Original Article

10.18502/ijds.v18i4.12099

Crossref

Journal of Isfahan Dental School

2022; 18(4): 408-15

Evaluation of the Relationship between rs17561 and rs1143634 Genetic Polymorphisms and the Risk of Chronic Periodontitis

Jaber Yaghini[1]
Amir Farmohammadi[2]
Mohammad Karimian[3]
Mina Jamshidi[4]

1. Professor, Department of Periodontology, Dental Implants Research Center, Dental Research Institute, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2. Dentist, Department of Periodontology, Torabinejad Dental Research Center, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Molecular and Cell Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
4. **Corresponding Author:** Post Graduate Student, Dental Students Research Committee, Department of Periodontics, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Email: mina.jamshidi0098@gmail.com

Abstract

Introduction: Genetic diversity in cytokines such as interleukin α1 and interleukin 1β is involved in altering the immune response in inflammatory diseases such as chronic periodontitis and changes the risk of this disease. The aim of this study was to investigate the association of genetic polymorphisms 4845G> T interleukin 1α and 3954C> T interleukin 1β with the risk of chronic periodontitis.

Materials & Methods: Participants including 133 healthy individuals and 133 individuals with chronic periodontitis referred to Isfahan Dental School, were included in the study. The genotype of blood samples at the site of the above polymorphism was determined by PCR-RFLP method. The relationship between the studied polymorphisms and chronic periodontitis was calculated by logistic regression test. Statistical analyzes were performed by SPSS software. The p value level < 0.05 was statistically significant.

Results: Data analysis showed a significant relationship between CT and TT genotypes and T allele of polymorphism 3954C> T interleukin 1β and increased risk of chronic periodontitis and no significant relationship between polymorphism 4845G> T of interleukin 1α and the risk of Showed chronic periodontitis.

Conclusion: Based on the above data, T> 3954C polymorphism is a risk factor for chronic periodontitis and serves as a potential biomarker for screening people prone to this disease.

Key words: Chronic periodontitis; Interleukin 1; Genetic polymorphism.

Received: 17.08.2022 **Revised**: 11.11.2022 **Accepted:** 06.12.2022

How to cite: Yaghini J, Farmohammadi A, Karimian M, Jamshidi m. Evaluation of the Relationship between rs17561 and rs1143634 Genetic Polymorphisms and the Risk of Chronic Periodontitis. J Isfahan Dent Sch 2022; 18(4): 408-15.

مقاله اصیل پژوهشی

10.18502/ijds.v18i4.12099
Crossref

مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان
۱۴۰۱؛ ۱۸(۴): ۴۰۸ تا ۴۱۵

بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژنتیکی rs17561 و rs1143634 با ریسک پریودنتیت مزمن

جابر یقینی [۱]
امیر فرمحمدی [۲]
محمد کریمیان [۳]
مینا جمشیدی [۴]

۱. استاد، گروه پریودنتولوژی، مرکز تحقیقات ایمپلنت‌های دندانی، پژوهشکده‌ی دندانپزشکی، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲. دندانپزشک، گروه پریودنتولوژی، مرکز تحقیقات دندانی ترابی‌نژاد، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳. استادیار، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.
۴. **نویسنده مسؤول:** دانشجوی دکترای تخصصی پریودنتیکس، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویان دندانپزشکی، گروه پریودنتولوژی، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
Email: mina.jamshidi0098@gmail.com

