARELS C, VLIETINCK R. De rol van erfelijkheid bij tandvorm, tandafwijkingen en tandstand. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1999; 106: 298-301.

Inleiding

Het onderzoek naar de menselijke erfelijkheid is in de laatste decennia in een enorme stroomversnelling gekomen. We hebben nu al een vrij goed beeld van de biologische wetmatigheden die bepalen hoe erfelijke eigenschappen in de cellen worden opgeslagen, hoe ze aan het nageslacht worden doorgegeven en op welke wijze ze hun invloed laten gelden op de biologische structuur en het functioneren van het organisme. De tandarts en orthodontist worden vrijwel dagelijks geconfronteerd met erfelijke aspecten in en rond de mond. Patiënten stellen regelmatig vragen in verband met de overerfbaarheid van tand-, kaak- en/of andere dentofaciale kenmerken en afwijkingen. Met de ontdekkingen van de moderne genetica zijn we een nieuwe wereld ingetreden waarin de mens steeds meer in staat is om zichzelf en zijn omgeving om te vormen. Dit geldt niet alleen voor de postnatale periode; ook in de prenatale periode is vrij goed te bepalen welke organen van de vrucht bijzonder op welk tijdstip gevoelig zijn voor schadelijke invloeden van buitenaf (afb. 1). De mogelijkheden om daarop in te grijpen houden echter ook bepaalde gevaren in en moeten op een verstandige wijze worden aangewend.

Een voor de hand liggende techniek om de invloed van erfelijkheid en milieu van elkaar los te koppelen, is gebruik te maken van tweelingen. Vooral eeneiige tweelingen vormen interessant onderzoeksmateriaal, omdat zij uit eenzelfde zygote stammen en dus over identieke genen beschikken. Hiermee moet het dus in

principe mogelijk zijn de verschillen inzake erfelijkheid onder controle te houden.

Het eenvoudigste procédé bij een tweelingonderzoek bestaat erin de mate van overeenkomst van bepaalde kenmerken (zoals gelaatsvorm, tandvorm, tandafwijkingen, tandstandafwijkingen en dergelijke) na te gaan bij een- en twee-eiige tweelingen (afb. 2). Bij individuen die zich ontwikkelen uit één enkele bevruchte eicel, zoals monozygote (MZ) tweelingen, zou men dus louter op basis van hun genenverwantschap een correlatie van 1,00 (of een concordantie van 100%) verwachten. Twee-eiige of dizygote (DZ) tweelingen zijn het resultaat van aparte bevruchtingen uit dezelfde ouders en ze verschillen dus evenveel van elkaar als gewone broers en zussen. Op basis van hun genen kunnen we dus slechts een correlatie van 0,5 verwachten. De redenering gaat dan als volgt: aangezien MZ-tweelingen genetisch identiek zijn en DZ-tweelingen slechts een erfelijke overeenkomst van 0,50 vertonen, dient een eventueel surplus aan fenotypische gelijkheid bij de eersten helemaal aan de erfelijkheid te worden toegeschreven. Tenminste, voor zover dat DZ-tweelingen onderling even gelijke milieus ervaren als MZ-tweelingen en voor zover de te onderzoeken kenmerken niet onderhevig zijn aan niet-additieve erfelijkheidseffecten zoals dominantie en epistase. In al die gevallen zouden de verschillen tussen de leden van DZ-tweelingen immers kunstmatig naar beneden worden gehaald en dan krijgen we een overschatting van het erfelijkheidseffect.

In de nauwe zin van het woord verwijst erfelijkheid

of heredititeit (meestal voorgesteld met h^2) van een kenmerk naar de verhouding van de additieve (of polygene) genetische variantie (V_A) tot de totale fenotypische variantie (V_P) van een bepaald kenmerk. In de ruimere betekenis wordt ook gesproken van de graad van genetische determinatie, die berekend wordt met de ratio V_G/V_P , waar V_G de totale genetische variantie is, waartoe naast additieve genen ook dominantie, epistasie en interactievariantie horen.

