

Συσχέτιση των γονιδιακών πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών IL-1, IL-6 και IL-10 με τη χρόνια περιοδοντίτιδα

Association of IL-1, IL-6 and IL-10 gene polymorphisms with chronic periodontitis

Περίληψη

Η χρόνια περιοδοντίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος βακτηριακής αιτιολογίας. Η βακτηριακή λοίμωξη οδηγεί σε φλεγμονή των περιοδοντικών ιστών (ούλων και οστού που στηρίζουν τα δόντια) με αποτέλεσμα την καταστροφή τους. Αν η νόσος αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία παρατηρείται σταδιακή απώλεια της στήριξης των δοντιών και εμφάνιση κινητικότητας με τελικό αποτέλεσμα την απώλειά τους. Υποστηρίζεται ότι η αλληλεπίδραση της βακτηριακής λοίμωξης με την άμυνα του ξενιστή, η οποία έχει τροποποιηθεί από ένα πλήθος παραγόντων, όπως η γενετική προδιάθεση, συμπεριφορικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, καταλήγει σε διαφορετικού βαθμού επιπτώσεις της νόσου. Την τελευταία δεκαετία ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης στα νοσήματα του περιοδοντίου εξετάζεται σε μεγάλο αριθμό εργασιών.

Στην παρούσα εργασία γίνεται ανασκόπηση των πολυμορφισμών των γονιδίων που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι είναι πιθανόν να σχετίζονται με την προδιάθεση για εμφάνιση της νόσου. Συγκεκριμένα, το ενδιαφέρον μας εστίαστηκε στους πολυμορφισμούς των γονιδίων των ιντερλευκινών IL-1, IL-6 και IL-10. Τα ποσοστά των ασθενών στους οποίους συναντώνται οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη. Για να σχηματιστεί μία σαφέστερη και πιο ολοκληρωμένη εικόνα σχετικά με τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς που αφορούν στη χρόνια περιοδοντίτιδα είναι αναγκαίες μεγαλύτερης κλίμακας έρευνες, ταυτόχρονη μελέτη μεγαλύτερου αριθμού γονιδίων καθώς και συσχέτιση με άλλους παράγοντες κινδύνου.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2011-2012, 22:97-106

Μαρία Μπαλά¹, Ιωάννης Φουρμούζης²

¹ Οδοντίατρος

² Επίκουρος Καθηγητής Περιοδοντολογίας
Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Maria Balta¹, Ioannis Fourmouzis²

¹ DDS

² Assistant Professor, Department of Periodontology,
School of Dentistry, National and Kapodistrian
University of Athens

Abstract

Chronic periodontitis is an inflammatory disease of bacterial etiology. Bacterial infection leads to the inflammation of the periodontal tissues (gingiva and bone that support the teeth) resulting in their destruction. If the disease is left untreated, there is a gradual loss of support around teeth and a gradual development of mobility resulting in teeth loss. It is claimed that the interplay between bacterial infection and host defense, which is affected by a number of factors, including genetic predisposition, behavioral and environmental factors, results in various degrees of disease progression. A considerable number of studies, which were presented during the last decade, investigate the role of genetic susceptibility to periodontal diseases. This paper reviews the gene polymorphisms of IL-1, IL-6 and IL-10 that are likely to be associated with susceptibility to chronic periodontitis. The number of patients with the specific polymorphisms varies among different studies. Larger scale studies, the simultaneous study of many different gene polymorphisms and an association with other risk factors are necessary in order to form a more clear and comprehensive insight on the gene polymorphisms relating to chronic periodontitis.

Analecta Periodontologica 2011-2012, 22:97-106

Λέξεις κλειδιά: Γονίδια, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, IL-1, IL-6, IL-10, χρόνια περιοδοντίτιδα

Εισαγωγή

Η στοματική κοιλότητα απαρτίζεται από επιμέρους οικοσυστήματα στα οποία περιλαμβάνεται μεταξύ άλλων το περιοδόντιο (ούλα, περιρρίζιο, οστέινη, φατνιακό οστόν) μαζί με τους μικροοργανισμούς που φιλοξενεί και τις χημικές ουσίες που παράγονται από τους ίδιους και τον ξενιστή (Μαντζαβίνος και Βρότσος 2002). Η υγεία του περιοδοντίου εξαρτάται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ξενιστή και μικροβιακού παράγοντα. Όταν η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, είτε λόγω της συσσώρευσης μικροβιακής πλάκας σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από αυτές στις οποίες μπορεί να ανταποκριθεί ο εκάστοτε ξενιστής, είτε λόγω πτώσης της άμυνας του ξενιστή, τότε εγκαθίσταται η περιοδοντική νόσος (Κωνσταντινίδης 2003). Έχει παρατηρηθεί ότι η μετάβαση από την κατάσταση της υγείας σε αυτήν της νόσου πραγματοποιείται κάτω από διαφορετικές συνθήκες για κάθε ασθενή (ποσότητα μικροβιακής πλάκας, συνδυασμός περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων) και κάθε ξενιστής εμφανίζει μία διαφορετικής έντασης ανοσιακή απάντηση στην εκάστοτε μικροβιακή πρόκληση (Divaris και συν. 2003). Επιπλέον έρευνες που πραγματοποιήθηκαν έχουν δείξει ότι, ενώ η έλλειψη αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για την εμφάνιση περιοδοντίτιδας, η ποσότητα της μικροβιακής πλάκας και το είδος των μικροβίων δεν σχετίζονται απαραίτητα και με τη σοβαρότητα της νόσου. Αντίστοιχα, οι ασθενείς οι οποίοι θα εκτεθούν σε περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια δεν θα εμφανίσουν όλοι περιοδοντίτιδα (Offenbacher και συν. 2008).

