บทบาทของลักษณะพันธุกรรมของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ ในโรคปริทันต์

ดวงพร ครองนวกุล, นวรัตน์ วราอัศวปติ**

บทคัดย่อ

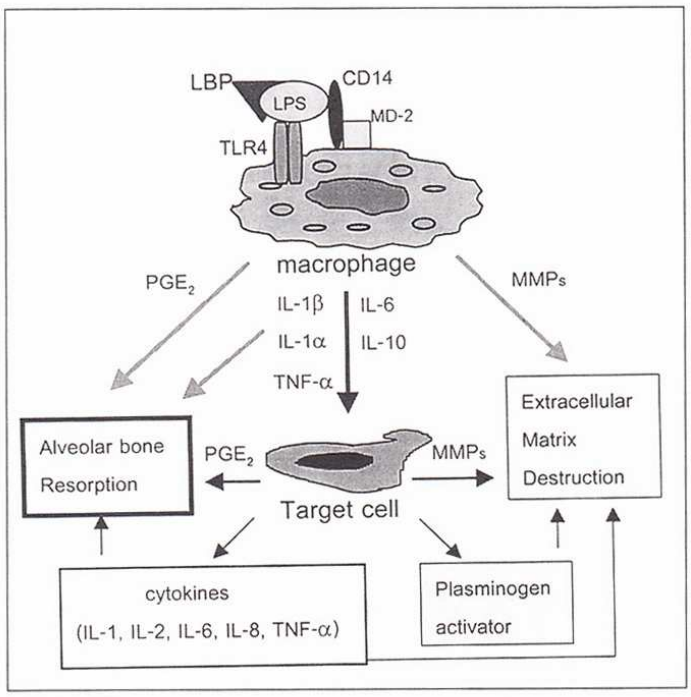
พยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์อักเสบเกี่ยวข้องกับปัจจัยหลายอย่าง ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่า การติดเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคเป็นสาเหตุหลักของโรคปริทันต์อักเสบ อย่างไรก็ตามการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ สามารถส่งผลต่อความรุนแรงของโรค การศึกษามากมายแสดงให้เห็นว่า อินเตอร์ลิวคิน-๑ มีบทบาทสำคัญในกระบวนการทำลายของอวัยวะปริทันต์ บทความปริทัศน์นี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอการศึกษาต่างๆ ที่แสดงถึงบทบาทของอินเตอร์ลิวคิน-๑ ต่อพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์ โดยเน้นที่ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า ลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ มีความสัมพันธ์กับปริมาณการผลิตอินเตอร์ลิวคิน-๑ ปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์ และความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติสามารถส่งผลต่อลักษณะพันธุกรรมของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ ดังนั้นการนำลักษณะพันธุกรรมของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ มาช่วยในการวินิจฉัยโรคปริทันต์อักเสบและการวางแผนการรักษาจึงยังมีข้อจำกัด

บทนำ

กระบวนการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาที่ซับซ้อนระหว่างเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เชื้อก่อโรคปริทันต์และสารจากเชื้อเหล่านี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ไลโพโปลีแซคคาไรด์ (lipopolysaccharides; LPS) ในบริเวณร่องลึกปริทันต์สามารถกระตุ้นแมคโครฟาจโดยการส่งกระแสสัญญาณผ่านทางกลุ่มตัวรับ (receptor complex) ซึ่งประกอบด้วยโทลไลค์รีเซปเตอร์๔ (Toll-like receptor 4; TLR4) ซีดี ๑๔ (CD14) และ เอ็มดี-๒ (MD-2)[๑,๒] แมคโครฟาจเมื่อได้รับการกระตุ้นจะมีการหลั่งไซโตไคน์หลายชนิดที่สำคัญ ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-๑ (interleukin-1; IL-1) อินเตอร์ลิวคิน-๖ (IL-6) อินเตอร์ลิวคิน-๑๐ (IL-10) อินเตอร์ลิวคิน-๑๒ (IL-12) และ ทูเมอร์เนคโครซีสแฟคเตอร์-อัลฟา (tumor necrosis factor-α; TNF-α)[๓] (รูปที่ ๑)

