

# ***Polimorfismo de citocinas relacionadas ao processo inflamatório periodontal***

***Fabiana Cervo de Barros<sup>1</sup>***

***Carlos Marcelo S. Figueredo<sup>2</sup>***

***Ricardo G. Fischer<sup>3</sup>***

## ***Resumo***

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura a respeito do polimorfismo em citocinas relacionadas ao processo inflamatório periodontal e de como esse fator genético poderia estar ligado ao desencadeamento da doença destrutiva do periodonto. Foram levados em consideração estudos sobre determinadas citocinas, como: fator de necrose tumoral- alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina -1-alfa (IL-1 $\alpha$ ), IL-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ou IL-1 receptor antagonista (IL-1RA), IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-16 e IL-18. A revisão da literatura possibilitou concluirmos que: (1) em algumas citocinas, como IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, há variação nos resultados em relação à presença do gene polimórfico e o desenvolvimento da periodontite; (2) alguns genes polimórficos, como os da IL-16 e IL-18, não apresentam relação com a periodontite; (3) existe um enfoque relevante em relação aos grupos étnicos e raciais; (4) o genótipo para IL-1B está associado ao risco para periodontite severa, na população diabética, mas os resultados são contraditórios quando o consumo de cigarros é estudado.

***Palavras - chave:*** polimorfismo – citocinas – doença periodontal; periodontite - fumo; periodontite - diabetes mellitus.

## ***INTRODUÇÃO***

A doença periodontal (DP) é formada por um grupo de doenças que afeta a gengiva e as estruturas de suporte dos dentes. Na gengivite, observa-se, clinicamente, edema, vermelhidão, sangramento à sondagem com alteração no contorno e na consistência da gengiva; na periodontite, há destruição dos tecidos de suporte do dente (cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar), observada clinicamente por perda de inserção e formação de bolsa periodontal (KINANE; HART, 2003).

Fatores microbiológicos e ambientais são ditos como responsáveis pelo início e modula-

ção da doença periodontal, e a variável bacteriana parece não explicar a maioria dos progressos entre gengivite e periodontite (KORNMAN et al., 1997). Existem fortes evidências que suportam que a expressão genética influencia na predisposição e progressão da doença periodontal (HART, 1994; MICHALOWICZ, 1994; HASSELL; HARRIS, 1995; HART, 1996) e que os processos de destruição, na periodontite, são derivados do indivíduo (NARES, 2003). O resultado e a progressão da DP constituem um processo que depende da interação de várias citocinas pró ou antiinflamatórias de efeitos

<sup>1</sup>Mestranda do Programa de Pós-graduação em Periodontia. UERJ. Rio de Janeiro - RJ

<sup>2</sup> Professor Adjunto de Periodontia. PUC-RJ, UNIGRANRIO e UERJ. Rio de Janeiro - RJ

<sup>3</sup> Professor Titular de Periodontia. UERJ. Rio de Janeiro - RJ

### ***Correspondência para / Correspondence to:***

Universidade do Estado do Rio de Janeiro -Faculdade de Odontologia

A/C Fabiana C. de Barros Barroso

Av. Boulevard 28 de Setembro ,nº 157 – Vila Izabel

20551-030 Rio de Janeiro- RJ - Brasil

Tel.: (21) 2587-6313; (21) 9959-7743.

***E-mail:*** fabianacbarros@bol.com.br

sinérgicos e antagônicos (TREVILATTO et al., 2003). Possivelmente, os níveis de secreção das citocinas que estimulam células afetam o metabolismo ósseo e a degradação da matriz extracelular (LANDI et al., 1997; CULLINAN et al., 2001) e podem ser alterados por uma variação genética. Assim, o polimorfismo gênico tem sido considerado como instrumento importante para identificar indivíduos susceptíveis a doenças com patogênese inflamatória (DUFF, 1998; SOGA et al., 2003). O risco genético para o desenvolvimento da periodontite vem sendo estudado em populações distintas, uma vez que forte relação com os grupos étnicos e raciais pode ser traçada com o polimorfismo das citocinas estudadas (PAPAPANOU et al., 2001; MOREIRA et al., 2005). Além disso, a possibilidade de associação do fator de risco genético com outros fatores de risco, como fumo e diabetes mellitus, é levantada por alguns trabalhos (PARKHILL et al., 2000; GUZMAN et al., 2003; MEISEL et al., 2003).