چکیده

مقدمه: تنوع ژنتیکی در سایتوکین‌هایی مانند اینترلوکین 1α و اینترلوکین 1β از طریق تغییر در پاسخ ایمنی در بیماری‌های التهابی مثل پریودنتیت مزمن نقش دارد و ریسک ابتلا به این بیماری را تغییر می‌دهد. هدف این مطالعه، بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌های ژنتیکی 4845G>T اینترلوکین 1α و 3954C>T اینترلوکین 1β با ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی، ۲۶۶ شرکت‌کننده از مراجعین به دانشکده‌ی دندانپزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۸ شامل ۱۳۳ فرد سالم و ۱۳۳ فرد مبتلا به پریودنتیت مزمن وارد مطالعه شدند، ژنوتایپ نمونه‌های خون افراد شرکت‌کننده در محل پلی‌مورفیسم فوق با روش PCR-RFLP تعیین شد. میزان ارتباط پلی مورفیسم‌های مورد مطالعه با پریودنتیت مزمن توسط آزمون رگرسیون لوجستیک محاسبه شد. سطح p value < ۰۵/۰ از لحاظ آماری معنی‌دار بود.

یافته‌ها: آنالیز داده‌ها وجود ارتباط معنی‌دار بین ژنوتایپ‌های CT، TT و آلل T پلی مورفیسم 3954C>T اینترلوکین 1β و افزایش ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن و عدم وجود ارتباط معنی‌دار بین پلی مورفیسم 4845G>T از اینترلوکین 1α و خطر ابتلا به پریودنتیت مزمن را نشان داد.

نتیجه‌گیری: بر اساس داده‌های فوق پلی‌مورفیسم 3954C>T فاکتور خطر برای پریودنتیت مزمن به شمار می‌رود و به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای غربالگری افراد مستعد به این بیماری می‌باشد.

کلید واژه‌ها: پریودنتیت مزمن؛ اینترلوکین ۱؛ پلی مورفیسم ژنتیکی.

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۵/۲۲ تاریخ اصلاح: ۱۴۰۱/۸/۲۰ تاریخ پذیرش:۱۴۰۱/۹/۱۵

استناد به مقاله: یقینی جابر، فرمحمدی امیر، کریمیان محمد، جمشیدی مینا. بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژنتیکی rs17561 و rs1143634 با ریسک پریودنتیت مزمن. مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان. ۱۴۰۱؛ ۱۸(۴): ۴۱۵-۴۰۸.

مقدمه

Mao و همکاران که به صورت متاآنالیز انجام بود، دیده شد که ارتباط احتمالی بین ژن IL1A و پریودنتیت مزمن وجود دارد (۹). با توجه به این که مطالعات روی پلی‌مورفیسم‌های ژن IL-1 در نژاد قفقازی متناقض بوده و به طور ویژه در جمعیت ایرانی انجام نگرفته است؛ هدف از این مطالعه، بررسی شیوع پلی‌مورفیسم‌های 4845G>T اینترلوکین-1α و 3954C>T اینترلوکین-1β در افراد مبتلا به پریودنتیت مزمن در نژاد قفقازی و جمعیت ایرانی می‌باشد. این دو پلی‌مورفیسم، واریته‌های رایج اینترلوکین‌های 1α و 1β محسوب می‌شوند که طبق گزارش بانک داده NCBI به ترتیب فراوانی حدود ۳۰ و ۲۰ درصد در جمعیت دارند. مطالعه واریته‌های رایج این ژن‌ها می‌تواند اطلاعات مفیدی در مورد پاتوفیزیولوژی این پلی‌مورفیسم‌ها ارائه دهد.

فرضیه‌ی صفر مطالعه این بود، پلی‌مورفیسم‌های 4845G>T اینترلوکین α۱ و 3954C>T اینترلوکین β۱ با ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن ارتباط ندارد.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری و غربالگری نمونه‌ها: مطالعه‌ی مورد-شاهدی حاضر در سال ۱۳۹۸ با همکاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (دانشکده‌ی دندان‌پزشکی) و دانشگاه علوم پزشکی کاشان (مرکز تحقیقات علوم تشریح) انجام گرفت. ۲۶۶ نفر از افراد مراجعه‌کننده به بخش پریودنتیکس دانشکده‌ی دندان‌پزشکی اصفهان به روش نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شده و بر اساس وجود یا عدم وجود چسبندگی اتصالات پریودونشیوم روی سطح دندان، به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه اول شامل ۱۳۳ نفر (۴۷ مرد و ۸۶ زن) با میانگین سنی ۸/۸۳ ± ۵۱/۰۱ که از دست رفتن اتصالات پریودنتال نداشتند. گروه دوم شامل ۱۳۳ نفر (۵۲ مرد و ۸۱ زن) با میانگین سنی ۷/۲۶ ± ۵۲/۲۰ مبتلا به پریودنتیت مزمن که دارای از دست رفتن اتصالات پریودنتال بودند.