อินเตอร์ลิวคิน-๑ ส่งผลต่อเซลล์มากมายหลายชนิด และมีบทบาทหน้าที่คล้ายคลึงและซ้ำซ้อนกันอย่างมากกับทูเมอร์-เนคโครซีสแฟคเตอร์ และ อินเตอร์ลิวคิน-๖ เช่น การกระตุ้นทีและบี ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และการกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์[๔,๕] อินเตอร์ลิวคิน-๑ มีผลต่อเซลล์ทั้งแบบทางระบบ (systemic) และผลแบบเฉพาะที่ (local effect) การศึกษาชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ ระหว่างปริมาณของอินเตอร์ลิวคิน-๑ ในบริเวณของอวัยวะปริทันต์ กับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ[๖-๙] โปรตีนในกลุ่มอินเตอร์ลิวคิน-๑ ที่สำคัญประกอบด้วย ๓ ชนิด คือ อินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้า (IL-1β) อินเตอร์ลิวคิน-๑ อัลฟา (IL-1α) และอินเตอร์ลิวคิน-๑ อาร์เอ (IL-1 receptor antagonist; IL-1 Ra) ซึ่งโปรตีนแต่ละชนิดเหล่านี้สร้างมาจากยีนที่แตกต่างกัน อินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้า และอินเตอร์ลิวคิน-๑ อัลฟา จะจับกับตัวรับ (receptor) ชนิดเดียวกันบนผิวเซลล์ และมีคุณสมบัติทางชีวภาพคล้ายคลึงกัน ส่วนอินเตอร์ลิวคิน-๑ อาร์เอทำหน้าที่แย่งจับกับตัวรับบนผิวเซลล์โดยไม่กระตุ้นให้เกิด

**ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น ๔๐๐๐๒*



รูปที่ ๑ บทบาทของสารอักเสบต่อพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์

Fig. 1 *Role of inflammatory mediators in periodontal pathogenesis (IL = interleukin, LBP = LPS - binding protein, LPS = lipopolysaccharide, MMPs = matrix metalloproteinases, PGE_2 = prostaglandinE_2, TLR4 = Toll-like receptor 4, TNF = tumor necrosis factor)*

กระบวนการเปลี่ยนแปลงใดๆ ต่อเซลล์เหล่านั้น[๔,๕] ดังนั้น อินเตอร์ลิวคิน-๑ อาร์เอจึงทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งการทำงานของอินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้าและอินเตอร์ลิวคิน-๑ อัลฟา

คุณสมบัติทางชีวภาพของอินเตอร์ลิวคิน-๑

อินเตอร์ลิวคิน-๑ มีบทบาทเด่นชัดเกี่ยวข้องกับการอักเสบ (proinflammatory property) เช่น ทำให้มีไข้ และทำให้มีการสร้างแอดฮีชั่นโมเลกุล (adhesion molecule) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการเคลื่อนตัวของเซลล์อักเสบ (inflammatory cell) มายังบริเวณที่มีการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังมีบทบาทเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunological property) และบทบาทเกี่ยวกับการป้องกันโรคต่างๆ[๕] จากการศึกษาพบว่าปริมาณของอินเตอร์ลิวคิน-๑ ในเนื้อเยื่อเหงือกหรือในน้ำเหลืองเหงือก (เมื่อมีการตอบสนองต่อเชื้อแบคทีเรีย) มีความสัมพันธ์กับการทำลายของกระดูกเบ้าฟันและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน[๖,๑๐-๑๔] คุณสมบัติทางชีวภาพของอินเตอร์ลิวคิน-๑ ที่มีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์ ได้แก่ การกระตุ้นการสร้างโพรสต้าแกลนดิน (prostaglandin) การกระตุ้นการละลายของกระดูก การกระตุ้นการสร้างเมททริกซ์เมทอลโลโปรตีเนส (matrix metalloproteinase; MMP) และพลาสมิโนเจนเอคติเวเตอร์ (plasminogen activator)[๑๕] รวมทั้งการกระตุ้นให้เซลล์เป้าหมายอื่น เช่น เซลล์เยื่อบุผิว และ ไฟโบรบลาสต์สร้างไซโตไคน์ต่างๆ[๑๖-๑๘] คุณสมบัติทางชีวภาพเหล่านี้ของอินเตอร์ลิวคิน-๑ ก่อให้เกิดการละลายของกระดูกเบ้าฟันและการทำลายของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของอวัยวะปริทันต์(รูปที่ ๑)

