



# Genetica en parodontitis

Parodontitis is een complexe, multifactoriële ziekte en men gaat ervan uit dat de vatbaarheid voor parodontitis erfelijk bepaald is. De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar genetische factoren als risicodeterminanten in relatie tot parodontitis. Op dit moment wordt uitgegaan van een model van de vatbaarheid voor parodontitis waarin het genotype van de patiënt centraal staat. De ziekte (fenotype) is echter ook afhankelijk van de aanwezigheid van microbiologische risicofactoren, leefstijlfactoren en de interactie tussen deze factoren en de genen. Een groot aantal kandidaatgenen is bestudeerd in relatie tot parodontitis. De meest onderzochte kandidaatgenen coderen voor eiwitten die een rol spelen in het aangeboren afweersysteem. Het lijkt erop dat sommige varianten van kandidaatgenen (genetische polymorfismen) in het *IL1*-gencluster en in de *FcγR*-genen mogelijk met parodontitis zijn geassocieerd. Maar tot op heden is er geen sterk bewijs welke genen en polymorfismen in het ziekteproces een zodanige sleutelrol spelen dat ze de vatbaarheid voor parodontitis vergroten. Derhalve zijn genetische testen voor parodontitis nog niet zinvol.

Loos BG, Velden U van der, Laine ML. Genetica en parodontitis  
 Ned Tijdschr Tandheelkd 2008; 115: 87-92

## Inleiding

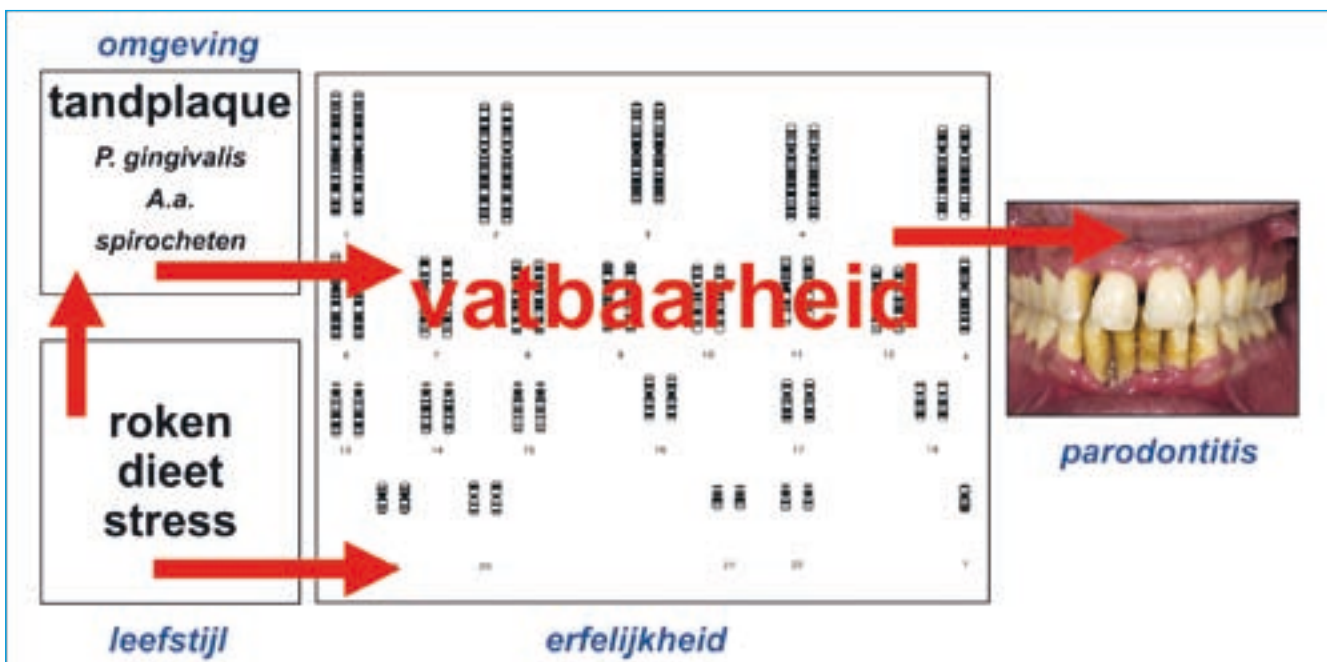
Parodontitis is een complexe, multifactoriële ziekte. Onderzoek naar genetische factoren als risicodeterminanten in relatie tot parodontitis heeft recent een vlucht genomen (Loos et al, 2005). Op dit moment wordt uitgegaan van een model van de vatbaarheid voor parodontitis waarin het genotype van de patiënt centraal staat. De expressie van de aandoening (fenotype) is echter ook afhankelijk van de aanwezigheid van microbiologische risicofactoren, de leefstijlfactoren en de interactie tussen genen en omgevings-

leefstijlfactoren (afb. 1). Daarnaast moet rekening worden gehouden met het feit dat bepaalde verworven systemische ziekten de weerstand van de patiënt kunnen verlagen en daarmee de vatbaarheid voor parodontitis kunnen vergroten.