Trabalhos iniciais como os de Kornman e colaboradores (1997) e de Gore e colaboradores (1998) associam um genótipo específico para a produção de IL-1 $\beta$  (+3954) e IL-1 $\alpha$  (-889) com o aumento na produção de IL-1, indicando que isso seria um forte marcador para a susceptibilidade à periodontite do adulto. No entanto, trabalhos subsequentes podem não observar tal relação e ainda envolvem, em suas pesquisas, outras citocinas também presentes no processo inflamatório (YAMAZAKI et al., 2001; ANUSAKSATHIEN et al., 2003; MOREIRA et al., 2005; TREVILATTO et al., 2003; GONZALES et al., 2004; FOLWACZNY et al., 2005b).

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura a respeito do polimorfismo em citocinas relacionadas ao processo inflamatório periodontal e como esse fator genético poderia estar ligado ao desencadeamento da doença destrutiva do periodonto.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### ***Citoquinas no processo inflamatório***

As citocinas são proteínas regulatórias envolvidas no início e na progressão da doença

inflamatória crônica (KORNMAN et al., 1997; PAPAPANOU et al., 2001). Elas podem ter funções pró ou antiinflamatórias (TREVILATTO et al., 2003). A desregulação da expressão genética das citocinas pode ser responsável pelos repetidos ciclos de inflamação tecidual observados na DP (DUFF, 1998). Certas citocinas têm seus genes estudados quanto à presença de polimorfismos em sua codificação genética, tais como: fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleuquina (IL) IL-1 alfa ( $\alpha$ ), IL-1 beta ( $\beta$ ) e IL-1 receptor antagonista (RA), IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-16 e IL-18. O genótipo para algumas citocinas influencia diretamente na patogênese da DP pelo efeito na síntese dessas citocinas (MICHALOWICZ, 1994; HART; KORNMAN, 1997; PARKHILL et al., 2000). Para estudarmos o polimorfismo nas citocinas, torna-se importante saber quais são as funções de tais citocinas.

Acredita-se que a IL-1 seja a citocina crucial na patogênese da DP (MEISEL et al., 2003). Ela é a primeira ativadora da quimiotaxia de outras citocinas, bem como da expressão de moléculas de adesão, que facilitam a migração dos leucócitos dentro dos tecidos (LANG et al., 2000; CULLINAN et al., 2001). Existem três genes que regulam a produção de IL-1: IL-1A, IL-1B, que controlam a produção de proteínas pró-inflamatórias IL-1  $\alpha$  e IL-1  $\beta$ , respectivamente, e o gene IL-1 RN, que controla a síntese da proteína antagonista à IL-1 (IL1RA) (GREENSTEIN; HART, 1997). A IL-1  $\alpha$  e  $\beta$  e o TNF $\alpha$  são produzidos por células Th 1 (JANEWAY et al., 2000), por monócitos/macrófagos, durante a resposta inflamatória inicial (SOGA et al., 2003), e estimulam muitas células a produzirem metaloproteinases de matriz, prostaglandinas (PG) e citocinas pró-inflamatórias, bem como afetam o metabolismo ósseo, o que contribui para a patogênese da DP (LANDI et al., 1997; CULLINAN et al., 2001). A função da IL-1 RA é de se ligar à IL-1, bloqueando-a, e assim prevenindo a ativação das células-alvo (DINARELLO, 1996).

A IL-2 é uma citocina produzida pela célula T helper 1 (Th1) (JANEWAY et al., 2000; SCAREL - CAMINAGA et al., 2002; GON-

ZALES et al., 2004) e está envolvida na ativação da célula B, na estimulação de macrófagos e células *natural Killer*; na proliferação de células T e na atividade osteoclástica que ocorre durante a reabsorção óssea (SCAREL – CAMINAGA et al., 2002).

A IL-4 é produzida por células T helper 2 (Th2) (PAUL, 1991; HAJEER et al., 1998) e sua função é ativar essas células, regular imunoglobulinas, estimular a proliferação de células B (PAUL, 1991), inibindo a secreção de prostaglandina E2 e citocinas feitas pelos macrófagos (TE VELDE et al., 1990; CORCORAN et al., 1992).

