

VERÔNICA BELTRAN CLAVIJO

**RELAÇÃO DA GENÉTICA COM A DOENÇA
PERIODONTAL**

Monografia apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campinas,
como requisito para obtenção do Título
de Especialista em Periodontia.

PIRACICABA
2004



1290004701

TCE/UNICAMP
C578r
FOP

VERÔNICA BELTRAN CLAVIJO

RELAÇÃO DA GENÉTICA COM A DOENÇA PERIODONTAL

Monografia apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campinas,
como requisito para obtenção do Título
de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof^o. Dr. Antônio Wilson
Sallum

308

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA**

PIRACICABA
2004

Unidade FOP/UNICAMP	
N. Chamada	C578r
Vol.	Ex.
Tombo BC/	

Unidade - FOP/UNICAMP

TCE/UNICAMP

C578r D1

Vol. Ex.

Tombo 4701

C D

Proc. 16 P 334/2010

Preço R\$ 13,00

Data 13/04/2010

Registro 767516

Ficha Catalográfica

C578r	<p>Clavijo, Verônica Beltran. Relação da genética com a doença periodontal. / Verônica Beltran Clavijo. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2004. 39f. : il.</p> <p>Orientador : Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum. Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Genética. 2. Doença periodontal. I. Sallum, Antônio Wilson. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p>
-------	--

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Dedico este trabalho aos meus pais por todo o incentivo e ensinamento recebido em toda a minha trajetória. Essa etapa vencida também é uma conquista sua.

Aos meus irmãos, por me auxiliarem nos momentos que estive em Piracicaba e na prática do consultório do que foi aprendido no curso.

Aos meus amigos da turma, por ter tido o prazer de conhecer pessoas tão especiais e, por ter compartilhado muitos momentos e lições com vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos professores Antônio Wilson Sallum e Enilson Antônio Sallum pelos ensinamentos passados, durante as aulas teóricas, que serviram de fonte de reflexão para a turma.

Agradeço aos professores auxiliares Edwil A Cantadori Júnior, Jorge Antônio Correa e Vinicius Catani de Moraes pela experiência e atenção recebidas durante todo o curso, na clínica.

Agradeço ao resto da equipe da Periodontia e demais funcionários da clínica por todo o apoio prestado durante o curso.

“Refletir é negar o que se crê”.

Alain (1868-1951), filósofo francês.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
2 DESENVOLVIMENTO	10
2.1 ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS CROMOSSOMOS E GENES	10
2.2 ANÁLISE DA SEQÜÊNCIA DE DNA	11
2.3 VARIAÇÕES E POLIMORFISMOS DOS COMPONENTES INFLAMATÓRIOS	12
2.3.1 Interleucina 1 (IL-1)	12
2.3.2 Interleucina 6 (IL-6)	19
2.3.3 Interleucina 10 (IL-10)	20
2.3.4 Receptores de IgG (FcγR)	21
2.3.5 Imunoglobulina G (IgG)	23
2.3.6 Antígenos Leucocitários Humanos (HLA)	24
2.3.7 Fator de crescimento e transformação (TGF)	26
2.3.8 Fator de Necrose Tumoral- α (TNF-α)	28
2.3.9 Metallo-proteínases (MMP)	29
2.4 DOENÇA PERIODONTAL E SÍNDROMES	30
2.4.1 Síndrome de Down	30
2.4.2 Hipofosfatasia	31
2.4.3 Síndrome de Ehlers-Danlos	32
2.4.4 Outras Síndromes	33
3 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

RESUMO

A Doença Periodontal é uma doença de caráter inflamatório, cuja etiologia é a placa bacteriana. O maior conhecimento das reações imunes (que ocorrem nessa doença) e o desenvolvimento de técnicas de análise do DNA, permitiram que se verificasse a presença de variações ou polimorfismos genéticos nos componentes inflamatórios em grupos de indivíduos com Periodontite. Outra característica que chama a atenção da Genética como um fator de suscetibilidade a Periodontite, é o fato desta ser um sinal clínico presente em muitas das Síndromes Genéticas estudadas. Esta monografia tem como objetivo analisar a associação das alterações genéticas encontradas com a Periodontite e mostrar algumas Síndromes relacionadas a ela. Algumas evidências são apresentadas para determinadas alterações genéticas, mas mais estudos são necessários para o melhor aprofundamento da Periodontia em cada polimorfismo ou Síndrome citadas no trabalho.

ABSTRACT

The Periodontal disease is a disease with a very strong inflammatory characteristic, with the etiological agent is the bacterial plaque. The increase of the knowledge of the immune response (that happen on this disease) and the development of DNA analysis technics made possible the observation of genetic polymorphisms or variations existence in some people with Periodontitis. Another evidence that make us pay attention on the Genetic as a susceptibility factor for Periodontitis in many studied Genetic Syndromes. The aim of this monograph is to analyse the association between the genetic variations founded and Periodontitis, and show some related Syndromes. Some evidences are showed for specific genetic modifications, but more studies are necessary for better understanding of Periodontitis in each polymorphism or Syndrome presented on this work.

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma doença multifatorial inflamatória cujo agente etiológico é a placa bacteriana. A presença bacteriana no epitélio do sulco faz com que lipopolissacarídeos e antígenos de superfície liberados sejam detectados pelo sistema imune do hospedeiro. Através desses estímulos, mediadores químicos enviam sinais que atraem outras citocinas, células e componentes inflamatórios. Ocorre então, a alteração e destruição dos tecidos periodontais (Bretz & Chaves, 1999; Kornman & Newman, 2002).

O que se verificou em muitos estudos é que a resposta do hospedeiro a certos patógenos presentes, como a *Porphyromonas gingivalis* (Pg), a *Prevotella intermédia* (Pi) e a *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), é mais severa e agressiva que em outros indivíduos.

Outro problema é a dificuldade no tratamento e na terapia periodontal de suporte de pacientes portadores de Periodontite como a Agressiva e a Recorrente.

Algumas síndromes genéticas também apresentam como sinais clínicos evidentes a perda precoce de dentes e a presença de Periodontite Crônica ou Agressiva (Hodges & Michalowicz, 2001; Schenkein, 2002).

Na década de 1980, com a caracterização e conhecimento dos genes e sua organização dentro do genoma, a Genética Médica buscou compreender os processos fisiológicos dos organismos na saúde e na doença (Thompson *et al.*, 1996).

A Medicina começou a estudar variações de polimorfismos genéticos presentes em mediadores químicos da resposta imune presentes em doenças sistêmicas, de origem inflamatória. Foram detectados polimorfismos em mediadores químicos associados a doenças como o lúpus eritematoso, miastenia grave e artrite reumatóide (Takashiba *et al.*, 1999; Sakellari *et al.*, 2003; Berglundh *et al.*, 2003).

Na tentativa de se obter um diagnóstico precoce ou um tratamento mais preciso da Periodontite, muitos autores fizeram estudos analisando a presença de tais polimorfismos e outras variações genéticas, associando-os à suscetibilidade ou desenvolvimento da doença Periodontal. Essa associação é o tema que será descrito na monografia a seguir.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS CROMOSSOMOS E GENES

Para uma melhor compreensão do assunto abordado nesta monografia, vale a pena recordar ou aprender a estrutura e função dos cromossomos e genes. Esses assuntos foram bem abordados por Thompson *et al.* (1996) e serão descritos a seguir.

Nos humanos, o núcleo das células abriga o material cromossômico ou cromatina. Este material se compõe do ácido desoxirribonucleico (DNA) e uma variedade de complexas proteínas, dispostos em 23 pares de cromossomos.

O DNA é uma molécula de ácido polimérica, em que na sua composição há uma OSE de 5 carbonos ou desoxirribose e uma base que contém o nitrogênio. Esta pode ser purínica (adenina ou guanina) ou pirimidínica (citosina ou timina). As cadeias de polinucleotídeos de DNA são unidas por ligações fosfodiéster 5'-3', tomando a forma de uma dupla-hélice.