## Erfelijke factoren bij parodontitis

In de parodontologie heeft men vele jaren aangenomen dat mensen die gedurende lange tijd hun mond slecht verzorgen, gingivitis krijgen en uiteindelijk parodontitis met verlies

Afb. 1. Parodontitis is een multifactoriële ziekte. In het middenkader zijn schematisch de chromosomen getekend waarop het erfelijke materiaal ligt. Dit bepaalt de vatbaarheid voor parodontitis in reactie op omgevings- en leefstijlfactoren.



van gebitselementen. Maar een van de eerste onderzoeken waaruit reeds kon worden afgeleid dat sommigen meer risico lopen op het krijgen van parodontitis dan anderen, is een onderzoek uit 1966 (Trott en Cross, 1966). In elke leeftijdscategorie blijkt het percentage gebitselementen dat verloren gaat door parodontitis altijd hoger dan het percentage patiënten dat gebitselementen verliest door parodontitis. Met andere woorden relatief veel gebitselementen gaan verloren door parodontitis bij een relatief kleine groep mensen. Dit fenomeen werd ook gevonden door Burt et al (1990).

Het concept van een individueel risico voor het krijgen van parodontitis werd verder bevestigd in een longitudinaal onderzoek naar de natuurlijke ontwikkeling van parodontitis bij een groep mensen in Sri Lanka (Loë et al, 1986). Voor deze personen was geen enkele mondzorg beschikbaar en zelf deden zij ook niets aan mondverzorging. In dit cohort konden 3 groepen worden onderscheiden: een groep die geen parodontale afbraak vertoonde (11%), een groep met matige progressie van parodontale afbraak (81%), en een groep met een hele snelle parodontale afbraak (8%).

Sinds begin 1990 heeft men zich gerealiseerd dat vaker dan verwacht broers en zussen van patiënten met juveniele parodontitis ook aan parodontitis lijden. In een Amerikaans onderzoek waaraan 77 broers of zussen van 39 patiënten met gelokaliseerde of gegeneraliseerde juveniele parodontitis deelnamen, werd aangetoond dat bijna 50% van de broers en zussen ook juveniele parodontitis had (Boughman et al, 1992). Deze bevindingen zijn zeer opmerkelijk omdat op basis van epidemiologisch onderzoek in de Verenigde Staten een prevalentie van 0,16 tot 2,49% zou mogen worden verwacht (Loë en Brown, 1991). Familiaire aspecten van adulte parodontitis zijn ook in een Nederlandse populatie onderzocht. Er werden 24 families geselecteerd met in elke familie 1 patiënt, een echtgeno(o)t(e) en 1 tot 3 kinderen (Petit et al, 1994). De patiënten waren tussen 30 en 50 jaar oud en de kinderen tussen 3 maanden en 15 jaar. Uit de resultaten bleek dat bij de kinderen in de leeftijd van 10 tot 15 jaar ten minste 45% 1 parodontale pocket van 5 mm met aanhechtingsverlies had. Dit percentage is veel hoger dan de prevalentie van parodontitis die is gevonden in een epidemiologisch onderzoek in Amsterdam. Hierbij bleek dat bij 15-jarigen slechts 5% een pocket van 5 mm met aanhechtingsverlies had (Van der Velden et al, 1989).

Onderzoek onder tweelingen is uiterst geschikt om erfelijke aspecten van parodontitis te onderzoeken (Michalowicz et al, 1991; Corey et al, 1993; Michalowicz et al, 1999; Michalowicz et al, 2000). De conclusie uit deze onderzoeken is duidelijk: de familiale clustering van parodontitis wordt niet bepaald door bacteriën of leefstijlfactoren, maar erfelijkheid lijkt de basis te vormen voor het vóórkomen van parodontitis.

