

Der Einfluss von Genen ...

Fortsetzung von Seite 1

Dlx5- und Dlx6-Homöobox-Gene haben sich beim Menschen erhalten und wurden als mögliche Kandidaten für Spalthand-/Spaltfuß-Fehlbildungen identifiziert. Eine Inaktivierung von Dlx5 und -6 führt zu schweren kraniofazialen, axialen und die Gliedmaßen betreffenden Abnormalitäten bei Mäusen (Robledo et al., 2002).

Tat eine Reihe von monogenen Erkrankungen gibt, die durch eine einzige Mutation in einem Gen verursacht werden (siehe weiter unten), werden die meisten der komplexen Merkmale und Erkrankungen von mehreren Faktoren determiniert, von denen jeder einzelne zu einer höheren Anfälligkeit des Wirtorganismus für eine bestimmte Erkrankung führt. Darüber hinaus ist selbst dann, wenn

und ausgeschaltet; so beeinflussen diese Faktoren die Expression dieses spezifischen Gens an einem bestimmten Zeitpunkt während der Entwicklung. Viele Gene werden in der postnatalen Periode ausgeschaltet; merkwürdigerweise können einige der Entwicklungsgene im späteren Leben erneut aktiv werden, z.B. als Onkogene. Wenn wir wissen möchten, welche und wie viele Gene bei

nen in der Homöodomäne des MSX1-Gens in einer Familie mit autosomal-dominanter Oligodontie zu finden (De Muynck et al., 2004). In dieser Familie vererbte der betroffene Vater seine MSX1-Mutation auf autosomal-dominante Weise an seine beiden Kinder.

Bei einigen Genen wurde auch entdeckt, dass sie faciale Fehlbildungen verursachen. Mutationen in den Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptorgenen wurden ebenso wie Mutationen in MSX2- und TWIST-Genen als Ursache für eine Kraniosynostose während der Entwicklung der Suturen identifiziert.

Kürzlich fand man heraus, dass eine Mutation im RUNX2-Gen (auf dem kleinem Arm von Chromosom 6 gelegen) eine kleidokraniale Dysostose verursacht, eine Erkrankung, die ebenfalls autosomal-dominant an die nächste Generation weitergegeben wird. Zu den allgemeinen Merkmalen gehören Schlüsselbeindefekt und Wachstumsverzögerung; die Körpergröße ist grundsätzlich klein. Kraniofazial finden sich eine nicht geschlossene koronale Suture (offene Fontanelle), eine vorgewölbte Stirn und eine maxilläre Hypoplasie; die dentale Entwicklung ist verzögert, es gibt Behinderungen des Durchbruchs bleibender Zähne und oft mehrere überzählige Zähne. Es scheint jedoch eine eher ausgeprägte phänotypische Heterogenität der kraniofazialen Merkmale vorzuliegen, die wahrscheinlich aus der variablen Expression und Penetranz des gleichen Genotyps resultiert. Dies wurde von Golan et al. (2002) bestätigt, bei denen trotz einer identischen Mutation des RUNX2-Gens ein Vater und Sohn unterschiedliche kraniofaziale Phänotypen zeigten. Als Transkriptionsfaktor fungiert RUNX2 als Hauptregulatorgen bei der Knochenentwicklung, genauer gesagt, bei der Osteoblastogenese. Die führenden Forschungsgruppen von Prof. Thesleff (Aberg, Wang et al., 2004) und Prof. D' Souza (Aberg, Cavender et al., 2004) leisten hervorragende Arbeit auf diesem Gebiet. In den erwähnten Artikeln zeigen sie, dass die RUNX2-Mutation tatsächlich auch für den dentalen Phänotyp bei CCD verantwortlich ist.

Zusammenfassend können wir sagen, dass DAS Gen für die Gesichtsmorphologie nicht existiert, sondern dass es eine Vielzahl von Genen gibt, die eine Rolle bei der dentofazialen Morphogenese spielen. Wenn wir berücksichtigen, dass der Kopf wahrscheinlich die komplizierteste Struktur des menschlichen Körpers ist, bleibt es bis zum heutigen Tag ein schwieriges Rätselraten, wie viele unserer 30.000 Gene am Aufbau des Gesichts beteiligt sind.

Zusammenfassend können wir sagen, dass DAS Gen für die Gesichtsmorphologie nicht existiert, sondern dass es eine Vielzahl von Genen gibt, die eine Rolle bei der dentofazialen Morphogenese spielen. Wenn wir berücksichtigen, dass der Kopf wahrscheinlich die komplizierteste Struktur des menschlichen Körpers ist, bleibt es bis zum heutigen Tag ein schwieriges Rätselraten, wie viele unserer 30.000 Gene am Aufbau des Gesichts beteiligt sind.