Τα στοιχεία αυτά αποτέλεσαν ενδείξεις ότι στην αιτιοπαθογένεια της νόσου συμμετέχει εκτός από τον περιβαλλοντικό παράγοντα (μικροβιακή πλάκα) και ο ίδιος ο οργανισμός του ξενιστή. Η προδιάθεση στην εμφάνιση της νόσου σχετίζεται μεταξύ άλλων και με γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι διαμορφώνουν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του ξενιστή (Michalowics και συν. 1994). Ο ρόλος που διαδραματίζει η ανοσιακή απάντηση στην περιοδοντική οστική απώλεια είναι πολύπλοκος. Φαίνεται ότι τόσο μία βραδεία ή ασθενική, όσο και μία ιδιαίτερα έντονη ανοσιακή απάντηση οδηγούν σε αυξημένη περιοδοντική καταστροφή. Επομένως ανάλογα με το πώς ρυθμίζεται ο ανοσολογικός μηχανισμός του ξενιστή μπορεί να δράσει είτε προστατευτικά είτε καταστροφικά για τους περιοδοντικούς του ιστούς (Graves 2008). Η εμπλοκή του ανοσολογικού μηχανισμού έχει διαπιστωθεί από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διζυγωτικούς σε σύγκριση με μονοζυγωτικούς διδύμους και με την παραδοχή ότι τα αδέρφια είχαν εκτεθεί σε παρόμοιους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Kornman και συν. 2008). Έτσι φάνηκε ότι ο γενετικός παράγοντας, ο οποίος διαφέρει μόνο στους διζυγωτικούς διδύμους, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση προδιάθεσης στην περιοδοντίτιδα. Από τις έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα έχουν αναδειχθεί γονιδιακές θέσεις και πολυμορφισμοί γονιδίων που φαίνεται ότι σχε-

Key words: genes, gene polymorphisms, IL-1, IL-6, IL-10, chronic periodontitis

Introduction

The oral cavity is composed of individual ecosystems. One of these is the periodontium (gingiva, periodontal ligament, cementum, alveolar bone), along with the host microbiota and their products (Mantzavinos and Vrotsos 2002). Periodontal health depends on the balance between the host and microbial factors. When it is disturbed, either because of the accumulation of plaque at concentrations greater than those to which the individual host can respond, or due to the lessening of host defense, periodontal disease sets in (Konstantinides 2003). It is observed that the transition from the state of health to that of disease is performed under different conditions for each patient (amount of plaque, periodontal bacteria combination) and each host displays an immune response of different intensity to a specific microbial challenge (Divaris et al 2003). Furthermore, studies have shown that while the lack of an effective oral hygiene is a necessary condition for the occurrence of periodontitis, the amount of plaque and the kind of bacteria are not necessarily associated with disease severity. Respectively, out of all the patients who will be exposed to periopathogenic bacteria, only some will develop periodontitis (Offenbacher et al 2008). These data provide evidence that the pathogenesis of the disease involves, apart from the environmental factor (plaque), the host response. The predisposition to develop periodontitis is associated, among others, with genetic factors that modulate the immune host response (Michalowics et al 1994). The role of the immune response to periodontal bone loss is complex. It seems that a slow or weak, as well as a very strong, immune response leads to increased periodontal destruction. Thus, depending on the regulation of the host immune response, it may act either in a protective or a destructive way on periodontal tissues (Graves 2008). The involvement of the immune response has been established by studies in dizygotic twins compared with monozygotic twins and assuming that the siblings have been exposed to similar environmental factors (Kornman et al 2008). Thereby, it has been proven that the genetic factor, which differs only in dizygotic twins, plays a significant role in the susceptibility to periodontitis. As the research carried out so far indicates, genetic loci and polymorphisms appear to be associated with the host immune response and the progression of periodontal disease.

τίζονται με την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή και την εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι γονιδιακοί αυτοί πολυμορφισμοί οδηγούν στη σύνθεση πρωτεϊνών με τροποποιημένη δομή και κατ' επέκταση λειτουργία, με αποτέλεσμα άλλοτε να εξασθενεί και άλλοτε να ενισχύεται η αμυντική ικανότητα του ξενιστή, οδηγώντας σε αντίστοιχη κλινική εικόνα (Laine και συν. 2010). Παράλληλα, πολυμορφισμοί διαφορετικών γονιδίων καθώς επίσης και αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων, ενδέχεται να οδηγούν στο ίδιο κλινικό αποτέλεσμα, δηλαδή στην εμφάνιση της νόσου (Laine και συν. 2012). Πάντως ο αριθμός και ο τύπος των εμπλεκόμενων στην ίδια ασθένεια γονιδίων διαφέρει μεταξύ φυλετικών ομάδων. Στη συνάρτηση που καθορίζει την αιτιοπαθογένεια της περιοδοντίτιδας έρχονται να προστεθούν και οι επιγενετικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων: πρόκειται για μία διαδικασία αναστρέψιμης τροποποίησης της έκφρασης των γονιδίων η οποία καθορίζεται από την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως είναι το κάπνισμα, η ηλικία, η διατροφή, ο διαβήτης καθώς και ορισμένα μικρόβια (Bobetsis και συν. 2007).

Στρατηγική συγκέντρωσης των βιβλιογραφικών αναφορών

Η παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε μετά από μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας που διατίθεται στη διαδικτυακή βάση δεδομένων PubMed μέχρι τον Ιανουάριο του 2014. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: χρόνια περιοδοντίτιδα/περιοδοντική νόσος σε συνδυασμό με τις λέξεις γονίδια/γονιδιακοί πολυμορφισμοί. Οι πηγές που επιλέχθηκαν έχουν ως επί το πλείστον δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα, αναφέρονται σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν χρόνια περιοδοντίτιδα και εστιάζουν στο γονιδιακό προφίλ των ασθενών αυτών, ως παράγοντα κινδύνου για την προδιάθεση στη νόσο. Τα γονίδια που αναφέρονται αφορούν στις ιντερλευκίνες IL-1α, IL-1β και IL-1RA, IL-6 και IL-10.

Σε έναν διπλοειδή οργανισμό, όπως ο άνθρωπος, υπάρχουν σε κάθε χρωμόσωμα δύο γονίδια για κάθε γενετική θέση, τα οποία μπορεί να είναι πανομοιότυπα (ομόζυγος) ή να διαφέρουν μεταξύ τους (ετερόζυγος). Σε επίπεδο πληθυσμού, ενδέχεται να συναντώνται περισσότερα των δύο διαφορετικά γονίδια για την ίδια γονιδιακή θέση-πληροφορία. Ο όρος γονιδιακός πολυμορφισμός αναφέρεται σε παραλλαγή μίας συγκεκριμένης γενετικής θέσης στο γονιδίωμα η οποία συναντάται στον πληθυσμό σε ποσοστό μεγαλύτερο του 1% (Taylor και συν. 2004). Σε αυτήν την ανασκόπηση το αλληλόμορφο γονίδιο με τον πολυμορφισμό το οποίο συναντάται συχνότερα στον υπό μελέτη πληθυσμό χαρακτηρίζεται με το γράμμα N (N-normal allele/σύνηθες) ενώ το λιγότερο σύνηθες με το γράμμα R (R-rare allele/σπάνιο).

Υποψήφιοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την χρόνια περιοδοντίτιδα

Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της ιντερλευκίνης 1 (IL-1)

Ο πρώτος συσχετισμός της χρόνιας περιοδοντίτιδας με γονι-

In some cases, these genetic polymorphisms lead to the synthesis of proteins with a modified structure and -hence- function, resulting either in weakening or strengthening the defense capability of the host, thus leading to the respective clinical signs (Laine et al. 2010). In addition, polymorphisms of different genes as well as interactions between genes may lead to the same clinical effect, i.e. the appearance of the disease (Laine et al. 2012). However, the number and type of genes involved in the same disease vary between different racial groups. Epigenetic mechanisms that regulate gene expression may contribute to the pathogenesis of periodontitis: it is a process of reversible modification of gene expression determined by exposure to environmental factors such as smoking, age, nutrition, diabetes and certain microbes (Bobetsis et al. 2007).

Clustering of studies

This review has included all studies available in the online database PubMed until January 2014. The keywords used for searching have included the following terms: chronic periodontitis / periodontal disease in combination with the words genes / gene polymorphisms, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10). In a diploid organism such as humans, there are two genes for each genetic locus-information, which may be identical (homozygous) or may differ (heterozygous). At a population level though, more than two different genes for the same locus-information may be found. The term Single Nucleotide Polymorphism (SNP) refers to a variation at a specific location in the genome that is found in more than 1% of the population (Taylor et al. 2004). In this review, the allele that occurs more frequently in the population is characterized by the letter N (N-normal allele / normal), while the less common one by the letter R (R-rare allele / rare).

Gene polymorphisms associated with chronic periodontitis

Gene polymorphisms of interleukin-1 (IL-1)

The first association of chronic periodontitis to the genetic background has been made by Kornman et al. (1997). They have examined the polymorphisms in the genes that encode the production of interleukin-1 (IL-1). Interleukin-1 is an important mediator of inflammation, mainly produced by stimulated monocytes, macrophages, epithelial and dendritic cells. The interleukins IL-1a and IL-1β, as well as the antagonist

διακή καταβολή έγινε από τους Kornman και συν. (1997) και αφορά στους πολυμορφισμούς των γονιδίων που ρυθμίζουν την παραγωγή της ιντερλευκίνης 1 (IL-1). Η ιντερλευκίνη 1 είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής της φλεγμονής που παράγεται κυρίως από διεγερμένα μονοκύτταρα, μακροφάγα, επιθηλιακά και δενδριτικά κύτταρα. Στην οικογένεια της IL-1 ανήκουν οι ιντερλευκίνες IL-1α και IL-1β καθώς και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (IL-1 Receptor Antagonist IL-1 RA) (Dinarello και συν. 1996). Σε αντίθεση με την IL-1β, η IL-1α δεν ανιχνεύεται γενικά στην κυκλοφορία και στα υγρά των ιστών αλλά διατηρείται στο ενδοκυττάριο περιβάλλον ή βρίσκεται προσδεμένη στην κυτταρική μεμβράνη. Το μόριο της IL-1 α είναι ενεργό τόσο στην πρόδρομη όσο και στην ώριμη μορφή του (Dinarello και συν. 1996). Αντίθετα με το πρόδρομο μόριο της IL-1 α, η πρόδρομη μορφή της IL-1β διαθέτει περιορισμένη βιολογική δράση και χρειάζεται να υποστεί ειδική καταργασία, προκειμένου να μετατραπεί στο ώριμο μόριο, το οποίο εκκρίνεται από τα διεγερμένα κύτταρα, για να ασκήσει τη βιολογική του δράση (Mosley και συν. 1987). Στον άνθρωπο η έκφραση του γονιδίου της IL-1β είναι αυξημένη στο ουλικό υγρό σε περιοχές πρόσφατης οστικής απώλειας και απώλειας πρόσφυσης, ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα (Graves και συν. 2008). Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1 RA απαντάται σε δύο μορφές. Η ενδοκυτταρική μορφή του εμποδίζει τη δράση της IL-1 α, ενώ η εξωκυτταρική μορφή του την IL-1β (Taylor και συν. 2004).

Τα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν τις ιντερλευκίνες αυτές εδράζονται σε μία περιοχή του μεγάλου βραχίονα του χρωμοσώματος 2. Σε αυτά τα γονίδια, έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί οι οποίοι εδράζονται στη θέση -889 του γονιδίου της IL-1 α στη θέση +3953 του γονιδίου της IL-1β και στη θέση μιας ομάδας επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών (VNTR= Variable Number of Tandem Repeats) του γονιδίου του IL-1 RA) (Laine και συν. 2010). Τα διαφοροποιημένα γονίδια που φέρουν αυτούς τους πολυμορφισμούς χαρακτηρίζονται ως σπάνια αλληλόμορφα. Οι Kornman και συν. (1997) μάλιστα περιγράφουν και ένα σύνθετο γονότυπο ο οποίος χαρακτηρίζεται από την ταυτόχρονη παρουσία των πολυμορφισμών IL-1 α-889 και IL-1β+3953 στο γονιδίωμα. Οι πολυμορφισμοί IL-1 α-889, IL-1β+3953 έχειδειχθεί ότι αυξάνουν τη γονιδιακή μεταγραφή και καταπέκταση τα επίπεδα των πρωτεϊνών που αυτά κωδικοποιούν (IL-1 α, IL-1β), ενώ ο ILRN VNTR δρα αντίστροφα, ελαττώνοντας τα επίπεδα της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί (IL-RA) οδηγώντας και στις δύο περιπτώσεις σε εντονότερη προφλεγμονώδη ανοσιακή απάντηση (Laine και συν. 2010, Shiroddria και συν. 2000).