Assim como as citocinas já citadas, a IL-6 também apresenta múltiplas funções, como participar da diferenciação da célula B e da proliferação das células T, estimular a hematopoiese e acelerar a reabsorção óssea (BOCH; WARASWAPATI; AURON, 2001). Regula a resposta imunológica, e seus efeitos se sobrepõem aos da IL-1 e do TNF (FUJIHASHI et al., 1993). Além disso, é produto das células Th2 (JANEWAY et al., 2000).

IL-10 é uma citocina antiinflamatória, produzida por células T Helper 2 (HAJEER et al., 1998; JANEWAY et al., 2000) e macrófagos, que inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL6, IL-8, (HAJEER et al., 1998) e também IL-2, TNF $\alpha$  e INF  $\gamma$ , as quais são produzidas por células T Helper 1 (LALANI; BHOL; AHMED, 1997; JANEWAY et al., 2000). Além disso, estimula a proliferação de células B e a produção de anticorpos (LALANI; BHOL; AHMED, 1997; HAJEER et al., 1998).

A IL-16 vem sendo estudada quanto ao seu envolvimento com doenças crônicas inflamatórias (LABERGE et al., 1997; SCHREIBER, 2001). Sua função é ativar células T, monócitos, macrófagos e células dendríticas, ligando-se à molécula CD4 e estimulando a produção dessa citocina. A ativação das células T estimula a produção de diferentes citocinas, como TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$  IL-18 por monócitos. (MATHY et al., 2000).

Por sua vez, a IL-18 é produzida por macrófagos, monócitos e osteoblastos (GERDES et al., 2002), está envolvida na regulação do sistema inato e adquirido de defesa (DINARE-

LLO; FANTUZZI, 2003), estimula a expressão de TNF $\alpha$  e IL1, a diferenciação de células T em Th1, induz a produção de INF $\gamma$  na presença de IL-12 e inibe a síntese de citocina anti-inflamatória IL-10 (FOLWA-CZNY et al., 2005a).

### ***Polimorfismo nas citocinas envolvidas na periodontite***

Polimorfismo é uma variação da seqüência de nucleotídeos em um alelo de um gene, que pode ocorrer por transcrição ou substituição (KINANE; HART, 2003; TREVILATTO et al., 2003). Essa variação pode acontecer em uma região do exon ou do intron do DNA, ou do RNA, que será usado para a produção de proteínas (NARES, 2003). Quando um alelo específico ocorre em uma frequência relativamente elevada na população (>1%), diz-se que ele apresenta um polimorfismo genético (KINANE; HART, 2003; GUZMAN et al., 2003; NARES, 2003). Quando essa alteração no nucleotídeo é muito rara, e não presente em muitos indivíduos, isso é freqüentemente chamado de mutação (KINANE; HART, 2003; NARES, 2003). O gene pode apresentar polimorfismo em somente um alelo, ou até em 5 alelos (PARKHILL et al., 2000; TAI et al., 2002; ANUSAKSATHIEN et al., 2003), e o genótipo positivo é definido como a presença de pelo menos um alelo raro em cada locus (PAPAPANOU et al., 2001).

Certos polimorfismos podem aumentar ou diminuir o risco de a pessoa desenvolver o fenótipo para a doença (KINANE; HART, 2003). O estudo dessas variações genéticas nas citocinas pode contribuir para entender a interação dos mediadores do hospedeiro que determinam o fenótipo da doença (TREVILATTO et al., 2003). Cada variante, usualmente, não causa doença por si só, mas é possível que uma combinação específica de polimorfismos em genes diferentes ou a interação com fatores ambientais possam alterar significativamente o risco de o indivíduo desenvolver o fenótipo para certas doenças (GUZMAN et al., 2003; GONZALES et al., 2004). Genótipos particulares de citocinas influenciam diretamente na patogênese da doença, pois afetam a

