

RAFAŁ RUDZIŃSKI, JADWIGA BANACH

## Uwarunkowania genetyczne odpowiedzi immunologiczno-zapalnej w zapaleniach przyzębia u osób uzależnionych od tytoniu

### Genetic Conditions of Immunoinflammatory Response in Periodontitis with Tobacco Dependence

Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

#### Streszczenie

Na podstawie piśmiennictwa przedstawiono aktualne poglądy dotyczące wpływu uwarunkowań genetycznych na odpowiedź immunologiczno-zapalną w zapaleniach przyzębia u osób uzależnionych od tytoniu. Zwrócono uwagę na polimorfizm genów warunkujących szybkość metabolizmu nikotyny oraz genów kodujących białka uczestniczące w reakcji immunologiczno-zapalnej, takich jak: receptory komórkowe, przeciwciała i cytokiny oraz antygeny zgodności tkankowej. Kontrola genetyczna odpowiedzi immunologiczno-zapalnej na zakażenia bakteryjne przyzębia jest najważniejszym czynnikiem warunkującym wrażliwość lub oporność na powstawanie zapaleń przyzębia. Polimorfizm genetyczny może powodować zróżnicowanie w odpowiedzi immunologiczno-zapalnej podczas narażenia na oddziaływanie swoistej flory bakteryjnej o działaniu chorobotwórczym oraz czynniki środowiskowe i czynniki modyfikujące przebieg zapalenia. Powyższe zależności mogą być zastosowane do optymalizacji klasyfikacji, profilaktyki i leczenia zapaleń przyzębia (**Dent. Med. Probl. 2008, 45, 1, 55–58**).

**Słowa kluczowe:** polimorfizmy genetyczne, nikotyna, zapalenia przyzębia, antygeny, przeciwciała, cytokiny.

#### Abstract

The study based on the literature and presented current views on the role of genetic conditions immunoinflammatory response in peiodontitis with tobacco dependence. Attention has been paid to the role of gene polymorphism in relation to rapidity nicotine metabolism and polymorphism encoding proteins participating in the immunoinflammatory response, including cell receptors, immunoglobulins and cytokines, human leukocyte antigens. Genetic control of host immuno-inflammatory response to microbial infection in the periodontium is the most important factor for susceptibility and resistance to periodontitis. Genetic polymorphism may effect differences in ability to immuno-inflammatory response during the expourse to specific microbial pathogen and environment. The above dependency can be applied to optimize classification system, prophylaxis and treatment of these diseases (**Dent. Med. Probl. 2008, 45, 1, 55–58**).

**Key words:** genetic polymorphism, nicotine, periodontitis, antigens, immunoglobulins, cytokines.

Najbardziej aktualna, współczesna koncepcja etiopatologiczna zapaleń przyzębia zakłada współistnienie oddziaływania czynnika bakteryjnego płytki nazębnej z czynnikiem gospodarza rozumianym jako odpowiedź immunologiczno-zapalna. Spektrum bakteryjne okazuje się czynnikiem niezbędnym, lecz niewystarczającym do wywołania periodontopatii. Aby do niej doszło, ekspozycja na bakterie musi być połączona z osobniczą podatno-

ścią, wrażliwością na zakażenia, które są zależne od uwarunkowań genetycznych. Zdeterminowana genetycznie jest zarówno odpowiedź przeciwbakteryjna, jak i sama struktura tkanek przyzębia będąca barierą dla patogenów płytki. Inicjacja stanu zapalnego przyzębia oraz jego kliniczny przebieg zależą od indywidualnie, osobniczo uwarunkowanej genetycznie, odpowiedzi immunologiczno-zapalnej i całego panelu czynników środowiskowych

i czynników modyfikujących przebieg zapalenia jak: palenie tytoniu lub towarzyszące choroby ogólnoustrojowe. Osobnicza skłonność do zapadania na periodontopatię wskazuje na genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości w układzie mechanizmów regulacyjnych warunkujących odpowiedź obronną organizmu.