IL-1α

Σε ανασκόπησή τους οι Laine και συν. (2012) αναφέρουν ότι τα ποσοστά των φορέων του σπάνιου αλληλομόρφου IL-1 α-889 κυμαίνονται από 43% έως 72% σε Καυκάσιους ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα, ενώ τα ποσοστά για τον πληθυσμό ελέγχου είναι 35%-60%. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών στον ασιατικό πληθυσμό που έφεραν τον πολυμορ-

of IL-1 (IL-1 Receptor Antagonist IL-1 RA) belong to the family of IL-1 (Dinarello et al. 1996). In contrast to the IL-1β, the IL-1α is not generally detected in circulation and tissue fluids, but is maintained in the cell itself or is anchored to the cell membrane. The molecule of IL-1α is active in both the precursor as well as the mature form (Dinarello et al. 1996). Unlike the precursor of IL-1α, the precursor form of IL-1β has limited biological activity and needs to undergo special cleavage to transform into the mature molecule, which is secreted by stimulated cells in order to exert its biological activity (Mosley et al. 1987). In humans, the expression of the IL-1β gene is increased, and high levels of IL-1β are detected in the gingival fluid in patients with chronic periodontitis, in areas of recent bone loss and loss of attachment (Graves et al. 2008). The IL-1 receptor antagonist (IL-1 RA) occurs in two forms: both intracellular and extracellular forms of IL-1RA have been described. The intracellular form of IL-1RA blocks the action of IL-1α, while the extracellular form blocks the IL-1β (Taylor et al. 2004).

The IL-1α and IL-1β genes are located in the q region of chromosome 2. Specific gene polymorphisms identified in these genes are found in the -889 locus of IL-1α gene, in the +3953 locus of IL-1β gene and within a group of repeated sequences (VNTR = Variable Number of Tandem Repeats) in the IL-1 RA gene (Laine et al. 2010). The genes carrying these polymorphisms are characterized as rare alleles. Kornman et al. (1997) have described a composite genotype which is characterized by the simultaneous presence of polymorphisms IL-1 α-889 and IL-1β +3953 in the genome. Polymorphisms IL-1 α-889 and IL-1β +3953 have been shown to increase gene transcription and -hence- the levels of the encoded proteins (IL-1 α, IL-1β), while the ILRN VNTR acts reversely by reducing the encoded protein levels (IL-RA), resulting in both cases in a stronger pro-inflammatory immune response (Laine et al. 2010, Shiroddria et al. 2000).

IL-1α

Laine et al. (2012) reported in their review that the rates of carriers of the rare allele IL-1 α-889 vary from 43% to 72% in Caucasian patients with chronic periodontitis, while the figures for the control population are 35% -60%. The corresponding percentages of patients in the Asian population carrying the polymorphism are 13%-20% and 16% for the controls respectively (Kobayashi et al. 2007). These findings demonstrate that the proportion of carriers of rare alleles can vary significantly between different

φισμό ήταν 13%-20% και των υγιών 16% (Kobayashi και συν. 2007). Τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν ότι η αναλογία των φορέων των σπάνιων αλληλομόρφων μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων και ότι η πιθανή θετική συσχέτιση ενός γονιδιακού πολυμορφισμού με τη νόσο σε έναν πληθυσμό, δεν επεκτείνεται κατανάγκη και σε άλλους. Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση καμία από τις συμπεριληφθείσες μελέτες δεν κατάφερε να συσχετίσει τον πολυμορφισμό IL-1 α -889 ως μοναδικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση προδιάθεσης, στην χρόνια περιοδοντίτιδα. Σε μία άλλη μελέτη των Wagner και συν. (2007) βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του συγκεκριμένου πολυμορφισμού και της προδιάθεσης για την χρόνια περιοδοντίτιδα. Επιπλέον μία μεγάλης κλίμακας μεταανάλυση των Nikolopoulos και συν. (2008) έδειξε επίσης θετική συσχέτιση ανάμεσα στον IL-1 α -889 και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας περιοδοντίτιδας σε Καυκάσιους.

IL-1 β

Σε ό,τι αφορά τον πολυμορφισμό IL-1 β +3953 η αναλογία των φορέων στους Καυκάσιους, με ιστορικό χρόνιας περιοδοντίτιδας, κυμαίνεται από 30% έως 74% σύμφωνα με την ανασκόπηση των Laine και συν. (2010), ενώ σε μία νεότερη ανασκόπηση των ιδίων ερευνητών τα ποσοστά αυτά είναι 30%-57%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τον πληθυσμό ελέγχου είναι 13%-48% και 13%-50%. Από τις μελέτες που περιλήφθηκαν στις ανασκοπήσεις, αυτή των Wagner και συν. (2007) και των Morreira και συν. (2005) συσχετίζει τον IL-1 β +3953 με αυξημένο κίνδυνο για χρόνια περιοδοντίτιδα, ενώ οι Lopez και συν. (2005) παρατήρησαν ότι οι μεν ετερόζυγοι φορείς του IL-1 β +3953 εμφανίζουν ισχυρή θετική συσχέτιση με τη χρόνια περιοδοντίτιδα, στη δε ομόζυγη κατάσταση ο IL-1 β +3953 αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για τη χρόνια περιοδοντίτιδα. Στον ασιατικό πληθυσμό οι μελέτες των Kobayashi και συν. (2007) και Anusaksathien και συν. (2003) δεν βρήκαν συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με τη χρόνια περιοδοντίτιδα.

IL-1 RA

Μέχρι σήμερα λίγοι ερευνητές έχουν ασχοληθεί με το γονίδιο που κωδικοποιεί τον ανταγωνιστή της IL-1 και τα αποτελέσματα των ερευνών τους είναι αντικρουόμενα. Μελέτη των Berdeli και συν. (2006) έχει συσχετίσει τον ILRN VNTR ως μοναδικό γενετικό παράγοντα κινδύνου για τη χρόνια περιοδοντίτιδα σε Τούρκους Καυκάσιους, ενώ άλλες μελέτες δεν κατόρθωσαν να επαληθεύσουν μια τέτοια συσχέτιση (Geismar και συν. 2008, Kobayashi και συν. 2007). Σε ανασκοπήσεις τους οι Laine και συν. (2010, 2012) αναφέρουν θετική συσχέτιση του ILRN VNTR, αλλά μόνο για το γονότυπο που περιλαμβάνει ταυτόχρονα τους πολυμορφισμούς IL-1 α -889, IL-1 β +3953 και τον ILRN VNTR. Η συγκεκριμένη συσχέτιση αφορούσε σε μη καπνιστές Καυκάσιους.

racial groups and that the possible positive correlation of a specific gene polymorphism with the disease in a population does not necessarily extend to others. In this review, none of the studies characterize the polymorphism IL-1 α -889 as a unique risk factor for the occurrence of susceptibility to chronic periodontitis. In another study of Wagner et al. (2007) a positive correlation between the specific polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis has been found. In addition, a large-scale meta-analysis by Nikolopoulos et al. (2008) has also shown a positive association of the IL-1 α -889 with an increased risk for chronic periodontitis in Caucasians.

