

DNA methylering van het IL8 promoter gen bij chronische parodontitis

Parodontitis is een infectie die gekenmerkt wordt door een destructieve ontsteking van het steunweefsel van gebitselementen dat leidt tot verlies van bindweefsel en bot. Dit proces is afhankelijk van de individuele genetische en epigenetische eigenschappen die het klinische fenotype bepalen. Het beginstadium van parodontale afbraak wordt gekenmerkt door accumulatie van ontstekingscellen. Interleukine-8 is een van de belangrijkste factoren die de ontstekingscellen door chemotaxis laten migreren naar de ontstekingsite. De productie van IL-8 wordt begunstigd door lipopolysaccharide (LPS), bacteriën en pro-inflammatoire cytokinen.

DNA methylering is een essentieel mechanisme in de controle van gen activiteit. In de promoter regio's van diverse genen zijn dinucleotide CpG regio's aangetoond die methyleerbaar zijn. Transcriptie factoren kunnen soms alleen met niet-gemethyleerde regio's interacteren terwijl gemethyleerde regio's interacties uitsluiten. Dat betekent dat transcriptie van genen door methylering minder effectief wordt of dat het gen zelfs 'uitgezet' kan worden. Methylering van genen is in eerder onderzoek in verband gebracht met mondkanker, slokdarmkanker, longkanker, colon en maagkanker. Recent onderzoek heeft aangetoond dat methylering van Interleukines en andere ontstekingsmediatoren het ontstekingsproces kunnen moduleren. In dit onderzoek is de methyleringsstatus van het promoter gen van IL-8 van oraal epitheelcellen, gingiva en leukocyten onderzocht van gezonde subjecten en subjecten met chronische parodontitis.

Oliveira NFP, Damm GR, Andia DC, Salmon C, Nociti FH Jr., Line SRP, de Souza AP. DNA methylation status of IL8 gene promoter in oral cells of smokers and non smokers with chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2009;36: 719-725.

Materiaal & Methode

Subjecten werden algemeen gerekruteerd en geselecteerd op leeftijd (>25 jaar), algemene gezondheid en de aanwezigheid van minstens 20 gebitselementen. Drie groepen werden gevormd: niet rokend en parodontaal gezond (geen sites met pocketdiepte > 3mm), niet rokend met chronische parodontitis (tenminste drie elementen met \geq 5mm CAL in minstens twee kwadranten), en rokend (5 sigaretten per dag gedurende minstens 5 jaar) met chronische parodontitis. Weefsels werden verzameld door bipten van oraal epitheelcellen, gingiva cellen en bloedcellen waarna DNA analyse plaatsvond.

Resultaten

Uit het gepurifieerde DNA van de controle groep bleek de gemethyleerde en ongemethyleerde conditie van het IL8-gen evenveel voor te komen. Bij de chronische parodontitis groep, zowel bij de rokers als de niet rokers, bleken de epitheel cellen alleen positief voor de ongemethyleerde status van het IL-8 gen. Vrijwel alle subjecten van de controle groep bleken gemethyleerd, in tegenstelling tot de 23% en 20% van de parodontitis roken en parodontitis niet roken groepen. Dit bleek onafhankelijk van de leeftijd en sterk significant ($p < 0,0001$). Deze verschillen werden niet gevonden bij gingiva cellen en bloed leukocyten. Uit de genexpressie analyse bleek de IL-8 mRNA productie significant hoger ($p=0.0007$) bij de parodontitis groep dan bij de controle groep.

Discussie

De epigenetica laat zien hoe gewoonten zoals roken, alcohol gebruik, dieet, omgeving en infecties het gedrag van weefsel kan veranderen. Studies van DNA methylering patronen zijn een belangrijk onderzoeksveld geworden van diverse pathologieën waaronder parodontitis. In

deze studie waren de subjecten van de controle groep gelijkmatig verdeeld over de gemethyleerde en ongemethyleerde IL-8 promotor gen groep voor epitheliale orale cellen, gingiva cellen en bloedcellen. Een grote groep van de parodontitis subjecten bleek echter volledig ongemethyleerde orale epitheel cellen te hebben. Dit verschil moet verklaard worden door een verschillende respons van cellen op producten van bacteriële infectie of ontsteking. Interessant hierbij is dat basale cellen die doorontwikkelen tot epitheelcellen levenslang in de mondholte blijven, terwijl bindweefsel-, ontstekings- en bloedcellen in parodontaal weefsel voortdurend vernieuwd worden. De langdurige blootstelling van basale epitheelcellen aan bacteriële producten en ontstekings mediators kan een oorzaak zijn van de demethylisering van dit weefsel. Relaties tussen gen methylering en pathogenen zijn bekend, zoals de aanwezigheid van *Helicobacter pylori* en de veranderde methylering status bij maagkanker. De auteurs speculeren dat bacterieel LPS de parodontale ontstekingsreactie moduleert door methylering. Daarnaast is er de vraag of de ontsteking aanzet tot methylering van de promotor regio's of dat de methylering aanzet tot de infectie. In dat geval zou de parodontale infectie een rol kunnen spelen in de epigenetische veranderingen van orale mucosa (mondkanker). Opvallend is dat in deze studie geen verschil werd aangetoond tussen de rokers en de niet rokers, terwijl eerder studies hypomethylering hebben aangetoond door roken. Belangrijk van deze studie is dat een nieuwe weg van genetisch onderzoek opheldering kan geven over de verschillende responsprofielen van gezonde en parodontitis subjecten. Denkbaar is dat in de toekomst het ontstekingsprofiel van patiënten kan worden vastgesteld en zelfs gewijzigd.

Jeroen Craandijk, parodontoloog (NVvP) te Leiden.