

## Influência de fatores genéticos na etiopatogênese da doença periodontal

Yeon Jung KIM<sup>a</sup>, Aline Cavalcanti VIANA<sup>a</sup>, Raquel Mantuaneli SCAREL-CAMINAGA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Pós-Graduanda em Periodontia, Nível Mestrado, Faculdade de Odontologia, UNESP, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil*

<sup>b</sup>*Departamento de Morfologia, Faculdade de Odontologia, UNESP, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil*

Kim YJ, Viana AC, Scarel-Caminaga RM. Influences of genetic factors in the etiopathogenesis of periodontal disease. Rev Odontol UNESP. 2007; 36(2): 175-180.

**Resumo:** a doença periodontal (DP) tem caráter multifatorial pois a infecção por microrganismos periodontopatogênicos que leva à inflamação e à destruição do periodonto é modulada pela resposta imune do hospedeiro, a qual é influenciada por hábitos como o fumo. Fatores relacionados ao hospedeiro no contexto da DP têm sido bastante estudados nos últimos anos, principalmente no que se refere à imunogenética, fato que motivou esta revisão da literatura, que teve como objetivo comentar a influência que fatores genéticos podem desempenhar na etiopatogênese da DP, dando ênfase aos polimorfismos genéticos. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Bireme e PubMed utilizando-se os termos “Periodontite, Genética e Polimorfismos”. Estudos sobre genética humana foram selecionados de forma a apresentar relação positiva ou negativa de fatores genéticos importantes, como polimorfismos, na DP. Concluiu-se pelos crescentes trabalhos na área que, apesar de ser inegável a influência genética na DP, ainda são necessários muitos outros estudos para melhor compreender esse mecanismo.

**Palavras-chave:** *Periodontite; polimorfismos; genética.*

**Abstract:** periodontal diseases (PD) encompass multifactorial diseases due to the infection caused by periodontopathogenic microorganisms resulting in inflammation and periodontal destruction, are modulated by the host response. The immune response is influenced by host habits such as smoking. Important host factors regarding PD have been investigated in the last years, especially in immunogenetics. The aim of this literature review was to comment about genetic factors that might influence periodontal diseases. A search of Bireme and PubMed data bases was performed using terms like “Periodontitis, Genetics and Polymorphisms”. Important studies focusing on human genetics in individuals with periodontitis were selected to demonstrate positive and negative relationship between genetics factors, like polymorphisms, and PD. It can be concluded, considering the crescent number of studies in this area, that PD is influenced by genetic factors, although more researches are necessary to better understand which mechanisms are involved in this process.

**Keywords:** *Periodontitis; polymorphisms; genetics.*

### Introdução

A doença periodontal (DP) acomete indivíduos em todo o mundo. Estima-se que a forma severa da doença atinja cerca de 10% dos adultos<sup>1</sup>. No Brasil, em 1986, um levantamento epidemiológico feito pelo Ministério da Saúde em capitais de 16 Estados revelou que 7,4% dos indivíduos com 50 a 59 anos tinham um ou mais sítios com profundidade à sondagem  $\geq 5,5$  mm. Uma pesquisa realizada no

Rio Grande do Sul revelou que aproximadamente 65% da população estudada apresentavam dentes com profundidade à sondagem  $\geq 5,5$  mm<sup>2</sup>.

Nos últimos anos tem sido investigada a influência da saúde bucal no estado de saúde geral do indivíduo. Um crescente corpo de evidências científicas sugere associação entre infecção oral e doenças sistêmicas como aterosclero-

se, distúrbios cardiovasculares, artrite, diabetes e doenças pulmonares<sup>3</sup>. Nesse contexto, a DP tem se mostrado um problema de saúde pública de grande seriedade.