síntese das citocinas (MICHALOWICZ, 1994; HART; KORN-MAN, 1997; PARKHILL et al., 2000). Outros autores, no entanto, não conseguem achar relação entre a presença do polimorfismo e o desenvolvimento da doença (GONZALES et al., 2004; FOLWACZNY et al., 2005a; FOLWACZNY et al., 2005b). Algumas citocinas pró-inflamatórias apresentam um possível envolvimento com o polimorfismo genético. São elas TNF $\alpha$ , IL-1  $\alpha$  IL-1  $\beta$ , IL-1 RA (VNTR), IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-16 e IL-18, sendo as mais estudadas a IL1 e a IL10 (KINANE; HART, 2003; TREVILATTO et al., 2003; FOLWACZNY et al., 2005a; FOLWACZNY et al., 2005b). Para cada uma dessas substâncias, existe uma ou mais regiões do gene (locus) identificadas como responsáveis pela variação

alélica; tais citocinas e suas respectivas variações podem ser vistas no Quadro 1.

***Inter-relação entre polimorfismo, periodontites crônica e agressiva e os grupos étnico-raciais.***

O polimorfismo genético pode ser associado com diferentes formas clínicas de periodontite (KORNMAN et al., 1997). A periodontite agressiva (PA) sofre forte influência dos fatores genéticos (HART, 1996). No que se refere à periodontite crônica, certos estudos afirmam que ela é aparentemente pouco influenciada por esses fatores (PARKHILL et al., 2000; TAI et al., 2002). No entanto, tem-se demonstrado que a susceptibilidade à periodontite crônica (PC) também pode estar

Citoquinas	Regiões de polimorfismo						
IL-1 $\alpha$	-889	+4845					Cullinan et al., 2001; Kinane; Hart, 2003; González et al., 2003
IL-1 $\beta$	-511	+3953 ou +3954	-31				Cullinan et al., 2001; Parkhill et al., 2000; Anusaksathien et al., 2003; Kinane; Hart, 2003; Soga et al., 2003; Guzman et al., 2003; Moreira et al., 2005?
IL1RA (VNTR)	+2018	Intron 2					Parkhill et al., 2000; Tai et al., 2002; Guzman et al., 2003
TNF $\alpha$	-1013	-863	-857	-308	-238	+252	Kinane; Hart, 2003; Soga et al., 2003
IL-2	-330						Scarel- Caminaga et al., 2002
IL-4	-590	Intron 2					Michel et al., 2001; Gonzales et al., 2004
IL-6	-597	-572	-174				Trevillato et al., 2003; Holla et al., 2004
IL-10	-1140	-1082 ou -1087	-824 ou -819	-592 ou -597	-506		Yamazaki et al., 2001; Gonzales et al., 2002; Berglundh et al., 2003; Scarel- Caminaga et al., 2004
IL-16	-295						Folwaczny et al., 2005b
IL-18	-656	-607	-137	+113	+127	+105	Folwaczny et al., 2005a

Quadro 1- Citoquinas e as regiões de polimorfismo estudadas

relacionada com o componente hereditário em 50% dos casos (KORNMAN et al., 1997; MICHALOWICZ et al., 2000).

A presença do alelo 2 no polimorfismo para IL-1 é um fator de risco para periodontite severa em caucasianos (KORNMAN et al., 1997) e também em brasileiros (MOREIRA et al., 2005). Quando comparada à incidência do alelo 1 ou 2 para IL-1 B (+3954), nas formas agressiva e crônica da periodontite, uma diferença na patogênese dessas formas clínicas e também nos grupos étnicos e raciais pode ser vista entre caucasianos e japoneses (TAI et al., 2002); quanto à clínica, nenhuma associação entre o gene para IL-1 $\beta$  (+3954) e a PA foi encontrada (TAI et al., 2002; MOREIRA et al., 2005); enquanto que o polimorfismo para IL-1  $\beta$  (+3954) influencia na severidade da DP em caucasianos, em japoneses isso não ocorre (SOGA et al., 2003). O alelo 2 para IL-1 B (+3954), por sua vez, tem sua frequência estatisticamente aumentada entre os pacientes caucasianos com periodontite severa avançada e indivíduos com doença média ou moderada (GORE et al., 1998). Um aumento da severidade da perda de inserção nos pacientes com genótipo positivo para IL-1 pode ser observado (PAPAPANOU et al., 2001). Todavia, a distribuição do genótipo positivo foi tão pequena, que não foi possível mensurar a relação entre a composição genotípica da IL-1  $\beta$  (+3954) e IL-1  $\alpha$  (-889) e a periodontite agressiva ou crônica nas populações taiandesa ou chinesa (ANUSAKSATHIEN et al., 2003). O carreamento do alelo 2 para IL-1 a (+4845), IL-1 $\beta$  (+3954) e IL-1RN é menos incidente em japoneses que em caucasianos; já para IL-1 $\beta$  (-511), é semelhante entre japoneses e chineses (TAI et al., 2002). O carreamento do alelo 2 para IL-1RN não está associado à severidade da DP (KORNMAN et al., 1997; PARKHILL et al., 2000); no entanto, para TAI et al. (2002), a frequência de polimorfismos nos alelos 2, 3, 4, e 5 desse gene está aumentada em pacientes com PA generalizada. Em contraste, homocigotos para o alelo 1 da IL-1  $\beta$  (+3954) têm sua frequência para PA localizada ou generalizada aumentada em caucasianos, quando comparada ao controle, talvez pelo efeito na

