

Efeito do polimorfismo rs1143634 (+3954 C > T) e de fatores ambientais na suscetibilidade à doença periodontal crônica**Effect of rs1143634 (+3954 CT) polymorphism and environmental factors on susceptibility to chronic periodontal disease**

DOI:10.34117/bjdv6n3-047

Recebimento dos originais: 29/02/2020

Aceitação para publicação: 04/03/2020

João Antonio Xavier Manso

Biólogo e Mestre em Genética pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, Doutorando em Biotecnologia e Biodiversidade pela Universidade Federal de Goiás – UFG
Instituição: Núcleo de Pesquisas Replicon – NPR, Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Endereço: Rua 235, número 40, Área 4, Bloco L, PUC Goiás, Leste Universitário, Goiânia - GO. CEP: 74605 – 050
E-mail:mansojax@gmail.com

Jakeline Soares Fortes

Bióloga pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, Mestranda do programa de pós-graduação em Genética – MGENE da PUC Goiás
Instituição: Núcleo de Pesquisas Replicon – NPR, Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Endereço: Rua 235, número 40, Área 4, Bloco L, PUC Goiás, Leste Universitário, Goiânia - GO. CEP: 74605 – 050
E-mail:jakeelines@gmail.com

Sabrina Sara Moreira

Bióloga pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, Mestranda do programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Goiás – UFG
Instituição: Núcleo de Pesquisas Replicon – NPR, Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Endereço: Rua 235, número 40, Área 4, Bloco L, PUC Goiás, Leste Universitário, Goiânia - GO. CEP: 74605 – 050
E-mail:sabrina.sara.ssm@gmail.com

Renato Hannum

Graduação em Odontologia pela Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, especialização em Periodontia pela Associação Brasileira de Odontologia – ABO e Mestre em Genética pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas
Endereço: Rua 235, 15 - Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, 74605-050
E-mail:hannumm@hotmail.com

Calebe Bertolino Marins de Campos

Biólogo pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, Mestre em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás – UFG. Doutorando em Biologia Molecular e Genética pela UFG

Instituição: Núcleo de Pesquisas Replicon – NPR, Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Endereço: Rua 235, número 40, Área 4, Bloco L, PUC Goiás, Leste Universitário, Goiânia - GO. CEP: 74605 – 050
E-mail:calebe.campos26@gmail.com

Alex Silva da Cruz

Bacharel em Zootecnia pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC Goiás. Mestre e Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Goiás - UFG.

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Escola de Ciências Agrárias e Biológicas
Endereço: Av. Engler, s/n - Jardim Mariliza, Goiânia - GO, 74605-010
E-mail:a.silva.cruz@hotmail.com

Lysa Bernardes Minasi

Graduação em Ciências Biológicas Modalidade Médica e Mestrado em Genética, ambos pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal de Goiás - UFG.

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Escola de Ciências Agrárias e Biológicas
Endereço: Av. Engler, s/n - Jardim Mariliza, Goiânia - GO, 74605-010
E-mail:minasilb@gmail.com

Cláudio Carlos da Silva

Graduado em Ciências Biológicas - Mod. Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC Goiás. Mestre em Biologia e Doutor em Biologia Celular e Molecular, ambos pela Universidade Federal de Goiás - UFG.

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Escola de Ciências Agrárias e Biológicas
Endereço: Av. Engler, s/n - Jardim Mariliza, Goiânia - GO, 74605-010
E-mail:dasilva.genetica@gmail.com

Aparecido Divino da Cruz

Graduado em Ciências Biológicas Modalidade Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC Goiás, mestre e doutor em Biologia Molecular pela University of Victoria, Columbia Britânica, Canadá

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Escola de Ciências Agrárias e Biológicas
Endereço: Av. Engler, s/n - Jardim Mariliza, Goiânia - GO, 74605-010
E-mail:acruz@pucgoias.edu.br