Está bem estabelecida que a DP crônica é uma doença infecciosa caracterizada por um processo inflamatório destrutivo que afeta os tecidos de suporte do dente. Clinicamente, podem ser formadas bolsas periodontais, reabsorção do osso alveolar e eventual perda do elemento dental<sup>4</sup>. Histologicamente é caracterizada por acúmulo de células inflamatórias na porção extravascular do tecido conjuntivo gengival<sup>5</sup>. Além disso, numerosas espécies bacterianas têm sido isoladas da placa subgengival, sendo algumas estreitamente relacionadas ao início e à progressão da doença<sup>6</sup>. Devido à maioria das bactérias periodontopatogênicas residirem nas bolsas periodontais, o sistema imune tem dificuldade em eliminar esses microrganismos. Ocorre recrutamento de leucócitos e subsequente liberação de mediadores inflamatórios, resultando em inflamação crônica e destruição do tecido<sup>7</sup>.

Bactérias periodontopatogênicas como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Treponema denticola*, entre outras, iniciam e perpetuam a inflamação podendo causar destruição do periodonto marginal via dois mecanismos: 1) pela ação direta dos subprodutos do metabolismo e enzimas bacterianas; 2) estimulando a liberação de mediadores inflamatórios de células do hospedeiro<sup>8</sup>. No entanto, embora a infecção por periodontopatógenos seja essencial para o início da DP, sua mera presença na cavidade oral não é suficiente para explicar diferenças entre indivíduos na severidade da doença<sup>9</sup>. Em uma população homogênea acompanhada por 15 anos, foram observadas diferenças na taxa de progressão da DP. Isso levantou a hipótese de que características individuais do hospedeiro influenciariam o curso da doença<sup>10</sup>.

Além da infecção por periodontopatógenos e da resposta do hospedeiro, o caráter multifatorial da DP sofre influência de fatores de risco como fumo<sup>11</sup> e diabetes<sup>12</sup>, além de indicadores de risco como stress psicossocial<sup>13</sup> e osteoporose<sup>14</sup>. Nas doenças de caráter multifatorial, é muito difícil quantificar qual a influência de fatores ambientais e fatores genéticos.

A participação da genética na etiologia da DP é indicada por: 1) resultados de estudos com gêmeos; 2) agregação familiar observada na periodontite agressiva; 3) síndromes onde a periodontite é uma característica clínica importante<sup>15</sup>. Tem se observado grande interesse da comunidade científica internacional sobre o papel que os fatores genéticos podem desempenhar na DP e como os resultados seriam aplicados no prognóstico da doença. Portanto, foi realizada uma revisão bibliográfica com o objetivo de apresentar de forma sucinta alguns dos trabalhos mais relevantes na área.

## Método

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Bireme* e *Pubmed*, utilizando os termos “Periodontite, Genética e Polimorfismos”. Foram encontradas 300 referências na *Bireme* (89% no MEDLINE) e 1.281 referências no *PubMed* (incluindo genética de periodontopatógenos), dos quais 126 referências focadas em polimorfismos genéticos humanos, 14 revisões de literatura e 13 trabalhos que discutem testes genéticos para identificar suscetibilidade à periodontite. Entre estes, foram selecionados artigos considerados como os que melhor apresentavam resultados positivos ou negativos da influência genética na DP, além de algumas revisões de literatura publicadas por grupos de pesquisa renomados internacionalmente.

## A genética no estudo da doença periodontal

### Estudos com gêmeos

Uma boa maneira de avaliar os aspectos genéticos da DP é por meio de estudos realizados com gêmeos. Geralmente é feita uma comparação entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ), pela qual é avaliado o grau de concordância ou discordância de uma ou mais características<sup>16</sup>. Ao analisar fatores genéticos, espera-se que as taxas de concordância entre gêmeos MZ sejam maiores do que em gêmeos DZ. No entanto, quando são avaliados fatores ambientais, são esperadas taxas semelhantes de concordância entre os dois grupos de gêmeos.