บทบาทของอินเตอร์ลิวคิน-๑ ในการกระตุ้นให้เกิดการละลายของกระดูกได้ถูกศึกษาอย่างกว้างขวางในช่วงไม่นานมานี้ การศึกษาแสดงให้เห็นว่า อินเตอร์ลิวคิน-๑ ไม่ได้กระตุ้นออสตีโอคลาสต์ (osteoclast) โดยตรง[๑๙] แต่อินเตอร์ลิวคิน-๑ กระตุ้นออสตีโอบลาสต์ (osteoblast) ซึ่งต่อมาจะเหนี่ยวนำให้เซลล์ต้นกำเนิดของออสตีโอคลาสต์เกิดการพัฒนาและรวมตัวกันเป็นออสตีโอคลาสต์ที่สมบูรณ์ (mature osteoclast) และทำหน้าที่ในการละลายกระดูก การศึกษาของ Schwartz และคณะ[๒๐] พบว่า อินเตอร์ลิวคิน-๑ นอกจากจะมีผลในการกระตุ้นให้เกิดการละลายของกระดูกแล้วยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิดของออสตีโอบลาสต์ ทำให้เกิดการสร้างกระดูกลดลง ผลของอินเตอร์ลิวคิน-๑ ต่อไฟโบรบลาสต์ได้ถูกกล่าวถึงอย่างมากว่ามีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์อักเสบ จากการศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า อินเตอร์ลิวคิน-๑ สามารถกระตุ้นให้ไฟโบรบลาสต์หลั่งโพรสต้าแกลนดินอี ๒ (PGE_2) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นอย่างแรงในการทำให้เกิดการละลายของกระดูก[๒๑] และยังกระตุ้นไฟโบรบาสต์ให้ผลิตเมททริกซ์เมทอลโลโปรตีนเนส-๑ (MMP-1) สโตรมีไลซิน (MMP-3) และสร้างพลาสมิโนเจนเอคติเวเตอร์ เพิ่มขึ้น[๒๒,๒๓] ส่งผลให้เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของอวัยวะปริทันต์

ลักษณะพันธุกรรมของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับโรคปริทันต์อักเสบในผู้ใหญ่ (adult periodontitis)

การศึกษาในช่วง ๑๐ ปีที่ผ่านมาได้พยายามตอบคำถามที่ว่า เพราะเหตุใดแต่ละบุคคลจึงมีความไวต่อการเกิดโรคปริทันต์และมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน การศึกษาถึงบทบาทของปัจจัยทางพันธุกรรมโดยเฉพาะอย่างยิ่งลักษณะพันธุกรรม (genotype) ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ เอ (IL-1A) ซึ่งควบคุมการสร้างอินเตอร์ลิวคิน-๑ อัลฟา และยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี

ตารางที่ ๑ การศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับปริมาณของอินเตอร์ลิวคิน-๑

Table 1 *Studies demonstrating an associtation between IL-1 genotype and IL-1 production*

ผู้ศึกษา	ผลการศึกษา
Pociot และคณะ[๒๔]	โมโนไซต์จากกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๒ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ ผลิตอินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้า ได้มากกว่าโมโนไซต์จากกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๑ ถึง ๔ เท่า
Engebretson และคณะ[๒๕]	กลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกมีปริมาณของอินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้า ในน้ำเหลืองเหงือกและในเนื้อเยื่อเหงือกเพิ่มขึ้นประมาณ ๓ เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม
Gore และคณะ[๒๖]	นิวโทรฟิลจากผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบรุนแรงและมีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๒ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ ผลิตอินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้า ได้มากกว่านิวโทรฟิลจากผู้ป่วยที่มีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๑ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
Shirodaria และคณะ[๒๗]	น้ำเหลืองเหงือกจากผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบรุนแรงและมีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๒ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ เอ ที่ตำแหน่ง -๘๘๙ มีปริมาณอินเตอร์ลิวคิน-๑ อัลฟา เพิ่มขึ้น ๔ เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๑
Galbraith และคณะ[๒๘]	โมโนไซต์จากกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๒ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ ผลิตอินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้าได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๑
Mark และคณะ[๒๙]	โมโนไซต์จากกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นบวก ผลิตอินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้าได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นลบ