Najbardziej znaczącym czynnikiem środowiskowym pozostaje niezmiennie swoista, zjadliwa flora bakteryjna płytki nazębnej, a czynnikiem modyfikującym przebieg i stopień zaawansowania zapalenia przyzębia może zależeć od tytoniu, a niekiedy od współistniejących chorób ogólnoustrojowych. Przeprowadzono wiele badań nad wpływem czynnika genetycznego na rozpoczęcie palenia tytoniu, na liczbę wypalanych papierosów, na utrwalanie tego nałogu i ostatecznie potwierdzono hipotezę, że do uzależnienia od tytoniu predysponują genetycznie uwarunkowane zaburzenia neuroprzekaznictwa dopaminergicznego i serotonergicznego [1–5]. W dalszych badaniach podjęto analizę uwarunkowań genetycznych uzależnienia od tytoniu i immunologiczno-zapalnej odpowiedzi obronnej tkanek przyzębia. Okazało się, że polimorfizm genów kodujących izotypy enzymów o różnej aktywności biologicznej ma wpływ na predyspozycję do zapadalności, intensywność przebiegu, szybkość progresji oraz wynik leczenia chorób przyzębia. W badaniach z udziałem DNA, prowadzonych do ukierunkowanej ekspresji genów poszczególnych cytochromów mitochondrialnych stwierdzono, że główna rola w metabolizmie nikotyny przypada monoooksygenazie CYP2A6 cytochromu P-450 [6, 7]. Warunkuje ona utlenianie nikotyny do kotyniny. Przypuszcza się istnienie polimorfizmu genu *CYP2A6* i w związku z tym zaburzenie aktywności enzymatycznej w przypadku występowania różnych alleli tego genu. Osobnicza genetycznie uwarunkowana zaburzona aktywność metaboliczna enzymów przemiany nikotyny w kotyninę pozwoli wyodrębnić grupy palaczy z różnym okresem półtrwania nikotyny. Wiąże się to z różną szybkością metabolizmu nikotyny i w rezultacie z różną podatnością i wrażliwością na zakażenia florą płytki bakteryjnej oraz różną odpowiedzią regulacyjnych mechanizmów obronnych organizmu. W związku z polimorfizmem genu *CYP2A6* i występowaniem alleli warunkujących różną szybkość biotransformacji nikotyny palacze z szybkim metabolizmem nikotyny są odpowiednio mniej narażeni na wystąpienie periodontopatii w porównaniu z palaczami o wolnym metabolizmie nikotyny, gdzie długo utrzymuje się duże stężenie nikotyny w tkankach i płynach ustrojowych [8, 9].

Badania nad metabolizmem z udziałem wielu izoenzymów cytochromu P-450 potwierdzają tezę,

że polimorfizm genów kodujących izotypy tych enzymów warunkuje ich różną aktywność biologiczną. Interesujące są doniesienia sugerujące podłoże genetyczne innych chorób, jak np. ośrodkowego układu nerwowego, a wśród nich choroby Parkinsona. Autorzy tych badań przedstawiają metabolizm nikotyny uszkadzający komórki istoty czarnej mózgu za pośrednictwem monoooksygenazy CYP2D6, która też odgrywa rolę w biotransformacji nikotyny, lecz dopiero wtedy, kiedy brakuje aktywności allelu *CYP2A6* [10–12]. Według powyższych doniesień większa zapadalność na chorobę Parkinsona dotyczy osób obciążonych allelami *CYP2D6* determinującymi, w postaci homozygotycznej, wolny typ hydroksylacji [13].

Istnieje wiele implikacji między uwarunkowaniami genetycznymi a odpowiedzią immunologiczno-zapalną ze strony gospodarza. Odmienność i nieprawidłowości odpowiedzi obronnej organizmu mogą być podyktowane występowaniem polimorfizmu genów cytokinowych. Głównie IL-1 jest tą cytokiną polifunkcyjną o udowodnionym działaniu prozapalnym i promującym destrukcję tkanki kostnej. Dotychczas przeprowadzono wiele badań, w których określano genotyp IL-1, analizując obraz zmian klinicznych tkanek przyzębia, stężenie tych cytokin w tkankach i płynach ustrojowych oraz ryzyko utraty zębów. Wykazano, że różnice w wydzielaniu cytokin zależą od swoistego polimorfizmu genów cytokinowych i istnieją allele warunkujące szczególnie duże stężenia cytokin prozapalnych [14]. Określony genotyp IL-1 można więc przedstawić jako marker decydujący o podatności na zapalenia przyzębia. Osoby mające „zły” genotyp wykazują kilkukrotnie większe prawdopodobieństwo rozwinięcia agresywnej, zaawansowanej choroby przyzębia w porównaniu z osobami bez tego genotypu. Jeżeli dany pacjent jest nałogowym palaczem tytoniu i wykazuje uwarunkowany genetycznie wolny metabolizm nikotyny, to ryzyko zapadalności i progresji choroby zwiększa się geometrycznie. Dodatkowo udowodniono, że podjęte leczenie periodontologiczne u takich pacjentów nie zmniejsza stężenia IL-1 w płynie dziąsłowym w porównaniu z osobami bez tego genotypu i prawdopodobnie nie przyspiesza też biotransformacji nikotyny do kotyniny [15].