معیارهای ورود برای گروه شاهد به صورت: ۱- بالای ۳۰ سال باشند، ۲- عمدتاً از همراهان بیمار باشند و یا برای چک‌آپ مراجعه نموده باشند، ۳- از نظر سنی و جنسی با گروه بیمار تطابق داشته باشند و ۴- حداقل ۲۰ دندان داشته باشند. معیارهای خروج: ۱- از نظر کلینیکی و رادیوگرافی علائم بیماری پریودنتال را داشته باشند، ۲- دارای هر گونه شرایط یا بیماری سیستمیک که بر وضعیت پریودنتال تأثیرگذار باشد مانند دیابت نوع I و II و آرتریت روماتوئید و شرایط مانند استعمال دخانیات، حاملگی و یا تحت درمان ارتودنسی باشند، ۳- مصرف داروهای مؤثر بر روند بیماری پریودنتال از جمله داروهای ضد التهاب، بیس فسفونات‌ها و هورمون‌ها. معیارهای ورود برای گروه بیمار: ۱- مبتلا به پریودنتیت مزمن باشند، ۲- سن آن‌ها بالای ۳۰ سال باشد، ۳- حداقل ۲۰ دندان داشته باشند. معیارهای خروج: ۱- فاقد هر گونه شرایط یا بیماری سیستمیک که بر وضعیت پریودنتال تأثیرگذار باشد مانند دیابت نوع I و II و آرتریت روماتوئید و شرایط مانند استعمال دخانیات، حاملگی و یا تحت درمان ارتودنسی باشند، ۲- عدم مصرف داروهای مؤثر بر روند بیماری پریودنتال از جمله داروهای ضدالتهاب، بیس فسفونات‌ها و هورمون‌ها.

از تمامی افراد شرکت‌کننده در مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی و آگاهانه گرفته شده و تمامی اطلاعات مورد نیاز شامل اطلاعات فردی، تاریخچه‌ی پزشکی و دندان‌پزشکی و همچنین یافته‌های حاصل از معاینات کلینیکی پریودنشیوم برای همه‌ی افراد ثبت شد و بیماران فقط توسط یک کد شناخته شدند. برای پیشگیری از خطای بین معاینه‌گرها، تمامی معاینات توسط یک نفر متخصص پریودنتیکس صورت گرفت.

وضعیت پریودنتال افراد بر اساس میزان چسبندگی اتصالات پریودونشیوم روی سطح دندان CAL (clinical attachment level) با استفاده از از پروب پریودنتال ویلیامز (United Kingdom) و با اندازه‌گیری فاصله‌ی CEJ (Cementoenamel junction) تا عمق

پاکت اندازه‌گیری شد. جهت بررسی و تعیین وضعیت ژنوتیپی هر فرد، از نمونه‌های خون محیطی استفاده شد. بدین صورت که از هر فرد با استفاده از روش‌های استاندارد حدود ۲ سی‌سی نمونه خون گرفته شد. جهت جلوگیری از انعقاد خون تا زمان استخراج DNA، نمونه‌ها در لوله‌های فالکون حاوی (Ethylene diamine tetra acetic acid) EDTA جمع‌آوری شده و تا موقع ارسال به آزمایشگاه در یخچال نگهداری شد.

