



# Ο ρόλος των γονιδιακών πολυμορφισμών της IL-1 στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας

## The role of IL-1 gene polymorphisms in the pathogenesis of periodontitis

### Περίληψη

Η περιοδοντίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προκαλείται από βακτήρια και η οποία καταστρέφει τους στηρικτικούς ιστούς των δοντιών, επηρεάζει σημαντικό αριθμό ενηλίκων και έχει ενοχοποιηθεί ως συνεργιστικός παράγοντας που συμβάλλει στις συστηματικές νόσους. Η ευπάθεια στην περιοδοντίτιδα μπορεί να τροποποιηθεί σημαντικά από την απάντηση του ξενιστή στη βακτηριακή πλάκα. Μεταξύ των διαφόρων παραγόντων προδιάθεσης στη νόσο, οι γενετικοί παράγοντες αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Έχει ήδη αποδειχθεί ότι οι διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων όσον αφορά τις ανοσολογικές αντιδράσεις του ξενιστή και οι περισσότερες νόσοι στον άνθρωπο εμπεριέχουν γενετικά στοιχεία. Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί της ιντελευκίνης-1 έχουν συσχετισθεί με τα αυξημένα επίπεδα μεσολαβητών της φλεγμονής σε διάφορες φλεγμονώδεις νόσους. Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί της ιντελευκίνης-1, κυρίως οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί των IL-1A και IL-1B, έχουν συσχετισθεί με τη χρόνια περιοδοντίτιδα στους Καυκάσιους. Ήδη από την πρώτη αναφορά, η πλειονότητα των μελετών εξέτασαν τις γονιδιακές διακυμάνσεις της IL-1 σε σχέση με την περιοδοντική νόσο. Αυτές οι μελέτες οδήγησαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ ομάδων διαφορετικών εθνικοτήτων με περιοδοντική νόσο. Έχουν επίσης δημοσιευθεί διάφορες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σε αυτό το θέμα προκειμένου να διερευνηθεί ο συσχετισμός μεταξύ των γονιδιακών πολυμορφισμών της IL-1 και της περιοδοντίτιδας. Εξακολουθεί να υφίστανται σημαντικές διαφωνίες όσον αφορά στην κλινική τους συσχέτιση στους διάφορους πληθυσμούς ασθενών. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει πληροφορίες

Πηνελόπη Πανή<sup>1</sup>, Θεοχάρης Κ. Θεοχαρίδης<sup>2</sup>, Ευάγγελος Παπαθανασίου<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Κλινική Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Γενικής Οδοντιατρικής, Πανεπιστήμιο Βοστώνης, Οδοντιατρική Σχολή Henry M. Goldman

<sup>2</sup> Καθηγητής Φαρμακολογίας, Διευθυντής Εσωτερικής Παθολογίας και Βιοχημείας, Εργαστήριο Μοριακής Ανοσοφαρμακολογίας και Ανακάλυψης Φαρμάκων, Τμήμα Ολοκληρωμένης Φυσιολογίας και Παθοβιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Tufts

<sup>3</sup> Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Tufts

Pinelopi Pani<sup>1</sup>, Theoharis C. Theoharides<sup>2</sup>, Evangelos Papathanasiou<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinical Assistant Professor, Department of General Dentistry, Boston University Henry M. Goldman School of Dental Medicine

<sup>2</sup> Professor of Pharmacology, Internal Medicine and Biochemistry Director, Molecular Immunopharmacology and Drug Discovery Laboratory Department of Integrative Physiology and Pathobiology, Tufts University School of Medicine

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Periodontology, Tufts University School of Dental Medicine

### Abstract

Periodontitis is a bacterially induced chronic inflammatory disease that destroys the supporting tissues of the teeth, affects substantial numbers of adults, and has been implicated as a contributing factor in systemic diseases. The susceptibility to periodontitis may be significantly modified by the host responses to bacterial plaque. Among the numerous predisposing factors to the disease, genetic factors are receiving increasing attention. It has already been established that inter-individual variations in the host immune responses and most human diseases have genetic components in them. Interleukin-1 gene polymorphisms have been associated with increased levels of inflammatory mediators in several inflammatory diseases. Interleukin-1 gene polymorphisms, most prominently IL-1A and IL-1B gene polymorphisms, have also been associated with chronic periodontitis in Caucasians. Since the first report, a majority of studies have examined IL-1 gene variations in relation to periodontal disease. These studies have produced contradictory results among different ethnic groups with periodontal disease. Several reviews and meta-analysis on this topic have also been published in order to investigate the association between IL-1 gene polymorphisms and periodontitis. There is still considerable conflict about their clinical relevance in the different patient populations. This review displays

και τις υφιστάμενες γνώσεις για τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς της IL-1 και τη συμβολή τους στην περιοδοντίτιδα. Ο εντοπισμός των γονιδίων που συμβάλλουν στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη Δημόσια Υγεία, τις μεθόδους πρόληψης, τις θεραπευτικές στρατηγικές και την εξέλιξη της Επιστήμης.

*Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2016, 25:37-49*

**Λέξεις κλειδιά:** γονιδιακοί πολυμορφισμοί ιντερλευκίνης-1 (IL-1), γενετική, περιοδοντίτιδα

## Εισαγωγή

Η περιοδοντίτιδα είναι μια λοιμώδης-φλεγμονώδης νόσος, η οποία πυροδοτείται κατά κύριο λόγο από συγκεκριμένα βακτήρια, κυρίως αναερόβια αρνητικά κατά Gram, τα οποία διεγείρουν χρόνιες φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αντιδράσεις που θεωρείται ότι καθορίζουν το κλινικό αποτέλεσμα της νόσου. Η περιοδοντική λοίμωξη ενεργοποιεί έναν καταρράκτη ανοσολογικών μηχανισμών του ξενιστή που οδηγεί τελικά στην καταστροφή των στηρικτικών ιστών των δοντιών. Στα πρωταρχικά κλινικά χαρακτηριστικά της περιοδοντίτιδας περιλαμβάνονται: φλεγμονή ούλων, αιμορραγία στην ανίχνευση, ουλικό οίδημα, σχηματισμός θυλάκων, απώλεια πρόσφυσης, υφίχιση των ούλων και απώλεια φατνιακού οστού. Η εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου μπορεί να οδηγήσει σε προσβολή του σημείου διχασμού των ριζών, αυξημένη κινητικότητα των δοντιών, μετανάστευση ή/και απόπτωση των δοντιών (Rodenburg και συν. 1990, Socransky και Haffajee 1992, Socransky και συν. 1998, Kinane και συν. 2005, Nibali και συν. 2008, Weidlich και συν. 2008). Οι νόσοι του περιοδοντίου φαίνεται να έχουν σύνθετους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς, εκ των οποίων οι μικροβιολογικοί και οι ανοσολογικοί έχουν μελετηθεί περισσότερο.

## Βακτηριακή πρόκληση

Η μικροβιακή αιτιολογία των περιοδοντικών νόσων έχει ήδη αποδειχθεί (Socransky και Haffajee 1992, Berezow και Darveau 2011). Το οδοντικό βακτηριακό βιοϋμένιο αποτελείται από σύνθετες κοινότητες μικροοργανισμών που αποικίζουν την επιφάνεια του δοντιού και οδηγούν σε φλεγμονή των περιοδοντικών ιστών. Η σχέση των βακτηρίων εντός των βιοϋμενίων δεν είναι τυχαία. Αντίθετα, υπάρχουν ειδικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των βακτηριακών ειδών. Συγκεκριμένα βακτηριακά συμπλέγματα που εγκαθίστανται στην επιφάνεια του δοντιού και πολλαπλασιάζονται σε πρώιμο στάδιο, οδηγούν σταδιακά στον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων από το «πορτοκαλί» και το «κόκκινο» σύμπλεγμα, τα οποία τελικά κυριαρχούν από ποσοτικής άποψης στα μεταγενέστερα στάδια ανάπτυξης πλάκας (Berezow και Darveau 2011). Κατά συνέπεια, η περιοδοντίτιδα έχει χαρακτηριστεί ως «μεικτή βακτηριακή λοίμωξη», υποδηλώνοντας ότι πολλά μικροβιακά στελέχη συμβάλλουν στην εξέλιξη της περιοδο-

information and existing knowledge on the IL-1 gene polymorphisms and their contribution to periodontitis. Identifying genes that contribute to the pathogenesis of periodontitis can have significant impact on public health, preventive modalities, therapeutic strategies, and scientific evolution.