Zusammenfassend können wir sagen, dass DAS Gen für die Gesichtsmorphologie nicht existiert, sondern dass es eine Vielzahl von Genen gibt, die eine Rolle bei der dentofazialen Morphogenese spielen. Wenn wir berücksichtigen, dass der Kopf wahrscheinlich die komplizierteste Struktur des menschlichen Körpers ist, bleibt es bis zum heutigen Tag ein schwieriges Rätselraten, wie viele unserer 30.000 Gene am Aufbau des Gesichts beteiligt sind.

An der fazialen Variabilität beteiligte Faktoren

Eine der besten Methoden, um den Beitrag von Genen zur Variabilität der Gesichts-

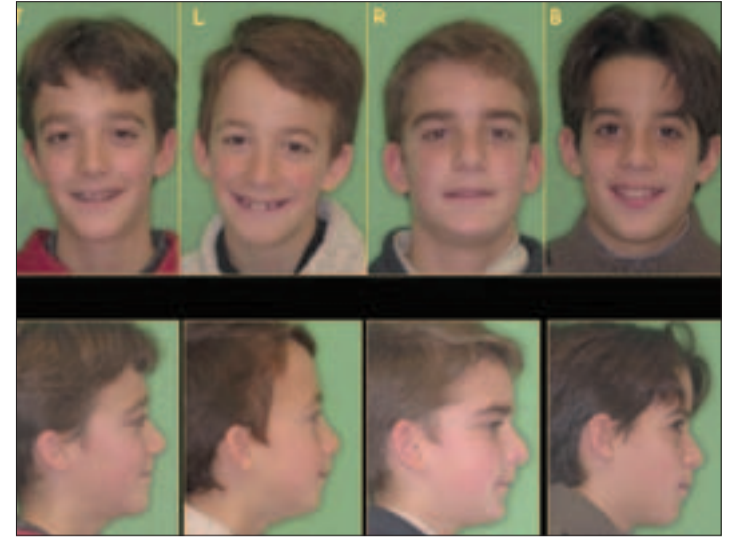


Abb. 4a: Quadrozygotische Vierlinge mit großer fazialer Variabilität sowohl in der Frontal- als auch Profilansicht.

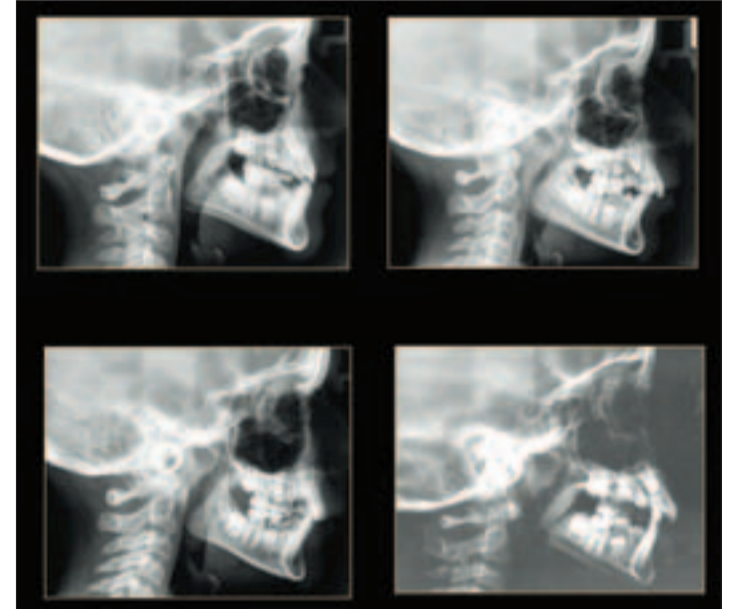


Abb. 4b: Die große faziale Variabilität dieser Vierlinge ist ebenfalls an ihren lateralen Schädelplatten zu sehen.

