

Polimorfismo genético como factor de riesgo en periodontitis crónica

Genetic polymorphism as a risk factor in chronic periodontitis

Dr C. Carlos Martín Ardila Medina; Dra. Margarita Rosa Bermúdez Quintero; Dra. Isabel Cristina Guzmán Zuluaga

Universidad de Antioquia. Antioquia, Colombia.

RESUMEN

Fundamento: polimorfismos genéticos como el gen interleuquina uno que codifica para la hipersecreción de ciertas citoquinas a diferentes estímulos, favorece el establecimiento de la periodontitis.

Objetivo: determinar la prevalencia de los genes interleuquina 1 y su asociación con periodontitis crónica en una población Colombiana.

Métodos: se realizó una investigación de corte transversal, el universo estuvo compuesto por 108 pacientes. El diagnóstico de periodontitis crónica avanzada y moderada-leve se basó en criterios definidos con anterioridad. Los pacientes sin evidencia de estos diagnósticos periodontales se usaron como grupo control. Para la determinación del polimorfismo de los genes interleuquina 1 α y 1 β , se tomaron células epiteliales del carrillo de la mucosa bucal donde se utilizó un hisopo y un enjuague bucal.

Resultados: la prevalencia de los genes interleuquina 1 α y β fueron superior en el grupo de pacientes con periodontitis avanzada, pero sin diferencias significativas con respecto a los otros grupos. Tampoco se observaron asociaciones estadísticas significativas entre los genes interleuquina 1 α y β con algún tipo de periodontitis.

Conclusiones: no se observó asociación reveladora entre los genes interleuquina 1 α y β y periodontitis crónica, por lo tanto este polimorfismo no puede ser considerado un factor de riesgo para esa clase de periodontitis en esta población.

DeCS: POLIMORFISMO GENÉTICO; PERIODONTITIS CRÓNICA; FACTORES DE RISCO; ANÁLISIS ESTADÍSTICO; ESTUDIOS TRANSVERSALES.

ABSTRACT

Background: genetic polymorphisms such as interleukin 1 gene coding for the hyper secretion of certain cytokines to different stimuli, favors the establishment of periodontitis.

Objective: to determine the prevalence of interleukin 1 genes and their association with chronic periodontitis in a Colombian population.

Methods: in this cross-sectional research, the universe was composed of 108 patients. The diagnosis of mild- moderate to advanced chronic periodontitis was based on pre-defined criteria. Patients with no evidence of these periodontal diagnoses were used as a control group. For determination of the polymorphism of interleukin genes 1 α and β , cheek epithelial cells of the oral mucosa were taken using a swab and a mouthwash.

Results: the prevalence of interleukin-1 α and β genes was higher in the group of patients with advanced periodontitis, but no statistically significant differences were observed when compared to the other groups. No statistically significant associations between genes Interleukin 1 α and β with some form of periodontitis were observed.

Conclusions: no statistically significant association between interleukin 1 α and β genes and chronic periodontitis was observed, therefore this polymorphism cannot be considered a risk factor for that kind of periodontitis in this population.

DeCS: POLYMORPHISM, GENETIC; CHRONIC PERIODONTITIS; RISK FACTORS; STATISTICAL ANALYSIS; CROSS-SECTIONAL STUDIES.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inflamatoria a los microorganismos presentes en la placa subgingival es uno de los factores que contribuyen a la destrucción de los tejidos periodontales.¹ En la patogénesis de las enfermedades periodontales se han observado algunos factores de riesgo como la edad, sexo, hábito de fumar y antecedentes genéticos.² Se ha documentado que algunas personas presentan polimorfismos genéticos como el gen interleuquina (IL) 1 que codifica para la hipersecreción de ciertas citoquinas a diferentes estímulos, donde se favorece el establecimiento de la periodontitis.³ La IL1 β inhibe la formación ósea para estimular la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, y la producción de colagenasas y pro-

teasas;⁴ se ha indicado también que esta IL se encuentra con mayor frecuencia y es mucho más potente que la IL α en la inhibición de la reabsorción ósea.⁵ Se ha informado que el 36 % de europeos caucásicos presentan genes de la IL 1 que se han asociado a formas severas de periodontitis crónica,⁶ sin embargo, no se han encontrado correlación en otras poblaciones.^{7,8}

La prevalencia de genes de IL 1 en poblaciones de diferentes orígenes étnicos es desconocida,⁶⁻⁸ muy pocos estudios han evaluado la presencia de ellos en poblaciones latinoamericanas. El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de los genes IL 1 y su asociación con periodontitis crónica en una población colombiana.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de corte transversal, el universo estuvo compuesto por 108 pacientes. Se empleó un muestreo no probabilístico en los pacientes que asistieron a la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia Medellín, Colombia desde el primer semestre de 2010 hasta el primer semestre de 2013.