استخراج ژنوم و تعیین ژنوتایپ نمونه‌ها: ژنوم نمونه‌ها به وسیله‌ی کیت استخراج DNA (شرکت سیناژن، تهران، ایران) ایزوله شد. ژنوتایپ نمونه‌ها در نواحی پلی‌مورفیک به وسیله‌ی تکنیک (PCR-RFLP) Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism تعیین شد. توالی ژن‌های اینترلوکین 1α و اینترلوکین β1 از پایگاه داده N به دست آمد. نواحی پلی‌مورفیک روی توالی ژن‌ها به دست آمد و پرایمرهای اختصاصی برای پلی‌مورفیسم‌های مورد مطالعه توسط نرم‌افزار الیگو ۶ طراحی شد که در جدول ۱ خلاصه شده است. جهت تکثیر قطعات حاوی پلی‌مورفیسم‌های مورد مطالعه، فرایند PCR در یک دستگاه ترموسایکلر Peqlab و با برنامه‌ی موجود در جدول ۲ انجام شد. مخلوط PCR شامل ۲۰ میکرولیتر محلول حاوی ۱۰ میکرولیتر بافر PCR (2X premix)، ۰/۵ میکرولیتر از پرایمرهای فوروارد و ریورس و ۶۰ نانوگرم DNA بود. پس از تکثیر قطعات مورد نظر، ژنوتایپ نمونه‌ها را به وسیله‌ی آنزیم‌های محدودکننده تعیین نمودیم. برای تعیین ژنوتایپ پلی‌مورفیسم‌های rs17561 و rs1143634 به ترتیب از آنزیم‌های محدودکننده‌ی SatI و TaqI استفاده شد. به این صورت که حدود ۵ میکرولیتر از محصولات PCR با ۰/۵ میکرولیتر از آنزیم‌های محدودکننده‌ی مذکور با بافرهای اختصاصی به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد. جهت خوانش ژنوتیپ نمونه‌ها، محصولات دایجست آنزیمی برای پلی‌مورفیسم rs17561 روی ژل اکریل آمید و برای پلی‌مورفیسم rs1143634 روی ژل آگارز بارگذاری شد. جهت تأیید فرایند PCR-RFLP، حدود ۲ درصد از نمونه‌ها با ژنوتایپ‌های متفاوت جهت تعیین توالی به شرکت تکاپوزیست ارسال شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: تعادل هاردی-واینبرگ HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium) برای نمونه‌های کنترل و بیمار برای هر SNP با استفاده از سرور آنلاین محاسبه گردید (http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html). تفاوت فراوانی ژنوتیپ‌ها بین گروه شاهد و بیمار به وسیله‌ی آزمون Chi Square محاسبه شد. میزان وابستگی پلی‌مورفیسم‌ها با پریودنتیت مزمن، OR (Odd Ratio) و CI ۹۵٪ برای هر یک از ژنوتیپ‌ها توسط رگرسیون لوجستیک محاسبه می‌شود. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. آنالیزهای آماری به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

یافته‌ها

استخراج DNA: ژنوم انسان از خون به وسیله‌ی کیت استخراج DNA استخراج شد و جهت بررسی کیفیت و غلظت DNAی استخراج شده، نمونه‌ها روی ژل آگارز بارگذاری شدند.

جدول ۱: پرایمرها و مشخصات آن‌ها

ژن	SNP ID	نام پرایمر	توالی پرایمر	سایز محصول PCR
IL1α	Rs17561	IL1A F	5'- AGAAATCATCAAGCCTAGGGCA -3'	167-bp
		IL1A R	5'- CATCCAGATTATGTAATGCAGC -3'	
IL1β	Rs1143634	IL1B F	5'- GCTAGTGTTATGACCATCACCA -3'	454-bp
		IL1B R	5'- CAGGATGTTTCCATTTACCTTG -3'	