IL-1 β

Regarding the polymorphism IL-1 β +3953, the ratio of carriers with a history of chronic periodontitis in Caucasians ranges from 30% to 74% according to the review by Laine et al. (2010), while in a later review by the same researchers rates have been reported in the range of 30%-57%. The corresponding figures for the control population have been 13%-48% and 13%-50%. Out of the studies included in the review, that of Wagner et al. (2007) and Morreira et al. (2005) correlate the IL-1 β +3953 with increased risk for chronic periodontitis, while Lopez et al. (2005) have observed that although heterozygous carriers of IL-1 β +3953 exhibit a strong positive association with chronic periodontitis, the homozygous state IL-1 β +3953 is a protective factor for chronic periodontitis. In the Asian population studies by Kobayashi et al. (2007) and Anusaksathien al. (2003), no association has been found between this polymorphism and chronic periodontitis.

IL-1 RA

Up to now, few researchers have investigated the gene encoding the antagonist of IL-1 and the results of their research are conflicting. A study by Berdeli et al. (2006) has linked the ILRN VNTR as a single genetic risk factor to chronic periodontitis in Turkish Caucasians, while other studies have failed to replicate such a correlation (Geismar et al. 2008, Kobayashi et al. 2007). In their review, Laine et al. (2010, 2012) have reported a positive association of ILRN VNTR, but only for the genotype consisting of both polymorphisms in IL-1 α -889, IL-1 β +3953 and ILRN VNTR. This association is valid only for non-smoking Caucasians.

Σύνθετος Γονότυπος IL-1α και IL-1β

Το 1997 οι Kornman και συν. συσχέτισαν την ταυτόχρονη παρουσία των πολυμορφισμών IL-1 α-889 και IL-1β+3953 με τη βαρύτητα της περιοδοντίτιδας σε μη καπνιστές Καυκάσιους. Η μεταανάλυση των Nikolopoulos και συν. καθώς και άλλες μελέτες άλλων ερευνητών επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση (Nikolopoulos και συν. 2008, Lopez και συν. 2005, Mc Devitt και συν. 2000, Agrawal και συν. 2006). Παράλληλα, σε μελέτη τους οι Laine και συν. (2012) αναφέρουν αυξημένη συχνότητα των σπάνιων αλληλομόρφων του IL-1 α, IL-1β και IL-1 RA σε μία υποομάδα μελέτης που περιελάμβανε μη καπνιστές Καυκάσιους ασθενείς των οποίων οι καλλιέργειες ήταν αρνητικές για τα περιοδοντοπαθογόνα *A. actinomycetemcomitans* και *P. gingivalis*. Από αυτά τα στοιχεία μπορεί να υποθεθεί ότι αυτοί οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ακόμα και απουσία άλλων πιθανών παραγόντων κινδύνου όπως είναι η περιοδοντοπαθογόνος μικροβιακή χλωρίδα.

IL-6

Η ιντερλευκίνη 6 είναι μία κυτοκίνη η οποία εκκρίνεται από διάφορους τύπους κυττάρων σε επίπεδα που καθορίζονται από τον τύπο του κυττάρου και τη φύση του ερεθίσματος που προκάλεσε την έκκριση (Laine και συν. 2012). Μεταξύ άλλων η IL-6 διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα (Kishimoto και συν. 1992). Σημαντικός αριθμός φλεγμονωδών νόσων συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας περιοδοντίτιδας έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα (Kishimoto και συν. 2006). Συγκεκριμένα τα επίπεδα της είναι αυξημένα σε περιοδοντικούς ασθενείς ενώ ελαττώνονται μετά από επιτυχή περιοδοντική θεραπεία (Shao και συν. 2009). Το γονίδιο της IL-6 εδράζεται στο χρωμόσωμα 7. Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί IL-6 -174 G/C και -572C/G έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα παραγωγής της IL-6 και ενδεχομένως να συμβάλουν στην αυξημένη προδιάθεση για την χρόνια περιοδοντίτιδα (Fishman και συν. 1998). Οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί αφορούν Καυκάσιους.

Οι Trevalatto και συν. (2003) έδειξαν σε μελέτη τους ότι η παρουσία του σπάνιου (C) αλληλομόρφου στη θέση -174 του υποκινητή της IL-6 διαδραματίζει ενδεχομένως προστατευτικό ρόλο καθώς ελαττώνει την παραγωγή της IL-6. Ωστόσο, οι Babel και συν. 2006 κατέληξαν σε αντίθετα αποτελέσματα σύμφωνα με τα οποία ο ομόζυγος γονότυπος IL-6 -174 CC κωδικοποιεί την παραγωγή χαμηλότερων επιπέδων της κυτοκίνης παρακαλύοντας την άμυνα του ξενιστή ενάντια στα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια.

Αντίθετα με άλλους ερευνητές (Costa και συν. 2010), σε μεταanalύσεις τους οι Shao και συν. (2009) και οι Nikolopoulos και συν. (2008) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο γονιδιακός πολυμορφισμός IL-6 -174 G/C δε συμβάλλει στον κίνδυνο για χρόνια περιοδοντίτιδα.

Αντίθετα ο πολυμορφισμός -572C/G φάνηκε ότι σχετίζεται με την παθογένεση της χρόνιας περιοδοντίτιδας δεδομένου ότι

Composite Genotype IL-1α and IL-1β

In 1997, Kornman et al. associated the simultaneous presence of polymorphisms IL-1α-889 and IL-1β+3953 with the severity of periodontitis in non-smoking Caucasians. A meta-analysis by Nikolopoulos et al. (2008) and studies by Lopez et al. (2005), Mc Devitt et al. (2000) and Agrawal et al. (2006) have confirmed this association. Furthermore, in their study, Laine et al. (2012) have reported an increased frequency of rare alleles of IL-1α, IL-1β and IL-1 RA in a subgroup of the study that consisted of non-smoking Caucasian patients whose cultures were negative for periopathogens *A. actinomycetemcomitans* and *P. gingivalis*. From these data, it can be assumed that these gene polymorphisms may play an important role even in the absence of other potential risk factors such as the periodontal microflora.