Los pacientes fueron seleccionados y se tuvieron en cuenta los siguientes criterios: mayores de edad y de ambos sexos con diagnóstico de periodontitis crónica. Se excluyeron los pacientes tratados por periodoncia en el último año y también aquellos que consumieron antimicrobianos y antiinflamatorios no esteroideos en los últimos tres meses previos al inicio del estudio. Se eliminaron pacientes con tratamiento de ortodoncia y enfermedades autoinmunes, diabéticos, embarazadas y lactantes (se quitaron debido a que su condición altera los parámetros periodontales y se convierten en un factor de confusión).

Los individuos incluidos en la investigación fueron informados acerca de los objetivos de la misma y firmaron el consentimiento informado. El diagnóstico de periodontitis crónica avanzada y moderada-leve se basó en los criterios definidos por Eke PI, et al,⁹ los pacientes sin evidencia de estos diagnósticos periodontales se usaron como grupo control.

Parámetros clínicos: la profundidad al sondaje (PS) y el nivel de inserción clínica (NIC) se midieron con una sonda calibrada (UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL) en seis sitios por diente (mesiobucal, bucal, distobucal, distolingual, lingual y mesolingual) en todos los dientes, se excluyó el tercer molar. En cada sitio del diente también se evaluaron la presencia de placa bacteriana y el sangrado al sondaje. Estas medidas se efectuaron por dos clínicos entrenados y cali-

brados (los coeficientes de correlación intraclase para el promedio de PS y NIC fueron 0,82 y 0,90; los valores Kappa para presencia de placa bacteriana y sangrado al sondaje fueron mayores al 0,9).

Para la determinación del polimorfismo de los genes IL 1 α y 1 β , se tomaron células epiteliales del carrillo de la mucosa bucal donde se utilizó un hisopo y un enjuague bucal. El ADN de estas células se obtuvo mediante un proceso de extracción simple con Chelex-100¹⁰ por protocolos recomendados y publicaciones recientes.^{11, 12}

Análisis estadístico: se usó una base de datos Excel (Microsoft office 2010) donde se comprobaron errores de digitación. La distribución normal de las variables continuas se verificó con la prueba estadística Kolmogorov-Smirnov. Los datos categóricos se analizaron con pruebas de Chi cuadrado. Para todas las pruebas estadísticas se estableció un nivel de significancia de 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 21 (Chicago, IL).

RESULTADOS

En la investigación se estudiaron 108 pacientes, de los cuales 14 pertenecieron al grupo control sin periodontitis, 36 al grupo con diagnóstico de periodontitis leve-moderada y 58 con periodontitis avanzada (gráfico 1).

El promedio de edad de los pacientes fue de 46 años, sin diferencias significativas entre los grupos. La prevalencia de los genes IL 1 α y β se representaron en gráficas. Se encontró un mayor porcentaje de estos genes en el grupo de periodontitis avanzada, pero sin diferencias estadísticas significativas, con respecto a los otros grupos. Cuando se exploró la posible asociación entre el polimorfismo genético y el diagnóstico

periodontal, no se observaron asociaciones significativas entre los genes IL 1 α y β con algún tipo de periodontitis (gráfico 2 y gráfico 3).