Os genes ou unidades de informação estão codificados nesse DNA. No genoma, há cerca de 50000 a 100000 genes que codificam número igual de proteínas, que controlam todo o metabolismo do ser humano.

O DNA mantém todas as informações químicas que serão transmitidas para as células filhas durante a meiose, no processo chamado de Replicação.

O RNA é uma molécula de ácido ribonucleico polimérica, parecida ao DNA. As diferenças são que o RNA tem nos nucleotídeos uma ribose e uma de suas bases pirimidinas é a uracila, ao invés da timina. É composto de filamento único.

Com as informações genéticas contidas no DNA, no núcleo, as proteínas são sintetizadas através do processo de codificação do DNA e transporte da informação até os ribossomos citoplasmáticos. O primeiro processo é conhecido como Transcrição, no qual a codificação do DNA é feita com a síntese do RNAm. Ele sai do núcleo. O RNAt faz o transporte da leitura da seqüência do RNAm até o RNAr, no ribossomo. É nesse local que ocorre a Tradução - a informação é traduzida para se determinar a ordem dos aminoácidos (combinação de 3 pares de bases de RNA), da proteína que será sintetizada. As proteínas controlam a síntese e o metabolismo do DNA e do RNA.

2.2 ANÁLISE DA SEQÜÊNCIA DE DNA

Para que se pudesse compreender molecularmente a base das alterações cromossômicas nos seres humanos, várias tecnologias foram desenvolvidas desde a década de 70. Os autores Thompson *et al.* (1996) descreveram as técnicas que surgiram e que são empregadas atualmente. Muitas delas permitem que se analisem detalhadamente os genes normais e os alterados.

A obtenção de sondas de DNA para a verificação da seqüência de DNA normal ou alterada se deu com o processo de clonagem molecular. A clonagem isola a seqüência de DNA desejada e faz a obtenção de várias cópias da mesma em microorganismos "hospedeiros" que se multiplicam amplamente (bactérias e leveduras).

A célula humana coletada tem o seu DNA isolado em quantidades de molécula de DNA. Para que várias cópias ou clones desse DNA sejam obtidos, ocorre a incorporação desse material de DNA em "vetores" ou moléculas de DNA com replicação de forma autônoma (plasmídios, bacteriófago lambda, cosmídios e cromossomos artificiais de leveduras) nos "hospedeiros". Esse processo de recombinação de DNA ocorre graças às enzimas de restrição ou endonucleases bacterianas.

Os genes clonados ou cópias de DNA sintéticas são usados como sondas. As sondas de DNA identificam determinada seqüência de DNA entre grandes quantidades dele. Ou seja, as sondas fazem a detecção de seqüências homólogas de DNA. Com elas, mutações ou alterações cromossômicas são detectadas. O exame que usa as sondas, para o DNA, é o Southern Blotting.

No Southern Blotting, qualquer célula nucleada do paciente pode ter o seu DNA analisado. Com o uso das enzimas de restrição, o DNA é isolado. Os fragmentos de DNA digerido aparecem como um esfregaço de material fluorescente. Pode-se analisar até 2 fragmentos de DNA. Com a sonda de DNA é feita a identificação dos fragmentos relevantes. A ligação ou não das sondas ao DNA relevante, é verificada no filme de RX, aparecendo ou não como bandas radioativas.

A técnica de análise do DNA PCR ou Reação em Cadeia de Polimerase melhorou o diagnóstico molecular de doenças genéticas. Não possui a necessidade

da clonagem do DNA e consegue ampliar uma molécula de DNA em milhões de vezes, em poucas horas.

A multiplicação da região de DNA desejada ocorre com o uso de “primers” ou desencadeadores da seqüência de DNA complementares. O gene mutante ou alterado pode, então, ser analisado ou clonado diretamente como um fragmento de PCR, por estar sendo representado específica e desproporcionalmente em relação ao DNA genômico do paciente.

2.3 VARIAÇÕES E POLIMORFISMOS DOS COMPONENTES INFLAMATÓRIOS

2.3.1 Interleucina 1 (IL-1)

A IL-1 é a citocina mais estudada na literatura. Ela atua na resposta imune, possuindo propriedades pró-inflamatórias múltiplas (Jepsen *et al.*, 2003). Essa citocina ativa, primariamente, outras citocinas (PgE2); é responsável pela indução da adesão de moléculas nas células endoteliais facilitando a migração de leucócitos dos vasos aos tecidos (Cullinan *et al.*, 2001) e; regula metaloproteinases e seus inibidores. (Kornmam *et al.*, 1999; Lang *et al.*, 2000).

O estudo de Ishihara *et al.* (2001) buscou avaliar a relação entre a produção de diferentes tipos de IL-1 com a regulação dos níveis de IgG2. Essa IgG tem alta resposta contra proteínas bacterianas através da via alternativa do complemento. Analisando 6 pacientes saudáveis e 6 com DP agressiva localizada, frente aos níveis de IL-1RA, IL-1 α e IL-1 β , ocorreu um aumento maior nos níveis de IgG2 no segundo grupo. Assim, haveria um papel importante da IL-1 α e IL-1 β (que havia aumentado proporcionalmente ao aumento de IgG2) na produção e regulação de IgG2.

Engebretson *et al.* (1999) avaliou o aumento nos níveis das IL-1 α , IL-1 β e TNF- α com o polimorfismo da IL, em pacientes com DP crônica antes e após a terapia mecânica convencional. Dos 22 pacientes, 15 eram de genótipo negativo. As quantidades de IL-1 β nas duas avaliações não diferiram nos dois grupos. Mas, os níveis de IL-1 β eram de 2,2 a 2,5 maiores nos pacientes positivos (nas duas avaliações). As quantidades de TNF- α não foram diferentes nos grupos, antes e após tratamento. O mesmo ocorreu para a IL-1 α , só que os seus níveis eram insignificantes nos 2 momentos.

Lang *et al.* (2000), relatou que são dois os agonistas de IL: IL-1 α e IL-1 β e um receptor antagonista: IL-1ra (faz bloqueio do receptor sem ativar a célula). O mapeamento do cromossomo 2 humano permitiu que se soubesse que há três genes IL-1 no cromossomo 2q13 (braço longo do cromossomo 2) (Engebretson *et al.*, 1999). O gene IL-1 A expressa a IL-1 α , o IL-1B expressa a IL-1 β e o IL-1RN a IL-1ra. Então, a resposta imune direcionada pela IL-1 poderia ser exacerbada em alguns indivíduos por presença de polimorfismos nos genes.

Estudos com os mediadores químicos fizeram com que se descobrisse que há polimorfismos genéticos na citocina pró-inflamatória IL-1. Esses polimorfismos nos genes da IL-1 e a presença do raro alelo 2, inclusive, foi relacionada com a severidade de condições sistêmicas como a artrite reumatóide juvenil, o lúpus eritematoso sistêmico, colite ulcerativa, miastenia grave, alopecia e certas formas de diabetes (Sakellari *et al.*, 2003).

A influência da citocina IL-1 na suscetibilidade e destruição dos tecidos periodontais na DP foi evidenciada, tanto a DP crônica, quanto a Agressiva (Jepsen *et al.*, 2003; Cullinan *et al.*, 2001; Sakellari *et al.*, 2003; Gonzáles *et al.* 2003).

Segundo Cullinan *et al.* (2001) pacientes não fumantes com genótipo positivo para IL-1 têm grandes probabilidades de evidenciar um avanço na DP em idade precoce. Ocorre um aumento na PS e sangramento à sondagem em grande porcentagem de pacientes com genótipo positivo, durante a terapia de suporte.