RESUMO

As doenças periodontais compreendem a um grupo de patologias orais infecciosas, inflamatórias e comuns: incluindo gengivite e periodontite, sendo altamente prevalentes na população humana. No caso da periodontite, caracteriza-se pela a perda progressiva de inserção conjuntiva, ocasionando-se o detrimento do elemento dentário. Dentre os diversos fatores envolvidos, destaca-se a atividade de agentes patológicos primários gram-negativos que desencadeiam os processos inflamatórios mediante a resposta imunológica do hospedeiro por meio da liberação de citocinas como a IL-1 β , a qual participa da imunidade inata. Contudo, tem se discutido a interferência de fatores genéticos, uma vez que muitas citocinas possuem genes polimórficos, o que levanta a hipótese de que a variabilidade genética estaria relacionada com a suscetibilidade para o desenvolvimento da periodontite, atuando em conjunto com os fatores ambientais. O objetivo deste estudo foi investigar a relação do polimorfismo genético rs1143634 (*IL1B*), além de diferentes fatores ambientais na suscetibilidade à doença periodontal crônica. No presente estudo, foram avaliados 94 indivíduos, destes, 35 apresentavam a condição e 59 eram saudáveis. O DNA extraído foi submetido à técnica de PCR-RFLP para amplificação da região de interesse e tratamento posterior com a enzima de restrição específica, permitindo a obtenção dos fragmentos de restrição (genotipagem). Os genótipos se demonstraram em concordância com a hipótese de equilíbrio de Hardy-Weinberg. Foram detectadas diferenças significativas ($p \leq 0,05$) entre os grupos considerando os genótipos e a frequência de consultas odontológicas, constatando-se o aumento do risco e predição para ambas as variáveis. Os resultados reforçam a participação de fatores genéticos e ambientais na suscetibilidade à doença periodontal crônica.

Palavras-Chave: Interleucina-1beta; Variação Genética; Doenças crônicas; Tecido Periapical.

ABSTRACT

Periodontal diseases comprise a group of infectious, inflammatory and common oral pathologies: including gingivitis and periodontitis, being highly prevalent in the human population. In the case of periodontitis, it is characterized by the progressive loss of conjunctive insertion, causing the detriment of the dental element. Among the various factors involved, the activity of gram-negative primary pathological agents that trigger inflammatory processes through the host's immune response through the release of cytokines such as IL-1 β , which participates in innate immunity, stands out. However, the interference of genetic factors has been discussed, since many cytokines have polymorphic genes, which raises the hypothesis that genetic variability would be related to susceptibility to the development of periodontitis, acting in conjunction with environmental factors. The aim of this study was to investigate the relationship of rs1143634 (*IL1B*) genetic polymorphism, in addition to different environmental factors in susceptibility to chronic periodontal disease. In the present study, 94 individuals were evaluated, of these, 35 had the condition and 59 were healthy. The extracted DNA was submitted to the PCR-RFLP technique for amplification of the region of interest and subsequent treatment with the specific restriction enzyme, allowing the obtaining of the restriction fragments (genotyping). The genotypes were shown to be in agreement with the Hardy-Weinberg equilibrium hypothesis. Significant differences ($p \leq 0.05$) were detected between the groups considering the genotypes and the frequency of dental consultations, with

an increase in risk and prediction for both variables. The results reinforce the participation of genetic and environmental factors in the susceptibility to chronic periodontal disease.

Keywords: Interleukin-1beta; Genetic Variation; Chronic Disease; Periapical Tissue.

1 INTRODUÇÃO

No decorrer das últimas décadas, os grupos de pesquisadores em genética e genômica voltaram suas atenções para o entendimento dos mecanismos de doenças comuns, uma vez que as mesmas possuem uma ampla inserção na área da saúde (BECKER et al., 2011; ARNAR; PALSSON, 2017).

As doenças periodontais caracterizam-se como um grupo de enfermidades inflamatórias comuns que inclui a gengivite e a periodontite, acometendo até 90% da população humana. Apresenta origem multifatorial, embora a infecção por microrganismos seja a causa primária mediante o acúmulo da placa bacteriana na região do sulco gengival, acompanhada da resposta imunológica do hospedeiro. Em indivíduos suscetíveis, esta situação poderá progredir para condição inflamatória crônica destrutiva (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 1992; KINANE; HART, 2003; PIHLSTROM et al., 2005; HUGOSON; NORDERYD, 2008; PRESHAW et al., 2012; OFFENBACHER et al., 2016).