Em um estudo realizado com 110 gêmeos adultos, foi avaliada a condição periodontal pela profundidade de sondagem e pelos níveis de inserção, índice gengival e índice de placa. A população estudada consistiu de 63 pares de gêmeos MZ (criados juntos), 33 pares de gêmeos DZ (mesmo sexo e criados juntos) e 14 pares de gêmeos MZ (criados separadamente). Foi observado que a correlação da DP entre os gêmeos MZ criados juntos foi significativamente maior do que a encontrada nos gêmeos DZ<sup>17</sup>. Enfatizando a influência de fatores ambientais como o hábito de fumar e o uso de serviço odontológico, outros 117 pares de gêmeos foram estudados (64 MZ e 53 DZ). Estimou-se que a periodontite crônica possui aproximadamente 50% de hereditariedade, mesmo após ajustes para as variáveis comportamentais<sup>18</sup>.

A influência que fatores genéticos individuais teriam sobre a presença intrabucal de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens* e *Fusobacterium nucleatum* foi avaliada em um estudo realizado com 169 gêmeos com periodontite agressiva. Em gêmeos criados separadamente (21 MZ e 17 DZ) e gêmeos criados no mesmo ambiente familiar (83 MZ e 48 DZ), a prevalência bacteriana nos indivíduos foi de 11% para *P. gingivalis*, 22% para *A. actinomycetemcomitans*, 19% para *P. intermedia*, 0,34% para *E. corrodens* e 40% para

*F. nucleatum*. Para todas as espécies bacterianas avaliadas, as taxas de concordância não foram significativamente diferentes entre gêmeos MZ e DZ, apesar de haver similaridades entre os hábitos desses indivíduos. Além disso, os gêmeos MZ criados juntos não apresentaram similaridade maior à encontrada para os gêmeos MZ criados separadamente<sup>19</sup>.

De acordo com os resultados desses estudos, pode-se concluir que fatores genéticos exercem maior influência na herança da periodontite do que fatores relacionados ao ambiente, como a presença de microrganismos e hábitos comportamentais.

#### *Estudos com Famílias*

A agregação familiar da periodontite agressiva (PA) motivou a investigação de um possível envolvimento da genética nessa patologia. A presença de PA entre irmãos da mesma família tem sido relatada por diversos estudos<sup>20-21</sup>. Pesquisadores avaliaram 631 indivíduos pertencentes a diferentes famílias, dos quais 106 apresentaram periodontite juvenil localizada, 130 periodontite juvenil generalizada, 254 não eram afetados e 141 indivíduos tinham situação periodontal desconhecida. Foi concluído que o modo mais provável de herança seria o autossômico dominante, tanto em famílias de caucasianos como de afro-americanos<sup>22</sup>.

A periodontite crônica também se concentra em famílias, como é sugerido em um estudo que analisou 24 famílias holandesas, nas quais, em cada uma, havia, pelo menos, uma pessoa afetada pela periodontite crônica: além do cônjuge, 1 a 3 filhos. Foi demonstrado que as crianças com menos de 5 anos de idade não foram afetadas pela periodontite. No grupo de 5 a 15 anos, 21% tinham pelo menos uma bolsa  $\geq 5$  mm associada à perda de inserção e, no grupo de 10 a 15 anos, esse valor correspondia a 45%<sup>20</sup>.

Embora os resultados obtidos de estudos com famílias sugiram uma forte predisposição genética, os estudos com gêmeos mostram-se mais confiáveis na comprovação da influência da genética na etiopatogênese da DP, pois gêmeos MZ praticamente não apresentavam variabilidade genética entre si. Comparativamente, indivíduos da mesma família têm maior variação genética entre si (considerando genes polimórficos); portanto, o fator genético como variável do estudo não se apresenta tão bem normalizado quanto nos estudos com gêmeos. Ainda assim, estudos com famílias para comprovar influência genética relacionada a doenças complexas são realizados com frequência. Nesses casos, apesar de a influência dos fatores ambientais ser de grande importância, deve-se considerar que os resultados da influência genética terão maior confiabilidade quanto maior for o número de famílias estudadas e melhor padronizadas forem as variáveis ambientais entre elas.

