
ИНТЕРЛЕВКИН - 10 – ПОТЕНЦИАЛЕН МАРКЕР ЗА РИСК ОТ ПАРОДОНТИТ

Здравка Пашова-Тасева¹, Антоанета Млъчкова²

¹ асистент в катедра „Пародонтология“, Факултет по дентална медицина, медицински университет – София, България

² доцент в катедра „Пародонтология“, Факултет по дентална медицина, медицински университет – София, България

Резюме

Пародонтитът е мултифакторно заболяване със значително влияние в цял свят. В своята клиничната изява деструктивният процес предизвиква увреждане на зъбоподдържащи тъкани и крие потенциал за загуба на зъби или съзъбие. Разглеждан като комплексно заболяване пародонтитът споделя сходни патогенетични механизми с други системни заболявания като метаболитен синдром, затлъстяване, ревматоиден артрит, диабет, бронхиална астма и др. В последните десетилетия обсъждането на значимостта на единични нуклеотидни полиморфизми на множество цитокини, включително Интерлевкин -10 както по отношение възникването, така във връзка с клиничната изява на множество заболявания, вкл. пародонтита, води до изясняване ролята на единични нуклеотидни полиморфизми в тези сложни, все още ненапълно изяснени процеси.

Ключови думи: пародонтит, Интерлевкин – 10, рисков маркер

INTERLEUKIN 10 – A POTENTIAL MARKER FOR PERIODONTITIS RISK

Zdravka Pashova-Tasseva¹, Antoaneta Mlachkova²

¹ assistant professor in Department of Periodontology, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria

² associate professor in Department of Periodontology, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria

Summary

Periodontitis is a multifactorial disease with a significant impact worldwide. In its clinical manifestation, the destructive process causes damage to tooth-supporting tissues and has the potential for tooth loss or loss of dentition. Considered as a

complex disease, periodontitis shares similar pathogenetic mechanisms with other systemic diseases such as metabolic syndrome, obesity, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, bronchial asthma, etc. In recent decades, the discussion of the importance of single nucleotide polymorphisms of many cytokines, including Interleukin-10, both in terms of the occurrence and in relation to the clinical manifestation of many diseases, incl. periodontitis, leads to elucidation of the role of single nucleotide polymorphisms in these complex, still incompletely elucidated processes.

Key words: periodontitis, Interleukin-10, risk marker

Пародонтитът се разглежда като възпалително заболяване, което се инициира от присъствието на специфични пародонтопатогени или групи от такива и води до прогресивно разрушаване на поддържащите зъба тъкани, деструкция на пародонталния лигамент и алвеоларната кост. Тежкия пародонтит е свързан със субективни усещания от страна на пациента за дискомфорт, болка и оставен не лекуван често води до загуба на зъби. Пародонтитът е сериозен здравен проблем и е известно, че това заболяване е една от причините за загуба на зъби при пациенти от развитите и развиващите се страни. Въпреки че присъствието на специфичните микроорганизми е ключов момент, даващ началото на патологичния процес, отговорът на организма провокира секреция на проинфламаторни медиатори, което води до разграждане на екстрацелуларния матрикс и костна резорбция. Свърхекспресията на такива медиатори се повлиява изключително от присъствието на антиинфламаторни цитокини, какъвто е IL-10 (1). Съществуват научни доказателства, че в отделни популации определен процент от лицата (между 5 и 15%) се характеризират с повишена податливост към дадено заболяване (2,3,4). Към настоящия момент клиничния интерес е насочен към идентифицирането на податливи към развитие на пародонтит индивиди.

Интересът към генетичните фактори, свързани с оралните заболявания и в частност с пародонтита, е насочен към търсене на генни полиморфизми (често на про- и антиинфламаторни цитокини), които играят роля в имунния отговор, процесите на тъканно увреждане или метаболитните процеси. Много данни свидетелстват за това, че алелни вариации в гени, кодиращи цитокини, както и фактори, регулиращи тяхната експресия, могат да повлияят податливост към пародонтално заболяване, клиничния му ход, неговата прогресия и тежест. Генните полиморфизми проявяват протективен или деструктивен ефект по отношение на едно заболяване, а дисрегулация в генната им експресия често е отговорна за повтарящи се цикли на тъканно възпаление (5). Допуска се, че анализът на единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) ще улесни откриването на множество гени, асоциирани с пародонтит, в качеството им на генетични маркери.