IL-6

Interleukin-6 is a cytokine secreted by various cell types at levels determined by the cell type and the nature of the stimulus that has caused the secretion (Laine et al. 2012). Among others, IL-6 plays a crucial role in the differentiation of B lymphocytes into plasma cells (Kishimoto et al. 1992). A significant number of inflammatory diseases, including chronic periodontitis, are associated with elevated levels of IL-6 in plasma (Kishimoto et al. 2006). In particular, IL-6 levels are elevated in periodontitis patients, whereas they are reduced after successful periodontal treatment (Shao et al. 2009). The gene of IL-6 is located in chromosome 7. The genetic polymorphisms of IL-6 -174 G / C and -572C / G have been found to increase the production levels of IL-6 and may contribute to an increased susceptibility to chronic periodontitis (Fishman et al. 1998). Most of the studies carried out have involved Caucasians. Trevalatto et al. (2003) have demonstrated that the presence of the rare (C) allele at position -174 of the promoter of IL-6 plays a protective role by possibly reducing the production of IL-6. However, Babel et al. (2006) have reached opposite results, according to which the homozygous genotype IL-6 -174 CC encodes the production of lower levels of the cytokine, thus hampering the host defense against periodontal bacteria. Unlike other researchers (Costa et al. 2010), Shao et al. (2009) and Nikolopoulos et al. (2008), in their meta-analyses, came to the conclusion that the gene polymorphism of IL-6 -174 G / C does not contribute to the risk for chronic periodontitis. On the contrary, the -572C / G polymorphism appears to be associated with the pathogenesis of chronic

οι ομόζυγοι φορείς του σπάνιου (G) αλληλομόρφου παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο σε σχέση με τους ομόζυγους ή ετερόζυγους φορείς του συνηθούς (C) αλληλομόρφου.

Αυτή η ασυμφωνία των ευρημάτων πιθανόν να οφείλεται σε κάποιο βαθμό σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, σε διαφορές στην κλινική διάγνωση καθώς και σε ηλικιακές ή άλλες διαφορές. Σε ότι αφορά μάλιστα την ηλικία, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι με την πάροδο της παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της IL-6 στο πλάσμα η οποία ξεκινά στα 30-40 χρόνια της ζωής του ατόμου και αργότερα γίνεται περισσότερο εμφανής (Costa και συν. 2010). Το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί στην αγγλική βιβλιογραφία με τον όρο “inflammaging” και θα πρέπει να προσμετράται στην ανάλυση των αποτελεσμάτων σε έρευνες που πραγματοποιούνται σε γηριατρικούς πληθυσμούς.

IL-10

Η ιντερλευκίνη 10 είναι μία κυτοκίνη με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, που παράγεται από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα T λεμφοκύτταρα και η οποία αναστέλλει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1 και ο TNF-α επηρεάζοντας έτσι τη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης και την εμφάνιση της φλεγμονής (Laine και συν. 2010). Επιπλέον, η IL-6 αυξάνει τον ιστικό αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) και τον υποδοχέα του ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κβ (NF-κβ), μπλοκάροντας έτσι τη διαδικασία απορρόφησης του οστού (Zhang και συν. 2004).

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την IL-10 εδράζεται στο χρωμόσωμα 1 (Laine και συν. 2010). Από τους πολυμορφισμούς που έχουν βρεθεί σε αυτό το γονίδιο, οι πιο ευρέως μελετημένοι για πιθανή σύνδεσή τους με τη χρόνια περιοδοντίτιδα είναι αυτοί στις θέσεις -1082 A/C, -819 C/T και -592 C/A. Τα αποτελέσματα των ερευνητών είναι αντικρουόμενα. Ορισμένοι από αυτούς δεν έχουν κατορθώσει να βρουν κάποια συσχέτιση μεταξύ των παραπάνω πολυμορφισμών και της προδιάθεσης για τη χρόνια περιοδοντίτιδα (Babel και συν. 2006, Brett και συν. 2005).

Ωστόσο, οι Berglundh και συν. (2003) σε μελέτη τους το 2003 κατέληξαν ότι ο πολυμορφισμός στη θέση -1082 σχετίζεται με προδιάθεση για βαριάς μορφής χρόνια περιοδοντίτιδα. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα οδηγήθηκαν και οι Sumer και συν. (2007) οι οποίοι επιπλέον βρήκαν ότι και ο πολυμορφισμός στη θέση -592 αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου.

Η πρώτη ποσοτική αξιολόγηση που μελετά το συσχετισμό μεταξύ των πολυμορφισμών της IL-10 και της χρόνιας περιοδοντίτιδας είναι μία μεταανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Albuquerque και συν. (2012). Στη μελέτη αυτή οι ερευνητές αναφέρονται στους πολυμορφισμούς οι οποίοι εδράζονται στις θέσεις -1082, -819 και -592 του γονιδίου της IL-10. Σε ό,τι αφορά των πολυμορφισμό IL-10-1082 τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα του μεταξύ των περιοδοντικών ασθενών και πληθυσμού ελέγχου. Αυτό το συμπέρασμα έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Berglundh και συν.

periodontitis, since homozygous carriers of the rare (G) allele show a significantly increased risk of developing the disease compared with homozygous or heterozygous carriers of the normal (C) allele. This discrepancy in findings may be due -to some extent- to environmental factors, differences in the clinical diagnosis, age or other differences. Regarding the age, it should be taken into account that there is an increase in levels of IL-6 in plasma, which starts at 30-40 years of age and later becomes more apparent (Costa et al. 2010). This phenomenon has been described in the English literature with the word “inflammaging” and it should be considered in the analysis of results, especially in studies conducted in geriatric populations.

IL-10

IL-10 is a cytokine with anti-inflammatory properties that is produced by monocytes, macrophages and T lymphocytes. IL-10 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 and TNF-α (Laine et al 2010), thus influencing the immune response and the appearance of inflammation. Furthermore, IL-10 induces the tissue inhibitor of metalloproteinases (MMPs) and the serum receptor of nuclear factor κβ activator (NF-κβ), thereby blocking the bone resorption process (Zhang et al. 2004).

The gene encoding IL-10 is located in chromosome 1 (Laine et al. 2010). Out of the polymorphisms found in this gene, the ones most widely studied for their possible association with chronic periodontitis are those at positions -1082 A / C, -819 C / T and -592 C / A. The results of these studies are conflicting. Some of them have failed to find an association between these polymorphisms and susceptibility to chronic periodontitis (Babel et al. 2006, Brett et al. 2005).