Bezpośredni udział w odpowiedzi przeciwbakteryjnej biorą cząsteczki HLA (*human leucocyte antigens*) układu odpornościowego człowieka. Cząsteczki te prezentują komórkom immunologicznie kompetentnym fragmenty białek bakteryjnych, przez co regulują czynność komórek uczestniczących w całej odpowiedzi immunologiczno-zapalnej organizmu. Wykazano duży polimorfizm tych genów, występowanie w populacji wielu różnych form alleli, które różnią się sekwencją poje-

dynczych nukleotydów i liczbą powtórzeń tych sekwencji. Występowanie określonych odmian allelicznych HLA warunkuje rozpoznawanie antygenów bakteryjnych przez komórki immunologicznie kompetentne i ich prezentowanie tym komórkom, co determinuje podatność i wrażliwość na patogeny bakteryjne [16, 17].

Skuteczność immunofagocytozy komórek żernych jest podyktowana w szczególności ekspresją na ich powierzchni receptorów dla fragmentów Fc przeciwciał klasy IgG. Receptory te pełnią złożoną funkcję w regulacji stężenia immunoglobulin, warunkują zdolność komórki żernej do cytotoksyczności zależnej od przeciwciał oraz indukują wydzielanie cytokin prozapalnych. Polimorfizm genetyczny tych receptorów warunkuje występowanie dwóch różnych form allotypowych, co powoduje różną zdolność wiązania odpowiednich podklas IgG. Ma to zasadnicze znaczenie dla osobniczej podatności na zakażenia bakteryjne i występowanie zapaleń przyzębia. Występowanie na neutrofilach odmian receptora Fcy o najmniejszym powinowactwie do IgG2, głównej opsoniny dla najbardziej zjadliwej bakterii dla przyzębia (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) powoduje wiele większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresywnego typu zapaleń przyzębia w porównaniu z osobami z odmiennym genotypem [18, 19].

Obraz fenotypowy danej choroby przyzębia

okazuje się wypadkową wielu ściśle od siebie zależnych czynników. Implikacje te dotyczą określonego genotypu, zdolności obronnych organizmu, zjadliwości flory bakteryjnej, wpływu czynników modyfikujących, jak: nałogi lub współistnienie chorób ogólnoustrojowych. Wykazano już część polimorfizmów genów kodujących białka, które uczestniczą w reakcji immunologiczno-zapalnej, w tym polimorficzne cytokiny, przeciwciała, receptory komórkowe i antygeny zgodności tkankowej. Badaniem objęto uwarunkowaną genetycznie jakość i wrażliwość samych struktur tkanek przyzębia na bardziej lub mniej zjadliwą, swoistą florę bakteryjną płytki, podatność na występowanie innych chorób ogólnoustrojowych i tych dziedzicznych z pokolenia na pokolenie w sposób mendelowski, genetycznie uwarunkowaną szybkość metabolizmu oraz jakość przebiegu biotransformacji w organizmie toksyn, choćby związanych z nałogiem uzależnienia od tytoniu.

Dalsze badania prowadzone w wielu ośrodkach naukowych na świecie zmierzają do określenia markerów decydujących o wystąpieniu i intensywności przebiegu zapaleń przyzębia, umożliwiając w przyszłości ich profilaktykę oraz możliwość i sposób kompleksowej terapii i prognozowania. Wpłyne to ponadto na ujednoczenie nomenklatury jednostek chorobowych oraz dalsze udoskonalenie klasyfikacji chorób przyzębia.