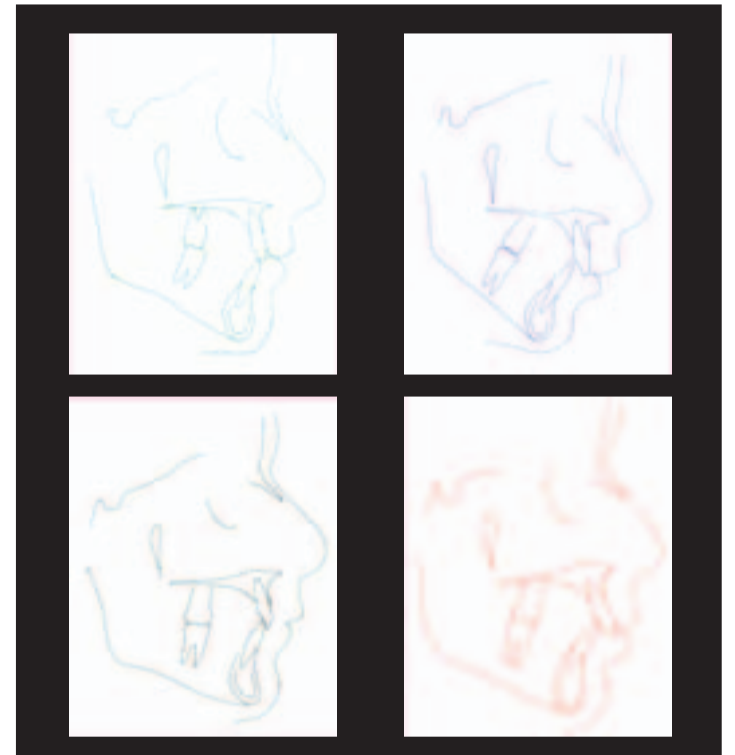


Abb. 4c: Zudem ist die faziale Variabilität ebenfalls auf ihrer kephalometrischen Durchzeichnung zu erkennen: Die grüne Durchzeichnung mit einem geraden Profil und einer leichten Klasse-III-Tendenz, die blaue mit einer Klasse II und einem konvexen Profil, schwarz mit fazialer Klasse I und die leichte doppelte Präposition in der roten Durchzeichnung.



Abb. 5: Überlagerte Durchzeichnungen zweier „gewöhnlicher Brüder“, die starke Ähnlichkeiten im gleichen Lebensalter zeigen, bei tatsächlichem Altersunterschied von neun Jahren.



Abb. 2: Frontale Okklusion von zwei MZ-Zwillingsmädchen.

Oben: Vor der kieferorthopädischen Behandlung. MZ links zeigt einen Kreuzbiss auf der linken Seite, während ihre Zwillingschwester auf der rechten Seite einen lateralen Kreuzbiss rechts aufweist.

Unten: Nach der kieferorthopädischen Behandlung bei beiden: 1/ interzeptive Behandlung mit herausnehmbaren Plattenapparaturen zur Erweiterung des oberen Zahnbogens und 2/ festsitzende Apparaturen nach Extraktion der vier ersten Prämolaren.

3. Die DNA wird in Proteine übersetzt, in dem sie sich selbst mit einem Kopieren-Einfügen-Mechanismus via RNA vervielfältigt.

Auf diese Weise werden Gene metabolisch exprimiert. Seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahr 2000 hat sich jedoch gezeigt, dass die Anzahl der Proteine sehr viel höher als die der Gene ist. Es wurde klar, dass ein Gen in der Tat mehrere Proteine zu verschiedenen Zeitpunkten oder sogar gleichzeitig exprimieren kann. Abhängig von der gleichzeitigen Aktivität anderer Gene zeigen Gene unterschiedliche Funktionen, und ein Protein kann auch von verschiedenen Genen exprimiert werden.

4. Das OMOD-Phänomen

Wir werden tagtäglich mit der Tatsache konfrontiert, dass DAS Gen für dieses oder jenes Merkmal oder diese und jene Krankheit entdeckt wurde; diese Sensationsmeldungen haben einen Mythos um den Leitspruch „one gene one disease“ (OMOD, ein Gen, eine Krankheit) geschaffen. Das tatsächliche Bild ist in den meisten Fällen sehr viel komplizierter: Obwohl es in der

eine Mutation eines Gens als Ursache für einen Defekt festgestellt wurde, die klinische Manifestation oft variabel; und als weitere Komplikation kann der gleiche Phänotyp auch durch unterschiedliche Mutationen verursacht werden. Zusammen mit der variablen Expression des Genotyps richtet sich die Aufmerksamkeit mehr und mehr auf die möglichen Rollen epigenetischer Mechanismen: Ohne Veränderung der Struktur der DNA wird die Ableitung der Gene z.B. durch Anhängen oder Entfernen von Methylgruppen an einigen Stellen der DNA oder durch Acetylgruppen, die sich an die Histone anlagern (die so genannte „Verpackung der DNA“), gesteuert; diese epigenetischen Faktoren können regulieren, welcher Teil der DNA exprimiert oder nicht exprimiert wird.