### Humaan genoom en genetische polymorfismen

Variantvormen van een gen op een specifieke chromosoomlocatie (locus) worden allelen genoemd. Een polymorfisch

gen is een gen waarvan de allelen in een zodanige frequentie in een populatie voorkomen dat de normale variant (*N*-allel) bij minder dan 99% van de mensen voorkomt. Dus als in een bepaalde populatie voor een gen bijvoorbeeld 2 allelen bestaan, komt het zeldzame *R*-allel (van het Engels woord 'rare') in die populatie voor met een frequentie van meer dan 1%. Als in een bepaalde populatie voor een bepaalde locus verschillende allelen tegelijkertijd bestaan, spreekt men van genetische polymorfismen (Loos en Van der Velden, 2003).

Een polymorfisme is een variatie in het DNA die ontstaat door een mutatie. Alle organismen ondergaan een bepaalde mate van spontane mutaties door normale celfuncties of door interacties met de omgeving. Een mutatie die slechts één enkele nucleotide beïnvloedt, heet een puntmutatie. Lang niet alle mutaties kunnen worden gerepareerd en worden dus doorgegeven aan het nageslacht. De meest voorkomende puntmutatie heet transitie. Hierbij wordt een nucleotide vervangen door een andere nucleotide. Dat is bijvoorbeeld de vervanging van een guanine-cytocine nucleotidepaar met een adenosine-thymine nucleotidepaar of andersom. De transitie heeft kort geleden de naam 'single nucleotide polymorphism' (SNP) gekregen (Schork et al, 2000).

Een SNP heeft meestal geen biologisch effect, maar soms wel, bijvoorbeeld als een transitie plaatsvindt in het coderende gedeelte van een gen. Dan kan dit resulteren in een aminozuursubstitutie en dientengevolge in een veranderd eiwit met misschien wel een veranderde functie. Als een transitie plaatsvindt in de promoterregio (transcriptieregulerend netwerk) van een gen, kan een gewijzigde genregulatie plaatsvinden. De veranderde regulatie van het gen kan leiden tot onder- of overexpressie van het gen, mogelijk met biologische gevolgen. Single nucleotide polymorphisms komen het meest voor van alle soorten polymorfismen. Men schat dat ze in iedere 300 tot 1.000 basisparen voorkomen. Er zouden dus ten minste  $3 \times 10^6$  van deze polymorfismen kunnen bestaan.

Andere soorten genetische polymorfismen ontstaan door 'deleties' of 'inserties'. Een eenvoudige vorm van deze polymorfismen doet zich voor als een enkele nucleotide verdwijnt (deletie) of juist extra wordt ingebouwd (insertie), met in potentie dezelfde effecten als beschreven voor de transitie.

Polymorfismen worden gebruikt in epidemiologische onderzoeken naar de genetische achtergrond van een ziekte. Als van individuele deelnemers aan een onderzoek het genotype is vastgesteld en als de frequenties van genotypen in de onderzoeksgroep bekend zijn, kunnen ook de frequenties van het *N*- en het *R*-allel worden vastgesteld. Elk allel en elk daaruit voortvloeiend genotype heeft een bepaalde frequentie in de populatie. Indien men op zoek is naar een SNP dat verband houdt met een ziekte, dient men te onderzoeken of de frequenties van het *N*- en het *R*-allel variëren tussen een groep met en een groep zonder de ziekte. Het is belangrijk op te merken dat mondiaal verschillende bevolkingsgroepen verschillende frequenties van

een genotype hebben. Dit betekent dat elke groep met de ziekte, in ieder geval etnisch gezien, zijn eigen controlegroep moet hebben.

### Genetisch onderzoek in de parodontologie

Als men al het huidige onderzoek naar genetische aspecten in de parodontologie op een rij zet, blijkt dat het aantal onderzoeken, en vooral ook het beperkte aantal deelnemende proefpersonen in een onderzoek, eigenlijk te klein is om conclusies te trekken (Loos et al, 2005). Bovendien zijn de onderzoekspopulaties vaak verschillend van afkomst, zoals mensen van blank-Europese afkomst of Japanners. Resultaten voor een bepaalde etnische onderzoekspopulatie zijn niet zonder meer vergelijkbaar met of toepasbaar op een andere etnische populatie. Als men bijvoorbeeld dragers van een bepaald *R*-allel van een gen voor parodontitis vergelijkt met een controlegroep, is er een grote variatie zichtbaar tussen verschillende onderzoeken, zelfs als men zich beperkt tot groepen met dezelfde etnische achtergrond.