Para De Sanctis & Zucchelli (2000) o polimorfismo positivo da IL-1 mostrou que em resposta às bactérias, ocorre um aumento de duas a quatro vezes no fluido crevicular gengival. Ocorre uma produção de altos níveis de IL-1 α e IL- β no fluido crevicular e nos tecidos gengivais de pacientes com DP (Engebretson *et al.*, 1999; Sakellari *et al.*, 2003). Pacientes de genótipo positivo para IL-1 têm altas concentrações de IL-1 no fluido gengival e no fundo de bolsa periodontal (Cullinan *et al.*, 2001).

De Sanctis & Zucchelli (2000) citaram que os pacientes de genótipo positivo têm 2,7 mais chances de perder dentes durante a Terapia periodontal de suporte que pacientes de genótipo negativo.

Em 2003, Guzman *et al.* alertaram que a doença Periodontal também tem envolvimento com o Diabetes tipo I. Indivíduos com esse distúrbio endocrinológico apresentaram a quantidade de PGE2 e da IL-1 β elevadas no fluido crevicular gengival quando possuía a DP.

Os estudos que buscaram associar a DP com a presença de polimorfismos de IL-1 analisaram: polimorfismo bi-alelético na posição -889 (região promotora) do gene IL-1^A; na posição +3954 (no exon 5) do gene IL-1B, a variação penta-alelética (no 2º intron) do gene IL-RN (Laine *et al.*, 2001); polimorfismo +3953 do gene IL-1B; polimorfismo +4845 do gene da IL-1 A (Kornmam *et al.*, 1999; Cullinan *et al.*, 2001;

Thomson *et al.*, 2001; Guzman *et al.*, 2003; Jepsen *et al.*, 2003; Sakellari *et al.*, 2003); polimorfismo -511 na IL-1B, +2018 na IL-RN (Kornmam *et al.*, 1999; Guzman *et al.*, 2003).

Laine *et al.* (2001) realizaram estudo em holandeses caucasianos com Periodontite (105) e saudáveis (23). Verificando a associação microbiológica (bactérias Aa e Pg), tabagismo e polimorfismos nos genes da IL-1 (-889 da IL-1^A com o +3954 da IL-1B), em pacientes saudáveis e com doença periodontal, eles constataram que a prevalência de Aa e Pg foi similar nos grupos fumantes e não fumantes. Os genótipos IL-1^A, IL-1B e IL-1RN, e as frequências dos alelos entre os grupos não diferiram estatisticamente, apesar de alta frequência no carregamento dos alelos IL-1^A*2 e IL-1B*2 em não fumantes. Os pacientes que eram não fumantes e negativos para a Aa e o Pg carregavam, com maior frequência, esses alelos que os controles. O polimorfismo de IL-1 poderia predispor os pacientes a uma DP não específica, segundo os autores.

O mesmo foi verificado por Trevilatto *et al.*, em 2002, analisando a presença de polimorfismos de IL-1 e de certos periodonto patógenos em família brasileira com Periodontite Agressiva. Verificou-se grande presença de *B. forsythus* e a *T. denticola* em 45% das amostras de placa subgengival. O polimorfismo do alelo 1 do gene da IL-1 β (+3953) estava presente em todos os membros da família analisados. Todos os indivíduos eram homocigotos (2/2) para o alelo 2 do gene da IL-1 α (-889). Verificando o polimorfismo do gene da IL-1 β (-511), foram encontrados os alelos 1 e o 2 na mesma frequência. Para o polimorfismo do gene da IL-RN (intron 2), o alelo 2 estava presente em todos os genótipos estudados.

Engelbreton *et al.* (1999) também verificaram que a relação dos polimorfismos -889 da IL-1 A associado ao +3954 da IL-1B com o aumento nos níveis de citocinas no tecido gengival e no fluido, em pacientes com DP crônica. Dos 15 pacientes de genótipo negativo e dos 7 de genótipo positivo, notou-se que para sítios < que 4mm, os pacientes positivos tinham 2,5 mais vezes IL- 1 β que os negativos. Após a terapia mecânica, na mesma profundidade, os pacientes positivos tinham 2,2 mais vezes IL- 1 β .

Outros autores que tentaram avaliar a interação da microbiologia, doença periodontal e genótipo de IL-1 foram Cullinan *et al.* (2001). Foram avaliados a presença de uma cópia do alelo 2 dos polimorfismos +4845T no gene IL-1 A e o

+3954 T no gene IL-1B em 295 pacientes australianos caucasianos. Desse estudo longitudinal de 5 anos, a maioria das lesões periodontais estava em pacientes de 40 anos e 42 % eram positivos para IL-1. Dos pacientes com mais de 40 anos, 37% eram positivos e , dos com mais de 50anos, 35%. Maior porcentagem de pacientes de genótipo positivo estavam com maior desenvolvimento de bolsas periodontais (>3,5mm) e presença da Pg na placa. Assim, além dos agentes microbiológicos, a suscetibilidade da DP seria aumentada com a presença dos polimorfismos nessa população.

O estudo de Thomson *et al.* (2001) também confirmou o risco à DP associado aos mesmos polimorfismos. Concluíram o estudo 861 pacientes, com 26 anos, neozelandeses com Periodontite Severa ou Moderada e saudáveis. Vinte por cento dos pacientes do grupo de Periodontite Severa e 34,8% dos saudáveis eram heterozigotos para o genótipo IL-1 A+4845 (1,1)/ IL-1B +3953 (2,2) estava presente em 12% do grupo DP severa que os de genótipo IL-1 A+4845 (1,1)/ IL-1B +3953 (1,1).

Jepsen *et al.* (2003) analisando a associação do risco dos genótipos IL-1 A (+4845) / IL-1B (+3953) com o desenvolvimento da gengivite, não encontraram riscos significativos para os parâmetros avaliados. Dos 20 pacientes, o sangramento à sondagem, ao 21º dia do estudo, foi de 26% para o grupo de genótipo positivo e 28% para o negativo. Os valores de fluido gengivocrevicular haviam aumentado de 36,8 a 138,5 PU para o 1º grupo e de 43,1 para 143,4 PU para o 2º grupo. Outros autores que não conseguiram verificar a associação entre os polimorfismos de IL-1 e a DP foram Sakellari *et al.* (2003). O estudo desses autores comparou a prevalência dos polimorfismos +4845 de IL-1 A e +3954 da IL-1B entre pacientes gregos de condição periodontal desconhecida e não fumantes com DP crônica. A prevalência dos alelos e dos genótipos da IL-1 A e IL-1B não foram significativamente diferentes nos dois grupos de população grega.

O estudo de Lang *et al.* (2000) em população caucasiana européia, avaliou a presença dos polimorfismos de IL-1 com o sangramento à sondagem. Para os 139 pacientes não fumantes, a presença do genótipo positivo teve um aumento significativo nas chances de sangramento à sondagem, durante a terapia periodontal de suporte. Ainda, houve um efeito estatisticamente significativo do genótipo, após a

correção do acúmulo de placa e na quantidade de bolsas > que 5mm, apresentando maiores porcentagens de sangramento à sondagem.

González *et al.* (2003) buscaram averiguar a associação entre os polimorfismos +4845 da IL-1 A e o +3954 da IL-1B com a periodontite agressiva, em pacientes caucasianos do norte da Europa (33 controles e 28 com periodontite agressiva) e hispânicos da América Central (14 controles e 16 com periodontite agressiva). O estudo não encontrou associações significativas entre a DP agressiva e os polimorfismos porque para o polimorfismo +4845 IL-1 A e para o +3954 IL-1B quase 100% dos pacientes eram positivos para o alelo 1 e cerca de 90% dos controles hispânicos e europeus eram positivos para o mesmo alelo.