A doença periodontal crônica (DPC) é uma das condições mais comuns que acometem o periodonto, a qual ocorre em distribuição desigual com incidência somente em alguns indivíduos e em sítios específicos, os quais passam por destruição tecidual avançada (LINDHE et al., 2005; MEUSEL et al., 2015). Durante a patogênese, verifica-se a presença do biofilme, devido ao comparecimento de bactérias e a consequente produção de lipopolissacarídeos (LPS) que induzem as células a produzirem citocinas como a interleucina 1 (IL-1), a qual desencadeia respostas inflamatórias ativadoras de pré-clastos que promovem o acionamento de osteoclastos, os quais farão a reabsorção do tecido ósseo, ocasionando a perda do elemento dentário (ROSKAMP et al., 2006; TREVILATTO et al., 2011; AMEJEIRA et al., 2017).

Estudos têm mencionado a alta sensibilidade dos ossos a IL-1 que, por sua vez, participa tanto na formação quanto na reabsorção desses tecidos e também atua como fator de ativação de osteoclasto, integrando etapas distintas do desenvolvimento desta célula, *in vitro* e *in vivo*. A formação do osteoclasto é mediada pela IL-1, a qual estimula a síntese de prostaglandinas E2 (PGE2) em osteoblasto de modo que aumenta a expressão do receptor ativador do fator nuclear *kappa*-B ligante (RANKL), o qual poderá causar a maturação do

osteoclasto e a reabsorção óssea subsequente (NUKAGA et al., 2004; PARK; YIM, 2007; LEE et al., 2010).

Segundo Roskamp e colaboradores (2006), a interleucina 1 *beta* (IL-1 β) é a citocina mais operante envolvida no processo de reabsorção óssea, mediando os sinais de reabsorção para os osteoclastos e segundo os estudos de Nukaga e colaboradores (2004), estimulando a expressão de RANKL (COSTA et al., 2018).

O papel da IL-1 na patogênese da DPC tem sido apresentado como preponderante, caracterizando-a como indutor mais potente da reabsorção óssea. Reporta-se o aumento dos níveis de IL-1 β no fluido crevicular gengival e no periodonto de pacientes com DPC, presumindo-se que a variação nos níveis de citocinas poderia contribuir na suscetibilidade à doença. Estas diferenças podem ser parcialmente originadas, por alelos de genes de citocinas, visto que existem vários polimorfismos genéticos dos genes do *cluster* da IL-1 (POCIOT et al., 1992; KORNMAN et al., 1997; GORE et al., 1998; GALBRAITH et al., 1999; MOREIRA et al., 2005; JING; ZHANG, 2015).

Variantes genéticas na sequência de bases nucleotídicas ocorrem em uma frequência maior que 1% nas populações. Os polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism* - SNPs) consistem na variação de uma única base nitrogenada ou nucleotídeo em um sítio particular (TAYLOR et al., 2004; CONSORTIUM, 2012; MA; GAO, 2018). Os SNPs podem causar alterações no código genético, o qual consiste na relação da sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA) e a proteína correspondente, e deste modo, a modificação do genótipo pode interferir no fenótipo, quando se tem transformações na função proteica. Essas alterações podem ter influência no nível de secreção de substâncias, gerando variações na resposta imunológica frente a uma contaminação bacteriana (KORNMAN; DI GIOVINE, 1998; HE et al., 2014).

De acordo com Xu e colaboradores (2013), o alelo T do polimorfismo rs1143634 (+3954 C > T) está relacionado com várias doenças inflamatórias, de modo que promove o aumento de secreção da IL-1 β , presumindo que o mesmo também possa estar envolvido na DPC. Em vista disso, considera-se o rs1143634 como um parâmetro em potencial para a análise da suscetibilidade genética à DPC.

2 OBJETIVO

Investigar a relação do SNP rs1143634 (+3954 C > T) do gene *IL1B* (IL-1 β), além de aspectos ambientais na suscetibilidade à doença periodontal crônica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 GRUPO AMOSTRAL

O presente estudo consisti em uma análise de caso-controle, a qual optou-se por uma amostragem não probabilística composta por 94 amostras de conveniência de voluntários, distribuindo-se em 35 para o grupo caso (DPC) e 59 para grupo controle (saudáveis), os quais foram procedentes dos municípios da região metropolitana de Goiânia, Goiás, Brasil. Aspectos como a menoridade (menos de 18 anos) e tabagismo foram considerados como critérios de exclusão para os grupos. Os indivíduos dos dois grupos foram submetidos a exame clínico denominado periograma, realizado por um profissional capacitado, utilizando a sonda periodontal milimetrada, seguindo o índice periodontal comunitário (IPC) (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001), sendo cada dente dos sextantes avaliado, mas priorizando os locais de maior profundidade para diagnosticar e classificar os níveis de gravidade da doença.