5. Gene spielen die wichtigste Rolle bei der Entwicklung und Differenzierung aller Gewebe.

Entwicklungsgene sind vorwiegend in der pränatalen Phase aktiv: Zahlreiche Gene werden durch Faktoren, die an einer Promotorzone des Gens anhaften, ständig ein-

der Entwicklung der dentofazialen Region aktiv sind, könnten wir mit der Entwicklung eines Zahns beginnen, da bereits viele Arbeiten über die Genexpression insbesondere bei der Zahnentwicklung durchgeführt wurden; Prof. Irma Thesleff und ihre Forschungsgruppe in Helsinki können als weltweite Pioniere angesehen werden, was man als „Toothengineering Science“, zu Deutsch etwa „Zahnfabrikations-Wissenschaft“, bezeichnen könnte (Thesleff, 2003).

Einzelne Genmutationen im dentofazialen Bereich

Mutationen in zwei Genen (MSX1 und PAX9) der Homöobox-Genfamilie konnten als Ursache der autosomal-dominanten Oligodontie nachgewiesen werden. Es sind dies beides Transkriptionsfaktoren, deren Funktion normalerweise darin besteht, die Aktivität eines Gens an seiner Promotor-Region einzuschalten. Bisher wurden fünf verschiedene Mutationen in MSX1 und fünf in PAX9 entdeckt. Wir hatten mit unserer Gruppe in Leuven das Glück, eine der fünf MSX1-Mutatio-



Abb. 3: Zusammenfassung der Schlussfolgerungen zu den dentalen Daten aus anderen Studien:

- autosomal-dominante Vererbung: für Oligodontie auf Grund von Mutationen im MSX1- und PAX9-Gen
- starke genetische Determinierung: Zahnmorphologie, Zahnformabweichungen und Zahndimensionen (geschlechtsabhängige Heterogenität)
- mehr umweltbedingte Steuerung: Zahnstellung und Okklusion.



Abb. 6d: Auf der anderen Seite zeigen die Schwestern wiederum ähnliche Malokklusionen.

Fortsetzung von Seite 7

erbbarkeiten, Modellanpassung etc. Die Kephalemtrie wurde offensichtlich meist dazu verwendet, Fragen zur Vererbbarkeit im dentofazialen Bereich zu untersuchen (Lauweryns, Carels und Vlietinck, 1993). Townsend und seine Gruppe in Australien verwendeten auch eine Photogrammetrie des Profils: Sie setzten Fourier-Funktionen ein, um die verschiedenen Regionen des Profils zu beschreiben. Korrelationen innerhalb von MZ-Zwillingspaaren zeig-

ten sich beständig höher bei MZ- als bei DZ-Zwillingen, sowohl für die fazialen Dimensionen als auch die Fourier-Amplituden und liefern so den Beweis für einen signifikanten genetischen Beitrag zur fazialen Konvergenz, fazialen Höhe und fazialen Tiefe. Die Variabilität bei der Nasen- und Lippenmorphologie schien jedoch unter stärkeren Umweltbedingungen Einfluss zu stehen (Tangchaitrong et al., 2000). In Leuven interessierte sich unser Team auch für den genetischen Einfluss auf einige Aspekte der Kiefermuskulaturreflexe und -anatomie (Lau-

weryns et al., 1992, 1995), auf die Zahnreife (Pelsmaekers et al., 1997) und einige kephalometrische Parameter (Savoye et al., 1998; Carels et al., 2001). Die Ergebnisse unserer genetischen Modellanpassung für Zwillingsdaten des Masseter-Muskels zeigten, dass die Varianz sowohl für die Reflexe als auch für die maximale Querschnittsfläche am besten durch die AE-Modelle erklärt wurde, bei dem die additive genetische Komponente zwischen 50 und 80 % schwankte, während für das Masseter-Volumen die gemeinsame Umwelt (C) signi-