In het vervolg wordt een beperkt overzicht gegeven van mogelijke genetische risicofactoren voor parodontitis. Dit overzicht is voornamelijk gebaseerd op de kandidaatgen benadering. Hierbij hebben de onderzoekers goede argumenten voor een bepaalde rol die een gen zou kunnen spelen in de pathofysiologie van parodontitis. Daarom kandidideren ze dit gen en gaan onderzoeken of genetische variaties in het gen geassocieerd zijn met ziekte of gezondheid (Loos et al, 2005). Toch kan men ook zonder vooropgezet concept een gen voor parodontitis ontdekken. Door middel van onderzoek bij een bepaalde familie waar een ziekte met een heel sterk fenotype, een alles-of-niets-aspect, zich op een klassieke Mendeliaanse wijze manifesteert, kan een parodontitisgen worden gevonden. Op deze manier is het ziektegen voor het Papillon-Lefèvre-syndroom ontdekt, een ziekte die wordt gekenmerkt door hyperkeratose van de handpalmen en de voetzolen en door ernstige prepuberale en/of juveniele parodontitis.

#### Het Papillon-Lefèvre-syndroom

Parodontitis wordt regelmatig gezien bij syndromen waarvan een enkelvoudige genmutatie ten grondslag ligt (Kinane en Hart, 2003). Vaak worden deze syndromen gekarakteriseerd door een structurele of immunodeficiëntie. Het Papillon-Lefèvre-syndroom is relatief uniek omdat hierin parodontitis 1 van de 2 karakteristieken is en niet een bijkomend verschijnsel. Het gemuteerde gen ligt op chromosoom 11 (Fischer et al, 1997; Laass et al, 1997; Hart et al, 1998). Dit gen codeert voor het lysosomaal protease-cathepsine-C-gen (CTSC-gen) (Toomes et al, 1999). De verscheidene mutaties in dit laatste gen leiden tot een volledig functieverlies van het genproduct. Meer dan 40 mutaties in dit gen die resulteren in het Papillon-Lefèvre-syndroom, zijn nu in de literatuur beschreven (Selvaraju et al, 2003; De Haar et al, 2004; Noack et al, 2004). Alleen volledig functieverlies van dit gen leidt tot het Papillon-Lefèvre-syndroom. Een restactiviteit

van minimaal 13% van de normale functie is voldoende om het syndroom te voorkomen (Hewitt et al, 2004).

Mutaties in het CTSC-gen zijn ook ontdekt in gevallen van prepuberale parodontitis zonder de andere kenmerken van het Papillon-Lefèvre-syndroom (Hart et al, 2000). Maar lang niet alle gevallen van prepuberale parodontitis hebben een mutatie in het CTSC-gen. Dit geeft aan dat prepuberale parodontitis een genetisch heterogene aandoening is, waar sommige gevallen een variant van Papillon-Lefèvre-syndroom zijn (Hewitt et al, 2004).

#### Modificerende genen voor parodontitis

Modificerende genen gedragen zich niet op een klassieke Mendeliaanse wijze omdat zowel hetero- als homozygote personen voor een bepaald genetisch polymorfisme niet per se de ziekte krijgen (Loos en Van der Velden, 2003; Loos et al, 2005). Andere genetische factoren, interacties tussen genen onderling en/of interacties tussen genen en omgevingsfactoren moeten aanwezig zijn om parodontitis te krijgen. Dit is per definitie het geval bij complexe ziekten.

Nog nauwelijks bekend is welke genen als modificerende genen zijn betrokken bij parodontitis. In tabel 1 staat een overzicht van kandidaatgenen die mogelijk zijn betrokken bij de pathofysiologie van parodontitis en die als zodanig zijn onderzocht. Het valt bij deze lijst op dat onderzoekers duidelijk een relatie zoeken met een verstoord afweersysteem bij de pathogenese van parodontitis, terwijl genen die zijn betrokken bij de structuur van het parodontium of bij het transport van essentiële voedingsstoffen niet of nauwelijks zijn genoemd en/of onderzocht.

#### Belangrijke kandidaatgenen voor parodontitis

De genen die coderen voor de eiwitten interleukine (IL) IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  en IL-1Ra (receptorantagonist) heten respectievelijk *IL1A*, *IL1B* en *IL1RN*. Deze genen liggen dicht bij elkaar in een *IL-1* gencluster op chromosoom 2.

