

<http://hdl.handle.net/1765/102958>



Summary and samenvatting

6.1 SUMMARY

In this thesis, we aimed to investigate factors that influence the developing dentition, from normal variations of development to disturbances of a clinical relevance. Our main focus were determinants of a genetic and environmental origin arising from early life to childhood.

Chapter 1 introduces readers with description of dental development and factors that determine the process from the initial stages to final calcification. It also presents objectives and the outline of this thesis.

Chapter 2 contains three studies in which the associations of early life determinants with dental development are examined in a large amount of subjects as part of general population. Chapter 2.1 presents the influence of ancestral background on dental development. In a geographic and genetic perspective, ancestry was associated with timing of dental development. Our findings suggest that ancestral background should be considered when describing the physiological growth in children. Chapter 2.2 and 2.3. describes maternal nutritional biomarkers as early life determinants of dental development in children. Chapter 2.2, shows the associations of maternal folic acid, vitamin B12 and homocysteine with dental development in children. We observed that folic acid use during pregnancy was associated with delayed dental development in children reflected in the development of the mandibular canine and first premolar. On the other hand, maternal vitamin B12 concentration in the first trimester was associated with advanced development of the canine, first premolar and second premolar. In chapter 2.3, we studied the association of maternal and fetal vitamin D with child dental development. Our findings suggest that maternal and fetal vitamin D are associated with dental development in childhood, reflected in the development of the mandibular canine, first premolar, second premolar and second molar. From chapter 2.2 and 2.3, we underlined the importance of balanced concentrations of maternal nutritional biomarkers in the crucial time instants of odontogenesis. An overall conclusion in chapter 2 is that early life determinants can explain normal variations in timing of dental development.

In chapter 3, we investigated disturbances of dental development. Chapter 3.1 shows the association of hypodontia with dental development in children. From our investigation, 4-6 months delay of dental development is expected in children with hypodontia. Meanwhile, the overall mean effect derived from previous investigations suggests a delay of one year. Chapter 3.2 presents the relation of dental caries with dental development in children and adolescents. The main findings of our study showed that dental caries in the deciduous dentition, especially the untreated dental caries was associated with 3-7 months delayed development of permanent dentition. In conclusion of chapter 3, we suggest that the delay in dental development should be considered when deciding the clinical timing of orthodontic treatment in children with hypodontia or severe dental caries affecting deciduous dentition. As a finalization of this thesis, chapter 4 presents direct and indirect genetic implications in disturbed dental development. Chapter 4.1 presents the association between *WNT10A* mutations and dental development in patients with isolated oligodontia. Our findings indicate an association of *WNT10A* with delayed dental development which becomes stronger with the increasing number of missing teeth and the presence of the nonsense variant c.(321C>A

p.(C107*)). Chapter 4.2 presents the distinction in dental phenotype between oligodontia as part of ectodermal dysplasia and isolated oligodontia. Patients with oligodontia-ectodermal dysplasia reveal a more severe dental phenotype shown in more delayed dental maturation particularly for maxillary teeth, more absent second molars and more malformed incisors and canines. In chapter 4, we highlight the role of *WNT10A* in the subsequent stages of tooth development. Furthermore, we suggest that linkages between genes implicated in tooth development and genes implicated in ectodermal abnormalities can be responsible for a more severe dental phenotype with distinctive dental features in oligodontia-ectodermal dysplasia patients. The main findings and methodological considerations of this thesis are discussed in the general discussion in Chapter 5. Chapter 5 ends with clinical implication of our findings and future research in dental development.

In conclusion, the findings of this thesis suggest that early life determinants are related to normal variations of the developing dentition. Whereas, diseases and anomalies affecting directly teeth can lead to disturbed dental development of a clinical significance. The disturbances become more distinctive in oligodontia patients with the presence of *WNT10A* mutations and/or ectodermal dysplasia. Future research should focus on explaining the underlying mechanisms applying a causal approach.

6.2 SAMENVATTING

In dit proefschrift hebben wij ons gericht op het onderzoeken van factoren die van belang zijn bij de ontwikkeling van het gebit, variërend van variatie in de normale ontwikkeling tot afwijkingen die klinische relevant zijn. Wij concentreerden ons vooral op het identificeren van genetische factoren en omgevingsfactoren.

Het eerste hoofdstuk maakt de lezer bekend met de beschrijving van tandontwikkeling en de verschillende factoren die het proces van de eerste fase tot de uiteindelijke calcificatie bepalen. Hier worden ook de doelstellingen en de hoofdlijnen van het proefschrift gepresenteerd.