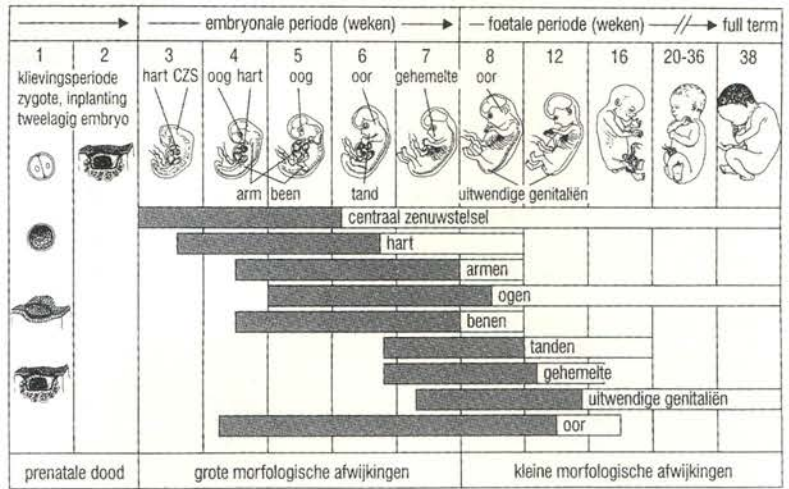
Een andere manier om de invloed van erfelijkheid op een bepaald kenmerk te bepalen is de graad van concordantie voor dat kenmerk tussen de leden van tweelingen te berekenen. Dit is een methode die specifiek voor dichotome variabelen wordt gehanteerd (het al dan niet aanwezig zijn van een kenmerk of ziekte). Het doel is dan de frequentie te bepalen waarmee bij gelijk genotype, er ook een gelijk fenotype zal ontstaan. Met de nieuwe verwerkings- en interpretatietechnieken zoals pad-analyse en modelfitting, die in meer recente onderzoeken worden gebruikt, kan een hoge graad van precisie worden bereikt. Hiermee wordt uitgemaakt bij welk van de vooropgestelde hypothesen de gemeten resultaten globaal genomen het best passen. Uiteraard moet dan het uitgangsmateriaal perfect in orde zijn.

In de beschrijving van de wetenschappelijke resultaten over de rol van erfelijkheid bij tandvorm, tandafwijkingen en tandstand hieronder, worden de diverse methoden gebruikt om tot conclusies over dentale genetica te komen.

De erfelijkheid van tandvorm

Informatie over de erfelijkheid van biometrische kenmerken als tandvorm, tandgrootte, tandafwijkingen en tandstand wordt voornamelijk geput uit gegevens die verzameld worden bij normale individuen en hun familieleden, in het bijzonder monozygote en dizygote tweelingen, en bij individuen met chromosomale afwijkingen. Uit deze gegevens kan dan de relatieve bijdrage van erfelijkheid en milieu tot de geobserveerde variatie worden bepaald.

Onderzoeken naar tandmorfologie bij tweelingen hebben een opvallende gelijkenis aangetoond in tandvorm en -afmetingen bij MZ-tweelingen: de zygotiteit



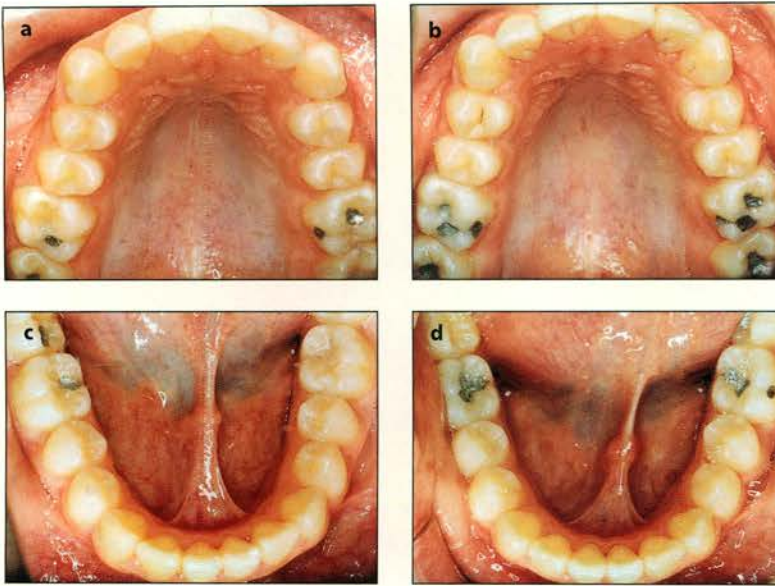
kan met behulp van de tandmorfologie (als deze ten minste intact is) even nauwkeurig bepaald worden als met serologische parameters (Townsend en Richards, 1990). Over het algemeen vertonen de meest variabele tanden, vooral de bovenincisieven en de onderpremolaren, ook de grootste verschillen tussen de twee leden van MZ-tweelingen (afb. 3) (Townsend, 1992). Er werden verscheidene malen variaties in vorm en aantal gerapporteerd bij MZ-tweelingen, waaronder verschillende combinaties van normale, verkleinde, gepshaped en afwezige elementen. Voor de overerving wordt dan ook een multifactorieel drempelmodel voorgesteld dat tandgrootte met het aantal gebitselementen verbindt. Een onderliggend model van continue variabelen wordt gepostuleerd met drempelwaarden zowel aan het uiteinde voor agenesie als aan het andere uiteinde voor hyperdontie. Waarschijnlijk kunnen ontwikkelingsinvloeden de fenotypische expressie van de kroon van de laterale incisief veranderen bij die MZ-tweelingen wier genetische 'make up' hen dicht bij de drempel voor agenesie plaatst. Hetzelfde geldt in principe voor de tweede onderpremolair. Hoewel deze tanden bij MZ-tweelingen meer gelijkend zijn dan bij DZ-tweelingen, vertonen ze bij MZ-tweelingen toch in 12% van de gevallen aanzienlijke vormverschillen.