De SNP's in het *IL1B*-gen lijken risicodeterminanten voor parodontitis, in ieder geval bij mensen van blanke Europese afkomst (Kornman et al, 1997; Kornman en Di Giovine, 1998). Het zou zowel aan de vatbaarheid voor als aan de ernst van parodontitis een bijdrage kunnen leveren. Daarnaast is gesuggereerd dat het *N*-allel beschermend zou zijn, tenminste bij Chilenen (Quappe et al, 2004). Er is daarentegen ook literatuur die deze relatie niet vindt. Daarom wordt het *N*-allel hier alleen genoemd als een mogelijke risicodeterminant (Diehl et al, 1999; Parkhill et al, 2000). Verder is het dragerschap van de variant (*R*-allel) van het *IL1B* +3954 bij Aziaten zo laag (< 3%), dat er met parodontitis nooit een relatie kan worden gevonden.

In 1997 is gerapporteerd over de combinatie van polymorfismen in het *IL1A* -889 en in het *IL1B* +3954 (Kornman et al, 1997). Als op beide posities de variant aanwezig was, vonden de onderzoekers een associatie met de ernst van parodontitis onder niet-rokende patiënten van blanke Europese afkomst. Deze combinatie wordt het 'samenge-

Gen	Gecodeerd eiwitproduct
ACE	Angiotensine-converterend enzym
CARD15 (NOD2)	Caspase recruitment domain-15
CCR5	Chemokine-receptor-5
CD14	CD-14
ER2	Oestrogeen-receptor-2
ET1	Endotheline-1
FBR	Fibrinogeen
FcγRIIA	Fc-γ-receptor IIa
FcγRIIB	Fc-γ-receptor IIb
FcγRIIIA	Fc-γ-receptor IIIa
FcγRIIIB	Fc-γ-receptor IIIb
FPR1	N-formylpeptidereceptor-1
IFNGR1	Interferon-γ-receptor-1
IL1A	Interleukine-1α
IL1B	Interleukine-1β
IL1RN	Interleukine-1-receptorantagonist
IL2	Interleukine-2
IL4	Interleukine-4
IL6	Interleukine-6
IL10	Interleukine-10
LTA	Lymphotoxine-α
MMP1	Matrixmetalloproteïnase-1
MMP3	Matrixmetalloproteïnase-3
MMP9	Matrixmetalloproteïnase-9
MPO	Myeloperoxidase
NAT2	N-acetyltransferase-2
PAI1	Plasminogeen-activator-inhibitor-1
RAGE	Receptor 'advanced glycation end products'
TGFB	Transformerende groeifactor-β
TIMP2	'Tissue inhibitor' van matrix metalloproteïnase-2
TLR2	'Toll-like'-receptor-2
TLR4	'Toll-like'-receptor-4
TNFA	Tumornecrosefactor-α
TNFR2	Tumornecrosefactorreceptor-2
VDR	Vitamine D-receptor

**Tabel 1.** Kandidaatgenen en hun gecodeerde eiwitproduct die zijn onderzocht in relatie tot parodontitis.

steld IL1-genotype ad modum Kornman' genoemd. Gezien dit veelbelovende resultaat zijn er veel onderzoeken gestart naar dit samengestelde IL1-genotype. Zoals wel vaker in de wetenschappelijke literatuur wordt gezien, is het initiële enthousiasme getemperd door contrasterende of negatieve resultaten. Sommigen vonden geen associatie met de ernst van parodontitis, anderen zagen het samengestelde genotype alleen als risicodeterminant voor de ernst van parodontitis bij patiënten van West-Europese afkomst die juist wel rookten (Loos et al, 2005; Huynh-Ba et al, 2007). Onderzoek suggereert een rol voor het 'samengesteld IL1-genotype ad modum Kornman' in combinatie met de genetische variatie in het ILRN-gen bij niet-rokers, op voorwaarde dat zowel *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* als *Porphyromonas*

*gingivalis* in de subgingivale microflora ontbreken (Laine et al, 2001). Het is dus de vraag of het samengesteld IL1-genotype een risicodeterminant is voor parodontitis wanneer andere bekende risicofactoren niet aanwezig zijn. Het onderzoek van Laine et al (2001) is belangrijk omdat niet alleen genotypen zijn onderzocht, maar omdat deze ook in verband zijn gebracht met andere risicofactoren, de complexiteit van parodontitis in ogenschouw nemend.