fikant zum am besten passenden Modell beitrug. Obwohl DZ-Zwillinge nur die Hälfte ihrer Gene gemeinsam haben, können die phänotypischen Unterschiede manchmal sehr subtil sein, selbst bei DZ-Zwillingen verschiedenen Geschlechts. Das pubertäre Wachstum trägt jedoch signifikant zu den Unterschieden bei, die am Phänotyp von DZ-Zwillingen unterschiedlichen Geschlechts zu beobachten sind. Für die Gesichtsproportionen fand sich eine geringe genetische Vorbelastung. Unsere Ergebnisse bestätigten die Beobachtungen von Lundstrom, dass die vertikalen fazialen Parameter eine höhere genetische Determinierung als die horizontalen fazialen Komponenten hatten. Bei der anterioren Gesichtshöhe fand sich eine geschlechtsabhängige Heterogenität. Für die Zahnreife zeigten wir, dass die allgemeine Umwelt (ACE-Modell) einen großen Beitrag zur beobachteten Variabilität der Zahnreife leistet, die bereits frühzeitig im Uterus einsetzt. A und C trugen jeweils fast 50 % bei und E nur 2 %. Für die meisten dentofazialen Merkmale erhielten wir mit den AE-Modellen die beste Übereinstimmung, was auf eine multifaktorielle Vererbung hindeutet, mit Ausnahme der meisten Winkelmessungen, die zu einem CE-Modell passten, und der Unterkieferlänge, die am besten mit einem dominanten Merkmal (DE) übereinstimmte. Als Zusammenfassung der

KN Kurzvita



Carine E.L. Carels, DDS, PhD, Kieferorthopädin

- 1980 DDS (Zahnmedizin-Diplom), Katholische Uni Leuven, Belgien
- 1985 PhD (Promotion in Zahnmedizin), Katholische Uni Leuven
- 1987 Kieferorthopädin (Spezialisierung in Dento-Maxillary Orthopedics), Katholische Universität Nijmegen, Holland
- seit 8/1987 Leiterin der Abt. KFO der KU Leuven, Belgien

- seit 1987 Dozentin
- seit 1989 Hauptdozentin
- seit 1992 Professorin
- seit 2001 Ordinarius
- Mitglied zahlreicher kieferorthopädischer Gesellschaften (EOS, AAO, DMO, VUSO)
- Aktives Mitglied der Angle Society of Europe
- Vizepräsidentin der NVOS
- Mitglied des *committee for recognition of orthodontic specialists* in Belgien
- Forschungsschwerpunkte hauptsächlich: dentofacial genetics (including genetics of hypodontia and of cleft lip and palate, clinical genetics and twin and family studies of the dentofacial complex), distraction osteogenesis and periodontal problems related to orthodontic treatment
- Autorin von ca. 60 international veröffentlichten Artikeln

Schlussfolgerungen von dentalen Daten anderer Autoren können wir sagen, dass Zahnmorphologie und ihre Abweichungen sehr stark genetisch determiniert sind; einige dominante Merkmale wurden ebenfalls gefunden; die Zahndimensionen sind ebenfalls stark genetisch determiniert, jedoch mit geschlechtsabhängiger Heterogenität; Zahnstellung und Okklusion scheinen auf der anderen Seite jedoch von der Umwelt gesteuert zu werden. Insgesamt kann zusammengefasst werden, dass folgende Merkmale offenbar eine hohe Vererbbarkeit zeigen:

- geschlechtsabhängiger Heterogenität)
- 3. Anteriore Gesichtshöhe (geschlechtsabhängige Heterogenität)
- 4. Unterkieferlänge (Dominanz) und
- 5. Schädelbasislänge.

Mittlere Vererbbarkeit wurde berechnet für:

1. Gesichtstiefe
2. Gesichtsproportionen
3. Gesichtstyp
4. Sagittale maxillomandibuläre Beziehung
5. Individuelle Profilkrümmungen und
6. den Gonion-Winkel.

Fortsetzung des Artikels in KN Kieferorthopädie Nachrichten, Ausgabe 3/05

ANZEIGE

THE 105TH ANNUAL SESSION IN SAN FRANCISCO
is your destination for continuing education opportunities.

PRE-CONFERENCE SEMINARS FOR THE GOLFERS AND NON-GOLFERS IN THE BEAUTIFUL MONTEREY-CARMEL AREA - POST-CONFERENCE SEMINARS FOR THE WINE ENTHUSIASTS IN THE FAMOUS NAPA VALLEY - OPENING CEREMONIES WILL FEATURE TONIGHT SHOW HOST JAY LENO