جدول ۲: برنامه‌ی PCR برای تکثیر ژن‌های IL-1α و IL-1β

ژن	SNP ID	Initial denaturation	Repetitive cycle numbers	Denaturation	Annealing	Extension	Final extension
IL1α	Rs17561	94˚C for 5 min	32	94˚C for 30 sec	57.2˚C for 30 sec	72˚C for 45 sec	72˚C for 7 min
IL1β	Rs1143634	94˚C for 5 min	32	94˚C for 30 sec	55.2˚C for 30 sec	72˚C for 45 sec	72˚C for 7 min

آنالیز پلی‌مورفیسم rs17561 و rs1143634:

تکثیر قطعه IL1α حاوی پلی‌مورفیسم rs17561: قطعه‌ای از ژن IL1α که حاوی پلی‌مورفیسم rs17561 بود به وسیله‌ی تکنیک PCR تکثیر گردید. جهت بهینه‌سازی دمای اتصال ابتدا گستره‌ای از دما در مرحله‌ی اتصال به کار برده شد (Gradient PCR) و در نهایت دمای بهینه اتصال ۵۷/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به دست آمد. و قطعه‌ای از ژن IL1β که حاوی پلی‌مورفیسم rs1143634 بود به وسیله‌ی تکنیک PCR تکثیر گردید و دمای بهینه‌ی اتصال، ۵۵/۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به دست آمد.

تعیین ژنوتایپ پلی‌مورفیسم rs17561 و rs1143634: ژنوتایپ نمونه‌ها با استفاده از تکنیک PCR-RFLP انجام شد.

rs17561: نمونه‌های هموزیگوت rs17561 TT دارای ۲ باند (۱۴۷ و ۲۰ نوکلئوتیدی)، نمونه‌های هموزیگوت GG دارای ۳ باند (۲۰، ۲۱ و ۱۲۶ نوکلئوتیدی) و نمونه‌های با ژنوتایپ GT، دارای ۴ باند روی ژل اکریل آمید بودند.

rs1143634: نمونه‌های هموزیگوت TT دارای ۱ باند (۴۵۴ نوکلئوتیدی)، نمونه‌های هموزیگوت CC دارای ۲ باند (۲۸۴ و ۱۷۰ نوکلئوتیدی) و نمونه‌های با ژنوتایپ CT، دارای ۳ باند روی ژل آگارز بودند. که داده‌های حاصل از PCR-RFLP هر دو با روش تعیین توالی مستقیم DNA تأیید شد.

توزیع فراوانی ژنوتایپی و آللی پلی‌مورفیسم rs17561 و rs1143634: آنالیز داده‌ها نشان داد که ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم rs17561 در گروه شاهد و بیمار در تعادل هاردی واینبرگ بود. فراوانی ژنوتایپی و آللی برای گروه شاهد و بیمار rs17561 در جدول ۳ و rs1143634در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول ۳: توزیع فراوانی ژنوتایپی و آللی پلی‌مورفیسم rs17561 در گروه سالم و بیمار

آلل/ ژنوتیپ	فراوانی و درصد فراوانی		نسبت شانس (۹۵٪ فاصله‌ی اطمینان)	p value
	گروه سالم درصد (تعداد = ۱۳۳)	گروه بیمار درصد (تعداد = ۱۳۳)		
GG	۵۸–۶۵ (۷۸)	۵۳ –۳۸ (۷۱)	–	–
GT	۳۵ –۳۴ (۴۷)	۳۶ –۹ (۴۸)	۱/۱۲ (۰/۶۷–۱/۸۸)	۰/۶۶۱
TT	۶ –۱ (۸)	۱۰ –۵۳ (۱۴)	۱/۹۲ (۰/۷۶–۴/۸۵)	۰/۱۶۷
GT+TT	۵۵ (۴۱ –۳۵)	۶۲ (۴۶–۶۲)	۱/۲۴ (۰/۷۶–۲/۰۱)	۰/۳۸۷
G	۲۰۳ (۷۶ –۳۲)	۱۹۰ (۷۱–۴۳)	–	–
T	۶۳ (۲۳ –۶۸)	۷۶ (۲۸ –۵۷)	۱/۲۹ (۰/۸۷–۱/۹۰)	۰/۲۰۰