Genpolymorfismen in de groep van genen die coderen voor een aantal IL-1-eiwitten lijken veelbelovende mogelijke risicodeterminanten voor parodontitis. Dit geldt echter alleen voor mensen van blanke Europese afkomst, dus bij lange na niet voor de gehele wereldbevolking.

### FcγR-genen

De literatuur vermeldt een aantal onderzoeken die polymorfismen hebben onderzocht in de genen die coderen voor Fc-gammareceptoren (FcγR). De meest onderzochte genen zijn *FcγRIIA*, *FcγRIIIA* en *FcγRIIIB*. Bij alle 3 heeft de genetische variatie een functieverandering in het gecodeerde eiwit tot gevolg. Daarom worden deze polymorfismen belangrijk geacht en zijn ze onderzocht in relatie tot allerlei chronische aandoeningen, ook in relatie tot parodontitis. Bij zowel mensen van blanke Europese afkomst als bij mensen van het zwarte ras is het dragerschap van een R-allel relatief hoog, namelijk 63 tot 77%. Onder Japanners is het dragerschap echter lager, namelijk 39 tot 50%. Het blijkt dat bij Japanners en bij personen van het zwarte ras het *FcγRIIA*-polymorfisme niet is geassocieerd met parodontitis of met de ernst ervan. In 2 onderzoeken met blanke Europese mensen werden wel associaties tussen SNP's in *FcγRIIA* en parodontitis gevonden (Loos et al, 2003; Yamamoto et al, 2004). De associaties waren echter met het N-allel (H op 131) gevonden, in tegenstelling tot eerdere hypothesen waarin naar voren was gebracht dat het R-allel met parodontitis zou kunnen zijn geassocieerd (Wilson en Kalmar, 1996). Een relatie met juveniele/postadolescente parodontitis werd ook gevonden. Bovendien was de parodontitis ernstiger bij mensen die drager waren van het N-allel.

Het is aannemelijk dat één of meer polymorfismen in het *FcγR*-gencluster geassocieerd zijn met adulte parodontitis en/of met juveniele dan wel postadolescente parodontitis. Er zijn hiervoor aanwijzingen in de literatuur, waarbij ook verschillende etnische groepen zijn bestudeerd. De bevindingen zijn vooral interessant omdat de genpolymorfismen een functioneel effect hebben.

### Genen van aangeboren immuniteit

Polymorfismen in de genen die coderen voor receptoren op gastheercellen voor bacteriën en hun bestanddelen zijn bijzonder interessant. Een voorbeeld is het *CD14*-gen dat codeert voor een membraangebonden eiwit en dat functioneert als een receptor voor lipopolysaccharide van gramnegatieve bacteriën. Enkele onderzoeken waaraan uitsluitend mensen van blanke Europese afkomst meededen, rappor-



teerden over het *CD14*-260-polymorfisme bij patiënten met adulte parodontitis (Holla et al, 2002; Folwaczny et al, 2004a). In deze onderzoeken zijn geen associaties met parodontitis gevonden. Ook in een Japans onderzoek is deze associatie niet gevonden. Toch is een toegenomen frequentie van het *CD14*-260 *R*-allel gerapporteerd bij patiënten met een ernstige vorm van parodontitis, vergeleken met patiënten met een minder ernstige vorm (Holla et al, 2002). In een recent Nederlands onderzoek met een redelijk aantal patiënten met ernstige parodontitis en gezonde controlepersonen was het *R*-allel van *CD14*-260 geassocieerd met parodontitis, ook als rekening werd gehouden met bacteriologische parameters en roken (Laine et al, 2005).

'Toll-like'-receptoren zijn verantwoordelijk voor de herkenning van bacteriële bestanddelen en vervolgens voor de signaaltransductie van het celoppervlak naar cytoplasma en celkern. Tot op heden is slechts op beperkte schaal onderzocht of genpolymorfismen voor 'toll-like'-receptoren geassocieerd zijn met parodontitis. Hoewel men speculeert dat deze polymorfismen een belangrijke rol zouden kunnen spelen als risicodeterminant voor parodontitis, is er tot nu toe geen relatie met parodontitis gevonden (Folwaczny et al, 2004b; Laine et al, 2005).

Samenvattend: enkele kandidaatgenen die coderen voor celreceptoren in de aangeboren immuniteit, lijken een kans te hebben om geassocieerd te zijn met parodontitis. Verder onderzoek is echter gaande. Onderzoekspopulaties moeten groter zijn en beter gedefinieerd en moeten een homogenere fenotypering hebben. De interacties tussen de aangeboren immuniteit en paropathogenen zal een sterk aandachtspunt zijn in de komende jaren.