#### *Estudos populacionais enfocando polimorfismos genéticos*

A grande maioria dos estudos sobre fatores genéticos e DP é baseada em análises de indivíduos não aparentados, principalmente quando se investiga polimorfismos genéticos. Um polimorfismo genético é caracterizado pela ocorrência de, pelo menos, dois alelos em um locus, quando o alelo mais raro deve ter frequência superior a 1% na população<sup>23</sup>. Os polimorfismos preferencialmente investigados são aqueles presentes em genes que participam da resposta imune do hospedeiro, da sinalização intracelular ou das vias enzimáticas de degradação tecidual<sup>24</sup>. Nota-se uma tendência mundial em identificar marcadores genéticos de suscetibilidade não só à DP, mas a doenças importantes como câncer, diabetes, doenças inflamatórias e auto-imunes, como artrite, asma, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras<sup>25-30</sup>.

Os primeiros polimorfismos investigados na DP foram nos genes que formam o “cluster” ou agrupamento da Interleucina 1 (*IL1A*, *IL1B*, *IL1RN*), além do gene do Fator de necrose Tumoral- $\alpha$  (*TNFA*). Observou-se correlação dos polimorfismos -889 *IL1A* e +3953 *IL1B* com a severidade à DP em indivíduos não-fumantes<sup>9</sup>. O envolvimento do genótipo composto da IL-1 na DP foi também relacionado ao risco de perda dentária<sup>9</sup>. Pacientes em manutenção do tratamento periodontal por 5 a 14 anos que apresentavam o genótipo composto da IL-1 tinham 2,7 vezes mais risco de perder dentes do que indivíduos que não apresentavam tais polimorfismos<sup>31</sup>. Quando combinado ao fumo intenso, o genótipo composto da IL-1 representou um aumento no risco de perda dental em 7,7 vezes<sup>31</sup>.

Diferenças individuais nos níveis de interleucina relacionados aos diferentes graus de suscetibilidade à DP são atribuídas a polimorfismos nos genes de citocinas. Como exemplo, a frequência do alelo 2 do polimorfismo +3953 *IL1B* está aumentada em pacientes com DP avançada<sup>32</sup>. Um determinado genótipo nesse locus está associado a um aumento de quatro vezes na produção da proteína<sup>33</sup>.

Foi também encontrada relação entre fumo, idade, presença de *P. gingivalis* e o genótipo composto da IL-1, sugerindo que este seria um fator adjuvante de suscetibilidade à periodontite<sup>34</sup>. Outro estudo demonstrou a frequência elevada do genótipo composto, além de polimorfismos em genes receptores antagonistas, em pacientes não-fumantes nos quais não foi encontrada a presença de *P. gingivalis*, nem de *A. actinomycetemcomitans*, sugerindo a influência dos polimorfismos mesmo na ausência de outros prováveis fatores de risco<sup>35</sup>. Porém, não foram encontrados resultados significativos em estudos com indivíduos de origem chinesa e afro-americana, já que eles dificilmente apresentam o genótipo composto da IL-1<sup>36</sup>. Estudo realizado em uma família brasileira com PA analisou microrganismos periodontopatogênicos e polimorfismos nos genes da inter-

leucina 1 (*IL1A*, *IL1B*), do receptor do antagonista da IL-1 (*IL1RN*) e do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (*TNFA*), obtendo resultados negativos de associação com a doença<sup>21</sup>. Os mesmos polimorfismos nos genes *IL1A* e *IL1B*, quando investigados em 70 indivíduos europeus não aparentados, apresentaram forte associação ( $p = 0,01$ ) com a PA<sup>37</sup>. Polimorfismos no gene *IL1RN* mostraram-se significativamente diferentes em indivíduos japoneses com PA ( $p = 0,007$ )<sup>38</sup>.