In het tweede hoofdstuk worden drie studies over de associaties tussen determinanten uit de vroege kinderleeftijd en de tandontwikkeling in een grote steekproef gebaseerd op de algemene bevolking besproken. In hoofdstuk 2.1 wordt de invloed van de voorouderlijke achtergrond op de tandontwikkeling beschreven. Vanuit het geografische en het genetische perspectief blijkt afkomst geassocieerd met het tijdschema van de tandontwikkeling. Onze resultaten wijzen erop dat voorouderlijke achtergrond overwogen moet worden bij het beschrijven van fysiologische groei bij kinderen. In hoofdstuk 2.2 en hoofdstuk 2.3 wordt de invloed van biomarkers gerelateerd aan de voeding van de moeder onderzocht. Verder worden de factoren uit de vroege kinderleeftijd die van invloed zijn op de tandontwikkeling beschreven. Hoofdstuk 2.2 laat de associatie tussen maternaal foliumzuur, vitamine B12 als ook homocysteïne en tandontwikkeling in kinderen zien. Supplementair foliumzuur tijdens de zwangerschap was geassocieerd met een vertraagde tandontwikkeling, dat vooral tot uiting kwam in de mandibulaire hoektand en de eerste premolaar. Maar maternale vitamine B12-concentratie in het eerste trimester van de zwangerschap was juist geassocieerd met versnelde ontwikkeling van de hoektand, de eerste premolaar en de tweede premolaar. In hoofdstuk 2.3 bestudeerden wij maternaal en foetaal vitamine D gerelateerd aan de tandontwikkeling tijdens de kindertijd. Onze resultaten geven aan dat zowel maternaal als ook foetaal vitamine D geassocieerd is met de tandontwikkeling tijdens de kindertijd. Dit komt met name tot uiting in de mandibulaire hoektand, eerste premolaar, tweede premolaar en tweede molaar. Gebaseerd op hoofdstuk 2.2 en 2.3 wijzen wij op het belang van evenwichtige concentraties van maternale biomarkers gerelateerd aan de voeding bij cruciale tijdstippen van de odontogenese. Samenvattend, determinanten uit de vroege kinderleeftijd kunnen normale variatie binnen het tijdschema van de tandontwikkeling verklaren.

In hoofdstuk 3 hebben wij verstoringen in de tandontwikkeling onderzocht. Hoofdstuk 3.1 laat de associaties tussen hypodontia en tandontwikkeling in kinderen zien. Gebaseerd op onze resultaten is de tandontwikkeling in kinderen met hypodontia met vier tot zes maanden vertraagd. Eerdere studies daarentegen laten zelfs een vertraging van een jaar zien. Hoofdstuk 3.2 presenteert de relatie tussen tandbederf en tandontwikkeling in kinderen en adolescenten. De voornaamste bevinding van dit onderzoek is dat cariës in het melkgebit, vooral onbehandelde cariës, is geassocieerd met een drie tot zeven maanden vertraagde ontwikkeling van het permanente gebit. Gebaseerd op hoofdstuk 3 adviseren wij dat bij het bepalen van het begin van de orthodontische behandeling rekening moet worden gehouden

met de vertraging in tandontwikkeling, bijvoorbeeld als de kinderen hypodontia hebben of als hun melkgebit door sterke cariës is aangetast.

Het laatste hoofdstuk van dit proefschrift, hoofdstuk 4, presenteert de associatie tussen *WNT10A* mutaties en tandontwikkeling in patiënten met niet-syndromale oligodontie. Patiënten met oligodontia-ectodermale dysplasie vertonen een ernstiger fenotype van het gebit gekarakteriseerd door vertraagde rijping van het gebit vooral van de maxillaire tanden, ontbrekende tweede molaren en misvormde voor- en zijtanden. In hoofdstuk 4 benadrukken wij de functie van *WNT10A* in opeenvolgende fases van de tandontwikkeling. Verder suggereren onze resultaten dat het samenspel van genen betrokken bij de tandontwikkeling en genen betrokken bij ectodermale afwijkingen verantwoordelijk is voor een ernstiger fenotype van het gebit met karakteristieke dentale eigenschappen in patiënten met oligodontie-ectodermale dysplasie.

De belangrijkste resultaten en methodologische afwegingen van dit proefschrift worden besproken in de algemene discussie gepresenteerd in hoofdstuk 5. Tot slot worden in hoofdstuk 5 de klinische implicaties van onze resultaten besproken en mogelijke onderzoeksvragen voor toekomstig onderzoek naar tandontwikkeling gegeven.

Concluderend wijzen de resultaten beschreven in dit proefschrift erop dat determinanten uit de vroege kinderleeftijd gerelateerd zijn aan normale variatie in de tandontwikkeling. Ziektes en afwijken van het gebit kunnen tot een verstoorde tandontwikkeling leiden die klinische relevantie zijn. De afwijkingen zijn karakteristiek voor oligodontie patiënten met mutaties in het *WNT10A* gen en/of ectodermale dysplasie. Toekomstig onderzoek dient zich met behulp van een causale benadering te richten op het ontrafelen van de onderliggende mechanismen teneinde de in dit proefschrift gevonden associaties te verklaren.