(IL-1B) ซึ่งควบคุมการสร้างอินเตอร์ลิวคิน-๑ เบต้า ต่อพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์ อาจนำมาใช้อธิบายคำถามเหล่านี้ได้ การศึกษาลักษณะพันธุกรรมเป็นการศึกษาความแตกต่างกันในลำดับคู่ของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ในสายดีเอ็นเอ (DNA) ของยีนหนึ่ง การเปลี่ยนแปลงชนิดของนิวคลีโอไทด์หรือจำนวนนิวคลีโอไทด์ของยีนสามารถส่งผลต่อการสร้างโปรตีน ซึ่งทำให้การทำงานของเซลล์เปลี่ยนแปลงไป ยีนที่มีความแตกต่างกันของลำดับคู่ของนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่งเฉพาะในโครโมโซมเรียกว่า "อัลลีล" (allele) ซึ่งอัลลีล ๑ หมายถึงยีนที่มีลำดับคู่ของนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่งหนึ่งๆ ซึ่งพบได้บ่อย และอัลลีล ๒ หมายถึงยีนที่มีลำดับคู่ของนิวคลีโอไทด์ที่ต่างจากอัลลีล ๑ แต่พบได้น้อยกว่า

Kornman และคณะ[๙] ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยไม่สูบบุหรี่ อายุระหว่าง ๔๐-๖๐ ปีที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นบวก (genotype positive) มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบแบบรุนแรงมาก (severe periodontitis) ได้มากถึง ๑๘.๙ เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบแบบไม่รุนแรง (mild periodontitis) ในการศึกษานี้ลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกหมายถึงการมีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๒ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ เอ ที่ตำแหน่ง -๘๘๙ และอัลลีล ๒ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ จากผลการศึกษานี้ทำให้นักวิจัยหลายกลุ่มพยายามที่จะอธิบายถึงกลไกที่ลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ ส่งผลต่อความรุนแรงของโรคปริทันต์ โดยมีการเชื่อมโยงระหว่างลักษณะพันธุกรรมของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับปริมาณการผลิตอินเตอร์ลิวคิน-๑ จากเซลล์[๒๔-๒๙] (ตารางที่ ๑)

การศึกษาในระยะต่อมาซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ พบว่า ในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า ๓๕ ปี และไม่สูบบุหรี่นั้น การมีลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบแบบรุนแรงปานกลางถึงมากเป็น ๓.๗๕ เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นลบ และเมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ดังกล่าวเฉพาะในกลุ่มตัวอย่างที่มีเชื้อสายคอเคเชี่ยน พบว่าความเสี่ยงจะเพิ่มเป็น ๕.๒๗ เท่า[๓๐] จะเห็นได้ว่า ความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติของกลุ่มตัวอย่างนับเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการวิเคราะห์ผลการศึกษา ลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะอย่างหนึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบในกลุ่มคนเชื้อชาติหนึ่ง แต่ในทางกลับกันอาจไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในกลุ่มคนเชื้อชาติอื่น การศึกษาที่สนับสนุนข้อเท็จจริงนี้ได้แก่การศึกษาในกลุ่มประชากรชาวจีนโดยพบว่า ในกลุ่มตัวอย่าง ชาวจีนจำนวน ๓๐๐ คน อายุระหว่าง ๒๑-๖๙ ปี มีลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกเพียง ๒.๓%[๓๑] ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างชาวคอเคเชี่ยนมีลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกสูงถึงประมาณ ๓๔%[๙] โดยที่อัตราการเกิดโรคปริทันต์อักเสบในคนสองเชื้อชาตินี้ไม่แตกต่างกันมากนัก

การมีลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกมีความสัมพันธ์กับการมีภาวะเลือดออกภายหลังหยั่งเครื่องมือตรวจปริทันต์ในผู้ที่ไม่สูบบุหรี่[๓๒] และมีความสัมพันธ์กับการทำนายการสูญเสียฟัน การศึกษาโดย McGuire และคณะ[๓๓] พบว่าการมีลักษณะพันธุ-กรรมเป็นบวกจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการสูญเสียฟัน ๒.๗ เท่า และถ้าสูบบุหรี่ร่วมด้วยจะเพิ่มความเสี่ยงเป็น ๗.๗ เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นลบ

ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับการตรวจพบเชื้อก่อโรคปริทันต์ในร่องลึกปริทันต์ได้ถูกศึกษาโดยนักวิจัยหลายกลุ่ม อย่างไรก็ตามผลการศึกษายังมีความขัดแย้งกัน โดยการศึกษาบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับการตรวจพบเชื้อก่อโรคปริทันต์ในร่องลึกปริ-ทันต์[๓๔,๓๕] แต่การศึกษาโดย Socransky และคณะ[๓๖] กลับพบความสัมพันธ์ดังกล่าว จึงมีการเสนอว่า ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับการเกิดโรคปริทันต์อักเสบอาจเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นบวกมีปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์ในร่องลึก ปริทันต์ที่สูงกว่าผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นลบ

ลักษณะพันธุกรรมของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ กับโรคปริทันต์อักเสบเริ่มเร็ว (early-onset periodontitis)

พันธุกรรมเป็นปัจจัยที่สำคัญในการเกิดโรคปริทันต์อักเสบในวัยรุ่น[๓๗] ในระยะหลังจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ในกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเริ่มเร็ว โดยพบว่าลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๑ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ มีในผู้ที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบเริ่มเร็วมากกว่าลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๒ และมักพบลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๑ ทั้งสองแขนของโครโมโซม[๓๘,๓๙] การมีลักษณะพันธุกรรมร่วมกันระหว่างอัลลีล ๑ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ กับอัลลีล ๑ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ อาร์เอ็น (IL-1RN) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเริ่มเร็วทั้งผู้ที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่[๓๘]

การศึกษาลักษณะพันธุกรรมของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเริ่มเร็วเชื้อสายแอฟริกันอเมริกัน ให้ผลการศึกษาต่างจากผู้ป่วยเชื้อสายคอเคเชี่ยน คือ ไม่พบความสัมพันธ์ของการมีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๑ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ ทั้งสองแขนของโครโมโซมกับการเป็นโรคปริทันต์อักเสบเริ่มเร็วในผู้ป่วยเชื้อสายแอฟริกัน-อเมริกัน Diehl และคณะ[๓๙] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเริ่มเร็วเชื้อสายแอฟริกัน-อเมริกัน พบว่า ๘๔% ของผู้ป่วยมีลักษณะพันธุกรรมอัลลีล ๑ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ ทั้งสองแขนของโครโมโซม แต่อย่างไรก็ตาม ลักษณะพันธุกรรมเช่นเดียวกันนี้ก็สามารถพบได้ถึง ๖๘% ในกลุ่มตัวอย่างควบคุมที่ไม่เป็นโรคปริทันต์ ต่อมา Walker และคณะ[๔๐] ก็ได้ทำการศึกษาที่คล้าย-คลึงกันในกลุ่มตัวอย่างที่มีเชื้อสายแอฟริกัน-อเมริกัน พบว่าผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบในวัยรุ่นแบบเฉพาะที่มีลักษณะพันธุ-กรรมอัลลีล ๑ ของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ บี ที่ตำแหน่ง +๓๙๕๔ ทั้งสองแขนของโครโมโซมจำนวน ๘๑% ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างที่มีสภาวะปริทันต์ปกติมีลักษณะพันธุกรรมที่เหมือนกับผู้ที่เป็นโรคโดยมีจำนวนถึง ๗๓% จากทั้งสองการศึกษาแสดงให้เห็นว่าลักษณะพันธุกรรมนี้ไม่สามารถนำมาใช้บ่งบอกถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเริ่มเร็วในกลุ่มคนเชื้อสายแอฟริกัน-อเมริกัน

บทสรุป

การศึกษาที่ผ่านมาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบยังไม่สามารถสรุปได้เป็นที่แน่นอน แต่มีแนวโน้มแสดงให้เห็นว่าลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบแบบรุนแรงมาก เนื่องจากโรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีสาเหตุและปัจจัย

ร่วมมากมาย (multifactorial disease) จึงทำให้การศึกษาเพื่อสรุปความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมของยีนเพียงบางตัวกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเป็นไปได้ยาก การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายังมีข้อด้อยและข้อจำกัด ได้แก่ ความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติของกลุ่มตัวอย่าง จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป รวมทั้งการที่โรคปริทันต์อักเสบไม่ได้เป็นโรคเพียงโรคเดียวแต่เป็นกลุ่มของโรคที่มีอาการคล้ายคลึงกันและมีหลายปัจจัยเข้ามาเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิด การศึกษาบางการศึกษาไม่ได้ควบคุมปัจจัยต่างๆ เหล่านี้เช่น การสูบบุหรี่ จึงอาจทำให้การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของลักษณะพันธุกรรมของยีนกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเบี่ยงเบนไปได้

ลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ มีแนวโน้มสัมพันธ์กับการผลิตอินเตอร์ลิวคิน-๑ ในเนื้อเยื่อเหงือกและในน้ำเหลืองเหงือก ปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์ และความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ อย่างไรก็ตาม แนวโน้มของความสัมพันธ์ดังกล่าวพบเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยบางเชื้อชาติเท่านั้น ดังนั้นการใช้ลักษณะพันธุกรรมที่จำเพาะของยีนอินเตอร์ลิวคิน-๑ เป็นต้น วินิจฉัยร่วมเพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงมากน้อยเพียงใดต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบแบบรุนแรงมาก จึงยังมีข้อจำกัด

คำขอบคุณ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์อรุณ ทีรฆพงศ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์แสงโสม ประจะเนย์ ในการให้ข้อเสนอแนะในการเขียนบทความ

เอกสารอ้างอิง

1. Boch JA, Wara-aswapati N, Auron PE. Interleukin 1 signal transduction-current concepts and relevance to periodontitis. ***J Dent Res*** 2001; 80 : 400-7.
2. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. ***Nature*** 2000 ; 406 : 782-7.
3. Krutzik SR, Sieling PA, Modlin RL. The role of Toll-like receptors in host defense against microbial infection. ***Curr Opin Immunol*** 2001 ; 13 : 104-8.
4. Colotta F, Ghezzi P, Mantovani A. Interleukin 1. In: Mire-Sluis A, Thorpe R, editors. Cytokine. San Diego : Academic Press Inc ; 1998. p. 1-13.
5. Dinarello CA. Interleukin 1. In: Thomson A, editor. The cytokine handbook. London : Academic Press Inc ; 1991. p. 47-75.
6. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. ***J Clin Periodontol*** 1991 ; 18 : 548-54.
7. Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar JE ; et al. Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissue. ***J Periodontol*** 1991 ; 62 : 36-43.
8. Yavuzyilmaz E, Yamalik N, Bulut S, Ozen S, Ersoy F, Saatci U. The gingival crevicular fluid interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha levels in patients with rapidly progressive periodontitis. ***Aust Dent J*** 1995 ; 40 : 46-9.
9. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. ***J Clin Periodontol*** 1997 ; 24 : 72-7.
10. Kornman KS, di Giovine FS, Genetic variations in cytokine expression : a risk factor for severity of adult periodontitis. ***Ann Periodontol*** 1998 ; 3 : 327-38.
11. Galbraith GM, Hagan C, Steed RB, Sanders JJ, Javed T. Cytokine production by oral and peripheral blood neutrophils in adult periodontitis. ***J Periodontol*** 1997 ; 68 : 832-8.
12. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1 beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. ***J Periodontol*** 1999 ; 70 : 1457-63.
13. McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of pro-inflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. ***J Periodontol*** 1998 ; 69 : 865-71.
14. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. Interleukin 1 beta, interleukin 6, beta 2-microglobulin, and transforming growth factor-alpha in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. ***Arch Oral Biol*** 1999 ; 4 : 535-9.
15. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. ***Crit Rev Oral Biol Med*** 1998 ; 9 : 248-66.
16. Takashiba S, Takigawa M, Takahashi K, Myokai F, Nishimura F, Chihara T, et al. Interleukin-8 is major neutrophil chemotactic factor derived from cultured human gingival fibroblasts stimulated with interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha. ***Infect Immun*** 1992 ; 60 : 5253-8.
17. Kent LW, Rahemtulla F, Michalek SM, Interleukin (IL)-1 and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide stimulation of IL-6 production by fibroblasts derived from healthy or periodontally diseased human gingival tissue. ***J Periodontol*** 1999 ; 70 : 274-82.
18. Chaudhary LR, Spelsberg TC, Riggs BL. Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1b and tumor necrosis

factor-a : lack of regulation by 17b-estradiol. ***Endocrinology*** 1992 : 130 : 2528-34.