### Andere kandidaatgenen

Er zijn nog veel andere kandidaatgenen die zijn bestudeerd in relatie tot parodontitis. Deze kandidaatgenen zijn niet in dit artikel beschreven, maar wel genoemd in tabel 1. De vaak beperkt bruikbare resultaten zijn samengevat in een overzichtsartikel (Loos et al, 2005).

### Conclusies

Tot op heden zijn er voor juveniele, postadolescente en adulte parodontitis geen eenduidige ziektegenen geïdentificeerd bij mensen zonder systemische ziekten. Er is echter een groot aantal kandidaatgenen bestudeerd in relatie tot parodontitis, waarbij men uitgaat van een modifierende rol in het ziekteproces. De meeste kandidaatgenen coderen voor eiwitten die een rol spelen in het afweersysteem. Het lijkt erop dat sommige polymorfismen in het *IL1*-cluster en in de *FcγR*-genen mogelijk met parodontitis zijn geassocieerd. Maar lang niet alle onderzoeken geven een consistent beeld (tab. 2). Sommige onderzoeken vinden bijvoorbeeld alleen een resultaat als er kleine subgroepen zijn gemaakt. De combinatie van 2 of meer genetische variaties zal vaker worden getest en men kan verwachten dat in de toekomst genpolymorfismen in verschillende genclusters worden gecombineerd en worden

- > Heterogeniteit van onderzoekspopulaties (vorm van parodontitis, etniciteit)
- > Heterogeniteit in definitie van patiënt en controlepersoon
- > Niet altijd zijn naast genetische factoren andere geaccepteerde risicofactoren in de analyses meegenomen (zoals leeftijd, geslacht, roken, micro-organismen)
- > Echte verschillen tussen onderzoeksgroepen voor de rol van genetische factoren

**Tabel 2.** Mogelijke oorzaken van inconsistente resultaten in de huidige genetische onderzoeken.

getoetst in multivariantieanalyses waarbij de huidige geaccepteerde microbiologische en leefstijlfactoren worden meegenomen. Vooral nog wordt ervan uitgegaan dat de vatbaarheid voor parodontitis erfelijk is bepaald, maar tot op heden is er geen sterk bewijs welke genen en polymorfismen in het ziekteproces een zodanige sleutelrol spelen dat ze de vatbaarheid voor parodontitis vergroten. Derhalve zijn genetische testen voor parodontitis nog niet zinvol.

### Literatuur

- > Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB. Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 233-239.
- > Burt BA, Ismail AI, Morrison EC, Beltran ED. Risk factors for tooth loss over a 28-year period. *J Dent Res* 1990; 69: 1126-1130.
- > Corey LA, Nance WE, Hofstede P, Schenkein HA. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol* 1993; 64: 1205-1208.
- > Haar SF de, Jansen DC, Schoenmaker T, Vree H de, Everts V, Beertsen W. Loss-of-function mutations in cathepsin C in two families with Papillon-Lefèvre syndrome are associated with deficiency of serine proteinases in PMNs. *Hum Mutat* 2004; 23: 524.
- > Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, et al. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 418-430.
- > Fischer J, Blanchet-Bardon C, Prud'homme JF, et al. Mapping of Papillon-Lefèvre syndrome to the chromosome 11q14 region. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 156-160.
- > Folwaczny M, Glas J, Török HP, Fricke K, Folwaczny C. The *CD14*-159C-to-T promoter polymorphism in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004a; 31: 991-995.
- > Folwaczny M, Glas J, Török HP, Limbersky O, Folwaczny C. Toll-like receptor (TLR) 2 and 4 mutations in periodontal disease. *Clin Exp Immunol* 2004b; 135: 330-335.
- > Hart TC, Bowden DW, Ghaffar KA, et al. Sublocalization of the Papillon-Lefèvre syndrome locus on 11q14-q21. *Am J Med Genet* 1998; 79: 134-139.
- > Hart TC, Hart PS, Michalec MD, et al. Localisation of a gene for prepubertal periodontitis to chromosome 11q14 and identification of a cathepsin C gene mutation. *J Med Genet* 2000; 37: 95-101.
- > Hewitt C, McCormick D, Linden G, et al. The role of cathepsin C in Papillon-Lefèvre syndrome, prepubertal periodontitis, and aggressive periodontitis. *Hum Mutat* 2004; 23: 222-228.