*Analecta Periodontologica 2016, 25:37-49*

**Key words:** interleukin-1 (IL-1) gene polymorphisms; genetics, periodontitis

## Introduction

Periodontitis is an infectious - inflammatory disease, initiated primarily by specific bacteria, predominantly gram-negative anaerobes, which trigger chronic inflammatory and immune responses that are thought to determine the clinical outcome of the disease. Periodontal infection activates a cascade of host immune's mechanisms that ultimately lead to the destruction of the supporting tissues of the teeth. The primary clinical features of periodontitis include gingival inflammation, bleeding on probing, gingival edema, pocket formation, clinical attachment loss, recession of the free gingival margin, and alveolar bone loss. Periodontal disease progression can lead to root furcation exposure, increased tooth mobility, drifting and/or exfoliation of teeth (Rodenburg et al. 1990, Socransky and Haffajee 1992, Socransky et al. 1998, Kinane et al. 2005; Nibali et al. 2008; Weidlich et al. 2008). Periodontal diseases appear to have complex etiopathogenetic mechanisms the most studied of which are microbial and immunological.

## Bacterial challenge

The microbial etiology of periodontal diseases has been already well established (Socransky and Haffajee 1992, Berezow and Darveau 2011). The dental bacterial biofilm is comprised by complex communities of microorganisms that colonize the tooth surface and lead to inflammation of periodontal tissues. The association of bacteria within mixed biofilms is not random, but there are specific associations among bacterial species. Specific bacterial complexes that establish on the tooth surface and proliferate at an early stage gradually lead to multiplication of bacteria from the "orange" and "red" complex species, that become numerically more dominant at late stages in plaque development (Berezow and Darveau 2011). Therefore, periodontitis has been referred as a "mixed bacterial infection", indicating that multiple microbial species contrib-

ντικής καταστροφής (Loe και συν. 1965). Διάφορες μελέτες έδειξαν επίσης ότι οι αναλογίες των περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων είναι υψηλότερες σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα σε σύγκριση με υγιή άτομα (Griffen και συν. 1998, van Winkelhoff και συν. 2002). Επιπλέον, τα τρία βακτηριακά είδη που έχουν προσδιοριστεί ως περιοδοντοπαθογόνα του ‘κόκκινου συμπλέγματος’ –*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* και *Treponema denticola*– και τα οποία συμβιώνουν μεταξύ τους, έδειξαν ισχυρή συσχέτιση με τη νόσο (Socransky και συν. 1998).

Σύμφωνα με το παραδοσιακό μοντέλο, καθώς εξελίσσεται η περιοδοντίτιδα, η σύνθεση της στοματικής μικροβιακής χλωρίδας μεταβάλλεται από αερόβια κυρίως θετικά κατά Gram βακτήρια σε μία σύνθεση κυρίως από αναερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια (Marsh 1994). Αυτή η μεταβολή αλλάζει σταδιακά τη συμβιωτική σχέση ξενιστή-μικροβίων σε παθολογική σχέση (δυσβίωση), καθώς τα βακτηριακά στοιχεία και οι παράγοντες τοξικότητάς τους εμπλέκονται στην τροποποίηση των φλεγμονωδών αντιδράσεων του ξενιστή (Madianos και συν. 2005, Berezow και Darveau 2011).

## Αντίδραση Ξενιστή

Το κύριο στοιχείο της καταστροφής των σκληρών και μαλακών ιστών που χαρακτηρίζει την περιοδοντίτιδα είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της ανοσολογικής-φλεγμονώδους αντίδρασης του ξενιστή στο βακτηριακό προφίλ (Socransky και συν. 1998). Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ξενιστή και των βακτηρίων είναι ουσιαστική για την κατανόηση της παθογένειας της περιοδοντικής νόσου. Ωστόσο, η παρουσία των παθογόνων βακτηρίων υποουλικά από μόνη της δεν οδηγεί σε περιοδοντική καταστροφή στις περισσότερες περιπτώσεις. Για να εκδηλωθεί η νόσος, τα βακτήρια πρέπει να είναι τοξικά, να υπερβούν ένα ποσοτικό κρίσιμο όριο, να υπερνικήσουν ανταγωνιστικούς μικροοργανισμούς και να υπερισχύσουν της αντίδρασης του ξενιστή (Darveau και συν. 1997). Το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή ενεργοποιείται με σκοπό την προστασία από τοπικές μικροβιακές λοιμώξεις και λοιμογόνους παράγοντες, εμποδίζοντας την επέκταση των μικροβίων ή την εισβολή τους στους ουλικούς ιστούς. Ωστόσο, οι εν λόγω «αμυντικές» διεργασίες είναι επίσης δυνητικά επιβλαβείς για τον ξενιστή, καθώς καταστρέφονται τα περιβάλλοντα κύτταρα και οι δομές του συνδετικού ιστού (Lindhe και συν. 2008). Τα προφλεγμονώδη μόρια και οι κυτοκίνες κατέχουν ουσιαστικό ρόλο στη παθοφυσιολογία της περιοδοντικής νόσου (Greenstein και Hart 2002). Τα ισχυρότερα αποδεικτικά στοιχεία για τη λειτουργία των κυτοκινών σε δίκτυα αφορούν την ιντερλευκίνη (IL)-1β, τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), την ιντερλευκίνη (IL)-6, τον ενεργοποιητή του υποδοχέα του συνδετικού μορίου (ligand) του πυρηνικού παράγοντα kappa-B (RANKL) και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) (Kinane και συν. 2011). Οι ιντερλευκίνες (IL) διαδρα-

υτε to the development of periodontal destruction (Loe et al 1965). Several studies have also shown that the proportions of periodontal pathogens are higher in periodontitis patients compared to healthy controls (Griffen et al. 1998, van Winkelhoff et al. 2002). Additionally, the three bacterial species that have been designated the ‘red-complex’ periodontopathogens –*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* and *Treponema denticola*– and which are associated with each other, showed a stronger association with disease (Socransky et al. 1998).

The long-standing paradigm is that, as periodontitis develops, the oral microbiota shifts from one consisting primarily of gram-positive aerobes to one consisting primarily of gram-negative anaerobes (Marsh 1994). This shift gradually changes the symbiotic host–microbe relationship to a pathogenic one (dysbiosis) since the bacterial components and their virulence factors are involved in modulating inflammatory responses of the host (Madianos et al. 2005, Berezow and Darveau 2011).

## Host Response

The major component of soft- and hard- tissue destruction associated with periodontitis is the result of activation of the host’s immune-inflammatory response to the bacterial profile (Socransky et al. 1998). Understanding of the interplay between the host and oral bacteria is essential to the understanding of the pathogenesis of periodontal disease. However, the presence of pathogenic subgingival bacteria alone does not result in periodontal destruction in most cases. For disease to occur, bacteria must be virulent, exceed a quantitative critical threshold, conquer antagonistic microorganisms and overcome host response (Darveau et al. 1997). The host’s immune system is activated in order to protect against local microbial attack and their damaging products from spreading or invading the gingival tissues. However, these “defensive” processes are also potentially harmful to the host by destroying surrounding cells and connective tissue structures (Lindhe et al. 2008). Pro-inflammatory molecules and cytokine networks play an essential role in the pathophysiology of periodontal disease (Greenstein and Hart 2002). The strongest evidence for cytokines functioning in networks exists for interleukin (IL)-1β, tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin (IL)-6, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) and matrix metalloproteinases (MMPs) (Kinane et al. 2011). Interleukins (IL) play a central role in this pathogenic

ματίζουν κεντρικό ρόλο στην εν λόγω παθογόνο διεργασία. Η προφλεγμονώδης κυτοκίνη IL-1, η οποία υφίσταται στις δύο μορφές IL-1α και IL-1β, είναι ένας ισχυρός προφλεγμονώδης παράγοντας που εκκρίνεται από μακροφάγα, αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα, επιθηλιακά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, και έχει ρυθμιστικό ρόλο στην ανοσία του ξενιστή έναντι των περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων. Η βιολογική δραστηριότητα, η μοριακή βιολογία και η κλινική σημασία της οικογένειας της ιντερλευκίνης-1 έχουν μελετηθεί εκτενώς. Αυξημένα επίπεδα IL-1, κυρίως IL-1β, έχουν ανιχνευθεί στο ουλικό υγρό (GCF) και στους ουλικούς ιστούς ασθενών με περιοδοντίτιδα, δείχνοντας ισχυρό συσχετισμό με τη βαρύτητα της καταστροφής των περιοδοντικών ιστών (Stashenko και συν. 1991).