Buscou-se relacionar o genótipo de IL-1 a longevidade da estabilidade de procedimentos de RTG, em defeitos infra-ósseos, no estudo de De Sanctis & Zucchelli (2000). Os 40 pacientes com periodontite crônica e defeitos infra-ósseos de mais de 4mm receberam procedimentos de RTG com o uso de membranas não reabsorvíveis. Entre um e quatro anos da cirurgia, 19 pacientes de genótipo negativo e 3 de genótipo positivo tiveram perda de inserção < que 2mm. Sete pacientes negativos e 11 positivos tiveram perda > que 2mm. Após 1 ano de estabilidade da cirurgia o genótipo não afetou a resposta ao procedimento, inverso do que ocorreu nos 3 anos seguintes. Cinquenta por cento da inserção ganha, foi perdida em dez vezes mais nos pacientes de genótipo positivo.

Guzman *et al.* (2003) avaliaram a presença de polimorfismos de IL-1 A (+4845), IL-1B (+3954), IL-1B(-511) e IL-RN (+2018) em população diabética e a relação da Periodontite com o Diabetes frente a diferentes tipos de genótipo de IL-1. Na população, eram todos diabéticos: 21 hispânicos, 29 afro-americanos, 11 descendentes de caucasianos europeus, 2 asiáticos e 1 do meio leste europeu. Na frequência dos alelos, somente o alelo 1 da IL-1B (-511) foi encontrado nos afro-americanos com Periodontite e o alelo 2 da IL-1B (+3954) foi encontrado nos hispânicos com Periodontite. Pacientes diabéticos tiveram alta prevalência e incidência de Periodontite. Pela baixa prevalência dos polimorfismos de IL-1, não se pode concluir bem a relação do genótipo com os achados clínicos da Periodontite e Diabetes. No entanto, os autores lançaram a hipótese que o alelo1 da IL-1B (-511) e o alelo 2 da IL-1B (+3954) poderiam ser representativos para alguns indivíduos com Periodontite.

Como o arranjo de polimorfismo genético da IL-1 A (+4845)/ IL-1B (+3954) estava relacionado com a Periodontite e o arranjo de IL-1B (-511)/ IL-RN (+2018) estava associado com a formação de placas de aterosclerose; Kornman *et al.* (1999) fizeram um estudo tentando relacionar a doença cardiovascular com a Periodontite. Os 1343 caucasianos com aterosclerose tiveram avaliada a distribuição dos 2 arranjos genéticos e para o 1º arranjo (4 lócus polimórficos) a frequência era de 17,4% e para o 2º arranjo 13%. Os autores citaram que mais estudos seriam necessários para se estudar a associação entre as doenças.

2.3.2 Interleucina 6 (IL-6)

A interleucina 6 é uma citocina multi-funcional: participa da diferenciação celular, proliferação de células T e estimula a hematopoiese.

Em estudo citado por Trevilatto *et al.* (2003) ela apareceu em altos níveis em pacientes com gengivite quando comparado com os saudáveis. Ainda, sítios com Periodontite tiveram maiores transcrições de IL-6 em relação aos sítios saudáveis.

O polimorfismo na posição -174, com a substituição de C por G, do promotor de IL-6 foi associada com doenças inflamatórias como a artrite crônica.

Trevilatto *et al.* (2003) tentaram verificar a associação desse polimorfismo de IL-6 com a suscetibilidade da Periodontite, em pacientes caucasianos brasileiros. Cerca de 91% dos caucasianos carregavam o alelo G do polimorfismo da IL-6 (G/G ou G/C). Os homozigotos (G/G) eram 48% do grupo saudável e 41% do grupo de Periodontite Severa. O alelo G apareceu em 70,2% e o alelo C em 29,8%. A concentração de IL-6 circulante era duas vezes maior nos homozigotos G/G que nos C/C. A frequência do mesmo genótipo G/G aumentou com o aumento da severidade da Periodontite na população avaliada. Os autores comentaram que o alelo C serviria de proteção para a produção de IL-6. Como somente esse estudo foi encontrado relacionando o polimorfismo da IL-6 com a Periodontite, essa afirmativa pode não estar correta.

2.3.3 Interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 é uma citocina que realiza a supressão de citocinas pró-inflamatórias produzidas por células, como as T-helper 1; aumenta a proliferação das células B convencionais e as B auto-reativas (são as produtoras de anticorpos) (Berglundh *et al.*, 2003). E essas células B auto-reativas seriam presentes em 6 vezes mais em pacientes com Periodontite que nos saudáveis.

Kinane *et al.* (1999) citaram que a IL-10 regula a produção da TNF e que ambas estariam presentes no processo inflamatório da Periodontite Agressiva. Deficiências na função da IL-10 poderiam deixar os tecidos periodontais suscetíveis à doença.

Berglundh *et al.* (2003) comentaram que a presença de polimorfismos de IL-10 já havia sido associada com doenças sistêmicas como o lúpus eritematoso e formas malignas de linfomas. Como exemplo, a mudança da posição -1087 foi relacionada com a produção de IL-10, onde o alelo G estaria associado com a alta produção de IL-10 e o alelo C, com a baixa. A região promotora do gene da IL-10 também teria altas frequências de polimorfismos de nucleotídeos singulares (SNP) e de micro-satélites.

O estudo desses autores tentou verificar a relação do polimorfismo -1087 do gene da IL-10 com as formas severas da Periodontite Crônica, em pacientes suecos caucasianos. Comparando os não fumantes do grupo de DP severa e os não fumantes saudáveis, uma grande proporção de pacientes do 1º grupo era homocigoto GG em relação ao 2º grupo (61% para 21%). Ainda, comparando somente os participantes não fumantes, com relação ao carregamento do alelo G, 90% do grupo DP Severa e 65% do grupo saudável carregavam esse alelo. Os autores concluíram que o polimorfismo -1087 da IL-10 poderia ser associado a formas severas de DP crônica, na população estudada.

Kinane *et al.* (1999) tentaram avaliar a ligação entre a Periodontite Agressiva e a expressão genética da IL-10, avaliando os polimorfismos de micro-satélite IL-10R e o IL-10G. Participaram 79 escoceses com Periodontite Agressiva e alguns controles escoceses. Como não houve diferenças entre os dois marcadores, não se pôde relacioná-los com a Periodontite Agressiva, na população avaliada.

2.3.4 Receptores de IgG (FcγR)

Através do sistema imune humoral é que se demonstra o maior mecanismo de defesa dos PMNs - neutrófilos polimorfonucleares- . Para que os PMNs façam a fagocitose da IgG (imunoglobulina G) opsonizada (ligada) à bactéria, é necessário que essa IgG se ligue ao receptor de IgG (FcγR) presente no neutrófilo (Kobayashi *et al.*, 2000, a).

A família dos FcγR abrange 3 classes principais enquadradas em 8 genes, mapeados no braço longo do cromossomo 1 (1q21 e 23-24). As 3 classes são: CD64 (FcγRIa, Ib e Ic), CD32 (FcγRIIa, IIb e IIc) e CD 16 (FcγRIIIa e IIIb) (Kobayashi *et al.*, 2001).

Segundo Kobayashi *et al.* (2001 b) os neutrófilos humanos expressam as subclasses: FcγRIIIa e a FcγRIIIb. O FcγRIIIa(CD32) pode ser FcγRIIIa-R131 ou FcγRIIIa-H131, que expressam de duas formas no segundo domínio extra-celular de ligação à IgG. O primeiro é capaz de interagir com a IgG2, sendo mais eficiente na opsonização de bactérias que o outro. O FcγRIIIb(CD16) possuiu dois polimorfismos: o FcγRIIIb-NA1 e o FcγRIIIb-NA2 causados por substituição de 4 aminoácidos no primeiro domínio extra-celular de ligação à Ig. Ambos fazem ligação à IgG1 e IgG2, contudo, o primeiro é mais eficiente nas ligações.