In 1992 rapporteerde Townsend in een overzichtsartikel over een serie onderzoeken waarin de relatieve bijdragen van genetische en omgevingsfactoren tot de morfometrische variatie van gebitselementen werden berekend (vooral hun mesiodistale en labiolinguale

Afb. 1. Schematische weergave van de periodes waarin de vrucht bijzonder gevoelig is voor schadelijke invloeden van buitenaf. De donkere balken verwijzen naar periodes waarin bepaalde organen bijzonder sterk onderhevig zijn aan nadelige milieu-invloeden; de witte balken duiden op iets minder gevoelige periodes (Bron: Cokelaere en Craeynest, 1998).

Afb. 2. a. Frontaal faciaal aanzicht van een monozygote (MZ) tweeling. b. Frontaal faciaal aanzicht van een dizygote (DZ) tweeling.

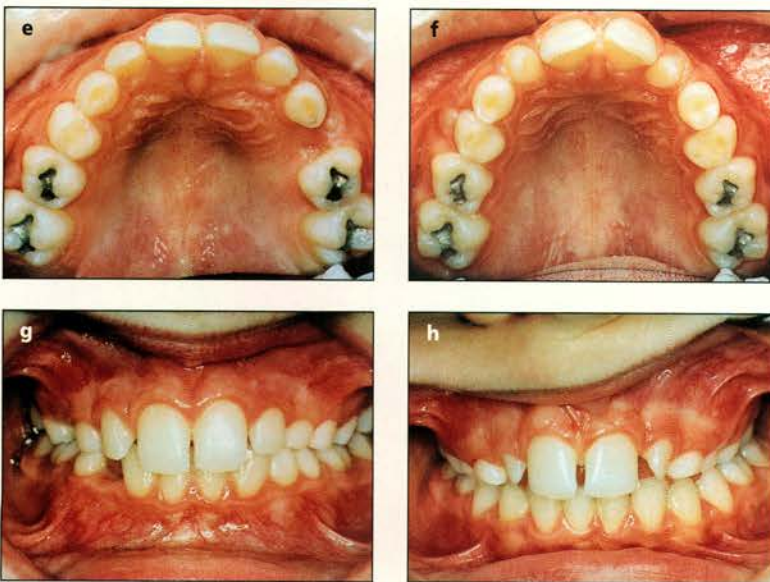




**Afb. 3. Occlusaal
aanzicht van de boven-
(a, b) en ondertand-
boog (c, d) bij een
vrouwelijke monozy-
gote tweeling.
Occlusaal aanzicht van
de boventandboog (e, f)
en frontaal aanzicht
van de occlusie (g, h) bij
een mannelijke
dizygote tweeling.**

afmetingen). Vooreerst waren dit familieonderzoeken bij Australische aboriginals, waar werd gevonden dat additieve (dus polygene) genetische factoren ongeveer voor 60% bijdragen tot de geobserveerde variatie van de tandafmetingen. Maternale en andere omgevingsfactoren maken de rest van de variatie van tandafmetingen uit (40%).

De gegevens uit de tweelingonderzoeken bevestigden de grote genetische invloed op de tandafmetingen, maar door het feit dat bepaalde basisassumpties van het klassieke tweelingmodel niet konden worden geva-



lideerd, mag worden aangenomen dat er interagerende niet-genetische effecten bestaan (Townsend, 1992)

De hoge correlatie tussen de afmetingen van de gebitselementen is van genetische oorsprong, wat waarschijnlijk te wijten is aan de pleiotrope actie van onafhankelijke genen of van groepen van genen.