Determinados polimorfismos no “cluster” da IL-1 estão relacionados à DP em diferentes populações. Alguns alelos desses polimorfismos mostraram-se raros em algumas populações e prevalentes em outras, ou seja, apresentaram frequências alélicas diferentes em populações distintas. Portanto, apesar da importância da IL-1 na resposta imune do indivíduo, não se pode utilizar seus polimorfismos como marcadores genéticos da DP.

Outras pesquisas foram realizadas buscando relacionar polimorfismos em citocinas com DP. Citocinas, como as interleucinas, atuam como mediadores-chave do processo inflamatório, pois modulam a síntese e a degradação de componentes da matriz extracelular e óssea que contribuem com o periodonto<sup>39</sup>.

Outros polimorfismos em citocinas como IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 e TNF- $\alpha$  têm sido positivamente ou negativamente relacionados à DP dependendo da população estudada<sup>40-44</sup>. Foi observada associação da severidade da doença periodontal com polimorfismos no promotor dos genes *IL2*<sup>45</sup>, *IL6*<sup>46</sup>, metaloproteinase 9 (*MMP9*) associada a *TIMP2*<sup>47</sup>, entre outros. Com relação a polimorfismos na interleucina 4 (*IL-4*), dois estudos falharam em associá-los à DP<sup>48-49</sup>. Entretanto, em indivíduos europeus não aparentados que apresentavam PA foi relatada associação ( $p < 0,01$ ) de polimorfismos no promotor e no intron da IL-4. Além disso, 27,8% desses indivíduos tinham uma combinação de polimorfismos que foi relacionada a níveis não detectáveis de IL-4 no sangue quando comparados com o grupo controle<sup>50</sup>.

Investigando o gene *IL10*, dois polimorfismos na região promotora estão associados à DP, observando-se que determinados haplótipos formados por tais polimorfismos aumentam a suscetibilidade à doença em até 8 vezes<sup>21</sup>. Em relação à PA, microssatélites no promotor da IL-10 não apresentaram diferenças significativas nas frequências dos alelos entre 79 pacientes caucasianos com a PA e o grupo controle<sup>51</sup>. Quando polimorfismos de base única no promotor do gene *IL10* foram investigados, também não foi possível estabelecer relação com a PA em indivíduos japoneses<sup>52</sup>.

Considerando conjuntamente os vários artigos consultados, observou-se que há grande variedade entre eles no que se refere a: I) critérios clínicos adotados para determinar quais indivíduos manifestam DP e quais indivíduos não (grupo controle); II) diferentes etnias investigadas. Por outro lado, foram notadas várias semelhanças entre os diferentes trabalhos: I) número amostral pequeno, comparando-se a traba-

lhos de genética de populações, o que confere um baixo poder estatístico dos resultados; II) geralmente o método empregado para investigar polimorfismos genéticos foi o PCR-RFLP (amplificação do gene de interesse por Reação em Cadeia da Polimerase seguida de identificação de Polimorfismos por Comprimento dos Fragmentos de Restrição).

Similarmente às considerações estabelecidas para o “cluster” da IL-1, polimorfismos genéticos em outras citocinas também foram relacionados com suscetibilidade e/ou progressão da DP em determinadas populações<sup>53</sup>. Entretanto, devido à variabilidade da frequência alélica desses polimorfismos nas diferentes etnias, nenhum dos polimorfismos até agora investigados podem ser utilizados como marcadores genéticos da DP.

### Considerações finais

Conclui-se, baseado nos estudos com gêmeos e com famílias, que há evidência científica da influência genética na etiopatogênese da DP. No entanto, os mecanismos pelos quais os fatores genéticos podem atuar no início e/ou progressão da DP não foram ainda completamente compreendidos.