## Piśmiennictwo

- [1] LERMAN C., CAPORASO N. E., ADRIAN J., MAIN D., BOWMAN E. D., LOCKSHIN B., BOYD N. R., SHIELDS P. G.: Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Heath Psychol.* 1999, 18, 14–20.
- [2] SABOL S. N., NELSON M. L., FISHER C., GUNZAERATH L., BRODY C. L., HU S., SIROTA L. A., MARCUS S. E., GREENBERG B. D., LUCAS F. R., BENJAMIN J., MURPHY D. J., HAMER D. H.: A genetic association for cigarette smoking behavior. *Heath Psychol.* 1999, 18, 3–7.
- [3] TRUE W., HEATH A. C., SCHERRER J. F., WATERMAN B., GOLDBERG J., LIN N., EISSEN S. A., LYONS M. J., TSUANG M. T.: Genetic and environmental contribution to smoking. *Addiction* 1997, 92, 1277–1287.
- [4] ISHIKAWA H., OHTUSKI T., ISHIGURO H., YAMAKAWA-KOBAYASHI H., ENDO K., LIN Y. L., YANAGI H., TSUCHIYA S., KAWATA K., HAMAGUCHI H., ARINAMI T.: Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999, 8, 831–833.
- [5] JOHNSTONE E. C., CLARK T. G., GRIFFITHS S. E., MURPHY M. F., WALTON R. T.: Polymorphism in dopamine metabolic enzyme and tobacco consumption in smokers: seeking confirmation of the association in a follow-up study. *Pharmacogenetics* 2002, 12, 585–587.
- [6] CAPORASO N. E., LERMAN C., ADRIAN J., BOYD N. R., MAIN D., ISAAG H. J., UTERMAHALM B., FALK R. T., SHIELDS P.: Nicotine metabolism and CYP2D6 phenotype in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001, 10, 261–263.
- [7] NAKIJAMA M., YAMAMOTO T., NUNOYA K., YOKOI T., NAGASHIMA K., INUOE K., FUNAE Y., SHIMADA N., KAMATAKI T., KUROIWA Y.: Role of human cytochrome P450A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab. Dispos.* 1996, 24, 1212–1217.
- [8] KITAGAWA K., KUUNUGITA N., KATOH T., YANG M., KAWAMOTO T.: The significance of the homozygous CYP2A6 deletion on nicotine metabolism: a new genotyping method of CYP2A6 using a single PCR-RFLP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 262, 146–151.
- [9] YANG M., KUUNUGITA N., KITAGAWA K., KANG S. H., COLES B., KADLUBAR F. F., KATOH T., MATSUNO K., KAWAMOTO T.: Individual differences in urinary cotinine levels in Japanese smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001, 10, 589–593.
- [10] BORDET R., BROLY F., DESTEE A., LIBERSA C., LAFITTE J. J.: Lack of relation between genetic polymorphism of cytochrome P-450IID6 and sporadic idiopathic Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1996, 3, 213–221.

- [11] ARMSTRONG M., DALY A. K., CHOLERTON S., BATMAN D. N., IDLE J. R.: Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. *Lancet* 1992, 339, 1017–1021.
- [12] TSUNEOKA Y., MATSUI Y., IWAHASHI K., TAKEUCHI H., ICHIKAWA Y.: A novel cytochrome P-450IID6 mutant gene associated with Parkinson's disease. *J. Biochem.* 1993, 114, 263–266.
- [13] KURTH M. C., KURTH J. H.: Variant cytochrome P-450 CYP2D6 allelic frequencies in Parkinson's disease. *Am. J. Med. Genet.* 1993, 48, 166–168.
- [14] GORE E., SANDERS J., PANDEY J., PALESCH Y., GALBRAITH G.: Interleukin-1B allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 1998, 25, 781–785.
- [15] ENGBRESON S., LAMSTER I., HERRERA-ABREU M., CALENTI R., TIMMS J., CHAUDHARY A., DIGIOVINE F., KORNMAM K.: The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1 and tumor necrosis factor in gingival tissue and gingival crevicular fluid. *J. Periodontol.* 1999, 70, 567–573.
- [16] MULLER R. F.: Emery's Elements of Medical. Churchill Livingstone, Edinburgh 2001.
- [17] TAKASHIBA S., OHYAMA H., OYAZU K.: HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J. Periodont. Res.* 1999, 34, 374–378.
- [18] NARES S.: The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol* 2000, 32, 36–49.
- [19] SUGITA N., KOBAYASHI T., ANDO Y.: Increased frequency of FcyRIIIb-NA1 allele in periodontitis-resistant subjects in an elderly Japanese population. *J. Dent. Res.* 2001, 80, 914–918.

### **Adres do korespondencji:**

Rafał Rudziński  
Katedra i Zakład Periodontologii PAM  
al. Powstańców Wlkp. 72  
70-111 Szczecin  
tel.: 0601-70-75-78  
e-mail: kontakt@gabinety.szczecin.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.01.2008 r.

Po recenzji: 12.02.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 18.03.2008 r.

Received: 28.01.2008

Revised: 12.02.2008

Accepted: 18.03.2008