expressão desse alelo (PARKHILL et al., 2000). A transmissão do alelo 1 para IL-1A (-889) é mais frequente que o alelo 2 em pacientes com periodontite agressiva na população caucasiana. GUZMAN et al. (2003) e GONZALES et al. (2003) não observaram associação alguma entre polimorfismo para IL-1 A ou B, e a doença periodontal agressiva nas populações de caucasianos norte-europeus ou hispânicos da América Central. O genótipo contribui, mas não é fator de risco essencial para o desenvolvimento da DP em adultos australianos caucasianos (CULLINAN et al., 2001).

No que diz respeito ao TNF  $\alpha$  (-1013/ -863 e -857) e à IL-2 (-330), há associação entre esses polimorfismos e a severidade da DP nas populações japonesa e brasileira, respectivamente (SCAREL- CAMINAGA et al 2002; SOGA et al., 2003).

Em pacientes com PA, caucasianos Norte-europeus na maioria, os dados mostram interação positiva entre o polimorfismo para IL-4 no promotor e intron (PP+ e IP+) e a DP (MICHEL et al., 2001). Por outro lado, a mesma interação não foi vista em japoneses caucasianos com PA (GONZALES et al., 2004), nem em coreanos com periodontite do adulto (KANG et al., 2003), ou no grupo de brasileiros de origem africana com DP (PONTES et al., 2004). Sendo assim, talvez a IL-4, por si mesma, não possa ser considerada um fator biológico que contribui para a etiopatogenia da PA (GONZALES et al., 2004).

Uma relação positiva entre a presença do polimorfismo para IL-6 (-174) e a susceptibilidade à DP crônica em caucasianos brasileiros é confirmada pelo aumento na frequência do genótipo G/G nessa região promotora do gene (TREVILATTO et al., 2003). No entanto, Holla e colaboradores (2004) não observaram relação entre esse polimorfismo e a periodontite. Talvez, o polimorfismo para IL-6 (-572) possa ser relevante como fator protetor, associado à baixa susceptibilidade à periodontite do adulto (HOLLA et al., 2004).

Os polimorfismos na IL-10 (-1082/ -819 e -592) não parecem ser fortes determinantes para susceptibilidade em desenvolver periodontite crônica ou agressiva em indivíduos japone-

ses (YAMAZAKI et al., 2001; GONZALES et al., 2002). No entanto, alguma relação da IL-10 (-1087) em caucasianos do norte europeu pode estar associada à PC severa, sendo que a presença do alelo G, na posição -1087, estaria relacionada com o aumento na produção da IL-10, enquanto o alelo A, nessa posição, levaria a um decréscimo na produção dessa proteína (BERGLUNDH et al., 2003). Outros resultados ainda mostram que há relação entre os polimorfismos IL-10 (-819 e -592) e a susceptibilidade para PC, mas não com a IL-10 (-1087) em caucasianos brasileiros (SCAREL - CAMINAGA et al., 2004).

Nenhuma associação foi encontrada entre quaisquer dos polimorfismos para IL-16 (-295) ou IL-18 (-656/ -607/ -137/ +113/ +127/ +105) em caucasianos e a susceptibilidade à periodontite (FOLWACZNY et al., 2005a; FOLWACZNY et al., 2005b).