جدول ۴: توزیع فراوانی ژنوتایپی و آللی پلی‌مورفیسم rs1143634 در گروه سالم و بیمار

آلل/ ژنوتیپ	فراوانی و درصد فراوانی		نسبت شانس (۹۵٪ فاصله‌ی اطمینان)	P
	گروه سالم درصد (تعداد = ۱۳۳)	گروه بیمار درصد (تعداد = ۱۳۳)		
CC	۷۸ (۶۹ –۹۳)	۶۸ (۵۱ –۱۳)	–	–
CT	۳۳ (۲۴ –۸۱)	۵۱ (۳۸ –۳۴)	۲/۱۱ (۱/۲۳ – ۳/۶۲)	۰/۰۰۶
TT	۷ (۵–۲۶)	۱۴ (۱۰ –۵۳)	۲/۷۴ (۱/۰۵ – ۷/۱۴)	۰/۰۴۰
CT+TT	۴۰ (۳۰ – ۷)	۶۲ (۴۸–۸۷)	۲/۲۲ (۱/۳۴ – ۳/۶۷)	۰/۰۰۲
C	۲۱۹ (۸۲ – ۳۳)	۱۸۷ (۷۰– ۳۰)	–	–
T	۴۷ (۱۷ –۶۷)	۷۹ (۲۹ –۷۰)	۱/۹۷ (۱/۳۱ –۲/۹۷)	۰/۰۰۱

بحث

نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد که پلی‌مورفیسم 4845G>T از اینترلوکین 1α ارتباطی با افزایش ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن ندارد. در حالی‌که پلی‌مورفیسم 3954C>T اینترلوکین 1β ریسک ابتلا به این بیماری را افزایش می‌دهد. مطالعات قبلی نتایج متناقضی در این باره گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ی متاآنالیز توسط Yin و همکاران در سال ۲۰۱۶، نتایج ارتباط مستقیمی میان این دو پلی‌مورفیسم با بیماری پریودنتیت مزمن را نشان داد (۷).

در مطالعه‌ی مروری و متاآنالیز در سال ۲۰۱۲ نشان داده شد (۱۰) که پلی‌مورفیسم rs17561 در ژن اینترلوکین 1α و پلی‌مورفیسم rs1143634 در ژن اینترلوکین 1β هر دو به طور مستقیم با بیماری پریودنتیت مزمن در سفیدپوستان ارتباط دارند.

برخی نیز نتایج مخالف با مطالعه‌ی حاضر گزارش کرده‌اند؛ مطالعه‌ی مورد–شاهدی Gayathri و همکاران (۱۱) در سال ۲۰۱۱ در هند، عدم ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs17561 در ژن اینترلوکین 1α و مطالعه‌ی Tanaka و همکاران (۱۲) و Gayathri و همکاران (۱۱)، عدم ارتباط rs1143634 در ژن اینترلوکین 1β با بیماری پریودنتیت مزمن را نشان دادند. متاآنالیز Mao و همکاران (۹)، نشان داد، پلی‌مورفیسم rs17561 در ژن اینترلوکین 1α باعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری پریودنتیت مزمن می‌شود که با نتایج مطالعه‌ی حاضر متفاوت بود. نتایج متناقض حاصل از مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی، جغرافیایی و فاکتورهای محیطی باشد.