3.2 AMOSTRAS BIOLÓGICAS, EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DO DNA

As amostras biológicas foram obtidas mediante a coleta de 4 mL de sangue periférico por punção venosa, sendo armazenadas em tubos com EDTA (Etilenodiaminotetracético). O DNA genômico foi extraído e purificado a partir de 300µL de sangue total, utilizando o *kit* comercial *illustra blood® mini colun* (GE Healthcare, EUA), seguindo as instruções do fabricante. A quantificação ocorreu através da análise em espectrofotometria de luz por meio do uso do quantificador *NanoVue Plus® Spectrophotometer* (GE Healthcare, EUA), conforme as orientações do fabricante.

3.3 REAÇÃO DE PCR-RFLP

O rastreamento do polimorfismo *rs1143634* (+3954 C > T) do gene *IL1B*, foi realizado mediante a técnica de PCR-RFLP, também conhecida como sequência clivada polimórfica amplificada (RASMUSSEN, 2012), a qual foi adaptada da metodologia de Moreira et al. (2005). O método também recebeu a inclusão dos *primers* descritos por Gore e colaboradores (1998) para amplificação de um fragmento de 194pb na fita reversa de DNA (3'→5').

Para a reação de PCR (*polymerase chain reaction*), foram adicionados 5µL do DNA extraído em uma mistura contendo: 5µL de tampão de PCR 10X, 1µL de um *Mix* de d'NTPs a 10mM (cada), 1µL de cada *primer* a 10 µM (cada), 0,4µL de *Taq DNA Polimerase Platinum®* (Invitrogen, EUA) 5U/µL, completando volume até 50µL com H₂O Mili-Q

autoclavada. A termociclagem ocorreu em seguida mediante o aparelho *Veriti® 96-Well Fast Thermal Cycler* (*Applied Biosystems*, EUA) nas seguintes condições: um ciclo de desnaturação inicial a 95°C por 5 min; seguido por 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 seg, anelamento a 53°C por 30 seg e extensão a 72°C por 30 seg; por fim um ciclo referente à extensão final a 72°C por 5 min. Logo após, os produtos de PCR foram separados em gel de agarose e corados com brometo de etídio (0,05%) para análise em vídeo documentador.

Posteriormente, alíquotas de 2,5µL dos produtos de PCR foram submetidas à técnica de RFLP (*restriction fragment length polymorphism*) com 5U de *Taq I* (cada) (*Invitrogen*, EUA) a 65°C por uma hora, sendo os produtos separados em gel de poliacrilamida (8%) e corados com nitrato de prata (0,1%), com o propósito de originar os fragmentos 97, 85,12 e 182 e 12 (pb), referindo-se aos alelos C e T respectivamente para o SNP *rs1443634*.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram tabulados mediante ao uso do programa *Microsoft Office Excel 2016*. A análise estatística dos dados ocorreu, empregando-se inicialmente o teste de *Equilíbrio de Hard Weinberg*, o qual avaliou o equilíbrio dos genótipos e a frequência dos alelos para os grupos estudados. Os testes Qui-Quadrado (χ^2) e Exato de Fisher foram empregados para a análise inferencial das variáveis entre os grupos. As análises de Odds Ratio (OR) e Regressão Logística Binária (RLB) foram empregadas conforme a necessidade, utilizadas para inferir o risco e a predição das variáveis, respectivamente. Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando $p \leq 0,05$ (5% de significância). Os testes estatísticos utilizados fazem parte do sistema computacional *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows 10 e do software *BioEstat v.5.3®*.

4 RESULTADOS

Dentre as 94 amostras estudadas, 57% foram provenientes de indivíduos do sexo feminino e 43% do sexo masculino, a tabela 1 expõe a frequência dos sexos entre os grupos, mais a média e o desvio padrão da idade dos voluntários.