Интерлевкин – 10 (IL-10) е антиинфламаторен интерлевкин, чиито нива често са понижени при пациенти с тежък пародонтит, за сметка на повишени такива на проинфламаторни медиатори като някои проинфламаторни цитокини - IL-2, IL-6, IL-8, интерферони, TNF- α и др. Интересът към този цитокин е свързан

с неговата роля в развитието на други хронични заболявания, споделящи сходен патогенетичен път с пародонтита. Единичен генен полиморфизъм на IL-10 на различни позиции се асоциира със заболявания като агресивен лимфом, кардиоваскуларни заболявания, хронична алкохолна чернодробна болест, ендометриоза, тежък пародонтит и др. заболявания, но също така и с дълголетие (6). IL-10 е цитокин, който се продуцира от Th2 клетки и инхибира продукцията на някои цитокини от активираните Th1 клетки. IL-10 модулира експресията на цитокини с произход от костния мозък. В различни експериментални модели се доказва ролята на IL-10 като антиинфламаторен и имunosупресивен фактор (7).

Научни данни изясняват ролята на определени цитокини и техни единични нуклеотидни полиморфизми в патогенезата на пародонталното заболяване. По отношение на SNP на IL-10 обект на интерес са три полиморфизма на позиции

-1082, -819 и -592. Проведени са научни изследвания в областта на трите промоторни региона в опит да се обвърже конкретен полиморфизъм с податливост към пародонтит и с асоциация на полиморфизма с по-тежкото протичане на пародонталното заболяване. Същевременно се обсъжда и факта, че генните полиморфизми имат различна изява и влияние в отделни популации. Разпространението на единични нуклеотидни полиморфизми на IL-10 в различните географски ширини се характеризира със специфични вариации в генотиповете, изолирани в изследваните лица. Ефектът на тези полиморфизми върху тежестта на пародонтита остава обсъждан и налага детайлни проучвания.

В различни популации са направени анализи, търсещи връзка между пародонтита и SNP и IL-10. На анализ са подложени както пациенти с пародонтит, така и здрави индивиди в качеството им на контролна група. В повечето проучвания определени генотипове или хаплотипове се свързват с тежък пародонтит. Значимостта на генните полиморфизми на единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) в промоторния регион на Интерлевкин - 10 (IL-10) на места – 1082, -819 и -592 вероятно се състои в поддържане на оралната дисбиоза, характерна за пародонтита (8,9).

При интерпретиране на данни от мета-анализи за не-азиатски изследвани групи по отношение на IL-10 SNP са изследвани три полиморфизма: -1082, -819, -592. Относно SNP на IL-10 (-819) не се откриват статистически значими връзки между носителството на полиморфизма и пародонталното заболяване. Това се потвърждава и от съвременни данни, някои от които получени от популация на Балканския полуостров. Изследвания, проведени в македонска популация, за полиморфизъм на IL-10 при позиция (-819) показва превалиране на С-алел пред Т-алел, но въпреки това не се установява статистически значима връзка с тежестта на пародонтита (10). Сходни резултати са получени и в изследвана иранска представителна извадка (11). Цитираните данни от мета-анализи са базирани на общо 14 проучвания, насочени към изследване на предполагаема връзка между генен полиморфизъм на IL-10 и пародонтит. Седем от тях са насочени към ролята на IL-10 SNP на позиция (-819), като данните внушават липса на асоциация между присъствието на полиморфизма на търсения цитокин и пародонталното заболяване. При анализ на съотношението на генотип ТТ към СТ+СТ в европейска и азиатска популация се посочва липса на статистически значими взаимодействия (12,13).

По отношение на SNP на IL-10 на позиция (-1082) са получени противоречиви данни. Moreira изследва в бразилска популация присъствие на генен полиморфизъм на IL-10 (-1082G/A) като се аргументира своето проучване с факти, че генетични механизми влияят върху експресията на важни медиатори на възпалението, модулиращи имунологичния отговор на организма – процес характерен за пародонтита. В проучваната популация се установява алелно разпределение – 44% (A/G генотип), 36% (G/G генотип), 20% (AA генотип) – при пациенти с пародонтит. При контролна група алелното разпределение също е в полза на A/G генотип – 43%, 40% (GG генотип), и най-ниско разпространение на AA генотип 17%. Сходна теоретична постановка, отново в бразилска популация, но под ръководството на Scarel и кол. установява, че относно изследвания полиморфизъм предимно жени са изложени на по-висок риск от развитие на пародонтит (14,15). Проведено изследване за полиморфизъм на IL-10 в място (-1082) в популация от Саудитска Арабия, установява че AA –генотипът е асоцииран с умерен и тежък пародонтит на индивидите, включени в проучването. При обследването на G/A - генотип в контролната група хора от същото изследване, се установява преобладаване на GG –генотип (16).