پریودنتیت مزمن با تخریب بافت‌های ساپورت‌کننده‌ی دندان شناخته می‌شود (۱۳). اینترلوکین۱ با افزایش تحلیل استخوان و القای تولید ماتریس متالوپروتئیناز در ارتباط است که هر دو مورد با تخریب بافت‌ها مرتبط می‌باشد (۱۴). به نظر می‌رسد که مایع شیار لثه‌ای در محل‌هایی که التهاب بیشتری دارند، حاوی مقدار بیشتری از سیتوکین‌های التهابی از جمله اینترلوکین 1α و اینترلوکین 1β می‌باشد (۱۵). اینترلوکین۱، هم نقش التهابی هم نقش ضدالتهابی دارد (۱۶). اینترلوکین 1α و اینترلوکین 1β از سیتوکین‌های التهابی هستند در حالی که آنتاگونیست گیرنده‌ی آن‌ها یعنی اینترلوکینRa 1 یک سیتوکین ضدالتهابی می‌باشد (۱۶). مطالعات زیادی وجود اینترلوکین1α و اینترلوکین 1β در بافت جینجیوال و مایع شیار لثه‌ای در افراد مبتلا به پریودنتیت مزمن را نشان دادند که بیانگر اهمیت نقش این دو سیتوکین در بیماری پریودنتیت مزمن می‌باشد (۷، ۸).

اینترلوکین 1β دارای ویژگی‌های پیش‌التهابی می‌باشند (۱۸). تولید آن ممکن است بر اثر القای ناشی از میکروارگانیسم‌ها، محصولات میکروبی، عوامل التهابی و آنتی‌ژن‌ها باشد (۶). برخی از اثرات بیولوژیکی آن شامل تحریک لنفوسیت‌های T، تکثیرلنفوسیت‌های B و تولید آنتی‌بادی، تکثیر فیبروبلاست، تحریک پروستاگلاندین (PGE) آزاد شده توسط مونوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها و

آزاد کردن متالوپروتئینازها می‌باشدکه منجر به تخریب پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی می‌شود (۱۹). اینترلوکین 1β باعث افزایش تشکیل استئوکلاست و تحلیل استخوان نیز می‌شود (۲۰). در بیماران مبتلا به پریودنتیت، افزایش میزان اینترلوکین 1β در هر دو مایع شیار لثه‌ای و بافت‌های پریودنتال گزارش شده است (۱۹). مقدار اینترلوکین 1β طبق گفته‌های Masada و همکاران، ارتباط نزدیکی با شدت بیماری پریودنتال داشته و ممکن است به عنوان نشانگر تخریب بافت پریودنتال باشد (۲۱).

هرگونه تغییر در ساختار و بیان دو ژن اینترلوکین 1α و 1β در پاتوژنز بیماری پریودنتیت مزمن مؤثر می‌باشد. تنوعات ژنتیکی به خصوص پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی بسته به جایگاه‌شان روی ژن می‌توانند تغییرات چشمگیری در ساختار و سطح پروتئین ایجاد کنند (۲۲). پلی‌مورفیسم rs17561 یک واریته اگزونی می‌باشد که می‌تواند باعث جایگزینی اسیدآمینه سرین به جای آلانین در کدون شماره ۱۱۴ پروتئین شود. بنابراین اثرات پاتولوژیک این پلی‌مورفیسم می‌تواند از همین ویژگی نشأت بگیرد (۲۳). اما نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد که این پلی‌مورفیسم نقشی در ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن ندارد.

مطالعات بعدی با حجم نمونه‌ی بیشتر و در قومیت‌های متفاوت می‌تواند نتایج دقیق‌تری از تأثیر این پلی‌مورفیسم در ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن ارائه دهد. نتایج مطالعه‌ی ما هم نشان داد که این پلی‌مورفیسم، ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن را افزایش می‌دهد که این تأثیر ممکن است از مداخله‌ی این پلی‌مورفیسم در فرایند اسپلایسینگ نشأت بگیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج موجود در این مطالعه، واریته‌ی موجود در ژن کلیدی اینترلوکین 1β می‌تواند یک فاکتور خطر برای پریودنتیت مزمن قلمداد شود این در حالی‌ست که هیچ ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs17561 از اینترلوکین 1α و خطر ابتلا به پریودنتیت مزمن مشاهده نشد. بنابراین، پلی‌مورفیسم rs1143634 ژن اینترلوکین 1β می‌توانند به عنوان بیومارکرهای بالقوه جهت غربالگری افراد مستعد به پریودنتیت مزمن مورد توجه محققان قرار گیرد.