Onder de geïdentificeerde genetische factoren is er één die de bovinelementen in het algemeen beïnvloedt en een tweede die vooral de anterieure ondergebitselementen beïnvloedt. De linker en rechter homologe elementen blijken door een zelfde genetische factor te

worden beïnvloed. Uit symmetrieonderzoek van antimere gebitselementen kon worden besloten dat deze bilaterale structuren zelden perfect symmetrisch zijn, wat een aanwijzing is voor een verschillende omgevingsinvloed op dezelfde genetische controlemechanismen (Potter *et al*, 1976). Hiermee werd wel – bovenop een algemeen coördinerende invloed – het bestaan van specifieke morfogenetische velden binnen de dentitie aangetoond. Zo blijken de genetische determinanten voor de onder- en de bovinelementen onafhankelijk van elkaar en worden de onderelementen door een groter bereik van genetische factoren beïnvloed dan de bovinelementen.

Ten slotte kon uit andere onderzoeken, uitgevoerd bij individuen met het Down-syndroom en bij individuen met geslachtschromosoomafwijkingen worden bevestigd dat zowel autosomen als geslachtschromosomen een invloed hebben op de tandgrootte (Potter en Nance, 1976). Alvesalo (1997) toonde ook aan dat het Y-chromosoom de groei van zowel glazuur als dentine bevordert, terwijl het effect van het X-chromosoom beperkt is tot de glazuurformatie. Deze differentiële effecten van het X- en Y-chromosoom op de groei verklaren in ieder geval het seksueel dimorfisme in de grootte, de vorm en het aantal tanden. Deze geslachtschromosoomgebonden bijdrage tot de variatie komt dus nog bovenop de andere erfelijke factoren.

Voor de tandformatie spelen zowel additief-genetische factoren als gemeenschappelijke omgevingsfactoren een belangrijke rol. De specifieke of unieke omgevingsfactoren zijn van minder belang.

Erfelijkheid van tandafwijkingen

Wederom door de groep van Townsend werd recentelijk een onderzoek uitgevoerd waaruit blijkt dat er een grote additief-genetische component zit in het voorkomen van agenesieën enerzijds en overtallige elementen anderzijds. In dat verband wordt in verscheidene publicaties gewezen op het voorkomen van mirror-imaging voor beide afwijkingen bij MZ-tweelingen. Dit betekent dat de agenesie of het surnumerair element gespiegeld (links/rechts) voorkomt bij het eerste en het tweede lid van de monozygote tweeling. Aangezien het meestal case reports betrof, werd (o.a. Lauweryns *et al*, 1992) dit verschijnsel ook statistisch onderzocht. Daaruit bleek dat er geen significant hogere incidentie was van fluctuerende asymmetrie of mirror-imaging bij MZ-tweelingen in vergelijking met DZ-tweelingen. (Townsend, 1992). Hieruit bleek onder andere ook dat er geen directe overerving is van asymmetrieën.

Bijzonder is wel dat zich bij meerlingen een grotere incidentie van afwijkingen zich voordoet, waaronder agenesieën en schisis. De kans dat bij afwezigheid van een gebitselement bij één lid van een MZ-tweeling ook bij het andere lid een agenesie voorkomt is 90%; bij DZ-tweelingen is die kans erg klein. Uit de hoge concordantiegraad van het voorkomen van ankylose, blijkt dat deze tandafwijking ook onder grote impact van genen staat.

Ook op het moleculaire niveau werd de kennis

omtrent de genetische basis van zowel hypo- als hyperdontie uitgebreid: het uitschakelen van het MSX1-gen in transgene dieren geeft specifiek aanleiding tot oligodontie (minimaal 8 tanden afwezig) (Thesleff en Rice, 1998)

Erfelijkheid van tandstand

Harris en Smith voerden in 1982 een familieonderzoek uit naar de impact van genen en omgeving op een aantal variabelen voor tandpositie, tandboogafmetingen en tandboogvorm. Intrapaarcorrelaties tussen de occlusale variabelen waren over het algemeen laag; de hoogste hadden betrekking op overjet en overbite en waren nog vrij laag (respectievelijk $r = .57$ en $.33$). Correlaties tussen de occlusale kenmerken en de tandboogafmetingen waren eveneens zeer klein; de hoogste waarde is de interhoektandafstand en crowding-spacing ($r = .29$), waaruit kan worden afgeleid dat de variatie van deze afstand slechts 8% van de variatie van crowding in de boventandboog uitlegt. Tussen tandboogbreedte en -diepte blijkt echter wel een hoge correlatie te bestaan, wat door een algemeen 'size'-effect kan verklaard worden.