Η IL-1β έχει πολλές λειτουργίες, όπως ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων, διέγερση καταβολισμού του συνδετικού ιστού, ρύθμιση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, παραγωγή –επαγωγικά– άλλων κυτοκινών, ρύθμιση προσκολλητικών μορίων, διέγερση απορρόφησης του οστού, παραγωγή πρωτεασών, καθώς και σύνθεση μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος. Η IL-1β μελετήθηκε ιδιαίτερα ως κρίσιμος καθοριστικός παράγοντας της καταστροφής των ιστών εξαιτίας των ιδιοτήτων της προφλεγμονώδους δράσης της και της απορρόφησης του οστού. Τα αυξημένα επίπεδα IL-1β στο ουλικό υγρό έχουν συσχετιστεί με τη βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου και την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών (Stashenko και συν. 1991, Hou και συν. 1995, Goutoudi και συν. 2004). Γενικά, οι πρωτεΐνες IL-1 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη χρόνια φλεγμονή. Επομένως, η ταυτοποίηση γενετικών παραγόντων, όπως οι πολυμορφισμοί που είναι υπεύθυνοι για την υπερβολική παραγωγή IL-1, ιδιαίτερα της IL-1β, μπορεί να είναι σημαντική για τον καθορισμό του προφίλ κινδύνου ενός ασθενούς (Greenstein και Hart 2002).

## Αξιοθόγηση κινδύνου

Η περιοδοντίτιδα, όπως πολλές άλλες συνήθεις ασθένειες (π.χ. νόσος Alzheimer, νόσος του Crohn, καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτης) θεωρείται μια σύνθετη πολυπαραγοντική νόσος (Lindhe και συν. 2008, Tabor και συν. 2002). Η έκταση και η βαρύτητα των περιοδοντικών βλαβών μπορεί να επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι το γενετικό και οικογενειακό υπόβαθρο, οι συστηματικές συνθήκες, οι κοινωνικοοικονομικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι συνήθειες καπνίσματος και το ιστορικό περιοδοντίτιδας (Rodenburg και συν. 1990, Nibali και συν. 2008, Weidlich και συν. 2008, Moimaz και συν. 2009). Συγκεκριμένα γονίδια μπορεί να καθορίσουν τον βαθμό στον οποίο η ανοσολογική αντίδραση ενός ατόμου έχει προστατευτική ή καταστρεπτική δράση (Qureshi και συν. 1999). Η περιοδοντική νόσος έχει συσχετισθεί με μεταβολές σε διάφορα γονίδια, καθένα από τα οποία έχει μικρή συνολική συμβολή και σχετικό κίνδυνο για την εξέλιξη της νόσου (Socransky και συν. 1998, Kinane και Hart 2003). Κοινά χαρακτηριστικά των πολυπαραγοντικών νό-

process. The pro-inflammatory cytokine IL-1, that exists in two forms IL-1α and IL-1β, is a potent pro-inflammatory agent that is released by macrophages, platelets, neutrophils, epithelial cells and endothelial cells, and has key regulatory roles in host immunity against periodontal pathogens. The biological activity, molecular biology and clinical relevance of the interleukin-1 family have been studied extensively. Increased levels of IL-1, mainly IL-1β, have been detected in gingival crevicular fluid (GCF) and gingival tissues of patients with periodontitis, showing a strong association with the severity of periodontal tissue destruction (Stashenko et al. 1991).

IL-1β has many functions, such as immunocyte activation, connective tissue catabolism stimulation, extracellular matrix regulation, other cytokine induction, adhesion molecules regulation, bone resorption stimulation, protease production and arachidonic acid metabolite synthesis. IL-1β has been particularly studied as a critical determinant of tissue destruction due to its pro-inflammatory and bone resorptive properties. Increased levels of IL-1β in gingival crevicular fluid have been associated with the severity of periodontal disease and periodontal tissue destruction (Stashenko et al. 1991, Hou et al. 1995, Goutoudi et al. 2004). In general, IL-1 proteins play a major role in chronic inflammation. Therefore, identification of genetic determinants, such as polymorphisms responsible for overproduction of IL-1, especially IL-1β, may be important in establishing a risk profile for a patient (Greenstein and Hart 2002).

## Risk assessment

Periodontitis like many other common diseases (e.g. Alzheimer's disease, Crohn's disease, cardiovascular diseases, diabetes) is considered to be a complex multifactorial disease (Lindhe et al. 2008, Tabor et al. 2002). The extent and severity of periodontal lesions can be affected by numerous risk factors, such as genetic and familial background, systemic conditions, socioeconomic and environmental factors, smoking habits, and previous history of periodontitis (Rodenburg et al. 1990, Nibali et al. 2008, Weidlich et al. 2008, Moimaz et al. 2009). Specific genes may determine the degree to which an individual's immune response is protective or destructive (Qureshi et al. 1999). Periodontal disease has been associated with variations in multiple genes with each having a small overall contribution and relative risk for the disease process (Socransky et al. 1998, Kinane and Hart 2003).

των είναι ότι οι συγκεκριμένες παθήσεις εμφανίζουν συνήθως έναν σχετικά ήπιο φαινότυπο, έχουν αργή εξέλιξη και χρόνιο χαρακτήρα (Tabor και συν. 2002). Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι κοινά σε παθήσεις που έχουν συνήθως πολυγονιδιακή προέλευση, υποδηλώνοντας ότι πολλαπλά γονίδια έχουν περιορισμένο ρόλο το καθένα. Κατά συνέπεια, αυτά τα γονίδια δυνητικά θεωρούνται γονίδια τροποποιητικά της νόσου (Hart και συν. 2000, Laine και συν. 2013). Για τα συγκεκριμένα γονίδια δεν ισχύουν οι αρχές της Μεντελιανής γενετικής, καθώς τόσο τα ετερόζυγα όσο και τα ομόζυγα άτομα που εξετάστηκαν για ένα γονίδιο τροποποιητικό της δεδομένης νόσου δεν θα εκδηλώσουν αναγκαστικά τη νόσο. Υφίστανται, ωστόσο, άλλοι παράγοντες γενετικού κινδύνου, όπως οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου-γονιδίου ή/και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου, όπως οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος, οι οποίοι πρέπει να συνυπάρχουν ταυτόχρονα (Hart και συν. 2000). Η παθοφυσιολογία πολυπαραγοντικών νόσων χαρακτηρίζεται από διάφορες βιολογικές οδούς που οδηγούν σε παρόμοια κλινικά φαινόμενα. Γενικά, η γενετική διακύμανση και η περιβαλλοντική έκθεση είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες των φαινοτυπικών διαφορών μεταξύ των ατόμων (Darveau και συν. 1997).

## Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί της IL-1 ως ρυθμιστής της περιοδοντίτιδας

Μεταξύ των υποψήφιων γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την περιοδοντίτιδα, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί της IL-1 έχουν διερευνηθεί ευρέως όσον αφορά τη σχέση τους με τη νόσο. Με βάση τον αριθμό των δημοσιευμένων μελετών, οι γονότυποι της IL-1 φαίνεται να έχουν μελετηθεί περισσότερο όσον αφορά τη γενετική συσχέτιση με την περιοδοντική νόσο. Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί της IL-1 μπορεί να ρυθμίζουν την αντίδραση του ξενιστή στη βακτηριακή πρόκληση και να επηρεάζουν την ευπάθεια του ξενιστή στην περιοδοντίτιδα. Υπάρχουν τρία γονίδια που ρυθμίζουν την παραγωγή IL-1: ιντερλευκίνη-1Α (IL-1A), ιντερλευκίνη-1B (IL-1B), και ανταγωνιστής υποδοχέα ιντερλευκίνης (IL-1RN). Αυτά τα γονίδια εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 2q14 (Nicklin και συν. 2002).

Η συγκεκριμένη μορφή (αλληλόμορφο) κάθε γονιδίου που απαντά σε ένα άτομο μπορεί να ποικίλλει. Ο πολυμορφισμός του αλληλόμορφου 2 αναφέρεται σε μια αλλαγή στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων στη δεύτερη συνηθέστερη μορφή ενός γονιδίου σε μια συγκεκριμένη θέση (Greenstein και Hart 2002, Karimbux και συν. 2012). Τα γονίδια IL-1A και IL-1B ελέγχουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1α και IL-1β, αντίστοιχα. Το γονίδιο IL-1RN ελέγχει τη σύνθεση της ανταγωνιστικής πρωτεΐνης IL-1ra που ανταγωνίζεται τις IL-1α και IL-1β. Καθώς είναι γνωστό ότι αυτά τα γονίδια υφίστανται σε πολλαπλές μορφές, αποκαλούνται πολυμορφικά. Ο όρος γονιδιακός πολυμορφισμός αναφέρεται σε μια

Common features of typical complex diseases are that those conditions present mostly with a relatively mild phenotype and are slowly progressive and chronic in nature (Tabor et al 2002). Those characteristics are shared in conditions that are usually polygenic in origin, indicating that multiple genes play each one a limited role. Those genes are therefore considered to be disease-modifying genes (Hart et al 2000, Laine et al 2013). For these disease modifying genes, the Mendelian principles do not apply because both heterozygous and homozygous subjects for a given-disease modifying gene may not necessarily develop the disease. There are, however, other genetic risk factors, such as gene-gene interactions, and/or environmental risk factors, such as gene-environmental interactions, that need to be present simultaneously (Hart et al 2000). The pathophysiology of complex diseases is characterized by various biologic pathways that lead to similar clinical phenomena. Generally, genetic variance and environmental exposures are the key determinants to phenotypic differences between individuals (Darveau et al. 1997).