However, in their 2003 study, Berglundh et al concluded that the polymorphism at position -1082 is associated with susceptibility to severe chronic periodontitis. Sumer et al. (2007) have reached similar results, as they have also found that the polymorphism at position -592 increases the risk for developing the disease.

The first quantitative evaluation studying the association between polymorphisms of IL-10 and chronic periodontitis is a meta-analysis conducted by Albuquerque et al. (2012). In this study, the researchers have referred to polymorphisms which are located at positions -1082, -819 and -592 of the IL-10 gene. As regards the polymorphism of IL-10 -1082, results have shown no significant differences in its incidence between periodontal patients and the

(2003) που αναφέρθηκαν νωρίτερα. Αντίθετα για τον πολυμορφισμό IL-10-819 C>T η μελέτη έδειξε ότι η ομάδα των Καυκάσιων φορέων του σπάνιου Τα αλληλομόρφου, εμφανίζει ελαφρώς αυξημένη προδιάθεση στην χρόνια περιοδοντίτιδα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το σκέλος της μελέτης που αφορά στον πολυμορφισμό IL-10-592 C>A. Οι φορείς του σπάνιου Α αλληλομόρφου παρουσιάζουν μία σχετική αύξηση του κινδύνου για τη χρόνια περιοδοντίτιδα, ενώ οι ομόζυγοι φορείς του συνηθούς C αλληλομόρφου (γονότυπος CC) εμφανίζουν ελαττωμένη προδιάθεση στη νόσο.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, με βάση τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων οι οποίες αναφέρθηκαν, δεν μπορούν να θεωρηθούν όλοι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων των IL-1, IL-6, IL-10 ως μοναδικοί παράγοντες κινδύνου, για την χρόνια περιοδοντίτιδα. Οι συγκεκριμένες μελέτες αποτελούν ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό γονιδιακών πολυμορφισμών και την πιθανή συσχέτιση τους με συγκεκριμένες νόσους. Ωστόσο, υπάρχει ένα σύνολο μεθοδολογικών σφαλμάτων στα οποία είναι πιθανό να υποπέσει ο ερευνητής με συνέπεια την αλλοίωση ή τροποποίηση του τελικού αποτελέσματος.

Προκειμένου να ελαττωθεί το ποσοστό των σφαλμάτων που οφείλονται στον παράγοντα τύχη, απαιτείται μεγάλος αριθμός δειγμάτων. Οι μετααναλύσεις αυξάνουν την πιθανότητα εντοπισμού αληθούς συσχέτισης αλλά και σε αυτή την περίπτωση είναι αναγκαίος ένας σημαντικός αριθμός μελετών, οι οποίες θα συμπεριληφθούν αρχικά στο δείγμα (Nikolopoulos και συν. 2008).

Επιπλέον, εφόσον η περιοδοντίτιδα αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο, ο εκάστοτε φαινότυπος είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των γονιδίων μεταξύ τους και με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα, ο διαβήτης και άλλοι (Offenbacher και συν. 2008, Kornman και συν. 2008). Προς αυτή την κατεύθυνση έχει στραφεί τώρα το ενδιαφέρον των ερευνητών οι οποίοι προσπαθούν να κατασκευάσουν ερευνητικά μοντέλα, που θα τους επιτρέψουν να μελετούν ταυτόχρονα πολλές μεταβλητές, που σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια της νόσου.

Εν κατακλείδι από τα ευρήματα τα οποία έχουν προκύψει μέχρι σήμερα φαίνεται ότι, υπάρχει κάποιου βαθμού συσχέτιση μεταξύ ορισμένων γονιδιακών πολυμορφισμών και της προδιάθεσης για χρόνια περιοδοντίτιδα. Ωστόσο απαιτείται σημαντικός αριθμός μεγάλης κλίμακας μελετών, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

control population. This finding is in contrast with the results of Berglundh et al. (2003) which are discussed above. On the contrary, concerning the polymorphism IL-10 -819 C>T, the study has shown that the group of Caucasian carriers of the rare T allele shows slightly increased susceptibility to chronic periodontitis. The part of the study on the polymorphism IL-10 -592 C>A is also interesting. The carriers of the rare A allele have presented a relative increase in the risk for chronic periodontitis, whereas homozygous carriers of the normal C allele (genotype CC) have exhibited reduced susceptibility to the disease.

Conclusions

In summary, based on the case-control studies reported, it appears that polymorphisms of IL-1, IL-6 and IL-10 genes cannot be considered as unique risk factors for chronic periodontitis. These studies are a very useful tool for identifying gene polymorphisms and a potential association with specific diseases. However, there is a set of methodological errors that are likely committed by the researchers leading to the alteration or modification of the final result.

In order to reduce the error rate, a large number of samples are required. The meta-analyses have increased the probability of detecting the true correlation, but it is preferable to initially include a large number of studies in the sample (Nikolopoulos et al. 2008).

Moreover, since the periodontal disease is a multifactorial disease, each phenotype is the result of the interplay between genes and environmental factors such as smoking, diabetes, and others (Offenbacher et al. 2008, Kornman et al. 2008). The researchers interest has now shifted in this direction, and they are trying to construct research models that will allow them to simultaneously study several variables related to the pathogenesis of the disease.

To conclude, according to the findings that have emerged so far, it seems that there is some correlation between certain single nucleotide gene polymorphisms and susceptibility to chronic periodontitis. However, a significant number of large-scale studies are required in order to draw reliable conclusions.