Tabela 1. Frequência entre os sexos nos grupos controle e caso, além da média e desvio padrão para ambos.

Grupo	Sexo		Total (%)	Idade Média ± DP
	Feminino (%)	Masculino (%)		
Controle	62,7	37,3	100,0	24,6 ± 7,9
Caso	48,6	51,4	100,0	25,6 ± 8,4

DP: desvio padrão.
Fonte: O Autor (2020).

Os genótipos dos grupos caso e controle demonstraram-se consistentes com a hipótese de equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). Durante a análise inferencial, o alelo de menor frequência, segundo os bancos de dados de SNPs, foi admitido como possível fator de risco, de modo que os genótipos CT e TT foram agrupados e confrontados com CC. A distribuição dos genótipos mostrou-se estatisticamente distinta ($p \leq 0,05$) entre os grupos, verificando-se uma frequência maior dos genótipos CT e TT em indivíduos doentes, embora não se tenha detectado diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) para as frequências alélicas.

A distribuição das frequências das demais variáveis apresentaram-se, em sua maioria, uniformes ($p > 0,05$), detectando-se diferenças estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$), somente, quando considerado as consultas odontológicas, de modo que o grupo controle apresentou uma frequência maior. A distribuição das frequências genotípicas e demais variáveis encontram-se na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição das frequências das variáveis estudadas e valores de p obtidos mediante os testes χ^2 e Exato de Fisher.

Variável		Controle	Caso	P
Genótipo	CC	42 (71,2%)	17 (48,6%)	0,05
	CT/TT	17 (28,8%)	18 (51,4%)	
	Total	59 (100,0%)	35 (100,0%)	
Alelos	C	97 (82,2%)	51 (72,9%)	0,13
	T	21 (17,8%)	19 (27,1%)	
	Total	118 (100,0%)	70 (100,0%)	
Consultas Odontológicas	1x por ano	24 (72,7%)	4 (30,8%)	0,03
	> 1x por ano	6 (18,2%)	2 (15,4%)	
	< 1x por ano	3 (9,1%)	7 (53,8%)	
	Total	33 (100,0%)	13 (100,0%)	
Uso do Fio dental	Nunca	3 (9,4%)	1 (9,1%)	0,96
	< 1x por dia	7 (21,9%)	2 (18,2%)	
	\geq 1x por dia	22 (68,8%)	8 (72,7%)	
	Total	32 (100,0%)	11 (100,0%)	
Escovação	1x por dia	1 (3,2%)	2 (16,7%)	0,08
	< 1x por dia	30 (96,8%)	10 (83,3%)	
	Total	31 (100,0)	12 (100,0%)	
Consumo de Álcool	Não	33 (55,9%)	21 (60,0%)	0,83
	Sim	26 (44,1%)	14 (40,0%)	
	Total	59 (100,0%)	35 (100,0%)	

p : probabilidade das diferenças (ou efeito) observadas entre os grupos serem devido ao acaso.

Fonte: O Autor (2020).

A estimativa OR detectou um aumento significativo do risco de 1,6 (2,6; IC: 1,1 \pm 6,2) vezes para o alelo T, o qual foi observado em maior frequência em indivíduos doentes. Diferenças estatisticamente significativas também foram observadas em relação a frequência de consultas odontológicas, evidenciando-se o aumento do risco 2,6 (3,6) vezes e um intervalo

de confiança de $1,5 \pm 8,5$. Todavia não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas quando se inferiu as frequências das outras variáveis observadas, no presente estudo.

Adicionalmente, a análise de RLB detectou uma predição significativa ($p \leq 0,05$) da doença por efeito dos genótipos contendo o alelo T, obtendo-se um coeficiente de regressão de 0,96. De modo semelhante, a frequência de consultas odontológicas também apresentou dados significativos ($p \leq 0,05$) verificando-se um coeficiente de regressão de 1,29. Os dados completos da análise de RLB encontram-se na tabela 3.

Tabela 3. Resultados da análise de Regressão Logística Binária, incluindo o cálculo de risco (OR).

Variável	B	P	Exp(B)	IC (95%)
rs1143634	0,96	0,03	2,6	1,1 \pm 6,2
Consulta Odontológica	1,29	<0,01	3,6	1,1 \pm 8,5

B: Coeficiente de Regressão (predição); *p*: probabilidade das diferenças (ou efeito) observadas entre os grupos serem devido ao acaso; Exp (B): valor Odds ratio (chance de risco); IC: Intervalo de Confiança.