محدودیت‌ها: ۱- امکان خارج شدن افراد به دلیل ریزش در طی مطالعه زیاد بود که مجبور به جایگزینی آن‌ها شدیم.

۲- شرایط سنی افراد برای ما محدودیت ایجاد می‌کرد و جمعیت مورد مطالعه کوچک می‌شد.

پیشنهادها: ۱- بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌های ژنتیکی دیگر با پریودنتیت مزمن

۲- مطالعات بعدی با حجم نمونه‌ی بیشتر و در قومیت‌های متفاوت می‌تواند نتایج دقیق‌تری از تأثیر این پلی‌مورفیسم در ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن ارائه دهد.

سپاسگزاری

با تشکر و قدردانی از همکاری مؤثر و ارزشمند مرکز تحقیقات ایمپلنت‌های دندانی ترابی‌نژاد و مرکز تأمین بودجه: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

References

1. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Elsevier health sciences. 11th ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2011.
2. Tonetti MS, Claffey N, European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology. J Clin Periodontol 2005; 32(Suppl 6): 210-3.
3. Lindhe J, Hamp SE, Löe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. J Periodontal Res 1973; 8(1): 1-0.
4. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. Crit Rev Oral Biol Med 1992; 3(1-2): 31-60.
5. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood 2011;

117(14): 3720-32.
6. Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1β concentration of gingival crevicular fluid. J Periodontol 1994; 65(5): 423-8.
7. Yin WT, Pan YP, Lin L. Association between IL-1α rs17561 and IL-1β rs1143634 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. Genet Mol Res 2016; 15(1): 15017325.
8. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. Relationship between IL1 gene polymorphisms and periodontal disease in Japanese women. DNA Cell Biol 2014; 33(4): 227-33.
9. Mao M, Zeng XT, Ma T, He W, Zhang C, Zhou J. Interleukin-1α-899 (+4845) C→T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis: Evidence from a meta-analysis of 23 case-control studies. Gene 2013; 532(1): 114-9.
10. Karimbux NY, Saraiya VM, Elangovan S, Allareddy V, Kinnunen T, Kornman KS, et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol 2012; 83(11): 1407-19.
11. Gayathri R, Saadi AV, Bhat KM, Bhat SG, Satyamoorthy K. Allele, genotype, and composite genotype effects of IL-1A +4845 and IL-1B +3954 polymorphisms for chronic periodontitis in an Indian population. Indian J Dent Res 2011; 22(4): 612.
12. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. Relationship between IL1 gene polymorphisms and periodontal disease in Japanese women. DNA Cell Biol 2014; 33(4): 227-33.
13. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. J Dent Res 2014; 93(11): 1045-53.
14. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9(3): 248-66.
15. Darabi E, Kadkhoda Z, Amirzargar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor-α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants. Iran J Allergy Asthma Immunol 2013; 12(1): 75-80.
16. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2016; 12(1): 14-24.
17. Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ. Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1α protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. J Dent Res 2000; 79(11): 1864-9.
18. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. J Periodontol 1993; 64(5 Suppl): 416-31.
19. Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, Tsurumachi T. Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta. J Immunol 1985; 135(4): 2562-8.
20. Westmacott D, Wadsworth J, Bloxham DP. Chemotactic activity of recombinant human interleukin-1. Agents Actions1987; 21(3): 323-4.
21. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1α and-1β in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res 1990; 25(3): 156-63.
22. Ng PC, Henikoff S. Accounting for human polymorphisms predicted to affect protein function. Genome Res 2002; 12(3): 436-46.
23. Kawaguchi Y. Role of the interleukin-1 family in the fibrogenic phenotype in systemic sclerosis. In: Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M, editors. Systemic sclerosis. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; 2016. p. 93-102.