## IL-1 gene polymorphisms as a modulator of periodontitis

Among the different genes that have been associated with periodontitis, the IL-1 gene polymorphisms have been broadly investigated for their relationship with the disease. Based on the number of published reports, the IL-1 genotypes appear to be the most studied genetic association with periodontal disease. IL-1 gene polymorphisms may modulate the host response to the bacterial challenge and influence host's susceptibility to periodontitis. There are three genes that regulate the production of IL-1: interleukin-1A (IL-1A), interleukin-1B (IL-1B), and interleukin receptor antagonist (IL-1RN). These genes are located on chromosome 2q14 (Nicklin et al. 2002).

The specific form (allele) of each gene present in an individual can vary. Allele 2 polymorphism refers to a change in the sequence of nucleotides in the second most common form of a gene at a specific location (Greenstein and Hart 2002, Karimbux et al. 2012). Genes IL-1A and IL-1B control the production of the pro-inflammatory cytokines IL-1α and IL-1β respectively. IL-1RN controls the synthesis of the antagonist protein IL-1ra that embeds IL-1α and IL-1β. Since these genes are known to exist in multiple forms, they are said to be polymorphic. The term genetic polymorphism refers to

αλλαγή στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων που συνθέτουν ένα γονίδιο (Greenstein και Hart 2002).

Το 1997, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών στην κωδικοποίηση γονιδίων για τα IL-1A (-889) και IL-1B (+3953) και της αυξημένης βαρύτητας της περιοδοντίτιδας. Αποδείχθηκε ότι η συνδυασμένη παρουσία του αλληλόμορφου 2 του γονιδίου IL-1A στη θέση νουκλεοτιδίου -889 (IL-1A -889T) και του αλληλόμορφου 2 του γονιδίου IL-1B στη θέση νουκλεοτιδίου +3953 (IL-1B +3953T) (θετικός σύνθετος γονότυπος) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής περιοδοντίτιδας σε Καυκάσιους ασθενείς μη καπνιστές. Αργότερα, αυτός ο γονότυπος έγινε γνωστός ως γονότυπος που δεν σχετίζεται με την περιοδοντίτιδα (Kornman και συν. 1997).

Πρόσφατα, στο σχετικό τεστ τροποποιήθηκε για να αξιολογηθεί η παρουσία τουλάχιστον ενός αντιγράφου του αλληλόμορφου 2 στη θέση IL-1A+4845 και τουλάχιστον ενός αντιγράφου του αλληλόμορφου 2 στη θέση IL-1B+3954. Διαπιστώθηκε ότι ο πολυμορφισμός IL-1A+4845 βρίσκεται περισσότερο από 99% σε ανισορροπία σύνδεσης με τον πολυμορφισμό IL-1A-889 (αν υπάρχει ο ένας, συνήθως υπάρχει και ο άλλος), παρέχοντας την ίδια γενετική πληροφορία, και χρησιμοποιείται επειδή είναι ευκολότερος ο εντοπισμός του. Επιπλέον, η αρίθμηση του πολυμορφισμού IL-1B+3953 άλλαξε σε IL-1B+3954 (Greenstein και Hart 2002, Grigoriadou και συν. 2010).

Στη συνέχεια, πολλές μελέτες διερεύνησαν τον ρόλο των γονιδιακών πολυμορφισμών της IL-1 στην περιοδοντίτιδα με διαφορετικά αποτελέσματα, κυρίως λόγω της σημαντικής ετερογένειας στον κλινικό φαινότυπο (περιοδοντίτιδα) και στην εθνική καταγωγή των ατόμων στις διάφορες μελέτες (Grigoriadou και συν. 2010). Δύο ακόμα μελέτες (Gore και συν. 1998, Galbraith και συν. 1999) συμφώνησαν με την μελέτη των Kornman και συν. (1997), ότι είτε το ιστορικό καπνιστή ή ο γονότυπος της ιντερλευκίνης-1 που σχετίζεται με την περιοδοντίτιδα συμβάλλουν στη βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου. Σε μια άλλη μελέτη ασθενών / μαρτύρων, δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστική διαφορά στον γονότυπο που σχετίζεται με την περιοδοντίτιδα μεταξύ των ασθενών με περιοδοντίτιδα και υγιών μαρτύρων, αλλά ο συγκεκριμένος γονότυπος σχετίστηκε με τη βαρύτητα της κλινικής απώλειας πρόσφυσης σε περιοδοντικούς ασθενείς (Papananou και συν. 2001). Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ινδικό πληθυσμό, διαπιστώθηκε ότι ο πολυμορφισμός στη θέση +3954 του γονιδίου IL-1B ήταν δυνητικός παράγοντας κινδύνου για τη χρόνια περιοδοντίτιδα (Masamatti και συν. 2012). Μελέτες σε άλλους πληθυσμούς και εθνικότητες δεν διαπίστωσαν σχέση μεταξύ των γονότυπων της ιντερλευκίνης-1 και της ευπάθειας ή της βαρύτητας της χρόνιας περιοδοντίτιδας (Armitage και συν. 2000, Anusaksathien και συν. 2003, Sakellari και συν. 2003, Karasneh και συν. 2011, Trevalatto και συν. 2011).

Ωστόσο, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση με με-

a change in the sequence of nucleotides comprising a gene (Greenstein and Hart 2002).

In 1997, an association was found between polymorphisms in the genes encoding for IL-1A (-889) and IL-1B (+3953) and an increased severity of periodontitis. It was shown that the combined presence of the allele 2 of the IL-1A gene at nucleotide position -889 (IL-1A -889T) and the allele 2 of IL-1B gene at nucleotide position +3953 (IL-1B +3953T) (composite genotype positive) was associated with an increased risk for developing severe periodontitis in non-smoking Caucasian patients. This was later known as periodontitis-associated genotype (Kornman et al. 1997).

Lately, the test has been modified to assess the presence of at least one copy of allele 2 at the IL-1A+4845 locus and at least one copy of allele 2 at the IL-1B+3954 locus. The IL-1A+4845 polymorphism has been determined to be more than 99% in linkage disequilibrium with the IL-1A-889 polymorphism (if one is present, the other usually is present), providing the same genetic information, and it is being used because it is easier to identify. Additionally, the IL-1B+3953 polymorphism has been renumbered as IL-1B+3954 (Greenstein and Hart 2002, Grigoriadou et al. 2010).

Many studies subsequently explored the role of IL-1 gene polymorphisms in periodontitis with mixed results, mainly due to a substantial heterogeneity in the clinical phenotype (periodontitis) and ethnicity across the reports (Grigoriadou et al. 2010). Two further investigations (Gore et al. 1998, Galbraith et al. 1999) concurred with the report by Kornman et al. (1997), that either the smoking status or the interleukin-1 periodontitis-associated genotype contribute to periodontitis disease severity. Another case-control study, showed no statistical differences in the periodontitis-associated genotype between periodontitis patients and healthy controls, but the periodontitis-associated genotype was correlated with the severity of clinical attachment loss in periodontitis patients (Papananou et al. 2001). In a more recent research on an Indian population, the polymorphism in the locus +3954 of IL-1B gene was found to be a potent risk factor for chronic periodontitis (Masamatti et al. 2012). Studies in other populations and ethnicities did not find a relationship between interleukin-1 genotypes and chronic periodontitis susceptibility or severity (Armitage et al. 2000, Anusaksathien et al. 2003, Sakellari et al. 2003, Karasneh et al. 2011, Trevalatto et al. 2011).