Fonte: O Autor (2020).

5 DISCUSSÃO

Durante o final da década de 90, pesquisas com finalidade investigativa acerca das doenças periodontais em associação com fatores de riscos genéticos do sistema imune inato ganharam uma maior notoriedade (KORNMAN et al., 1997; GORE et al., 1998; GALBRAITH et al., 1999). Contudo, isso ocorreu de modo a considerar os fatores ambientais em conjunto com os elementos genéticos, supondo que a suscetibilidade pode ser influenciada por uma quantidade determinada de ambos os elementos (MICHALOWICZ, 1994).

Foi avaliado no presente estudo, a associação do polimorfismo do gene funcional da IL-1 β , o rs1143634 (+3954 C > T), com a DPC, além também das variáveis sociodemográficas, que caracterizam-se como um parâmetro ambiental de análise na casuística da doença. Os dados obtidos evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados, quanto à distribuição dos genótipos e a frequência de visitas ao consultório odontológico. Para ambas as variáveis, observou-se valores significativos para o

aumento do risco, quando comparada as distribuições entre os grupos (caso e controle), além da predição significativa para a doença.

O presente estudo reforça a participação da IL-1 β na suscetibilidade a DPC por meio da associação do alelo T do rs1143634 com a condição, constatando-se o aumento do risco de 2,6 vezes e uma predição de 96%. Conjectura-se que as variantes genéticas interfiram na regulação gênica, conforme relatado por Pociot et al. (1992), promovendo o aumento dos níveis da IL-1 β , que colabora para o quadro crônico autodestrutivo mediante a indução de atividades proteolíticas nos tecidos de sustentação dos dentes (NASCIMENTO et al., 2006).

Os genótipos contendo o alelo T apresentaram uma frequência de 37% (35/94) na distribuição geral, mostrando-se mais prevalentes no grupo composto por indivíduos doentes. Frequência aproximada ao estudo de Moreira e colaboradores (2005), que quantificou uma porcentagem de 33% (18/54) de genótipos CT e TT, o qual obteve-se diferenças significativas na distribuição, além de uma maior prevalência no grupo caso, indicando o alelo T como fator de risco. No estudo de Trevilatto e colaboradores (2011), os genótipos contendo o alelo T foram quantificados em 31% (35/113) da amostragem, mas não houve diferenças significativas na distribuição.

Em se tratando de pesquisas mais recentes, o estudo de Lavu e colaboradores (2015) reportou diferenças significativas na distribuição dos genótipos em uma população indiana, a qual foi observada uma frequência de 55% (220/400) de CT e TT, além de uma maior prevalência no grupo composto por indivíduos doentes. Em um outro estudo, realizado na Polônia, Mazurek-Mochol e colaboradores (2019) reportou uma frequência de 44% (158/356) dos genótipos GA e AA (corresponde a CT e TT na fita reversa), não detectando-se diferenças significativas.

Mediante ao que foi relatado por este e outros estudos, percebe-se que ainda existem dissonâncias que se contrapõem. Segundo Ebadian et al. (2013), isso pode ser atribuído a variedade (tipos) de doenças periodontais existentes; aos tamanhos de amostras desiguais; e as variações de frequência de genótipos em populações de diferentes origens, considerando que pesquisas realizadas pelo mundo têm verificado uma prevalência variável do alelo T. Acredita-se que os fatores de risco atuem de modo isolado em cada população (TREVILATTO et al, 2011) esclarecendo-se a distribuição desigual dos genótipos entre os estudos realizados, embora estes considerem, de modo geral, o mesmo fenótipo (DPC).

A participação dos elementos ambientais também se mostrou relevante no presente estudo. Relata-se que o atendimento (consulta) odontológico esteve associado a DPC, devido

a detecção do aumento do risco 3,6 vezes e uma predição de 129% para a doença. Constatções que são coesas com levantamentos realizados por outras pesquisas que, de modo geral, destacam a necessidade da assistência odontológica entre outras, em se tratando de condições patológicas orais (KATSOULIS e tal., 2012; OGAWA et al., 2013).