Os macrófagos, monócitos e células Natural Killer expressam a subclasse de FcγR chamada de FcγRIIIa que possui polimorfismo no na posição 158 do aminoácido do segundo domínio extra-celular.O FcγRIIIa expressa o FcγRIIIa-158V e o FcγRIIIa-158F. O primeiro tem alta afinidade com a IgG1 e a IgG2, enquanto o segundo com a IgG4. A presença dos polimorfismos no FcγR pode servir de risco à suscetibilidade de DP.

Kobayashi *et al.*, (2000a) analisaram os efeitos dos genótipos de FcγRIIIb (com o uso da bactéria Pg opsonizada) em população japonesa com DP crônica. No grupo de pacientes com Periodontite, um grande número era homozigoto para FcγRIIIb-NA2/NA2. Os níveis séricos da IgG1, IgG2 e IgG3 não diferiram entre os variados genótipos de FcγRIIIb presentes. A capacidade fagocítica dos PMNs tanto para a IgG1 quanto IgG3, opsonizadas à bactéria Pg, era mais eficaz nos genótipos FcγRIIIb-NA1/ NA1 dos controles e dos com DP. O polimorfismo FcγRIIIb afetou diretamente a oxidação dos neutrófilos. Ao que parece, a presença do alelo

FcγRIIIb-NA2 poderia ser relacionada à alta ocorrência de DP crônica em japoneses. Os autores, inclusive, citaram isso como sendo documentado em estudos anteriores.

Kobayashi *et al.*, (2001) comentaram que a distribuição de genótipos FcγRIIIa e o FcγRIIIb foi diferente em populações de caucasianos e de japoneses. Ainda, os alelos FcγRIIIa-H131 e o FcγRIIIb-NA2 eram menos freqüentes em japoneses que em caucasianos. O estudo feito por esses autores tentou determinar a relação dos polimorfismos de FcγR com a severidade da Periodontite, em japoneses não fumantes. Para a freqüência de alelos, somente para o alelo FcγRIIIa-158F houve diferença entre os grupos de pacientes com DP severa e DP moderada. A distribuição do genótipo composto FcγRIIIb-NA2 mais FcγRIIIa-158F foi significativamente diferente nos 3 grupos, tendo presença superior no grupo DP severa. Com isso os alelos FcγRIIIb-NA2 e o FcγRIIIa-158F poderiam estar associados com a severidade da doença periodontal em japoneses.

Outro estudo de Kobayashi *et al.*, (2000b) concluiu que os alelos FcγRIIIb-NA2 e o FcγRIIIa-158F poderiam ser associados à suscetibilidade da DP agressiva, em japoneses. Ocorreu diferença significativa entre os pacientes de DP agressiva e controles, com relação ao genótipo FcγRIIIa. Diferença também havia sido encontrada entre os grupos DP agressiva, com relação aos outros dois grupos. Inclusive, a freqüência do genótipo composto FcγRIIIb-NA2 e FcγRIIIa-158F foi superior no grupo com DP agressiva em relação aos controles.

2.3.5 Imunoglobulina G (IgG)

As IgGs são uma família de 4 IgGs: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. A IgG2 faz a resposta contra proteínas de membrana, nas bactérias. Ela tem alta ativação pela via alternativa do complemento. Como a deficiência da IgG2 ocorreria em famílias, um envolvimento genético poderia ocorrer na resposta da IgG2. Ishihara *et al.* (2001) verificaram, em estudo, que polimorfismos de IL-1 produziram a IL-1 α e a IL-1 β e elas regularam a produção de IgG2.

Outros autores que sugeriram o envolvimento genético na produção de IgG2 foram Diehl *et al.* (2003). No seu estudo, as variações raça, idade, sexo e tabagismo deram 16,4% de variação nos níveis de IgG2. Ao se somar à presença de periodontite agressiva, houve 19% de variação de IgG2. Bem significativa foi a presença da hereditariedade dos níveis de IgG2 sendo estimada em 38%. Ao que parecem, genes diferentes controlariam a IgG2 e a suscetibilidade à DP agressiva.

Chung *et al.*, em 2003, avaliaram a presença dos alótipos Gm (23+ e 23-) na modificação dos níveis séricos de IgG em diferentes formas de Periodontite, em população taiwanesa. Nos pacientes saudáveis e nos com Periodontite Crônica (acima de 35 anos) não houve diferenças nos níveis de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. O mesmo aconteceu entre os grupos de Periodontite Agressiva e o de pacientes saudáveis (abaixo de 35 anos). A presença do alótipo Gm (23+) foi maior que a do Gm (23-) nos grupos de DP crônica e de DP agressiva, porém os níveis de IgG2 não foram afetados nos dois grupos. Ao que parece, a existência do genótipo Gm (23+) não teria influência nas formas de Periodontite apresentadas.

2.3.6 Antígenos Leucocitários Humanos (HLA)

Os antígenos leucocitários humanos (HLA) são certos tipos de complexos de histocompatibilidade (MHC). A molécula de HLA tem a função importante na resposta imune, fazendo o reconhecimento de antígenos estranhos. As partículas estranhas dos antígenos são apresentadas ou ligadas em sítios específicos conhecidos como HLA, presentes nas células T helper.

Há duas classes de HLA: a classe I funciona na resposta imune celular e a classe II na imune humoral. A capacidade de ligação do antígeno depende da seqüência de aminoácidos dos diferentes domínios de HLA, resultando em diferentes graus e reações imunes entre os seres (Schoel *et al.*, 1995; Takashiba *et al.*, 1999; Reichert *et al.*, 2003).

Takashiba *et al.* (1999) comentaram que uma série de doenças imunes como a espondilite anquilosante, doença de Behcet, artrite reumatóide, diabetes insulino-dependente e o lúpus eritematoso foram associados à diferentes formas de HLA.

Os mesmos autores fizeram uma revisão de literatura analisando os polimorfismos de HLA e o desenvolvimento ou patogênese da Periodontite. Um fragmento de restrição atípica do polimorfismo foi encontrado no gene HLA-DQB1 que codifica a cadeia β polimórfica da molécula HLA-DQ. O sítio atípico apareceu com maior freqüência nos pacientes Periodontite Agressiva que nos com Periodontite Crônica e que nos saudáveis controles. Apesar de não terem tido correlação significativa, os genótipos HLA-DRB1*1401 e 1501, HLA-DQA0101 e HLA*0503 e 0602 foram encontrados em pacientes com Periodontite Agressiva Severa. Pessoas com HLA- DRB1*1501-DQB1*0602 têm resposta acelerada frente aos periodonto patógenos e poderiam ter aumento na suscetibilidade da Periodontite Agressiva.

Em 2003, Reichert *et al.* avaliaram a presença de polimorfismos de HLA em caucasianos com Periodontite Crônica. Para sítios homozigóticos, nos grupos de DP agressiva e no saudável, apareceram quedas na presença de HLA-DRB1*15, -DRB5*51 e DQB1*06. Para sítios homozigóticos e DP crônica houve completa ausência dos HLA-DRB3*(DR52), DRB4*(DR53) e DRB5*(DR51) e pouco significativo aumento no HLA-DRB5*51(DR51). Para sítios heterozigóticos e de DP agressiva os níveis de HLA-DQB*06, -DQBB1*0303 aumentaram, enquanto que os

níveis de HLA-A*02 e A*03 diminuíram. Para sítios heterozigóticos e DP crônica os níveis de HLA-A*01 e A*03 diminuíram em relação aos pacientes controles.

Nos haplótipos, houve maiores níveis de HLA-A*68/69: Cw*07:B*18 na DP agressiva e HLA-Cw*08:B*14:DRB1*04 na DP crônica. As diferentes associações na Periodontite crônica e agressiva pareceram indicar que haveria diferentes fatores de resistência ou susceptibilidade a DP.