τα-ανάλυση έδειξε ότι οι γενετικές διακυμάνσεις των IL-1A και IL-1B συμβάλλουν σημαντικά στη χρόνια περιοδοντίτιδα σε Καυκάσιους πληθυσμούς (Karimbux και συν. 2012). Η ίδια ανασκόπηση υποστήριξε ότι η συχνότητα εμφάνισης των αλληλόμορφων, τα μεγέθη των δειγμάτων, καθώς και ο αριθμός των μελετών κατέστησαν ανέφικτο να συμπεριληφθούν άλλες εθνικότητες εκτός από Καυκάσιους (Karimbux και συν. 2012). Άλλες πρόσφατες ανασκοπήσεις κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα ότι οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί επηρεάζουν σημαντικά τη βαρύτητα και την εξέλιξη της περιοδοντίτιδας, καθώς και ότι η παρουσία των γενετικών διακυμάνσεων της ιντερλευκίνης-1 φαίνεται να χαρακτηρίζει άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρότερης χρόνιας περιοδοντίτιδας και με λιγότερο προβλέψιμη απάντηση στη θεραπεία. (Yoshie και συν. 2007, Zhang και συν. 2011)

Σε αντίθεση με τη χρόνια περιοδοντίτιδα, αναφορές για την επιθετική περιοδοντίτιδα υποδηλώνουν ότι ο θετικός σύνθετος γονότυπος δεν συσχετίζεται με αυτόν τον τύπο της περιοδοντίτιδας. Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι το αλληλόμορφο 1 και όχι το αλληλόμορφο 2 του IL-1B (3954) γονιδιακού πολυμορφισμού συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την επιθετική περιοδοντίτιδα (Diehl και συν. 1999, Parkhill και συν. 2000). Διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μόνο στην κατανομή του γονότυπου του IL-1B μετά τη σύγκριση των καπνιστών που πάσχουν από επιθετική περιοδοντίτιδα με καπνιστές από την ομάδα μαρτύρων. Επιπλέον, καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των πολυμορφισμών του IL-1 και της γενικευμένης επιθετικής περιοδοντίτιδας στους Καυκάσιους (Hodge και συν. 2001).

Συχνά αναφέρονται εθνικές και φυλετικές διαφορές στην κατανομή των γονιδιακών πολυμορφισμών IL-1A και IL-1B που επηρεάζουν την ευπάθεια στην περιοδοντική νόσο. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα κατά τη σύγκριση Ασιατικών πληθυσμών με Καυκάσιους πληθυσμούς. Συνεπώς, συγκεκριμένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται στενά με τη νόσο και εμφανίζουν υψηλή κατανομή σε μία εθνικότητα μπορεί να μην αφορούν μια άλλη εθνικότητα λόγω της χαμηλής συχνότητάς τους (Zhang και συν. 2011).

Οι πολυμορφισμοί μονού νουκλεοτιδίου (SNP), ιδιαίτερα το T αλληλόμορφο στη θέση 3954 του γονιδίου IL-1B (γονότυπος CT ή TT), έχουν συσχετιστεί με την αυξημένη παραγωγή IL-1β (Pociot και συν. 1992, Chen και συν. 2006). Διάφορες μελέτες υποδηλώνουν τον ρόλο αυτών των πολυμορφισμών στην αξιολόγηση κινδύνου για διαφορετικές φλεγμονώδεις νόσους λόγω της αυξημένης παραγωγής της IL-1β (di Giovine 1992, Pociot και συν. 1992, Smith και συν. 2004). Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα, όσον αφορά στον συσχετισμό μεταξύ της παρουσίας του αλληλόμορφου T στο γονίδιο IL-1B στη θέση 3954 και του κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής περιοδοντίτιδας (Ferreira και συν. 2008). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε σημαντικά υψηλότερη έκφραση της IL-1β στους περιοδοντικούς ιστούς που νοσούν σε μη καπνιστές ασθενείς

However, a recent systematic review and meta-analysis showed that IL-1A and IL-1B genetic variations are significant contributors to chronic periodontitis in white populations (Karimbux et al. 2012). The same review suggested that the allele frequencies, sample sizes, and number of studies made it impractical to include ethnicities other than Caucasian (Karimbux et al. 2012). Other recent reviews concluded that gene polymorphisms play an important role in the severity and progression of periodontitis and that the presence of interleukin-1 genetic variations appears to identify individuals who are at increased risk for more severe chronic periodontitis and for a less predictable response to therapy. (Yoshie et al. 2007, Zhang et al. 2011)

Unlike chronic periodontitis, reports of aggressive periodontitis indicate that periodontitis-associated genotype is not associated with this disease. Some studies actually found that allele 1 rather than 2 of the IL-1B (3954) gene polymorphism significantly correlated with aggressive periodontitis (Diehl et al. 1999, Parkhill et al. 2000). A significant difference was found only in the IL-1B genotype distribution after comparison of aggressive periodontitis smokers with control smokers. Additionally, no association was found between IL-1 polymorphisms and generalized aggressive periodontitis among Caucasians (Hodge et al. 2001).

Ethnic and racial differences in disease-susceptibility gene polymorphisms have been frequently reported with various distributions of IL-1A and IL-1B gene polymorphisms between the different ethnic population. This is especially the case when Asian populations are compared with Caucasian populations. Thus, specific gene polymorphisms strongly associated with the disease and showing a high distribution in one ethnic group may not be relevant in another ethnic group because of their low frequency (Zhang et al. 2011).

Single-nucleotide polymorphisms (SNPs), especially the T allele in the loci of the IL-1B gene at position 3954 (genotype CT or TT), have been associated with increased IL-1β production (Pociot et al. 1992, Chen et al. 2006). Several studies have indicated a role for such polymorphisms in the risk assessment for different inflammatory diseases due to the increased IL-1β production (di Giovine 1992, Pociot et al. 1992, Smith et al. 2004). There have been though conflicting results, whether there is an association between the presence of the T allele in the IL-1B gene at position 3954 and the risk for developing severe periodontitis (Ferreira et al.

που φέρουν τους γονότυπους CT και TT σε σύγκριση με τον γονότυπο CC (Ferreira και συν. 2008).

Πολλές άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με περιοδοντίτιδα εκδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα κυτοκινών στο ουλικό υγρό και στους περιοδοντικούς ιστούς (Engbretson και συν. 1999, Teles και συν. 2010, Thunell και συν. 2010, Papathanasiou και συν. 2013). Τα επίπεδα της προφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-1β είναι χαρακτηριστικά υψηλότερα στους περιοδοντικούς ιστούς που νοσούν (βιοψίες) και στο ουλικό υγρό γύρω από τα δόντια που έχουν προσβληθεί από περιοδοντίτιδα και θεωρούνται κρίσιμος καθοριστικός παράγοντας για την έκβαση της περιοδοντίτιδας και για τη βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου (Stashenko και συν. 1991, Hou και συν. 1995, Gore και συν. 1998 Graves και Cochran 2003, Goutoudi και συν. 2004). Η σχέση μεταξύ είδους γονότυπου και παραγωγής IL-1β μπορεί να υποδηλώνει πώς συγκεκριμένοι γονότυποι μπορεί να επηρεάσουν την περιοδοντική υγεία. Διάφοροι ερευνητές έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ μόνο του αλληλόμορφου 2 του πολυμορφισμού IL-1B και της παραγωγής IL-1β και κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μελέτη αναφέρει στατιστικά μη σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων της IL-1β στο ουλικό υγρό τόσο σε θετικούς όσο και αρνητικούς ασθενείς στο γονότυπο (Yucel και συν. 2013). Όμως το αλληλόμορφο 2 συσχετίστηκε με περισσότερες περιοχές με αιμορραγία σε ανίχνευση (BOP) σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα. Από την άλλη πλευρά, μια άλλη μελέτη σε ανθρώπους που εξέτασε μια εκτεταμένη σειρά μεσολαβητών της φλεγμονής στο ουλικό υγρό έδειξε ότι μόνο τα επίπεδα IL-1α και IL-1β ήταν διαφορετικά, και πιο συγκεκριμένα ότι ήταν υψηλότερα σε περιοχές που αρχικά νοσούσαν σε σχέση με υγιείς περιοχές στον ίδιο ασθενή, υποδηλώνοντας μια συνολική αντίδραση του ξενιστή στο προφίλ των κυτοκινών, η οποία μπορεί να αντανakλά την περιοδοντική κατάσταση (Thunell και συν. 2010). Αυτά τα ατελέσφορα στοιχεία για τον συσχετισμό μεταξύ του γονιδιακού πολυμορφισμού IL-1 και των επιπέδων IL-1 στο ουλικό υγρό χρειάζεται να αποσαφηνιστούν περαιτέρω μέσω μελετών που θα λαμβάνουν υπόψιν άλλους σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες της περιοδοντικής νόσου, όπως το επίπεδο του βακτηριακού προφίλ, το ιστορικό καπνίσματος και τις συστηματικές νόσους (Karimbux και συν. 2012).