Deste modo, ressalta-se a participação não menos importante dos fatores ambientais no desfecho da DPC, visto que aspectos como classes sociais, higiene oral inadequada e a carência de atendimento odontológico especializado potencialmente contribuem para o aumento da suscetibilidade individual e severidade da doença (TREVILATTO et al., 2011), embora o presente estudo não relate significância para a maioria das variáveis ambientais testadas.

Acredita-se que o alelo T (rs1143634), assim como a baixa regularidade nos cuidados odontológicos especializados, estejam envolvidos com a causa e progressão da doença, consistindo, ambos, em fatores de risco. Contudo, a análise de outras variantes genéticas aspirantes, além outras variáveis ambientais, como cooperadoras da doença, são imprescindíveis, uma vez que múltiplos fatores encontram-se envolvidos, inclusive a poligenia (Trevilatto et al., 2011; ISAZA-GUZMÁN et al. 2016). Ressalta-se que a compreensão do potencial de envolvimento dos fatores genéticos na DPC ainda se demonstra como relevante, uma vez que podem contribuir no desenvolvimento de diagnósticos de maior eficiência (HANNUM et al., 2015).

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que os genótipos contendo o alelo T do polimorfismo rs1143634 (+3954 C > T) e a baixa frequência de acompanhamento odontológico especializado relacionam-se com a suscetibilidade para à DPC, visto que o aumento do risco e predição foram constatados para a condição. Ressalta-se que outros genes com diferentes polimorfismos podem estar envolvidos na patogênese da doença periodontal crônica, uma vez que existem diversos mediadores atuando nos processos inflamatórios. A necessidade de mais estudos na identificação de polimorfismos de genes da resposta do hospedeiro, assim como análise de expressão dos mesmos e da influência das condições ambientais, podem contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na suscetibilidade genética e ambiental à DPC.

AGRADECIMENTOS

Ao laboratório Núcleo de Pesquisas Replicon (NPR) da PUC-Goiás, por disponibilizar os equipamentos e o espaço para o desenvolvimento deste estudo. Aos alunos, estagiários, professores e técnicos, por suas contribuições durante as etapas de desenvolvimento. A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), pelo financiamento desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

AMEIJEIRA, P. et al. Periodontal disease as a potential factor of migraine chronification. *Medical Hypotheses*, v. 102, p. 94–98, 2017.

ARNAR, D. O.; PALSSON, R. Genetics of common complex diseases: a view from Iceland. *European Journal of Internal Medicine*, v. 41, p. 3–9, 2017.

BECKER, F. et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *European journal of human genetics : EJHG*, v. 19 Suppl 1, p. S6-44, abr. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Saúde Bucal. Projeto SB 2000: condições de saúde bucal da população brasileira no ano 2000: manual do examinador/ Secretaria de políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, Área Técnica de Saúde Bucal. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

CONSORTIUM, T. 1000 G. P. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, v. 135, n. V, p. 0–9, 2012.

COSTA, L. C. et al. Chronic Periodontitis and RANKL/OPG Ratio in Peri-Implant Mucosae Inflammation. *Brazilian dental journal*, v. 29, n. 1, p. 14–22, 2018.

EBADIAN, A. R. et al. Gene polymorphisms of TNF- α and IL-1 β are not associated with generalized aggressive periodontitis in an Iranian subpopulation. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, v. 12, n. 4, p. 345–51, 28 ago. 2013.

GALBRAITH, G. M. et al. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, v. 26, n. 1996, p. 705–709, 1999.

GORE, E. A. et al. Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 25, n. 10, p. 781–785, out. 1998.

HANNUM, R. et al. Lack of association between IL-10 -1082G / A polymorphism and chronic periodontal disease in adults. *Genetics and Molecular Research and Molecular Research*, v. 14, n. 4, p. 17828–17833, 2015.

HE, F. et al. Interleukin-6 receptor rs7529229 T/C polymorphism is associated with left main coronary artery disease phenotype in a Chinese population. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 15, n. 4, p. 5623–5633, 2014.

HUGOSON, A.; NORDERYD, O. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *Journal of clinical periodontology*, v. 35, n. 8 Suppl, p. 338–45, set. 2008.