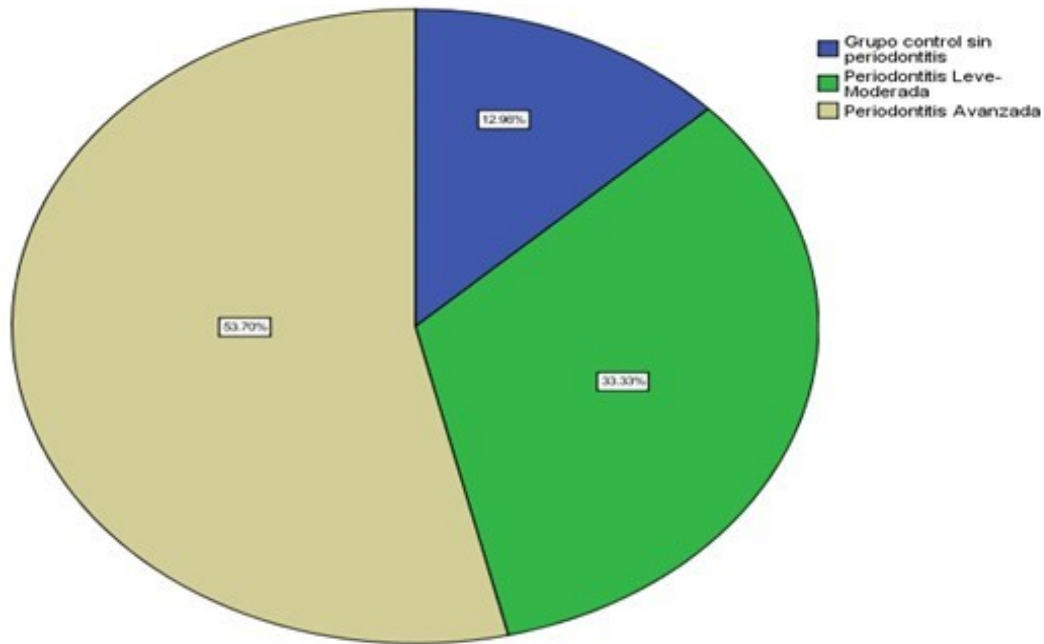


Gráfico 1. Distribución porcentual de los pacientes considerando su diagnóstico

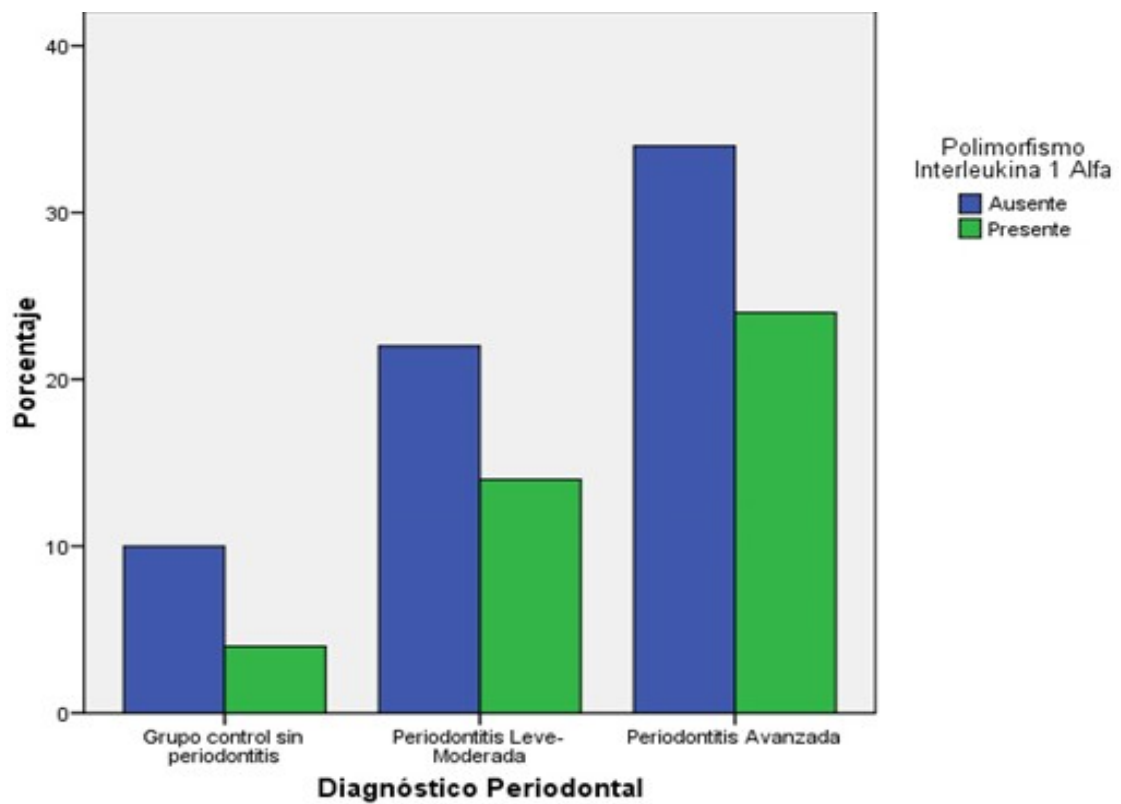


Gráfico 2. Prevalencia del gen Interleukina 1 α de acuerdo al diagnóstico

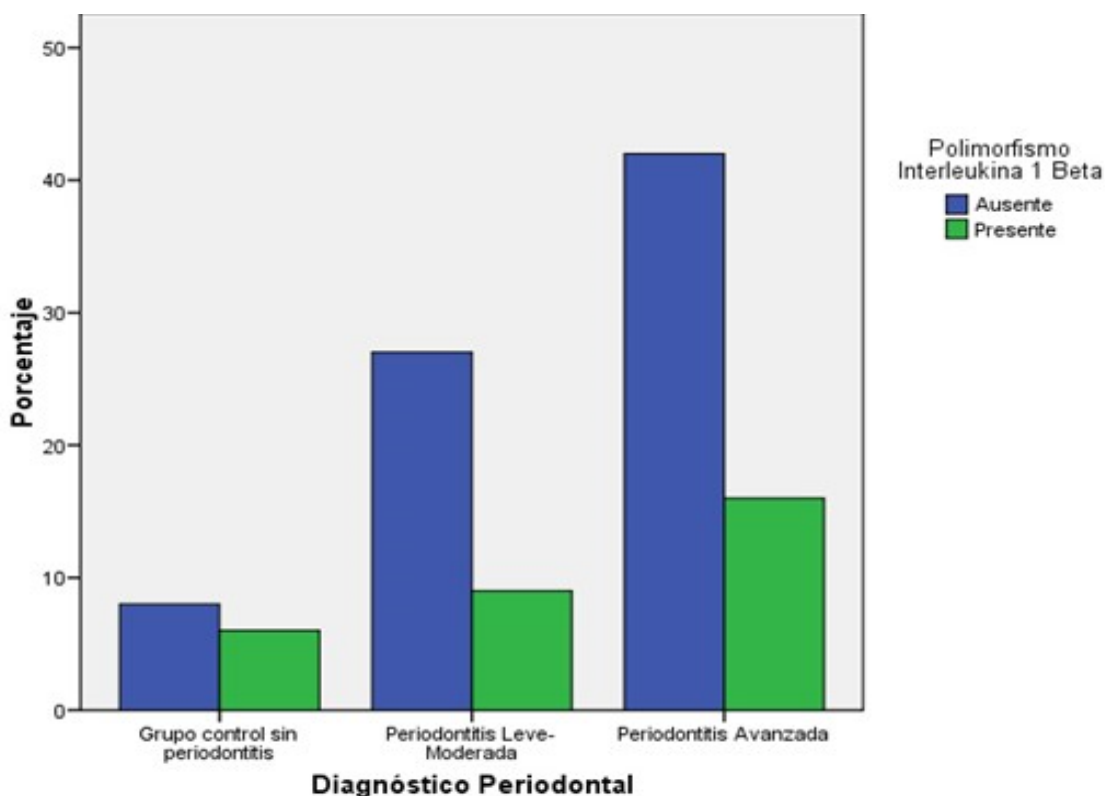


Gráfico 3. Prevalencia del gen Interleukina 1 β de acuerdo al diagnóstico

DISCUSIÓN

En el estudio, la prevalencia de genes IL 1 α y β fue similar a la documentada para personas de poblaciones caucásicas, la cual varía desde el 29 % al 46 %, donde depende de la localización geográfica.^{8, 13, 14} Sin embargo, estas prevalencias son superiores a las informadas en investigaciones realizadas en países asiáticos.¹⁵⁻¹⁷

Según lo hallado en el estudio, se han observado una mayor prevalencia de genes IL 1 α y β en pacientes con periodontitis crónica avanzada,^{18, 19} pero otros estudios no han encontrado esta asociación en personas de las mismas o diferentes localizaciones geográficas.²⁰

Por otra parte, en la investigación no se encontró asociación significativa entre genes IL 1 α y β y pacientes con periodontitis crónica. Estos resultados concuerdan con los reportados por otros investigadores,⁸ en donde no se observaron diferencias cuando se compararon con gru-

pos sin periodontitis, donde la presencia de genes IL 1 α y β no son un factor de riesgo para periodontitis crónica y por tanto no pueden ser considerado un marcador de riesgo para esta clase de periodontitis en estas poblaciones.