THE BULLETIN, WWW.AAO.MEMBERS.ORG, WWW.BRACES.ORG, AND STRAIGHT OFF THE WIRE™ FOR MORE DETAILS

**MAY 20-24, 2005
SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA**

American Association of Orthodontists

105TH ANNUAL SESSION SCHEDULE OF EVENTS

Friday, May 20, 2005

- CONSTITUENT CAUCUSES 8:00am - 12:00pm
- ABO PHASE II EXAM 8:00am - 5:00pm
- EDUCATOR'S WORKSHOP 8:00am - 5:00pm
- TECHNIQUES SEMINAR 8:00am - 5:00pm
- PRACTICE TRANSITION SEMINAR 8:00am - 5:00pm
- CDABO PHASE III PREPARATORY SEMINAR 8:30am - 12:30pm
- 1ST MEETING OF THE HOUSE OF DELEGATES 1:00pm - 4:00pm
- AAO BUDGET REVIEW MEETING 4:00pm - 5:00pm

Saturday, May 21, 2005

- CURRENT ADVANCES IN ORTHODONTICS 8:00am - 12:00pm
- STAFF - LIMITED ATTENDANCE CLINICS 8:00am - 12:00pm
- STAFF SCIENTIFIC SESSIONS 8:00am - 12:00pm
- REFERENCE COMMITTEE HEARINGS 8:00am - 12:00pm
- EXHIBIT HALL 8:00am - 1:45pm
- OPENING CEREMONIES 2:00pm - 4:00pm
- AAO FOUNDATION EVENT 7:00pm

Sunday, May 22, 2005

- PUN, RUN AND WALK 8:00am - 8:45am
- STAFF - FOR US/By Us SPECIAL SESSIONS 8:00am - 11:00am

STAFF SCIENTIFIC SESSIONS 8:00am - 11:00am

DOCTORS' SCIENTIFIC SESSIONS 8:00am - 12:00pm

JOHN VALENTINE MERRISIN & JASON A. SALZMANN LECTURES 8:00am - 11:30am

RISK MANAGEMENT SEMINAR 8:00am - 12:00pm

ABO & CDABO CASE DISPLAYS 8:00am - 5:00pm

EXHIBIT HALL 8:00am - 5:00pm

EXCELLENCE IN ORTHODONTICS LUNCHEON 12:00pm - 2:00pm

STAFF SCIENTIFIC SESSIONS 2:00pm - 5:00pm

LIFE ENHANCEMENT PROGRAM 2:00pm - 5:00pm

TABLE CLINICS 2:00pm - 5:00pm

DOCTORS' SCIENTIFIC SESSIONS 3:00pm - 5:00pm

ALUMNI RECEPTIONS 5:00pm - 7:30pm

DOCTORS' PROGRAM - GOLDEN PEARLS OF WISDOM 7:00am - 8:45am

STAFF PROGRAM - GOLDEN PEARLS OF WISDOM 7:00am - 8:45am

CONSTITUENT CAUCUSES 7:00am - 5:00pm

ORAL ABSTRACT PRESENTATIONS 8:00am - 11:30am

THE HERITAGE LECTURE 8:00am - 10:30am

DOCTORS' SCIENTIFIC SESSIONS 8:00am - 12:00pm

STAFF SCIENTIFIC SESSIONS 8:00am - 12:00pm

EXHIBIT HALL 8:00am - 5:00pm

SCIENTIFIC POSTERBOARDS 8:00am - 5:00pm

ABO & CDABO CASE DISPLAYS 8:00am - 5:00pm

CDABO DISPLAYS LUNCHEON 12:00pm - 2:00pm

ORAL ABSTRACT PRESENTATIONS 1:30pm - 5:00pm

DOCTORS' SCIENTIFIC SESSIONS 2:00pm - 5:00pm

STAFF SCIENTIFIC SESSIONS 2:00pm - 5:00pm

LIFE ENHANCEMENT PROGRAM 2:00pm - 5:00pm

ESTATE PLANNING SEMINAR (AAMF) 2:00pm - 5:00pm

GOLDEN GATE GALA RECEPTION 6:30pm - 9:00pm

Monday, May 23, 2005

- DOCTOR/STAFF TEAM BREAKFAST 7:30am - 9:00am
- 2ND MEETING OF THE HOUSE OF DELEGATES 8:00am - 5:00pm
- ABO & CDABO CASE DISPLAYS 8:00am - 12:00pm
- SCIENTIFIC POSTERBOARDS 8:00am - 12:00pm
- DOCTORS' SCIENTIFIC SESSIONS 8:00am - 12:00pm
- STAFF SCIENTIFIC SESSIONS 8:00am - 12:00pm
- EXHIBIT HALL 8:00am - 2:00pm
- JOINT DOCTOR/STAFF SCIENTIFIC SESSION 2:00pm - 4:00pm