ISAZA-GUZMÁN, D. M. et al. Determination of NLRP3 (rs4612666) and IL-1B (rs1143634) genetic polymorphisms in periodontally diseased and healthy subjects. *Archives of Oral Biology*, v. 65, p. 44–51, 2016.

JING, C.; ZHANG, J.-Q. Association between interleukin gene polymorphisms and risk of recurrent oral ulceration. *Genetics and Molecular Research*, v. 14, n. 2, p. 6838–6843, 2015.

KATSOULIS, J. et al. Oral and general health status in patients treated in a dental consultation clinic of a geriatric ward in Bern, Switzerland. *Gerodontology*, v. 29, n. 2, p. 602–610, 2012.

KINANE, D. F.; HART, T. C. Genes and Gene Polymorphisms Associated With Periodontal Disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, v. 14, n. 6, p. 430–449, 1 nov. 2003.

KORNMAN, K. S. et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 24, n. 1, p. 72–77, jan. 1997.

KORNMAN, K. S.; DI GIOVINE, F. S. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, v. 3, n. 1, p. 327–338, 1998.

LEE, Y.-M. et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *International Immunology*, v. 22, n. 10, p. 805–816, 1 out. 2010.

LINDHE J, et al. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

MA, Q.; GAO, Z. A simple and ultrasensitive fluorescence assay for single-nucleotide polymorphism. *Analytical and bioanalytical chemistry*, v. 410, n. 13, p. 3093–3100, maio 2018.

MAZUREK-MOCHOL, M. et al. IL-1 β rs1143634 and rs16944 polymorphisms in patients with periodontal disease. *Archives of Oral Biology*, v. 98, n. October 2018, p. 47–51, 2019.

MICHALOWICZ, B. S. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *Journal of periodontology*, v. 65, n. 5 Suppl, p. 479–88, maio 1994.

MOREIRA, P. R. et al. A functional interleukin-1 β gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *Journal of Periodontal Research*, v. 40, p. 306–311, 2005.

NASCIMENTO, G. J. F. DO et al. Mecanismo, Classificação e Etiologia das Reabsorções Radiculares. *Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre*, v. 47, n. 3, p. 17–22, 21 fev. 2006.

NUKAGA, J. et al. Regulatory Effects of Interleukin-1 β and Prostaglandin E 2 on Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand. *Journal of Periodontology*, n. February, p. 249–259, 2004.

OFFENBACHER, S. et al. Genome-wide association study of biologically informed periodontal complex traits offers novel insights into the genetic basis of periodontal disease. *Human molecular genetics*, v. 25, n. 10, p. 2113–2129, 2016.

OGAWA, K. et al. A retrospective analysis of periodontitis during bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer patients. *International Journal of Clinical Oncology*, v. 18, n. 6, p. 1020–1024, 2013.

PARK, H.; YIM, M. Rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, suppresses PGE2-induced osteoclast formation by lowering osteoclast progenitor cell viability. *Archives of pharmacal research*, v. 30, n. 4, p. 486–492, 2007.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. *Lancet*, v. 366, n. 9499, p. 1809–20, 19 nov. 2005.

POCIOT, F. et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *European journal of clinical investigation*, v. 22, n. 6, p. 396–402, jun. 1992.

PRESHAW, P. M. et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, v. 55, n. 1, p. 21–31, 6 jan. 2012.

RASMUSSEN, H. B. Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of PCR-Amplified Fragments (PCR-RFLP) and Gel Electrophoresis – valuable tool for genotyping and genetic fingerprinting. In: *Gel Electrophoresis - Principles and Basics*. [s.l: s.n.]. p. 315–334. 2012.

ROSKAMP, L.; VAZ, R.; LIMA, J. Fatores imunológicos envolvidos na reabsorção de tecido duro na doença periodontal. *Rev. bras. alerg. imunopatol*, p. 250–255, 2006.

TAYLOR, J. J.; PRESHAW, P. M.; DONALDSON, P. T. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000*, v. 35, p. 158–82, jan. 2004.

TREVILATTO, P. C. et al. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic periodontitis in Brazilians. *Archives of oral biology*, v. 56, n. 1, p. 54–62, jan. 2011.

XU, J. et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Association between IL-1B Polymorphisms and Cancer Risk. *PLoS ONE*, v. 8, n. 5, 2013.