Bij het familieonderzoek tussen broers en zussen blijkt dat er niet alleen een grote fenotypische gelijkheid is omdat ze de helft van hun genen gemeenschappelijk hebben, maar ook omwille van hun gemeenschappelijke pre-, peri- en postnatale omgeving. Tandboogafmetingen blijken onder een sterkere genetische controle te staan dan occlusale variabelen. Properties blijken dan weer veel meer vatbaar voor niet-genetische factoren (Harris en Smith, 1982).

Een aantal aspecten van de occlusie bij MZ-tweelingen vertoont wel een hoge graad van concordantie, voornamelijk algemene boogafmetingen, tandstandafwijkingen en de aanwezigheid van een kruisbeet. De con/discordantiegraad tussen DZ- en MZ-tweelingen

verschilt echter vrijwel niet voor overjet en sagittale molaarrelaties (Townsend en Richards, 1990).

Conclusie

Er kan worden geconcludeerd dat onze genen van het grootste belang zijn voor de tandvorm en voor tandafwijkingen, maar dat omgevingsfactoren, zoals voeding, voedingsgewoonten, het mondmilieu enzovoorts, een veel grotere invloed hebben op tandstand en (mal)occlusiekenmerken.

Literatuur

- ALVESALO L. Sex chromosomes and human growth. A dental approach. *Hum Genet* 1997; 101 (1): 1-5.
- COKELAERE M, CRAEYNST P. Onze genen. Handboek menselijke erfelijkheid. Leuven/Amersfoort: Acco, 1998.
- DEVRIENDT K, MATTHIJS G. De diversiteit van genetische mutaties. Nieuwe inzichten en implicaties voor genetische diagnostiek. *Tijdschr Geneesk* 1998; 54 (20): 1438-1443.
- HARRIS EF, SMITH RJ. Occlusion and arch size in families. *The Angle Orthodontist* 1982; 52 (2): 135-143.
- HELPIN ML, DUNCAN WK. (1986). Ankylosis in monozygotic twins. *J Dent Child* 1986; 53: 135-139.
- LAUWERYS I, LOECKER M DE, CARELS C. Mirror image in aplasia of a premolar in a monozygotic twin. *J Clin Ped Dent* 1992; 17(1): 41-44.
- PELSMAEKERS B, LOOS R, CARELS C, DEROM C, VLIETINCK R. The genetic contribution to dental maturation. *J Dent Res* 1997; 76(7): 1337-1340.
- POTTER RH, NANCE WE. A twin study of dental dimension. I. Discordance, asymmetry and mirror imagery. *Am J Phys Anthropol* 1976; 44: 391-396.
- POTTER RH, NANCE WE, YU PL, DAVIS WB. A twin study of dental dimension. II. Independent genetic determinants. *Am J Phys Anthropol* 1976; 44: 397-412.
- THESLEFF I, RICE D. Impact of gene research on the future of orthodontics. in: *The future of orthodontics*. Carels, C en Willems G. Leuven: University Press, 1998.
- TOWNSEND GC. Genetic and environmental contributions to morphometric dental variation. *J Hum Ecol* 1992 (spec. Issue); 2: 61-72.
- TOWNSEND GC, RICHARDS L. Twins and twinning, dentists and dentistry. *Austr Dent J* 1990; 35(4): 317-327.

Heritability of tooth form, tooth malformations and tooth position

A common technique to divide the influence of heredity and environment on certain characteristics, or pathologies is the one that uses twins. There are more or less complex techniques to carry out twin research, from which the most simple procedure consists of determining the amount of concordance of certain characteristics in monozygotic (MZ) and dizygotic (DZ) twins. In individuals who develop from one oocyt, like MZ twins, one would expect a correlation of 1,00 (or 100% concordance) purely from their gene-relation.

DZ twins are the result of separate conceptions of the same parents and they thus differ as much from each other as ordinary brothers and sisters. The most recently developed twin-methodologies use path analysis and model fitting for the estimations of the heritabilities and environmentalities of certain characteristics.

In this article it is tried to picture the genetic an environmental influence on tooth form, tooth position and occlusal characteristics with different genetic techniques. Generally it can be concluded that our genes are of utmost importance for tooth form and tooth malformations, but the environment has a much bigger impact on tooth position and occlusal parameters.

Summary

Key words:

- Genetics of tooth form
- Heritability
- Twins