A frequência de muitos alelos varia entre os grupos étnicos, e muitos estudos têm mostrado resultados contraditórios quando são feitas comparações entre populações distintas (PAPAPANOU et al., 2001; SOGA et al., 2003; MOREIRA et al., 2005). Múltiplos genes podem influenciar a susceptibilidade ou severidade à doença no indivíduo (SOGA et al., 2003). A presença do gene polimórfico pode aumentar ou diminuir o risco de o indivíduo desenvolver o fenótipo para doença (KINANE; HART, 2003). O genótipo para diversas citoquinas pode influenciar diretamente na patogênese da DP, pois afeta a síntese das citoquinas (MICHALOWICZ, 1994; HART; KORNMAN, 1997; PARKHILL et al., 2000). No entanto, os autores não são unânimes em suportar uma relação positiva entre a composição genotípica e a susceptibilidade ou severidade à doença periodontal (GONZALES et al., 2004; FOLWACZNY et al., 2005a; FOLWACZNY et al., 2005b). Talvez isso ocorra porque muitos dos polimorfismos podem depender da presença de outros genes polimórficos ou de fatores ambientais para manifestar uma contribuição no risco para o desenvolvimento da doença (GONZALES et al., 2004).

### ***Evidências com os fatores de risco***

As evidências com os fatores de risco são levantadas em relação a IL-1 e o diabetes mellitus e também dessa citoquina com o fumo. Enquanto os genótipos IL-1A (+ 4845) e IL-1RN (+2018) não mostram relação com a periodontite, os genótipos IL-1B (-511) e IL-1 B (+3954) apresentam possível associação com a DP destrutiva; assim, o risco de desenvolvimento de periodontite severa na população diabética relaciona-se ao polimorfismo na IL-1 B (GUZMAN et al., 2003). Alguns autores sugerem que o fumo e o genótipo para IL-1 são fatores independentes na periodontite severa, e que a presença de pacientes fumantes na amostra poderia ocultar o risco ao polimorfismo das citoquinas (KORNMAN et al., 1997; PAPAPANOU et al., 2001; MOREIRA et al., 2005). Existem relatos de associação com o genótipo 1/1 na IL-1B (+3954) em pacientes fumantes com periodontite de início precoce (PARKHILL et al., 2000) e também uma forte relação pode ser encontrada do genótipo positivo para IL-1 em pacientes com a forma severa da periodontite em fumantes, sugerindo um sinergismo entre o fumo e o fator de risco genético para IL-1 (MEISEL et al., 2003). Por outro lado, nenhuma associação significativa foi vista entre fumo e IL-1A (+4845) ou IL-1B (+3954), mas sim na frequência aumentada de genes polimórficos para IL-1 RN (VNTR) em pacientes não fumantes com periodontite de início precoce generalizada (TAI et al., 2002) e na presença de aumento na profundidade de bolsa em pacientes não fumantes com genótipo positivo para IL-1 (CULLINAN et al., 2001). A determinação da associação entre fumo e a severidade da doença periodontal em pacientes com polimorfismo para IL-1 ou outras citoquinas pode ser dificultada pelo fato de a amostra de fumante ser pequena (GONZALES et al., 2003), ou pela não inclusão desses pacientes nos estudos (TREVILATTO et al., 2003; SCAREL - CAMINAGA et al., 2004), ou ainda por não haver relato da inclusão ou exclusão desse fator de risco (YAMAZAKI et al., 2001; MICHEL et al., 2001; SCAREL - CAMINAGA et al., 2002; GONZALES et al., 2002;

BERGLUNDH et al., 2003; SOGA et al., 2003; GONZALES et al., 2004; FOLWACZNY et al., 2005a; FOLWACZNY et al., 2005b).

## CONCLUSÃO

Os trabalhos sobre polimorfismo genético, nas diversas citocinas relacionadas com o processo inflamatório periodontal, mostram que:

1 – Em algumas citocinas, como IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, há variação nos resul-

tados em relação à presença do gene polimórfico e o desenvolvimento da periodontite.

2 – Alguns genes polimórficos, como os da IL-16 e IL-18, não apresentam relação com a periodontite;

3 – Existe um enfoque relevante em relação aos grupos étnicos e raciais.