Acredita-se que, futuramente, conforme progrida o conhecimento de polimorfismos genéticos e suas frequências em vastas populações de diferentes etnias, as pesquisas que venham a investigar relação entre polimorfismos e doenças terão um grande salto na qualidade e na aplicação dos seus resultados. A identificação de populações mais suscetíveis a determinados tipos de doenças, dado a sua carga genética, poderia nortear políticas de saúde pública, principalmente no que se refere à prevenção.

Tomando como exemplo a DP, é importante identificar o maior número possível de polimorfismos genéticos e suas frequências nas populações em todo o mundo para que se possa atribuir a um determinado polimorfismo, com segurança, uma porcentagem de suscetibilidade ou severidade à doença. Somente no futuro, e baseado no conhecimento das frequências dos alelos nas populações, é que um determinado polimorfismo poderia ser utilizado como marcador genético da DP. Assim, poderia ser confeccionado um “kit”, talvez adaptado para a população em questão, para detectar indivíduos com genótipo de alto risco para a doença, auxiliando também no prognóstico da DP.

### Agradecimentos

FAPESP 2003/10424-0 e 2005/03231-7.

### Referências

1. Hart AC. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Curr Opin. Periodontol.* 1994;3:3-11.
2. Susin C, Valle P, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Occurrence and risk indicators of in-

- creased probing depth in an adult Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2005;32:123-9.
3. Cohen DW, Slavkin HC. Periodontal disease and systemic disease. In: Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal medicine.* Hamilton: B.C. Decker; 2000. p.2.
  4. Flemmiig T. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4:32-7.
  5. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976;33:235-49.
  6. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25:134-44.
  7. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9:248-66.
  8. Tonetti MS, Mombelli A. Early onset periodontitis. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry.* 3<sup>rd</sup> ed. Copenhagen: Munksgaard ; 1997. p. 227-57.
  9. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000. 1997;14:33-53.
  10. Loe H. Periodontology in the past 20 years. *Tandlaegebladet.* 1986;90(18):788-94.
  11. Johnson GK, Slach NA. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ.* 2001;65:313-21.
  12. Mealy BL. Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent.* 2000;21:943-6.
  13. Linden GJ, Mullally BH, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1996;23:675-80.
  14. Shen EC, Gau CH, Hsieh YD, Chang CY, Fu E. Periodontal status in post-menopausal osteoporosis: a preliminary clinical study in Taiwanese women. *J Chin Med Assoc.* 2004;67:389-93.
  15. Schenkein HA. Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view? *Periodontol* 2000. 2002;30:79-90.
  16. Corey LA, Nance WE, Hofstede P, Schenkein HA. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol.* 1993;64:1205-8.
  17. Michalowicz BS, Aeppli, D, Virag, JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adults twins. *J Periodontol.* 1991;62:293-9.
  18. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71:1699-707.
  19. Michalowicz BS, Wolf LF, Klump D, Hinrichs JE, Aeppli DM, Bouchard TJJ, et al. Periodontal bacteria in adult twins. *J Periodontol.* 1999;70:263-73.
  20. Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB. Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *J Clin Periodontol.* 1992;19:233-9.
  21. Trevilatto PC, Tramontina VA, Machado MA, Goncalves RB, Sallum AW, Line SR. Clinical, genetic and microbiological findings in a Brazilian family with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29:233-9.
  22. Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol.* 1994;65:623-30.
  23. Borges-Osório MR, Robinson, WM. *Genética humana.* 2<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.
  24. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2005;32(Suppl 6):72-86.
  25. Tchetverikov I, Lohmander LS, Verzijl N, Huizinga TW, TeKoppele JM, Hanemaaijer R, et al. MMP protein and activity levels in synovial fluid from patients with joint injury, inflammatory arthritis, and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:694-8
  26. Tsiavou A, Hatzigelaki E, Chaidaroglou A, Manginas A, Koniavitou K, Degiannis D, et al. TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6, gene polymorphisms in latent autoimmune diabetes of adults (LADA) and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Immunol.* 2004; 24:591-9.
  27. McCarron SL, Edwards S, Evans PE, Gibbs R, Dearnaley DP, Dowe A, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Res.* 2002;62:3369-72.
  28. Hobbs K, Negri J, Klinnert M., Rosenwasser LJ, Borish, L. Interleukin-10 and Transforming growth factor- $\beta$  promoter polymorphisms in allergies and asthma. *Am J Resp Crit Car Med.* 1998;158:1958-62.
  29. Hajeer AH, Lazarus M, Turner D, Mageed RA, Vencovsky J, Sinnott P, et al. IL-10 gene promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:142-5.
  30. Lazarus M, Hajeer AH, Turner D, Sinnott P, Worthington J, Ollier WE, et al. Genetic variation in the interleukin 10 gene promoter and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:2314-7.
  31. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol.* 1999;70:49-56.
  32. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM. Interleukine-1beta +3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998;25:781-5.
  33. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta

- (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1992;22:396-402.
34. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, et al. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol.* 2001;28:1137-44.
  35. Laine ML, Farre MA, Gonzalez G, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, Crusius JB, et al. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res.* 2001;80:1695-9.
  36. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol.* 2000;71:164-71.
  37. Parkhill JM, Henning BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27:682-9.
  38. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, Yamazaki K, et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol.* 2002;29:882-8.
  39. Trevilatto PC, Sallum AW, Line SRP. Diagnóstico molecular da doença periodontal. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 2001;5:100-3.
  40. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LE, Line SR. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31:443-8.
  41. Komatsu Y, Tai H, Galicia JC, Shimada Y, Endo M, Akazawa K, et al. Interleukin-6 (IL-6)--373 A9T11 allele is associated with reduced susceptibility to chronic periodontitis in Japanese subjects and decreased serum IL-6 level. *Tissue Antigens.* 2005;65:110-4.
  42. Folwaczny M, Glas J, Torok HP, Tonenchi L, Paschos E, Bauer B, et al. Polymorphisms of the interleukin-18 gene in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2005;32:530-4.
  43. Shapira L, Stabholz A, Rieckmann P, Kruse N. Genetic polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)-alpha promoter region in families with localized early-onset periodontitis. *J Periodontol Res.* 2001;36:183-6.
  44. Galbraith GM, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumornecrosis factor genotype. *J Periodontol.* 1998;69:428-33.
  45. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito Jr RB, Line SRP. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29:587-91.
  46. Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Brito Jr RB, Souza AP, Line SRP. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003;30:438-42.
  47. de Souza AP, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Brito Jr RB, Line SRP. Analysis of the MMP-9 (C-1562 T) and TIMP-2 (G-418C) gene promoter polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32:207-11.
  48. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB Jr, Line SR. Investigation of IL4 gene polymorphism in individuals with different levels of chronic periodontitis in a Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2003;30:341-5.
  49. Pontes CC, Gonzales JR, Novaes Jr AB, Taba Jr M, Grisi MFM, Michel J, et al. Interleukin-4 gene polymorphism and its relation to periodontal disease in a Brazilian population of African heritage. *J Dent.* 2004;32:241-6.
  50. Michel J, Gonzales JR, Wunderlich D, Diete A, Herrmann JM, Meyle J. Interleukin-4 polymorphism in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28:483-8.
  51. Kinane DF, Hodge P, Eskdale J, Ellis R, Gallagher G. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 and tumour necrosis factor loci in early-onset periodontitis. *J Periodontol Res.* 1999;34:379-86.
  52. Yamazaki K, Tabeta K, Nakajima T, Ohsawa Y, Ueki K, Itoh H, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28:828-32.
  53. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol.* 2005;32(Suppl 6):159-79.