Aunque en otras poblaciones si se ha evidenciado esta asociación;^{18, 21} se consideran contradictorias estas apreciaciones. Por tanto, es importante realizar más estudios sobre la variabilidad genética en diferentes regiones geográficas, con el fin de aclarar el papel que cumplen los aspectos genéticos en la patogenicidad y establecimiento de la periodontitis crónica.

CONCLUSIONES

No se observó asociación significativa entre los genes IL 1 α y β y periodontitis crónica, por lo tanto, este polimorfismo no puede ser considerado un factor de riesgo en esta población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015 Oct;69(1):7-17.
2. Knight ET, Liu J, Seymour GJ, Faggion CM Jr, Cullinan MP. Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016 Jun;71(1):22-51.
3. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016 Feb;70(1):164-83.
4. Barbato L, Francioni E, Bianchi M, Mascitelli E, Marco LB, Tonelli DP. Periodontitis and bone metabolism. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015 May-Aug;12(2):174-7.
5. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol*. 1987 Mar 1;138(5):1464-8.
6. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Giovine FS di, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1997 Jan;24(1):72-7.
7. Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol*. 2004 Feb;75(2):236-42.
8. Bascones-Martínez A, Valderrama G, Vijande F, Puyet-Catalina A, Bascones-Ilundain J, Arias-Herrera S, et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal status in a Spanish population. *Mol Med Rep*. 2012 May;5(5):1335-9.
9. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2012 Dec;83(12):1449-54.
10. Walsh PS, Metzger DA, Higushi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*. 2013 Mar;54(3):134-9.
11. Zhang X, Dai J, Long Y, Wu H, Li XJ, Ding Y. Correlation of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women with chronic periodontitis. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Nov;123(22):3262-7.
12. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Giovine FS di, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1997 Jan;24(1):72-7.
13. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, et al. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol*. 2001 Dec;28(12):1137-44.
14. Lavu V, Venkatesan V, Venkata Kameswara Subrahmanya Lakkakula B, Venugopal P, Paul SF, Rao SR. Polymorphic regions in the interleukin-1 gene and susceptibility to chronic periodontitis: a genetic association study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015 Apr;19(4):175-81.
15. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M.

- Relationship between IL1 gene polymorphisms and periodontal disease in Japanese women. *DNA Cell Biol.* 2014 Apr;33(4):227-33.
16. Loo WT, Fan CB, Bai LJ, Yue Y, Dou YD, Wang M, et al. Gene polymorphism and protein of human pro- and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients. *J Transl Med.* 2012 Sep 19;10 Suppl 1:S8.
 17. Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha(-889) genetic variations in a Thai population group. *J Periodontol.* 2003 Dec;74(12):1796-802.
 18. Wu X, Offenbacher S, López NJ, Chen D, Wang HY, Rogus J, et al. Association of interleukin-1 gene variations with moderate to severe chronic periodontitis in multiple ethnicities. *J Periodontal Res.* 2015 Feb;50(1):52-61.
 19. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlén G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2001 May;28(5):389-96.
 20. Meisel P, Siegemund A, Dombrowa S, Sawaf H, Fanghaenel J, Kocher T. Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J Periodontol.* 2002 Jan;73(1):27-32.
 21. Deng JS, Qin P, Li XX, Du YH. Association between interleukin-1 β C (3953/4)T polymorphism and chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis. *Hum Immunol.* 2013 Mar;74(3):371-8.

Recibido: 26 de abril de 2016

Aprobado: 9 de septiembre de 2016

Dr. C. Carlos Martín Ardila Medina. Doctor en Ciencias Epidemiológicas. Profesor Titular Universidad de Antioquia. Antioquia, Colombia. Email: martinardila@gmail.com