4 – O genótipo para IL-1B está associado ao risco para periodontite severa na população diabética, mas os resultados são contraditórios quando o consumo de cigarros é estudado.

## ***Polymorphism in cytokines associated with the periodontal inflammatory process***

### ***Abstract***

*The aim of this study was to make a review of literature about polymorphism in cytokine associated with the periodontal inflammatory process and how this genetic factor may be associated with development of periodontal destructive disease. Studies about some cytokines include: tumor necrosis factor - alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin -1 - alpha (IL-1 $\alpha$ ), beta (IL-1 $\beta$ ) ou IL-1 antagonist receptor (IL-1RA), IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-16 e IL-18. This review make possible conclusions that: 1- in some cytokines like IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, the results have variation in relationship of polymorphic gene and periodontitis development; 2- some polymorphic genes, as IL-16 e IL-18 do not have relation with periodontitis; 3- there is a relevant emphasis of the relationship with ethnic and racial groups; 4- the genotype for IL-1B is associated with the risk for severe periodontitis on diabetic population, but the results are conflicted when smoking is considered.*

***Key words: Polymorphism, interleukin, periodontal disease, smoking diabetes mellitus***

## REFERÊNCIAS

ANUSAKSATHIEN, O. et al. Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha(-889) genetic variations in a Thai population group. *J. Periodontol.*, Chicago, v.74, n.12, p.1796-1802, Dec. 2003.

BERGLUNDH, T. et al. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.30, n.3, p.249-254, Mar. 2003.

BOCH, J.A.; WARA-ASWAPATI, N.; AURON, P.E. IL-1 signal transduction- current

concepts and relevance to periodontitis. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v.80, n.2, p.400-407, Feb. 2001.

CORCORAN, M.L. et al. IL-4 inhibition of PGE2 synthesis block interstitial collagenase and 92Kd type IV collagenase/ gelatinase production by human monocytes. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v.267, p.515-519, 1992.

CULLINAN, M.P. et al. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult popu-

- lation. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.28, n.12, p.1137-1144, Dec. 2001.
- DINARELLO, C.A. Biologic basis for Interleukin- 1 in disease. *Blood*, Washington, DC, v.87, n.6, p.2095-2147, Mar. 1996.
- DINARELLO, C.A.; FANTUZZI, G. Interleukin- 18 and host defense against infection. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.187, p.370-384, June 2003. Suppl. 2.
- DUFF, G.W. Molecular genetics of cytokines: cytokines in chronic inflammatory disease. In: THOMPSON, A. *The cytokine handbook*. London: Academic Press, 1998. p.21-33.
- FOLWACZNY, M. et al. Polymorphisms of the interleukin-18 gene in periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.32, n.5, p.530-534, May 2005a.
- FOLWACZNY, M. et al. Prevalence of the -295 T-to-C promoter polymorphism of the interleukin (IL)-16 gene in periodontitis. *Clin. Exp. Immunol.*, Oxford, v.142, n.1, p.188-192, Oct. 2005b.
- FUJIIHASHI, K. et al. Cytokine and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell response in chronic inflamed gingival tissues. *J. Periodontol.*, Chicago, v.64, p.400-406, May 1993. Suppl. 5.
- GERDES, N. et al. Expression of interleukin (IL)- 18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages implications for atherogenesis. *J. Exp. Med.*, New York, v.195, n.2, p.245-257, Jan. 2002.
- GONZALES, J.R. et al. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 loci in aggressive and chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.29, n.9, p.816-822, Sept. 2002.
- GONZALES, J.R. et al. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *Eur. J. Oral Sci.*, Copenhagen, v.111, n.5, p.395-399, Oct. 2003.
- GONZALES, J.R. et al. Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and caucasian patients with aggressive periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.31, n.5, p.384-389, May 2004.
- GORE, E.A. et al. Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.25, n.10, p.781-785, Oct. 1998.
- GREENSTEIN, G.; HART, T.C. A critical assessment of interleukin - 1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.73, n.2, p.231-247, Feb. 2002.
- GUZMAN, S. et al. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J. Periodontol.*, Chicago, v.74, n.8, p.1183-1190, Aug. 2003.
- HAJEER, A.H. et al. IL-10 gene promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, Stockholm, v.27, n.2, p.142-145, 1998.
- HART, T.C. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Curr. Opin. Periodontol.*, Philadelphia, p.3-11, 1994.
- HART, T.C. Genetic risk factors for early onset periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.67, p.355-366, 1996.
- HART, T.C.; KORNMAN, K.S. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol. 2000*, Copenhagen, v.14, p.202-215, June 1997.
- HASSELL, T.M.; Harris, E.L. Genetic influences in caries and periodontal disease. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, Alexandria, v.6, n.4, p.319-342, 1995.
- HOLLA, L.I. et al. Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.75, n.1, p.30-36, Jan. 2004.
- MICHEL, J. et al. Interleukin- 4 polymorphisms in early onset periodontitis. *J. Clin.*