Βιβλιογραφία - References

- Agrawal, A.A., Kapley, A., Yeltiwar, R.K., and Purohit, H.J. (2006) Assessment of single nucleotide polymorphism at IL-1A+4845 and IL-1B+3954 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in Maharashtrian ethnicity. *Journal of Periodontology* **77**, 1515-1521.
- Albuquerque, C.M., Cortinhas, A.J., Morinha, F.J. et al. (2012) Association of the IL-10 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* **39**, 9319-9329.
- Anusaksathien, O., Sukboon, A., Sitthiphong, P. and Teanpaisan, R. (2003) Distribution of interleukin-1β+3954 and IL-1α-889 genetic variations in a Thai population group. *Journal of Periodontology* **74**, 1796-1802.
- Babel, N., Cherepnev, G., Babel, D., Tropmann, A., Hammer, M., Volk, H.D., Reinke, P. (2006) Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* **77**, 1978-1983.
- Berdeli, A., Emingil, G., Gurkan, A., Atilla, G. & Kose, T. (2006) Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases. *Clinical Biochemistry* **39**, 357-362.
- Berglundh, T., Donati, M., Hahn-Zoric, M., Hanson, L.A., Padyukov, L. (2003) Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol* **30**, 249-54.
- Bobetsis, Y.A., Barros, S.P., Lin, D.M., Weidman, J.R., Dolinoy, D.C., Jirtle, R.L. et al. (2007) Bacterial infection promotes DNA hypermethylation. *J Dent Res* **86**, 169-174.
- Brett, P.M., Zygianni, P., Griffiths, G.S., Tomaz, M., Parkar, M., D'Aiuto, F., Tonetti, M. (2005) Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res* **84**, 1149-1153.
- Costa, A.M., Guimarães, M.C., de Souza, E.R., Nóbrega, O.T., Bezerra, A.C. (2010) Interleukin-6 (G-174C) and tumor necrosis factor-alpha (G-308A) gene polymorphisms in geriatric patients with chronic periodontitis. *Gerodontology* **27**, 70-75.
- Deng, J.S., Qin, P., Li, X.X., Du, Y.H. (2013) Association between interleukin-1β C (3953/4)T polymorphism and chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis. *Hum Immunol* **74**, 371-8.
- Dinarello, C.A. (1996) Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* **87**, 2095-2147.
- Divaris, K., Monda, K.L., North, K.E., Olshan, A.F., Reynolds, L.M., Hsueh, W.C., Lange, E.M., Moss, K., Barros S.P., Weyant, R.J., Liu, Y., Newman, A.B., Beck, J.D., and Offenbacher, S. (2013) Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study. *Hum Mol Genet* **22** (11), 2312-2324.
- Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J.S., Humphries, S., Woo, P. (1998) The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* **102**, 1369-1376.
- Geismar, K., Enevold, C., Sorensen, L.K. Gyntelberg, F., Bendtzen, K., Sigurd, B., Holmstrup, P. (2008) Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. *J Periodontol* **12**, 2322-2330.
- Graves, D. (2008) Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol* **79** (Suppl), 1585-91.
- Graves, D.T., Fine, D., Teng, Y.T., Van Dyke, T.E., Hajishengallis, G. (2008) The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol* **35**, 89-105.
- Karimbux, N., Saraiya, V., Elangovan, S., et al. (2012) Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology* **83**, 1407-1419.
- Kishimoto, T., Akira, S., Taga, T. (1992) Interleukin-6 and its receptor: A paradigm for cytokines. *Science* **258**, 593-597.
- Kishimoto, T. (2006) Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* **8** (Suppl. 2), S2.
- Kobayashi, T., Ito, S., Kuroda, T. et al. (2007) The interleukin-1 and Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontology* **78**, 2311-2318.
- Κωνσταντινίδης Β. Α. (2003) *Periodontology*
- Kornman, K.S. (2008) Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. *J Periodontol* **79**, 1560-1568.
- Kornman, K.S., Crane, A., Wang H.Y., di Giovine, F.S., Newman, M.G., Pirk, F.W., Wilson, T.G. Jr, Higginbottom, F., Duff G.W. (1997) The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 72-77.
- Laine, M.L., Loos, B.G., Crielaard, W. (2010) Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Int J Dent* **22** pages
- Laine, M.L., Loos, B.G., Crielaard, W. (2012) Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol* 2000 **58**, 37-68.
- Lopez, N., Jara, L., Valenzuela, C. (2005) Association of Interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol* **76**, 234-243.
- Μαντζαβίνος Ζ.Σ., Βρότσος Ι.Α. Κλινική Περιοδοντολογία
- McDevitt, M.J., Wang, H.Y., Knobelmann, C., Newman, M.G., di Giovine, F.S., Timms, J., Duff, G.W., Kornman, K.S. (2000) Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *Journal of Periodontology* **71**, 156-163.
- Michalowics, B.S. (1994) Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol* **65** (Suppl.), 479S-488S.

- Moreira, P.R., de Sa A.R., Xavier, G.M., Costa, J.E., Gomez, R.S., Gollob, K.J. and Dutra, W.O. (2005) A functional interleukin-1b gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *J Periodont Res* **40**, 306-311.
- Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association stud Mosley, B. et al. (1987) *J Biol Chem* **262**, 2941.
- Nikolopoulos, G.K., Dimou, N.L., Hamodrakas, S.J., Bagos, P.G. (2008) Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol*; doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01298.x.
- Offenbacher, S., Barros, S.P., Beck, J.D. (2008) Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol* **8** (Suppl.), 1577-1584.
- Shao, M.Y., Huang, P., Cheng, R., Hu, T. (2009) Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* **10**, 920-7.
- Shiroddria, S., Smith, J., McKay, I.J., Kennett, C.N. & Hughes, F.J. (2000) Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1A protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *J Dent Res* **79**, 1864-1869.
- Sumer, A.P., Kara, N., Keles, G.C., Gunes, S., Koprulu, H., Bagci, H. (2007) Association of interleukin-10 gene polymorphisms with severe generalized chronic periodontitis. *J Periodontol* **78**, 493-7.
- Taylor, J.J., Preshaw, P.M., Donaldson, P.T. (2004) Cytokine gene polymorphisms and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology* **2000** **35**, 158-182.
- Taylor, J.J., Preshaw, P.M., Donaldson, P.T. (2004) Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology* **2000** **35**, 158-182.
- Trevilatto, P.C., Scarel-Caminaga, R.M., de Brito, R.B.Jr, de Souza, A.P., Line, S.R. (2003) Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol* **30**, 438-442.
- Wagner, J., Kaminski, W.E., Aslanidis, C. et al. (2007) Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 823-827.
- Zhang, Q., Chen, B., Yan, F., Guo, J., Zhu, X., Ma, S., Yang W. (2004) Interleukin-10 inhibits bone resorption: A potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss disease. *Gastroenterology* **127**, 792-801.

Επικοινωνία: Μαρία Μπαλτά, Φιλολάου 113, Αθήνα 11632, Ελλάδα, e-mail: balta.maria@yahoo.com

Correspondence: Dr. Maria Balta, 113 Filolaou street, 11632 Athens, Greece, e-mail: balta.maria@yahoo.com