Sohoel *et al.* (1995) tentaram avaliar as diferenças na expressão de HLA em pacientes normais e pacientes com Síndrome de Down. A expressão das células com HLA classe II foi diferente nos dois grupos. Houve respostas inflamatórias mais pronunciadas em pacientes portadores da Síndrome porque havia um aumento na expressão dos antígenos HLA classe II nas células inflamatórias do tecido conjuntivo, nos queratinócitos e nas células de Langerhans nesse grupo. Ainda, maior é a ativação do sistema imune se os pacientes com a síndrome tiverem a Doença Periodontal.

2.3.7 Fator de crescimento e transformação (TGF)

O fator de crescimento e transformação $\beta 1$ é uma citocina que estimula a síntese das proteínas da matriz e de inibidores de proteinases e, diminui a síntese de metalo-proteinases. Esse mediador químico regula o crescimento, diferenciação e função celular. É capaz de induzir a expressão de genes de colágeno e provocar a fibrose da matriz extracelular (Holla *et al.*, 2002; De Souza *et al.*, 2003b).

Segundo De Souza *et al.* (2003b) o polimorfismo com a mudança da base C para a T na posição 509 do gene TGF- $\beta 1$ poderia estar associado com o risco de asma e alergia, havendo aumento nos níveis séricos de PgE e a suscetibilidade à osteoporose.

Esses autores investigaram a frequência do polimorfismo dos alelos -509 e genótipos do gene TGF- $\beta 1$ em indivíduos com diferentes níveis de Periodontite. O grupo avaliado era composto de 87 brasileiros de origem caucasiana não-fumantes. Para a presença dos alelos nos grupos, forte diferença foi obtida entre os grupos controle e o grupo de DP Severa. A frequência do alelo T encontrada no grupo DP severa foi de 57,7%, no grupo de DP moderada 35,4% e no controle 37,8%. A prevalência do genótipo T/T foi de 38,5% no grupo DP Severa e 8,0% no grupo controle. O polimorfismo na bp-509, do TGF- $\beta 1$ poderia influenciar o desenvolvimento da Periodontite Crônica.

O estudo feito por Holla *et al.* (2002) avaliou além do polimorfismo -509 no gene da TGF- $\beta 1$ (C/T), outros 4 polimorfismos. Na região 5 o -988 (C/A) e o -800(G/A), no éxon 1 o códon 10 (L10P) e o códon 25 (R25P). Participaram do estudo 90 caucasianos tchecos com Periodontite e 108 caucasianos saudáveis periodontalmente. Para o polimorfismo -800 (G/A): 6,7% do grupo de Periodontite eram A e 93,3% eram G, do grupo Controle 7,4% eram A e 92,6% eram G. Para o polimorfismo no códon 10 (L10P) na posição +869 T/C: no grupo Periodontite 62,8% eram T e 37,2% eram C e no grupo Controle 56,5% eram T e 43,5% eram C. Para o polimorfismo no códon 25 (R25P) na posição +915G/T: no grupo controle 92,1% eram G e 7,9% eram C e no grupo Periodontite 95% eram G e 5% eram C. Para o polimorfismo -509, no grupo Periodontite 71,7% eram C e 28,3% eram T e no grupo controle 64,3% eram C e 34,7% eram T. Não houve expressão do polimorfismo -988 em ambos grupos. Inclusive quando se associava o status fumo, não havia diferenças estatísticas no genótipo TGF- $\beta 1$ ou na frequência dos alelos nos

pacientes fumantes e não fumantes dos dois grupos. Para os autores, os polimorfismos de TGF- β 1 apresentados não influenciaram a suscetibilidade da Periodontite Crônica.

2.3.8 Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α)

É uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos e macrófagos. Participa da reabsorção da matrix-extracelular e do tecido ósseo. Ainda, faz a síntese e liberação de enzimas derivadas teciduais. Ocorrendo então a destruição da matrix gengival, do ligamento periodontal e do osso alveolar (Trevilatto *et al.*, 2002; Soga *et al.*, 2003).

Os polimorfismos da TNF- α -1031, -863 e -857 já foram relacionados com a suscetibilidade ou severidade da artrite reumatóide juvenil, diabetes tipo II por obesidade e a doença de Crohn, em população japonesa (Kinane *et al.*, 1999; Soga *et al.*, 2003).

Soga *et al.* (2003) verificaram a presença dos nucleotídeos polimórficos singulares (SNPs) bi-alélicos dos genes de TNF- α -1031T/C, -863 C/A, -857 C/T, -308G/A e -238G/A em pacientes japoneses saudáveis ou com Periodontite Severa. As variações de SNP da TNF- α -308 e -238 foram pouco detectadas em pacientes japoneses, o inverso ocorreu nos caucasianos. Por outro lado, as variações de SNP -1031, -863 e -857 foram freqüentemente detectadas em japoneses. Apesar das diferenças não terem sido significativas, a produção de TNF- α foi mais elevada nos heterozigotos em relação aos homozigotos dominantes para SNPs TNF- α -1031, -863 e -857 a freqüência de pacientes que tinham pelo menos uma variante do alelo era maior nos pacientes com Periodontite Severa em relação aos saudáveis. Assim, esses SNPs seriam os únicos a terem associação com a Periodontite.

Trevilatto *et al.* (2002) buscaram analisar o genótipo de mediadores químicos, entre eles o TNF- α (-308), em membros de uma família brasileira com Periodontite Agressiva. O alelo 1 do gene TNF- α (-308) estava presente nos membros da família, sendo que todos eram homozigotos. Como era o alelo 2 que estava relacionado com doenças auto-imunes, tal polimorfismo não pôde ser relacionado com a Periodontite Agressiva na tal família.

Kinane *et al.* (1999) não encontraram nenhuma relação entre os pacientes escoceses com Periodontite Agressiva e a presença dos polimorfismos de TNF-a (o mais polimórfico dos micro-satélites de TNF com 14 alelos). Os pacientes do grupo controle e os do grupo de Periodontite Agressiva tinham distribuição similar e baixa dos 14 alelos analisados para a TNF-a.

2.3.9 Metalo-proteínases (MMP)

De Souza *et al.* (2003a) comentaram que as metalo-proteínases são uma família de pró-enzimas que são secretadas como pró-enzimas inativas (zimogênios) sendo ativadas quando se ligam a íons de cálcio ou de zinco. A ativação ocorre nos tecidos, por clivagem de pró-peptídeos. Mais de 20 já foram detectadas, sendo que a MMP-1 e a MMP-8 nos tecidos periodontais. Elas fazem a degradação da matrix-extracelular e das membranas citoplasmáticas.

Os autores ressaltaram que a presença do polimorfismo na região promotora do gene da MMP-1. Na posição -1607 há os alelos 1G e o2G que são formados pela inserção ou pela deleção da guanina. A presença do alelo 2G já foi relacionada com o desenvolvimento do câncer ovariano e com a invasividade do câncer colorretal e, aumenta a atividade transcricional de MMP-1. Foi a presença desse alelo que os autores avaliaram com a Doença Periodontal, em pacientes brasileiros. As diferenças entre os alelos 1G e o 2G nos grupos Periodontite Moderada, Periodontite Severa e Controle não estatisticamente significativas. O mesmo ocorreu com relação à frequência de genótipos. O interessante é que analisando o risco à Periodontite associado aos alelos individuais, verificou-se que o alelo 2G tinha 2 vezes mais chances de desenvolver Periodontite e pessoas com o genótipo 2G/2G teriam 6 vezes mais chances de desenvolver Periodontite Severa em relação aos homozigotos 1G/1G.

Mais estudos deveriam ser realizados sobre esse ou sobre outros polimorfismos das metalo-proteínases para se verificar se há realmente associação entre eles e o desenvolvimento da Periodontite.