- Periodontol.*, Copenhagen, v.28, n.5, p.483, May 2001.
- JANEWAY, C.A. et al. *Imunologia*: o sistema imunológico na saúde e na doença. 4.ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.
- KANG, B.Y. et al. Two polymorphisms of interleukin-4 gene in Korean adult periodontitis. *Arch. Pharm. Res.*, Seoul, v.26, n.6, p.482-486, June 2003.
- KINANE, D.F.; HART, T.C. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, Alexandria, v.14, n.6, p.430-449, 2003.
- KORNMAN, K.S. et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.24, n.1, p.72-77, Jan. 1997.
- LABERGE, S. et al. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, New York, v.17, n.2, p.193-202, Aug.1997.
- LALANI, I.; BHOL, K.; AHMED, A.R. Interleukin-10: biology, role in inflammation and autoimmunity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, McLean, v.79, p.469-484, 1997.
- LANDI, L. et al. Host mechanisms in the pathogenesis of periodontal disease. *Curr. Opin. Periodontol.*, Philadelphia, v.4, p.3-10, 1997.
- LANG, N.P. et al. Effect of interleukin -1 polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.35, p.102-107, Apr.2000.
- MATHY, N.L. et al. Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Immunology*, Oxford, v.100, n.1, p.63-69, May 2000.
- MEISEL, P. et al. The interleukin-1 polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population-based SHIP study. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v.82, n.3, p.189-193, Mar. 2003.
- MICHALOWICZ, B.S. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J. Periodontol.*, Chicago, v.65, p.479-488, May 1994. Suppl. 5.
- MICHALOWICZ, B.S. et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.71, n.11, p.1699-1707, Nov. 2000.
- MOREIRA, P.R. et al. A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.40, n.4, p.306-311, Aug. 2005.
- NARES, S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol.* 2000, Copenhagen, v.32, p.36-49, 2003.
- PAPAPANOU, P.N. et al. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status: a case-control study. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.28, n.5, p.389-396, May 2001.
- PARKHILL, J.M. et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.27, n.9, p.682-689, Sept. 2000.
- PAUL, W.E. Interleukin-4 : a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood*, Washington, DC, v.77, n.9, p.1859-1870, May 1991.
- PONTES, C.C. et al. Interleukin-4 gene polymorphism and its relation to periodontal disease in a Brazilian population of African heritage. *J. Dent.*, Kidlington, v.32, n.3, p.241-246, Mar. 2004.
- SCAREL-CAMINAGA, R.M. et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.31, n.6, p.443-448, June 2004.
- SCAREL-CAMINAGA, R.M. et al. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic

- periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.29, n.7, p.587-591, July 2002.
- SCHREIBER, S. Monocytes or T cells in Crohn's disease: does Il-16 allow both to play at that game? *Gut*, London, v.49, p.747-748, 2001.
- SOGA, Y. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.30, n.6, p.524-531, June 2003.
- TAI, H. et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.29, n.10, p.882-888, Oct. 2002.
- TE VELDE, A.A. et al. Interleukin -4 inhibit secretion of IL-1b tumor necrosis factor-a and IL-6 by human monocytes. *Blood*, Washington, DC, v.76, n.7, p.1392-1397, Oct. 1990.
- TREVILATTO, P.C. et al. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a caucasian Brazilian population. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.30, n.5, p.438-442, May 2003.
- YAMAZAKI, K. et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.28, n.9, p.828-832, Sept. 2001.

Recebido em / *Received*: 01/06/2006  
Aceito em / *Accepted*: 25/08/2006