Έχει αναφερθεί επίσης σαφής συσχετισμός μεταξύ της σύνθεσης της υποουλικής μικροβιακής χλωρίδας και του τοπικού περιβάλλοντος κυτοκινών (Teles και συν. 2010, Lee και συν. 2012). Οι ασθενείς με γενικευμένη επιθετική περιοδοντίτιδα έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-1 στο ουλικό υγρό και υψηλότερες αναλογίες μικροβιακών στελεχών από το «πορτοκαλί» και το «κόκκινο» σύμπλεγμα σε σχέση με τα υγιή άτομα (Teles και συν. 2010). Διάφορες μελέτες αναφέρουν επίσης ότι οι ασθενείς που είναι θετικοί στον γονότυπο εκδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα παθογόνων βακτηρίων από τα άτομα που είναι αρνητικά στον γονότυπο

2008). A recent study demonstrated a significantly higher IL-1β expression in the diseased periodontal tissues of non-smoking patients in the CT and TT genotypes compared to the CC genotype (Ferreira et al. 2008).

Numerous other studies have shown that patients with periodontitis exhibit higher levels of cytokines in GCF and periodontal tissues (Engbretson et al. 1999, Teles et al. 2010, Thunell et al. 2010, Papathanasiou et al. 2013). The levels of the pro-inflammatory cytokine IL-1β are characteristically increased in diseased periodontal tissues (biopsies) and in gingival crevicular fluid around teeth affected with periodontitis and are thought to be a critical determinant of periodontitis outcome and the severity of periodontal disease (Stashenko et al. 1991, Hou et al. 1995, Gore et al. 1998 Graves and Cochran 2003, Goutoudi et al. 2004). The relationship between genotype status and IL-1β production could manifest how the genotype status may impact periodontal health. Several investigators have evaluated the relationship between only allele 2 of the IL-1B polymorphism and the IL-1β production and provided conflicting data. No statistical significant difference has been reported between GCF levels of IL-1β from genotype-positive and genotype-negative patients, but allele 2 was associated with increased bleeding on probing (BOP) sites in chronic periodontitis patients (Yucel et al. 2013). On the other hand, another human study on an extensive panel of GCF mediators showed that only IL-1α and IL-1β levels were different, and more specifically were higher in initially diseased compared to initially healthy sites within the same patient, suggesting an overall subject effect on cytokine profiles, which may be a reflection of periodontal status (Thunell et al. 2010). These inconclusive data on the association between IL-1 gene polymorphism and IL-1 levels in GCF need to be further clarified with studies including other major confounders of periodontal disease, such as the level of the bacterial profile, smoking history, and systemic diseases (Karimbux et al. 2012).

A clear association between the subgingival microbial composition and the local cytokine milieu has been also reported (Teles et al. 2010, Lee et al. 2012). Generalized aggressive periodontitis patients have statistically significantly higher GCF levels of IL-1 and higher proportions of orange and red complex species than periodontally healthy subjects (Teles et al. 2010). Several studies have also indicated that genotype-positive patients manifest



(Socransky και συν. 2000, Nibali και συν. 2007). Οι Kowalski και συν. (2006) ανέφεραν σε μελέτη με μικρό μέγεθος δείγματος ότι οι θετικοί στον γονότυπο ασθενείς είχαν 3 φορές περισσότερα βακτήρια από το «κόκκινο» σύμπλεγμα και 2 φορές περισσότερα βακτήρια από το «πορτοκαλί» σύμπλεγμα, καθώς και υψηλότερους τίτλους του *P. gingivalis* συγκρινόμενα με ασθενείς αρνητικούς στον γονότυπο, υποδηλώνοντας έτσι μια σχέση μεταξύ του γονότυπου και του περιβάλλοντος της υποουλικής χλωρίδας. Έχει δειχθεί ότι συγκεκριμένα περιοδοντοπαθογόνα μπορεί επίσης να είναι υπεύθυνα για υψηλότερα επίπεδα IL-1 και ιδιαίτερα IL-1β σε περιοδοντικούς ιστούς, καθώς τα περιοδοντοπαθογόνα του «κόκκινου» συμπλέγματος και *A. actinomycetemcomitans* προάγουν χαρακτηριστικά in vitro την έκφραση της IL-1β (Kelk και συν. 2005, Bodet και συν. 2006). Περαιτέρω έχει δειχθεί ότι ο πολυμορφισμός του IL-1B στη θέση 3954 και τα περιοδοντοπαθογόνα του «κόκκινου» συμπλέγματος ρυθμίζουν ανεξάρτητα και αθροιστικά ανάλογα τα επίπεδα της IL-1β στους περιοδοντικούς ιστούς και τους κλινικούς δείκτες της νόσου (Ferreira και συν. 2008). Στο παρελθόν είχε υποστηριχθεί ότι η αυξημένη παραγωγή IL-1α και IL-1β στους περιοδοντικούς ιστούς ως απάντηση στα βακτήρια της υποουλικής πλάκας μπορεί να αυξήσει την ουλική φλεγμονή, τη θερμοκρασία εντός του θυλάκου, τη ροή του ουλικού υγρού, καθώς και να δημιουργήσει ένα περιβάλλον που ευνοεί τον περαιτέρω αποικισμό και ανάπτυξη των υποουλικών μικροβιακών στελεχών (οικολογική θεωρία της πλάκας, March 1994). Τα παραπάνω μπορεί στη συνέχεια να θέσουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο το θετικό στον γονότυπο άτομο όσον αφορά την εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου (Socransky και συν. 2000).

## Συμπεράσματα

Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ γενετικών διακυμάνσεων του γονιδίου της IL-1 και κλινικών μετρήσεων (απώλεια δοντιών, βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου με βάση το βάθος των θυλάκων) ή άλλων παραμέτρων που σχετίζονται με την περιοδοντίτιδα όπως τα επίπεδα της IL-1 στο ουλικό υγρό. Οι αναφορές ωστόσο για το ρόλο των γενετικών διακυμάνσεων του γονιδίου της IL-1 στην περιοδοντίτιδα είναι αντιφατικές. Αυτό δικαιολογείται εν μέρει γιατί στις περισσότερες μελέτες παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια που αφορά στο σχεδιασμό της μελέτης, το μέγεθος του δείγματος, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της περιοδοντικής νόσου (φαινότυπος), την εθνικότητα των ατόμων που εξετάστηκαν κ.ά.

Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί της IL-1 οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής στους περιοδοντικούς ιστούς και στο ουλικό υγρό και ενδεχομένως να διαδραματίζουν ένα ρόλο στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου ως παράγοντες κινδύνου. Απαιτείται όμως περαιτέρω έρευνα που θα διευκρινήσει: α) τη σχέση των αυξημένων επιπέδων της IL-1 με

higher levels of pathogenic bacteria than genotype-negative individuals (Socransky et al. 2000, Nibali et al. 2007). Kowalski et al. (2006) reported in a small sample size study that genetically positive patients had 3 times more bacteria from red complex and 2 times more bacteria from orange complex, as well as higher titers of *P. gingivalis* than patients with negative genotype, indicating a relationship between genotype and the environment of subgingival microflora. It has been also shown that specific periodontal pathogens may also account for higher IL-1 and especially IL-1β levels in periodontal tissues, since the red complex periodontal pathogens and *A. actinomycetemcomitans* characteristically induce in vitro the IL-1β expression (Kelk et al. 2005, Bodet et al. 2006). Furthermore, it has been showed that IL-1B polymorphism at location (3954) and the red complex periodontal pathogens independently and additively modulated the levels of IL-1β in periodontal tissues as well as increase the scores of disease severity (Ferreira et al. 2008). It has been previously speculated that over-expression of IL-1α and IL-1β in periodontal tissues in response to organisms in subgingival plaque may increase gingival inflammation, pocket temperature, gingival crevicular fluid flow, creating an environment that favors further colonization and growth of subgingival species (ecological plaque hypothesis, March 1994). These increases might then place the genotype positive subject at greater risk for periodontal disease progression (Socransky et al. 2000).

## Conclusions

Many studies have assessed the association between IL-1 genetic variations and clinical measures (such as tooth loss or severity of periodontitis based on probing depths) or other outcomes associated with periodontitis, such as IL-1β levels in GCF. Reports, however on the role of IL-1 genetic factors in periodontitis have been contradictory. This could be attributed to the fact that most of the studies exhibit substantial heterogeneity, such as different study design, variations on sample size, different criteria for diagnosis of periodontal disease (phenotype), diverse ethnicity of the study population etc. Polymorphisms in the IL-1 gene could predispose subjects to elevated IL-1 levels in periodontal tissues and/or GCF and may play a role as risk factors for periodontitis. Additional research is, therefore, necessary to investigate: a) the association of the increased levels of IL-1 with the progression of periodontal disease; b) the role of periodontal

την εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου, β) τη δυνατότητα των περιοδοντοπαθογόνων να προάγουν την έκφραση της IL-1 στους περιοδοντικούς ιστούς και γ) εάν τα αυξημένα επίπεδα της IL-1 δημιουργούν τις προϋποθέσεις δημιουργίας ανάλογων συνθηκών εντός του θυλάκου που θα διευκολύνουν την ανάπτυξη περιοδοντοπαθογόνου χλωρίδας.