2.4 DOENÇA PERIODONTAL E SÍNDROMES

2.4.1 Síndrome de Down

A Síndrome de Down é mais conhecida como a trissomia do 21, ou seja, a existência de uma cópia a mais do cromossomo no cromossomo das células dos portadores. Isso é o que ocorre em 95% dos casos. Cerca de 4% dos pacientes com o diagnóstico de Down têm uma translocação Robertsoniana entre o cromossomo 21q e o braço longo de um dos outros cromossomos (14 ou o 22). Pouquíssimos pacientes com Síndrome de Down são caracterizados como tal por ocorrência de mosaïcismo de Síndrome de Down (presença no indivíduo de 2 linhagens de células diferentes geneticamente, derivadas de um único zigoto) ou por trissomia parcial do 21 (apenas uma parte do braço longo do cromossomo 21 está em triplicata) (Thompson *et al.*, 1996).

No artigo de Sohoel *et al.* (1995) foi citado que os portadores da Síndrome possuem alta prevalência de Periodontite Crônica. Haveria, inclusive, maior quantidade de células no infiltrado inflamatório nos portadores com Periodontite Crônica. O número de células CD22+ (linfócitos B), CD3+ (linfócitos T pan), CD4+ (linfócitos T helper) CD8+ (linfócitos T citotóxico ou supressor) e CD11c+ (monócitos ou macrófagos) é alto nos portadores da Síndrome.

O estudo dos mesmos autores tentou avaliar diferenças entre a Periodontite Crônica em pacientes com a Síndrome e sem ela. Foi concluído que, devido ao aumento na expressão de antígenos HLA classe II nas células inflamatórias no tecido conjuntivo e ao aumento na expressão do HLA classe II queratinócitos bem como das células de Langerhans, haveria respostas inflamatórias mais pronunciadas em pacientes portadores da Síndrome de Down. Ainda, poderia se indicar que haveria uma maior ativação do sistema imune, frente à DP Crônica, nos mesmos pacientes.

2.4.2 Hipofosfatasia

Doença caracterizada pelo defeito na mineralização do esqueleto, deficiência da enzima fosfatase alcalina de tecidos não específicos e perda prematura dos dentes decíduos. Há vários tipos da doença, dependendo da idade em que as lesões se desenvolvem. A enzima fosfatase alcalina é expressa em altos níveis nas células do tecido mineral como os osteoblastos e odontoblastos. O gene dessa enzima é localizado no cromossomo 1p34-36, consiste de 12 exons e 11 introns com a seqüência de codificação iniciando no 2º exon. Há doze diferentes mutações no gene da enzima encontradas nos alelos dos pacientes. Dez delas encontradas em americanos e canadenses e duas em pacientes japoneses (Watanabe *et al.*, 1999).

Schenkein, 2002, comentou que Síndrome estaria relacionada com a Periodontite Pré-puberal.

O estudo de Watanabe *et al.* (1999) buscou analisar o gene da fosfatase alcalina em paciente japonês portador da Síndrome e sua família. O paciente apresentava destruição periodontal severa e no genótipo analisado havia a mobilidade anormal do nucleotídeo T pelo C, na posição T1155CA no éxon 10 e G1320A no éxon 10. A do éxon 9 havia sido herdada da mãe e a do éxon 10 do pai. Os pais do paciente tinham os níveis de fosfatase alcalina no limite da normalidade. Como o irmão do paciente não tinha essas duas mutações, os níveis da enzima eram normais nele. Provavelmente, as duas mutações pudessem causar mudanças na estrutura e função da enzima, ocasionando também problemas periodontais.

2.4.3 Síndrome de Ehlers-Danlos

Essa Síndrome é um grupo de desordens do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade tecidual, hiper mobilidade das articulações e extensibilidade da pele. Outros sinais são o prolápsio de válvula mitral, hematomas, dor crônica nas articulações. Ela afeta todas as raças e grupos étnicos, sem predominância de sexo. São 11 tipos descritos na literatura. O tipo I foi associado com a dentinogênese imperfeita e a predisposição à Periodontite localizada. O tipo VII teve associação ao aparecimento de cáries e o tipo VIII foi associado à Periodontite precoce, com perda prematura dos dentes permanentes. Também foi sugerida fragilidade da mucosa. Os mecanismos de envolvimento da Periodontite com a Síndrome não estão bem compreendidos, mas foi sugerido que defeitos no colágeno do tipo II poderiam comprometer a integridade do aparelho periodontal de inserção, por compor de 16 a 18% do colágeno total (Perez *et al.*, 1999; Hodge & Michalowicz, 2001).

O relato de caso de Perez *et al.* (1999) mostrou que uma paciente, que apresentava alguns sinais clínicos da tal Síndrome e problemas periodontais como: hiperplasia gengival generalizada, inflamação gengival e perda de inserção em dentes posteriores, foi encaminhada para a realização de análise de DNA para verificação se era portadora da Síndrome. O exame feito comprovou a presença da Síndrome e o exame periodontal constatou que a presença dela fazia com que os sítios rasos e os profundos, de sondagem, fossem suscetíveis de maneira igual à Periodontite. Após terapia periodontal, houve grandes melhoras na saúde periodontal e o envolvimento periodontal acabou auxiliando no diagnóstico da Síndrome.

A revisão de literatura de Schenkein, em 2002, também citou que a Síndrome estaria associada ao fenótipo da Periodontite Juvenil Localizada e a Periodontite Agressiva. Hodge & Michalowicz (2001) comentaram que a Síndrome inclui a fragilidade da mucosa oral e a forma severa da Periodontite Agressiva generalizada como características.

2.4.4 Outras Síndromes

Em menor destaque, há algumas Síndromes e deficiências genéticas que foram relacionadas com a Periodontite. As Síndromes com características de defeitos nos neutrófilos são: a Neutropenia Cíclica e Crônica, a Deficiência de Adesão Leucocitária e a Síndrome de Chediak-Higashi.

Na Neutropenia Cíclica e Crônica, além da alta suscetibilidade a infecções, os portadores apresentam freqüentes ulcerações na mucosa oral e Doença Periodontal severa (Hodge & Michalowicz, 2001).

A Deficiência de Adesão Leucocitária é um defeito genético no *locus* CD18,21q22.3; no qual a célula CD 18 ou outras proteínas de superfície leucocitárias necessárias à mobilidade, aderência e endocitose se encontram alterados (Thompson *et al.*, 1996). Ocorre em duas formas.. Mesmo com elevado número de leucócitos circulantes, defeitos nos receptores de superfície impedem a adesão nas células endoteliais. Os portadores têm infecções recorrentes, com desenvolvimento de Periodontite severa em idade precoce. O cemento dos dentes dos portadores é hipoplásico (Hodge & Michalowicz, 2001). Schenkein (2002) relatou que os defeitos genéticos da Deficiência ocorrem nos genes LAD1 (integrina) e LAD2 (selectina).

A Síndrome de Chediak-Higashi é um defeito no gene CHS1, 1q 42q-44, causando lisossomos defeituosos e grânulos citoplasmáticos gigantes (Thompson *et al.*, 1996). Ela faz com que a quimiotaxia dos neutrófilos e as suas funções bactericidas sejam anormais. Uma das características é a Doença Peridontal (Hodge & Michalowicz, 2001).

As Síndromes envolvidas com defeitos no tecido epitelial ou conjuntivo: a Síndrome Papillon-Lefevre e a Síndrome Haim-Monk.

A revisão de literatura de Hodge & Michalowicz (2001) mostrou que a Síndrome Papillon-Lefevre é uma herança autossômica recessiva, onde há o defeito no cromossomo 11q17-q12. O gene codifica a protease lisossomal Cathepsina C, ela é expressa nas células epiteliais, nos leucócitos e nos macrófagos. Ocorrem defeitos epiteliais e deficiência na resposta de neutrófilos. Os portadores têm alta incidência de infecções, hiperqueratinização da pele. Na boca, há presença de Periodontite Agressiva, afetando as duas dentições. Schenkein (2002) citou que a mesma forma

de Periodontite aparece nos portadores da Síndrome e que a mutação seria no cromossomo 11, na posição q14-q21.