Въпреки съществуващите противоречиви данни за значимостта на единични нуклеотидни полиморфизми на Интерлевкин - 10 на позиции (-1082) и (-819), изводи от мета анализите обобщават, че A- алелът и AA генотипът за позиция

(-592) се асоциира значително с повишен риск от пародонтит, а A-алелът е сигнификантен и оказва влияние за европейската раса. Установява, че CC генотипът се свързва с резистентност към пародонтит в европейска популация. и че в същата популация пушенето повишава риска от пародонтит. Получени са данни с потвърдителен характер относно присъствието на хомозиготност по A- алел като рисков фактор, а по отношение на CC- генотип – протективна роля по отношение на развитието на пародонтит. Изследователският колектив обобщава, че получените данни са свързани с географски различия (17,18).

При проучвания относно полиморфизъм на IL-10 на място (-597) при тежък пародонтит с риск от бърза прогресия данните в турска популация за значимостта на полиморфизъм на IL-10 са противоречиви. Полиморфизъм на място (-597) се асоциира с податливост към генерализиран тежък пародонтит с риск от бърза прогресия – AA генотипът се асоциира със седем пъти по-висок риск от развитие на генерализиран тежък пародонтит с риск от бърза прогресия в сравнение с AC/CC генотип (OR:7) (19,20). Проучване на генен полиморфизъм на IL-10 при китайско население се установява че, че A-алелът (OR=2,32) и AA-генотипът (OR=4,23) при SNP на позиция (-592), значително увеличава риска от пародонтит като се установява и повишени нива на *A. actinomycetemcomitans* при носителите на посочения генотип (17). Тези данни се потвърждават и при изследване на пациенти с пародонтит и здрави контроли в италианска популация. Scaroli и кол. обсъждат в свое проучване, че A-алелът и AA-генотипът могат да се обсъждат като рисков фактор по отношение на развитието на пародонтит (21).

ДИСКУСИЯ

Изследването и анализирането на генните полиморфизми придобива широка популярност както в полето на общата медицина, така и в частност в денталната медицина. Съвременни данни водят до разбирането, че определени

гени представляват рисков фактор за развитие на някои заболявания и познаването им дава възможност да тяхното използване като индикатори в диагностиката. Потенциален маркер, свързан с пародонтита, е IL-10, чиито полиморфизми вероятно се асоциират с повишен риск от развитие на пародонтит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пародонталното заболяване е резултат от дългосрочно възпаление, поддържано от локално ниво на пародонтопатогени и небалансиран имунен отговор, което може да отключи действието на гени, участващи в имунни, регенеративни и метаболитни отговори. Тези събития се считат за основни епигенетични фактори, детерминиращи клиничната изява на генните полиморфизми. Асоциирането на множество фактори, включително на генните полиморфизми, в патогенезата на редица възпалителни заболявания, каквото е пародонтита определя нестихващия интерес към идентифициране и потвърждаване на ролята на различни цитокини с про/антиинфламаторен профил, които повлияват податливостта към пародонтит. Известно е, че IL-10 е антиинфламаторен цитокин с плейотропно действие. Неговото участие в сложните механизми на инициране и клинична експресия на пародонталното заболяване дава противоречиви данни в различни популации по Света. Липсата на данни за присъствие на единични нуклеотидни полиморфизми на IL-10 в нашата страна провокира научния интерес на авторския екип в провеждане на изследване в българска популация, чиито данни предстои да бъдат анализирани и публикувани.