Η εφαρμογή των γενετικών πληροφοριών και της τεχνολογίας στη διάγνωση και θεραπεία της περιοδοντίτιδας εμπνέει σε θεωρητικό επίπεδο, αλλά είναι σημαντικό να διατηρηθεί μια ρεαλιστική οπτική για την κλινική χρησιμότητα των γενετικών πληροφοριών και να αξιολογηθούν προσεκτικά τα υπάρχοντα δεδομένα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποκωδικοποιήσουμε τον γρίφο της γενετικής και μικροβιακής συμβολής στην ανοσοπαθγένεια της περιοδοντικής νόσου προκειμένου να κατανοηθεί ο ακριβής ρόλος τους στην έκβαση της περιοδοντίτιδας. Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ξενιστή και των στοματικών βακτηρίων είναι ουσιαστική για την κατανόηση της παθογένειας της περιοδοντικής νόσου. Η κατανόηση των μηχανισμών μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών και του αυξημένου κινδύνου για την εκδήλωση περιοδοντίτιδας μπορεί να παράσχει μελλοντικές δυνατότητες για αποτελεσματικές οδοντιατρικές διαγνωστικές τεχνικές, όπου το ουλικό υγρό και η γενετική ανάλυση μπορούν να βοηθήσουν τον περιοδοντολόγο να αξιολογήσει τον κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής να εκδηλώσει τη νόσο και να προωθήσει την εξατομικευμένη περιοδοντική φροντίδα. Επιπλέον, η κατανόηση των μηχανισμών της ευπάθειας του ξενιστή θα βοηθούσε στην ακριβέστερη πρόβλεψη της έκβασης της παρεχόμενης περιοδοντικής θεραπείας για κάθε άτομο, καθώς και στην υλοποίηση της χρήσης νέων παραγόντων ρύθμισης του ξενιστή, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε νέες προληπτικές και θεραπευτικές στρατηγικές για την κλινική διαχείριση της περιοδοντικής νόσου. Έχουν ήδη γίνει σημαντικά βήματα προς την κατεύθυνση της εξατομικευμένης ιατρικής. Είναι πιθανό μια προσέγγιση εξατομικευμένης ιατρικής που συνδυάζει γενετικούς πολυμορφισμούς, βακτηριακό προφίλ, βιοδείκτες του σάλιου ή του ουλικού υγρού με συμβατικούς παράγοντες κινδύνου με σκοπό τη διαστρωμάτωση των πληθυσμών να μπορέσει να αποδειχθεί χρήσιμη για την εξατομίκευση των κλινικών αποφάσεων και προληπτικών στρατηγικών στην περιοδοντολογία.

pathogens to locally induce the expression of IL-1 in periodontal tissues; and c) if the increased levels of IL-1 in periodontal tissues or GCF, create an ecological change in the microbe-environment of the periodontal pocket that enhances periodontal pathogens' colonization.

Applying genetic information and technology to the diagnosis and treatment of periodontitis is conceptually inspiring, but it is important to maintain a realistic perspective of the clinical utility of the genetic information and assess the existing evidence carefully. Further studies are required to give insight into the puzzle of the genetic and microbial contributions to the immunopathogenesis of periodontal disease in order to understand their exact roles in the periodontitis outcome. Understanding of the interplay between the host and oral bacteria is essential to the understanding of the pathogenesis of periodontal disease. Understanding of the mechanistic links between gene polymorphisms and the increased risk for periodontitis could provide future opportunities for effective diagnostic chair side techniques, where GCF and genetic analysis could help the clinician assess the patient's risk to the disease and promote personalized periodontal care. Furthermore, understanding of the mechanisms of host susceptibility would help to predict more accurately the outcome of the provided periodontal therapy for each individual, and also to implement the use of new host modulation agents, which could lead to new preventive and therapeutic strategies for the clinical management of periodontal disease. Significant steps towards an era of personalized medicine have already been made. It is possible that a personalized medicine approach combining gene polymorphisms, bacterial profile, saliva, or GCF biomarkers with conventional risk factors to stratify populations may be useful to individualize clinical decisions and preventive strategies in periodontology.

## Βιβλιογραφία - References

- Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P & Teanpaisan R. (2003) Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha (- 889) genetic variations in a Thai population group. *J Periodontol*: **74**: 1796–1802.
- Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol* 2000: **71**: 164–171
- Berezow AB & Darveau RP. (2011) Microbial shift and periodontitis. *Periodontology* 2000;55:36-47. Chapple IL, Landini G, Griffiths GS, Patel NC & Ward RS. (1999) Calibration of the periotron 8000 and 6000 by polynomial regression. *J Periodontal Res.* 34(2):79-86.
- Bodet, C., F. Chandad & D. Grenier. (2006) Inflammatory responses of a macrophage/epithelial cell co-culture model to mono and mixed infections with *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*. *Microbes Infect.*;8:27–35
- Chapple IL, Landini G, Griffiths GS, Patel NC & Ward RS (1999) Calibration of the periotron 8000 and 6000 by polynomial regression. *J Periodontal Res.* **34**(2):79-86.
- Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, Rogus J, Beck JD, Offenbacher S, Cork MJ et al. (2006) Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1b gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet.* **15**(4):519-529.
- Cutler CW, Stanford TW, Abraham C, Cederberg RA, Boardman TJ & Ross C. (2000) Clinical benefits of oral irrigation for periodontitis are related to reduction of pro-inflammatory cytokine levels and plaque. *J Clin Periodontol.* **27**(2):134-143.
- Darveau RP, Tanner A & Page RC. (1997) The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000. Jun; **14**:12-32.
- Deng JS, Qin P, Li XX & Du YH. (2013) Association between interleukin-1beta c (3953/4)t polymorphism and chronic periodontitis: Evidence from a meta-analysis. *Hum Immunol.* **74**(3):371-378.
- Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S & Schenkein HA. (1999) Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol*: **70**: 418-430.
- di Giovine, F. S., E. Takhsh, A. I. Blakemore & G. W. Duff. (1992) Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet.*;1:450.
- Engelbreton SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, et al. (1999) The influence of interleukin-1b and TNF-a in periodontal tissue and GCF. *J Periodontol.*; **70**:567-573.
- Feghali K, Tanabe S & Grenier D. (2011) Soluble cd14 induces cytokine release by human oral epithelial cells. *J Periodontal Res.* **46**(1):147-152.
- Ferreira SB, Jr., Trombone AP, Repeke CE, Cardoso CR, Martins W, Jr., Santos CF, Trevilatto PC, Avila-Campos MJ, Campanelli AP, Silva JS et al. (2008) An interleukin-1beta (il-1beta) single-nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of il-1beta in diseased periodontal tissues. *Infect Immun.* **76**(8):3725-3734.
- Galbraith GM, Hagan C, Steed RB, Sanders JJ & Javed T. (1997) Cytokine production by oral and peripheral blood neutrophils in adult periodontitis. *J Periodontol.* **68**(9):832-838.
- Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y & Pandey JP. (1999). Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* **26**(11):705-709.
- Garlet GP. (2010) Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res.* **89**(12):1349-1363.
- Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y & Galbraith GM. (1998) Interleukin-1beta+3953 allele 2: Association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* **25**(10):781-785.
- Goutoudi P, Diza E & Arvanitidou M. (2004) Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1-beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent.* **32**(7):511-520.
- Graves DT & Cochran D. (2003) The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* **74**(3):391-401.
- Greenstein G & Hart TC. (2002) A critical assessment of interleukin-1 (il-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* **73**(2):231-247.
- Griffen AL, Becker MR, Lyons SR, Moeschberger ML & Leys EJ. (1998) Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and periodontal health status. *J Clin Microbiology*; **36**:3239–3242.
- Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN & Strub JR. (2010) Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: Review of the literature. *Quintessence Int.* **41**(6):517-525.
- Hart, TC, Marazita, ML & Wright, JT. (2000b) The impact of molecular genetics on oral health paradigms. *Critical Rev in Oral Biology and Medicine*; **11**:26–56.
- Hodge PJ, Riggio MP & Kinane DF. (2001) Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* May; **28**(5):430-6
- Hou LT, Liu CM & Rossomando EF. (1995) Crevicular interleukin-1 beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase i periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* **22**(2):162-167.
- Karasneh JA, Ababneh KT, Taha AH, Al-Abbadi MS &