Outra mutação no gene da Cathepsina C é a Síndrome Haim-Monk. Os Sinais da Síndrome são parecidos com os da Papillon-Lefevre, acrescentando que os portadores têm aracnodactilia e deformação das falanges terminais. A presença de Periodontite Agressiva é comum (Hodge & Michalowicz, 2001).

3 CONCLUSÃO

A monografia apresentada mostrou algumas evidências de que a Doença Periodontal teria a Genética aumentando a sua suscetibilidade e desenvolvimento. Pensando-se que a partir da molécula de DNA se consegue traduzir determinada proteína, havendo uma molécula de DNA alterada, ocorrerá o mesmo com a proteína produzida e conseqüentemente o organismo terá as suas modificações, perceptíveis ou não. Através de análises de DNA os estudos relatados conseguiram verificar a existência ou não de polimorfismos genéticos, nos pacientes.

Porém, pouco se sabe sobre cada polimorfismo dos componentes inflamatórios avaliados. Dos estudos apresentados, somente alguns acabaram tratando de polimorfismo de mesma região. E nestes, para diferentes populações, havia contradições sobre a influência do polimorfismo. Mais estudos deveriam ser feitos sobre os polimorfismos já encontrados, como é o caso da Interleucina1, para se aprofundar no conhecimento em relação à quantidade de produção do componente inflamatório pelos pacientes positivos para polimorfismo e a relação dele com a flora periodonto patógena.

No caso das Síndromes Genéticas, não há muitos estudos feitos pela área odontológica. A maioria, do que foi encontrado, foi apresentado como relatos de caso. Estudos poderiam ser feitos para se verificar como os grupos de portadores das Síndromes desenvolvem a Periodontite para melhor compreensão da inter-relação.

REFERÊNCIAS

Berglundh T, Donati M, Mahn-Zorii M, Hanson L, Padyukov. Association of the –1087 IL10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol*. 2003; 30; 249-254.

Bretz WA, Chaves ES. Fatores genéticos/imunológicos nas doenças periodontais. In: Urbino da Rocha Tunes [coordenador]. **Atualização em Periodontia e Implantodontia**. São Paulo: Editora Artes Médicas; 1999. p. 75-82.

Chung H-Y, Lu H-C, Chen W-L, Lu C-T, Yang Y-H, Tsai C-C. Immunoglobulin G profiles in different forms of periodontitis. *J Periodont Res*. 2003; 38: 471-476.

Cullinan MP, Westernman 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; 28: 1137-1144.

De Sanctis M, Zucchelli. Interleukin-1 gene polymorphisms and long-term stability following guided tissue regeneration therapy. *J Periodontol*. 2000; 71:606-613.

De Souza AP, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, De Brito RBJr, Line SRP. MMP-1 promoter polymorphism: association with chronic periodontitis severity in a Brazilian population. *J Clin Periodontol*. 2003; 30:154-158.

De Souza AP, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, De Brito RBJr, Line SRP. Analysis of the TGF- β 1 promoter polymorphism (C- 509T) in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2003; 30; 519-523.

Diehl SR, Wu T, Burmeister JA, Califano JV, Brooks CN, Tew JG *et al*. Evidence of a substantial genetic basis for IgG2 levels in a families with aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2003; 82(9): 708-712.

Engelbreton SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AGA *et al*. The influence of the interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol*. 1999; 70: 567-573.

Gonzales JR, Michel J, Rodrigues EL, Herrmann JM, Bödeker RH, Meyle J. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *Eur J Oral Sci*. 2003; 111: 395-399.

Guzmán S, Karima M, Wang H, Dyke TEV. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J Periodontol*. 2003; 74:1183-1190.

Hodge P, Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol 2000*. 2001; 26:113-134.

Holla LI, Fassmann A, Benes P, Halabala T, Znojil V. 5 polymorphisms in the transforming growth factor- β 1 gene (TGF- β 1) in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002; 29: 336-341.

Ishihara Y, Zhang J, Fakher M, Best AM, Schenkein HA, Barbour SE *et al*. Non-redundant roles for interleukin-1 α and interleukin-1 β in regulating human IgG2. *J Periodontol*. 2001; 72:1332-1339.

Jepsen S, Ebehard J, Fricke D, Hedderich J, Siebert R, Açil Y. Interleukin-1 gene polymorphisms and experimental gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 102-106.

Kinane DF, Hodge P, Ellis R, Gallagher G. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 and tumor necrosis factor loci in early-onset periodontitis. *J Periodont Res*. 1999; 34: 379-386.

Kobayashi T, van der Pol W-L, van der Winkel JGJ, Sugita N, Westerdal NAC, Yoshie H *et al*. Relevance of IgG receptor (CD16) polymorphism to handling of *Porphyromonas gingivalis*: implications for the pathogenesis of adult periodontitis. *J Periodont Res*. 2000; 35:65-73.

Kobayashi T, Sugita N, van der Pol W-L, Nunokawa Y, Westerdal NAC, Yamamoto K *et al*. The Fc γ receptor genotype as a risk factor for generalized early-onset periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol*. 2000; 71:1425-1432.

Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, van der Pol W, Yasuda K, Kaneko S *et al*. The Fc γ receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol*. 2001; 72:1324-1331.

Kornman KS, Newman MG. Papel da genética na verificação do risco e na abordagem da periodontite do adulto. *In*: Rose LF, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW. *Medicina Periodontal*. São Paulo: Livraria Santos Editora LTDA; 2002. p. 45-62.

Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, di Giovine F, Duff GW. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *J Periodont Res*. 1999; 34: 353-357.

Laine ML, Farré MA, Garcia-Gonzalez MA, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG *et al*. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res*. 2001; 80(8): 1695-1699.

Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodont Res*. 2000; 35: 102-107.

Perez LA, Al-Shammari KL, Giannobile WV, Wang H-L. Treatment of periodontal disease in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. A case report and literature review. *J Periodontol*. 2002; 73: 564-570.

Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantidinis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a greek population. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 35-41.

Schenkein HA. Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view? *Periodontol 2000*. 2002; 30:79-90.

Soga Y, Nishimura F, Ohshima H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y. Tumor necrosis factor- α gene (TNF- α) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 524-531.

Schoel PDC, Jphannessen AC, Kristoffersen T, Nilsen R. Expression of HLA class II antigens in marginal periodontitis of patients with Down's syndrome. *Eur J Oral Sci*. 1995; 103:207-213.

Stein J, Reichert S, Gausch A, Machulla HKG. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/ or chronic periodontitis? *J Periodont Res*. 2003; 38: 508-517.

Takashiba S, Ohshima H, Oyaizu K, Kogoe-Kato N, Murayama Y. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J Periodont Res*. 1999; 34:374-378.

Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. **Thompson & Thompson: Genética Médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1996.

Thomson WM, Edwards SJ, Dobson-Le DP, Topmpkins GR, Poulton R, Knight DA *et al.* IL-1 genotype and adult periodontitis among young new zealanders. **J Dent Res**. 2001; 80(8): 1700-1703.

Trevilatto PC, Tramontina VA, Machado MAN, Gonçalves RB, Sallun AW, Line SRP. Clinical, genetic and microbiological findings in a aggressive periodontitis. **J Clin Periodontol**. 2002; 29: 233-239.

Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB Jr, de Souza AP, Line SRP. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. **J Clin Periodontol**. 2003; 30: 438-442.

Watanabe H, Goseki-Sone M, Iimura T, Oida S, Orimo H, Ishikawa I. Molecular diagnosis of hypophosphatasia with severe periodontitis [case report]. **J Periodontol**. 1999; 70: 688-691.