

Genetica en stoornissen van tanderuptie: een toekomstverkenning

Het observeren van de gebitsontwikkeling is een essentieel onderdeel van het periodiek mondonderzoek bij jeugdigen. Het is van groot belang dat tandartsen in een zo vroeg mogelijk stadium afwijkingen in het ontwikkelingspatroon en eruptieproces diagnosticeren en hier adequaat op reageren. Kennis van de normale gebitsontwikkeling en tanderuptie is hiervoor uiteraard essentieel (*Ned Tijdschr Tandheelkd* 2014; 121: 203-208).

Er bestaat een breed klinisch spectrum van eruptiegerelateerde problemen die zich kunnen voordoen bij syndromen, maar ook bij patiënten zonder syndroomdiagnose (*Ned Tijdschr Tandheelkd* 2014; 121: 218-226; 227-232; 233-238).

Voor het behandelen van gebits-elementen die in hun eruptie zijn verstoord bestaan verschillende mogelijkheden (*Ned Tijdschr Tandheelkd* 2014; 121: 218-226). Tot nu toe zijn behandelstrategieën gebaseerd op verschillen in het klinisch beeld en bestaan ze hoofdzakelijk uit specifieke protocollen voor mechanische interventies. De onderliggende moleculaire oorzaak van het eruptieprobleem is nog nauwelijks een leidraad geweest voor het bepalen van de behandelingsstrategie. De kennis over de moleculair genetische basis van tanderuptie neemt echter toe en daarmee wordt ook meer bekend over de mechanismen die afwijkingen in tanderuptie veroorzaken (*Ned Tijdschr Tandheelkd* 2014; 121: 209-214). Het inzicht in de moleculaire verstoringen die optreden als gevolg van gediagnosticeerde genetische defecten, zou in de toekomst kunnen zorgen voor een

innovatief behandelbeleid voor eruptieproblemen.

De laatste jaren worden genen geïdentificeerd die betrokken zijn bij tanderuptie. Zo werden in 2008 mutaties in het parathyreoïd hormoon 1 receptor (PTH1R)-gen geassocieerd met een autosomaal dominante vorm van primair falen van eruptie (PFE) (*Am J Hum Genet* 2008; 83: 781-786). Om te onderzoeken of andere tanderuptieproblemen een andere genetische etiologie hebben, zou op een systematische manier genetisch diagnostisch onderzoek moeten worden gedaan bij patiënten met diverse vormen van eruptiestoornissen. Het meest efficiënt kan dit worden uitgevoerd door middel van een combinatie van exoom 'sequencing' en koppelingsonderzoek in grote families met meerdere aangedane leden met eenzelfde afwijkend eruptiefenotype. Dergelijk onderzoek kan ertoe leiden dat een patiënt bij wie eerder klinisch bijvoorbeeld de diagnose ankylose is gesteld, bij nader inzien (bijvoorbeeld door resequencing van kandidaatgenen zoals het PTH1R-gen) varianten blijkt te dragen van dit gen die het fenotype van ankylose zouden kunnen verklaren. Het klinisch diagnostisch classificatiesysteem moet dan worden bijgesteld, omdat ankylose vanuit moleculair oogpunt dan eerder als een vorm van PFE moet worden beschouwd. Zoals in andere vakgebieden, kan dit ertoe leiden dat de huidige klinische nomenclatuur op basis van de moleculaire diagnose moet worden herzien.

Op de langere termijn opent de identificatie van gendefecten ook de deur naar gepersonaliseerde behandelingsstrategieën ('personalized medicine') door middel van de zogenoemde 'moleculaire therapie', een meer algemene term voor wat eerst startte als genterapie. Het principe van moleculaire therapie is dat door middel van de toevoer van een molecuul - dat kan een gecorrigeerd DNA-molecuul (een gen), een miRNA, een eiwit, of een (serie) aminozu(u)r(en) zijn - op het niveau van effectorcellen de genexpressie wordt veranderd om zo een pathologisch proces te voorkomen of te

stoppen en een gezond proces op te starten (*Nat Rev Genet* 2011; 12: 316-328). Deze moleculen kunnen bijvoorbeeld in de vorm van op maat ontworpen medicatie worden toegediend. De kracht van een dergelijke gepersonaliseerde benadering is de grotere voorspelbaarheid van de effectiviteit van de behandeling in vergelijking met de 'one for all' behandeling, waarmee slechts een beperkte groep patiënten is gebaat.

Het is moeilijk te voorspellen hoe snel de ontwikkelingen in de gepersonaliseerde gengerichte geneeskunde/tandheelkunde zullen gaan. De stap van de genetische diagnostiek tot het beschikbaar komen van op maat ontworpen medicatie vergt een uitgebreid biotechnologisch en farmacogenetisch proces en verschillende testfasen. Dit kost tijd en veel geld, en is niet zonder risico's. Het belangrijkste struikelblok is vooralsnog dat niet kan worden voorspeld wat de persoonsgebonden immuunrespons zal zijn, iets wat tot op heden voor de mens niet altijd bij proefdieren kan worden getest. Meer in het algemeen wordt de klinische toepassing bij de mens ook afgeremd door het feit dat dierexperimenteel onderzoek niet eenvoudig kan worden geëxtrapoleerd naar toepassing bij de mens. Daarnaast vormen de - soms invasieve - procedures die nodig kunnen zijn voor het toedienen van de gepersonaliseerde medicatie nog een probleem (*Mol Ther* 2013; 21: 1639-1640). De razendsnelle ontwikkelingen op het gebied van de nanotechnologie zullen hierin echter ook verandering brengen.

De weg zal dus zeker niet zonder obstakels zijn, maar is zeker de juiste weg om in de toekomst ook in de tandheelkunde - en meer algemeen in de orale gezondheidszorg - onnodige behandelingen te vermijden en teleurstellende behandelresultaten te voorkomen.

Gewapend met deze kennis en boodschap zullen tandartsen, orthodontisten, mond-, kaak- en aangezichtschirurgen en andere behandelaars bij patiënten met eruptiestoornissen nog zorgvuldiger een behandelingsstrategie afwegen.



Prof. dr. A.M. Kuijpers-Jagtman en dr. B.C.M. Oosterkamp