Използвана литература:

1. Toker H et al. Association between IL-10 gene polymorphisms on serum, and gingival crevicular fluid levels of IL- 6 and IL-10 in chronic periodontitis. Journal of applied oral science.2018; .doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0232
2. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. J Clin Periodontol. 2017;44:456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
3. Kassebaum NJ, Bernabe` E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ & Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: A systematic review and meta-regression. Journal of Dental Research 2014a, 93, 1045–1053
4. Darveau RP. Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. Nat. Rev. Microbiol. 2010; 8: 481–490
5. Mosser D M and X Zhang. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine.Immunological Reviews.2008; vol. 226 (1):205–218
6. Hollegaard MV, Bidwell JL. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3. Genes Immun. 2006;7(4):269-276. doi:10.1038/sj.gene.6364301
7. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of Interleukin – 1β, IL-8 and IL-10 and RANTES in Gingival Crevicular Fluid and Cell

-
- Populations in Adult Periodontitis Patients and the Effect of Periodontal Treatment. *J Periodontol.* 2000; 71 (10); 1535-1545
8. Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M, Volk H, et al. Analysis of tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- β , Interleukin-10, IL-6, and interferon- γ gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77:1978–83
 9. Gonzales JR, Michel J, Diete A, Herrmann JM, Bodeker RH, Meyle J. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 loci in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29:816-822
 10. Atanasovska-Stojanovska A, Trajkov D, Popovska M, Spiroski M. IL10-1082, IL10-819 and IL10-592 polymorphisms are associated with chronic periodontitis in a Macedonian population. *Human Immunology* 73.2012; 753–758
 11. Emampanahi M, Masoudi Rad S, Saghaeian Jazi M, Mansour Samaei N, Behnampour N, Mohammadi S & E Fakhari. Association between interleukin-10 gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *Oral Diseases.* 2019;25(6):1619-1626
 12. Caldeira F I D, Hidalgo M A R, Dias M L D C, Scarel-Caminaga R M & S C Pigossi. Systematic review of ratios between disease/health periodontitis modulators and meta-analysis of their levels in gingival tissue and biological fluids. *Archives of Oral Biology.* 2021; 127: 105147
 13. Yang S L & Huang S J. Interleukin-10 polymorphisms (rs1800871, rs1800872 and rs1800896) and periodontitis risk: A meta-analysis. *Archives of Oral Biology.* 2019 ;97:59-66
 14. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob K J, & Dutra WO. TNF- α and IL-10 Gene Polymorphisms are not Associated with Periodontitis in Brazilians. *The Open Dentistry Journal*, 2009;3(1):184–190: doi:10.2174/1874210600903010184
 15. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LA, Line SP: Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31:443–448. doi:10.1111/j.1600-051x.2004.00500.x
 16. Bader SA, Abdullaziz M. Alzhrani Faisal Y. Alfeifi Fathy M. et al. Analysis of Interleukin-10 (-1082) G/A Gene Polymorphism in Chronic Periodontitis among Saudi Population. *Int J Dentistry Oral Sci.* 2020;7(8):796-800
 17. Li Y, Feng G, Deng Y, and Song J. Contribution of Interleukin-10(-592 ; -590; -597) C>A polymorphisms to periodontitis susceptibility: An Updated Meta-Analysis Based on 18 Case-Control Studies. *Hindawi.* 2018, Article ID 2645963, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2018/2645963>
 18. Zhong Q, Ding C, Wang M, Sun Y, & Xu Y. Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility: A meta-analysis based on 14 case-control studies. *Cytokine.* 2012; 60(1): 47–54. doi:10.1016/j.cyto.2012.05.014
 19. Sun L, Girnary M, Wang L, Jiao Y, Zeng E, Mercer K, et al. IL-10 Dampens an IL-17 Mediated Periodontitis-Associated Inflammatory Network. *J Immunol* 2020; 204:2177-219118
-

-
20. Sumer AP, Kara N, Keles GC, Gunes S, Koprulu H. & Bagci H. Association of Interleukin-10 Gene Polymorphisms with severe generalized chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*.2007; 78(3): 493–497. doi:10.1902/jop.2007.060309
 21. Scapoli L, Carinci F, Mucchi D, Nota A, Caruso S, et al. Evaluation of IL6, IL10 and VDR alleles distribution in an Italian large sample of subjects affected by chronic periodontal disease. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*.2019;33: 205873841984084. doi:10.1177/2058738419840844

Бележка: настоящият ръкопис е финансиран от проект „Млад изследовател-2021“, Медицински университет София, договор № Д-135/04.06.2021 г.