- Ollier WE. (2011) Investigation of the interleukin-1 gene cluster polymorphisms in Jordanian patients with chronic and aggressive periodontitis. *Arch Oral Biol.* Mar; **56**(3):269-76
- Karimbux NY, Saraiya VM, Elangovan S, Allareddy V, Kinnunen T, Kornman KS & Duff GW. (2012). Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* **83**(11):1407-1419.
- Kelk, P., Claesson R, Hanstrom L, Lerner U. H., Kalfas S, & Johansson A. (2005) Abundant secretion of bioactive interleukin-1B by human macrophages induced by *Actinobacillus actinomycescomitans* leukotoxin. *Infect Immun.*; **73**:453-458.
- Kinane DF & Attstrom R, European Workshop in Periodontology group B. (2005) Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group b consensus report of the fifth european workshop in periodontology. *J Clin Periodontol.* **32** Suppl 6:130-131.
- Kinane DF & Hart TC. (2003) Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.*; **14**(6):430-449
- Kinane DF, Preshaw PM & Loos BG, Working Group 2 of Seventh European Workshop on Periodontology. (2011) Host-response: Understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the seventh european workshop on periodontology. *J Clin Periodontol.*; **38** Suppl 11:44-48.
- Kornman KS. (2001) Patients are not equally susceptible to periodontitis: Does this change dental practice and the dental curriculum? *J Dent Educ.* **65**(8):777-784.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, Jr., Higginbottom FL & Duff GW. (1997) The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* **24**(1):72-77.
- Kowalski J, Gorska R, Dragan M & Kozak I. (2006) Clinical state of the patients with periodontitis, il-1 polymorphism and pathogens in periodontal pocket--is there a link? (an introductory report). *Adv Med Sci.* **51** Suppl 1:9-12.
- Laine ML, Moustakis V, Koumakis L, Potamias G & Loos BG. (2013) Modeling Susceptibility to Periodontitis. *J Dent Res.* Jan; **92**(1):45-50.
- Lee A, Ghaname CB, Braun TM, Sugai JV, Teles RP et al. (2012) Bacterial and salivary biomarkers predict the gingival inflammatory profile. *J Periodontol.*; **83**:79-89.
- Lindhe, J., Lang, N.P. & Karring, T. (2008) Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5th edition, Oxford, Wiley-Blackwell.
- Liu YC, Lerner UH & Teng YT. (2010) Cytokine responses against periodontal infection: Protective and destructive roles. *Periodontol 2000.* **52**(1):163-206.
- Madianos, P. N., Bobetsis, G. & Kinane, D. F. (2005) Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol.*; **32**, (Suppl. 6), 57-71.
- Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, Kent RL, Jr., Guerrero D, Kornman K, Newman M & Stashenko P. (2000). Effect of the interleukin-1 genotype on monocyte il-1-beta expression in subjects with adult periodontitis. *J Periodontol Res.* **35**(3):172-177.
- Marsh PD. (1994) Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.*; **8**: 263-271.
- Masamatti SS, Kumar A, Kumar A T. Baron, Mehta DS & Bhat K. (2012) Evaluation of interleukin-1B (+3954) gene polymorphism in patients with chronic and aggressive periodontitis: A genetic association study. *Contemp Clin Dent.* Apr-Jun; **3**(2):144-149
- Moimaz SA, Zina LG, Saliba O & Garbin CA. (2009) Smoking and periodontal disease: Clinical evidence for an association. *Oral Health Prev Dent.* **7**(4):369-376.
- Nibali L, Donos N, Brett PM, Parkar M, Ellinas T, Llorente M & Griffiths GS. (2008) A familial analysis of aggressive periodontitis - clinical and genetic findings. *J Periodontol Res.* **43**(6):627-634.
- Nibali L, Ready D.R, Parkar M, Brett P.M, Wilson M, Tonetti M.S & Griffiths G.S. (2007) Gene Polymorphisms and the Prevalence of Key Periodontal Pathogens. *J Dent Res.*; **86**:416-420.
- Nicklin MJ, Barton JL, Nguyen M, FitzGerald MG, Duff GW & Kornman K. (2002). A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. *Genomics.* **79**(5):718-725.
- Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamdrakas SJ & Bagos PG. (2008) Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: A meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol.* **35**(9):754-767.
- Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, Mauriello S, Preisser J, Moss K, de Jager M & Aspiras M. (2010) Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol.* **37**(4):324-333,185.
- Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA & Taylor JJ. (2000) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* **27**: 682-689
- Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J & Dahle'n G. (2001) Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J Clin Periodontol.* **28**:389-396.
- Papathanasiou E, Palaska I & Theoharides TC. (2013) Stress hormones regulate periodontal inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents.* **27**(3):621-626.
- Papathanasiou E, Teles F, Griffin T, Arguello E, Finkel-

- man M, Hanley J & Theoharides TC. (2014). Gingival crevicular fluid levels of interferon-gamma, but not interleukin-4 or -33 or thymic stromal lymphopoietin, are increased in inflamed sites in patients with periodontal disease. *J Periodontol Res.* **49**(1):55-61.
- Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H & Nerup J. (1992) A taqi polymorphism in the human interleukin-1 beta (il-1 beta) gene correlates with il-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* **22**(6):396-402.
- Preshaw PM & Taylor JJ. (2011) How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* **38** Suppl 11:60-84.
- Qureshi ST, Skamene E & Malo D. (1999) Comparative genomics and host resistance against infectious diseases. *Emerg Infect Dis.*; **5**:36-47.
- Rodenburg JP, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Goene RJ, Abbas F & de Graff J. (1990) Occurrence of bacteroides gingivalis, bacteroides intermedius and actinobacillus actinomycetemcomitans in severe periodontitis in relation to age and treatment history. *J Clin Periodontol.* **17**(6):392-399.
- Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M & Konstantinidis A. (2003) Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol.* **30**: 35-41.
- Smith, A. J., L. J. Keen, M. J. Billingham, M. J. Perry, C. J. Elson, J. R. Kirwan, J. E. Sims, M. Doherty, T. D. Spector & J. L. Bidwell. (2004) Extended haplotypes and linkage disequilibrium in the IL1R1-IL1A-IL1B-IL1RN gene cluster: association with knee osteoarthritis. *Genes Immun.*; **5**:451-460.
- Socransky SS & Haffajee AD. (1992) The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J Periodontol.* **63**(4 Suppl):322-331.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C & Kent RL, Jr. (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* **25**(2):134-144.
- Socransky SS, Haffajee AD, Smith C & Duff GW. (2000) Microbiological parameters associated with il-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* **27**(11):810-818.
- Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD & Socransky SS. (1991). Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.* **18**(7):548-554.
- Tabor HK, Risch NJ & Myers RM. (2002) Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: Practical considerations. *Nat Rev Genet.*; **3**:391-397.
- Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S & Haffajee A. (2010) Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol.* **81**(1):89-98.
- Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S et al. (2010) A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontol Res.*; **45**:148-152.
- Trevilatto PC, de Souza Pardo AP, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB Jr, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, Probst CM, Garlet GP, Sallum AW, Line SR. (2011) Association of IL1 gene polymorphisms with chronic periodontitis in Brazilians. *Arch Oral Biol.* Jan; **56**(1):54-62.
- Trombelli L, Scapoli C, Carrieri A, Giovannini G, Calura G & Farina R. (2010). Interleukin-1 beta levels in gingival crevicular fluid and serum under naturally occurring and experimentally induced gingivitis. *J Clin Periodontol.* **37**(8):697-704.
- van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA & van der Velden U. (2002) Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol.*; **29**:1023-1028.
- Weidlich P, Cimoës R, Pannuti CM & Oppermann RV. (2008) Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res.* **22** Suppl 1:32-43.
- Yoshie H, Kobayashi T, Tai H & Galicia JC. (2007) The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontology 2000*, Vol. **43**, 102-132.
- Yucel OO, Berker E, Mescil L, Eratalay K, Tepe E & Tezcan I. (2013) Association of interleukin-1 beta (+3954) gene polymorphism and gingival crevicular fluid levels in patients with aggressive and chronic periodontitis. *Genet Couns.* **24**(1):21-35.
- Zhang J, Sun X, Xiao L, Xie C, Xuan D & Luo G. (2011) Gene polymorphisms and periodontitis. *Periodontology 2000*, Vol. **56**, 102-124.

**Επικοινωνία:** Πηνελόπη Πανή, DDS, CAGS, MS  
Διπλωματούχος, Αμερικανική Ακαδημία Περιοδοντο-  
λογίας, Κλινική Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Γενικής  
Οδοντιατρικής, Πανεπιστήμιο Βοστώνης, Σχολή Οδο-  
ντιατρικής Henry M. Goldman, 100 East Newton Street,  
Boston, MA 02118, Κiv. τηλ.: (001)- 857-991-9363  
email: ppani@bu.edu

**Correspondence:** Pinelopi Pani, DDS, CAGS, MS  
Diplomate, American Academy of Periodontology  
Clinical Assistant Professor, Department of General  
Dentistry, Boston University, Henry M. Goldman School  
of Dental Medicine, 100 East Newton Street  
Boston, MA 02118, cell: (001)- 857-991-9363  
email: ppani@bu.edu