- *Holla LI, Buckova D, Fassmann A, Halabala T, Vasku A, Vacha J.* Promoter polymorphisms in the CD14 receptor gene and their potential association with the severity of chronic periodontitis. *J Med Genet* 2002; 39: 844-848.
- *Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS, Salvi GE.* The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 305-317.
- *Kinane DF, Hart TC.* Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 430-449.
- *Kornman KS, Crane A, Wang HY.* The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-77.
- *Kornman KS, Di Giovine, FS.* Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 1998; 3: 327-338.
- *Laass MW, Hennies HC, Preis S.* Localisation of a gene for Papillon-Lefèvre syndrome to chromosome 11q14-q21 by homozygosity mapping. *Hum Genet* 1997; 101: 376-382.
- *Laine ML, Farré MA, González G, et al.* Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80: 1695-1699.
- *Laine ML, Morre SA, Murillo LS, Winkelhoff AJ van, Pena AS.* CD14 and TLR4 gene polymorphisms in adult periodontitis. *J Dent Res* 2005; 84: 1042-1046.
- *Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E.* Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 431-445.
- *Löe H, Brown LJ.* Early onset periodontitis in the United States of America. *J Periodontol* 1991; 62: 608-616.
- *Loos B, Leppers-Van de Straat, FG, Winkel JG van de, Velden U. van der.* Fcγ receptor polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 595-602.
- *Loos BG, Velden U van der.* Genetics in relation to periodontitis. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP (eds.). *Clinical periodontology and implant dentistry*. Oxford: Blackwell Munksgaard. 2003.
- *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): 159-179.
- *Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, et al.* Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991; 62: 293-299.
- *Michalowicz BS, Wolff LF, Klump D, et al.* Periodontal bacteria in adult twins. *J Periodontol* 1999; 70: 263-273.
- *Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC.* Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 1699-1707.
- *Noack B, Gorgens H, Hoffmann T.* Novel mutations in the cathepsin C gene in patients with pre-pubertal aggressive periodontitis and Papillon-Lefèvre syndrome. *J Dent Res* 2004; 83: 368-370.
- *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: 682-689.
- *Petit MD, Steenbergen TJM van, Timmerman MF, Graaff J de, Velden, U van der.* Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 76-85.
- *Quappe L, Jara L, López NJ.* Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: 1509-1515.
- *Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS.* Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin Genet* 2000; 58: 250-264.
- *Selvaraju V, Markandaya M, Prasad PV.* Mutation analysis of the cathepsin C gene in Indian families with Papillon-Lefèvre syndrome. *BMC Med Genet* 2003; 12: 4-5.
- *Toomes, C, James J, Wood AJ, et al.* Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nat Genet* 23, 421-424.
- *Trott JR.* Cross HG. An analysis of the principle reasons for tooth extractions in 1.813 patients in Manitoba. *Dent Pract Dent Rec* 1966; 17: 20-27.
- *Velden U van der, Abbas F, Steenbergen TJ van.* Prevalence of periodontal breakdown in adolescents and presence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subjects with attachment loss. *J Periodontol* 1989; 60: 604-610.
- *Wilson ME, Kalmar JR.* FcγRIIa (CD32): A potential marker defining susceptibility to localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 323-331.
- *Yamamoto K, Kobayashi T, Grossi S.* Association of Fcγ receptor IIA genotype with chronic periodontitis in Caucasians. *J Periodontol* 2004; 75: 517-522

## Summary

Periodontitis is a complex, multifactorial disease and the susceptibility is genetically determined. In the last decade a multitude of research projects on genotyping of patients and controls in search of putative genetic risk factors has been performed. The disease (phenotype) however is also dependent on the presence of environmental and lifestyle factors, and their interaction with the various genes. Many candidate genes have been proposed and studied in relation to periodontitis. Most of the studied candidate genes code for proteins that play a role in the innate immune system. Some variants of candidate genes (gene polymorphisms) in the *IL1* gene cluster and the *FcγR* genes are possibly associated with periodontitis. However till today there is no strong evidence for target genes and gene polymorphisms that play a key role in the susceptibility to and severity of periodontitis. Therefore genetic testing for periodontitis is currently not indicated.

## Bron

B.G. Loos, U. van der Velden, M.L. Laine

Uit de afdeling Parodontologie, Secties Parodontologie en Orale Microbiologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)

Datum van acceptatie: 12 november 2007

Adres: prof. dr. B.G. Loos, ACTA, Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam  
b.g.loos@acta.nl