19. Thomson BM, Saklatvala J, Chambers TJ. Osteoblasts mediate interleukin-1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. ***J Exp Med*** 1986 ; 164 : 104-12.
20. Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. ***Periodontol 2000*** 1997 ; 14 : 158-72.
21. Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L. The role of the host response in periodontal disease progression : implications for future treatment strategies. ***J Periodontol*** 1993 ; 64 : 792-806.
22. Tewari DS, Qian Y, Tewari M, Pieringer J, Thornton RD, Taub R, et al. Mechanistic features associated with induction of metalloproteinases in human gingival fibroblasts by interleukin-1. ***Arch Oral Biol*** 1994 ; 39 : 657-64.
23. Tewari M, Tuncay OC, Milchman A, Reddy PJ, Reddy CD, Cressman DE, et al. Association of interleukin-1-induced, NF kappa B DNA-binding activity with collagenase gene expression in human gingival fibroblasts. ***Arch Oral Biol*** 1996 ; 41 : 461-8.
24. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A Taql 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.
25. Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AG, et al. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. ***J Periodontol*** 1999 ; 70 : 567-73.
26. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM. Interleukin-1beta+3953 allele 2 : association with disease status in adult periodontitis. ***J Clin Periodontol*** 1998 ; 25 : 781-5.
27. Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ. Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alpha protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. ***J Dent Res*** 2000 ; 79 : 1864-9.
28. Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. ***J Clin Periodontol*** 1999 ; 26 : 705-9.
29. Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, Kent RL, Guerrero D, Kornman K, et al. Effect of the interleukin-1 genotype on monocyte IL-1beta expression in subjects with adult periodontitis. ***J Periodontal Res*** 2000 ; 35 : 172-7.
30. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, et al. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. ***J Periodontol*** 2000 ; 71 : 156-63.
31. 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.
32. 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 Periodontal Res*** 2000 ; 35 : 102-7.
33. 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.
34. Laine ML, Farre 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 : 1695-99.
35. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. ***J Clin Periodontol*** 2001 : 28 : 389-96.
36. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Duff GW. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. ***J Clin Periodontol*** 2000 ; 27 : 810-8.
37. Wisner-Lynch LA, Giannobile WV. Current concepts in juvenile periodontitis. ***Curr Opin Periodontol*** 1993 : 28-42.
38. Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. ***J Clin Periodontol*** 2000 ; 27 : 682-9.
39. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, et al. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. ***J Periodontol*** 1999 ; 70 : 418-30.
40. Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, di Giovine FS, Hart TC. Genetic polymorphisms of the IL-1alpha and IL-1beta genes in African-American LJP patients and an African-American control population. ***J Periodontol*** 2000 ; 71 : 723-8.

Review Article

Role of Interleukin-1 Genotype in Periodontal Disease

Duangporn Krongnawakul, Nawarat Wara-aswapati**

Abstract

Periodontal pathogenesis involves complex interactions among various factors. Currently, it has been established that periodontopathic bacteria are primary etiologic agents of periodontal disease. However, host immune response, genetic and various risk factors have been shown to affect the severity of periodontal disease. Several lines of evidence have suggested that interleukin-1 plays a critical role in periodontal destruction. This paper aims to present the studies that investigated the role of interleukin-1 in periodontal pathogenesis. A relationship between a specific interleukin-1 genotype and risk for periodontal disease progression is focused. It has been demonstrated that a specific interleukin-1 genotype is associated with interleukin-1 production, amount of periodontopathic bacteria, and severity of periodontitis. Nonetheless, racial difference can influence the genotype of interleukin-1. Therefore, the use of interleukin-1 genotype for periodontal diagnostic aid and treatment planning may be limited.

Key words : genotype ; interleukin-1 ; periodontal disease

**Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002*