

ABSTRACT

Parodontitis kendetegnes ved inflammatoriske processer i parodontiet som svar på bakterieansamling på tanden. Hos nogle individer fører den kroniske inflammation til tab af bindevævsfæste og kæbeknogle. Det er en kompleks sygdom, hvis forløb påvirkes af såvel det genetiske grundmateriale som senere opståede lokale ændringer i arvemassen (epigenetiske ændringer).

Betegnelsen epigenetik anvendes om ikke-arvelige kemiske ændringer af DNA. Disse ændringer fører til strukturelle ændringer af kromatinet og aktivering eller inaktivering af gener. De tre store epigenetiske mekanismer er DNA-metylering, histonmodifikationer og mikroRNA.

Gennem de seneste 10 år er der publiceret flere studier vedrørende epigenetikens funktion og rolle ved parodontitis. Formålet med den aktuelle oversigtsartikel er at give en aktuel oversigt over forskningen inden for dette område.

EMNEORD Periodontitis | epigenomics | DNA methylations | histones | microRNAs



Korrespondanceansvarlig sidsteforfatter:
LENA LARSSON
lena.larsson@odontologi.gu.se

Epigenetikens rolle ved parodontitis

FARAH ASA'AD, postdoc, ph.d., Institute of Odontology, The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Göteborg, Sverige

Rebecca Greberg, Institute of Odontology, The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Göteborg, Sverige

LENA LARSSON, bitr lektor, docent, Department of Periodontology, Institute of Odontology, The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Göteborg, Sverige

► Accepteret til publikation den 4. september 2019

Tandlægebladet 2020:124:xxx-xxx

PARODONTITIS er en destruktiv sygdom, der induceres af bakteriel biofilm og rammer tændernes støttevæv (1). Biofilmen består hovedsagelig af Gram-negative, anaerobe eller mikroaerofile bakterier, der kan kolonisere de subgingivale væv (2,3). Den bakterielle biofilm fremkalder et inflammatorisk værtsrespons, som kan påvirkes af en række forhold, herunder genetiske og epigenetiske faktorer (4-6).

Epigenetik omhandler ændringer i genekspressionen, som ikke er bestemt af DNA-sekvensen (7,8), fx kemiske ændringer af DNA og de dertil knyttede histoner (pakkeproteiner), som fører til remodelering af kromatinstrukturen og aktivering eller inaktivering af et gen (9,10). Den indtil videre bedst udforskede epigenetiske mekanisme er DNA-metylering, som indebærer kovalent binding af en metylgruppe i position 5' på basen cytosin (5mC) og reguleres af DNA-metyltransferaser (DNMT) (7,11). DNA-metylering medfører passivisering af genet (12). En anden type af epigenetiske ændringer er posttranslatorisk modifikation af histoner, som er de DNA-associerede proteiner, der er ansvarlige for kromatinstrukturen (dvs. nukleosomerne). Histoner kan acetyleres eller metyleres; acetyleringen reguleres af histonacetyltransferaser (HAT), som tilføjer acetylgrupper til histonerne, og histondeacetylasen (HDAC), som fjerner acetylgrupperne (13). Metylering af histoner reguleres af histonmetyltransferaser og -demetylaser (14). Histonacetylering hænger sammen med aktivering af transskription (15), mens histonmetylering fører til ændret genekspression, fx aktiv transskription eller repression, afhængigt af graden af metylering og placeringen af metyllysineresidualer på histonet (14).

DNA-metylering og histonmodificering illustreres i Fig. 1. Selv om de to mekanismer er nært forbundet (11,13), forårsager DNA-metylering en mere stabil form for genregulering (16).

MikroRNA'er (miRNA) er endnu en epigenetisk mekanisme, som regulerer genekspressionen via posttranskriptionelle modifikationer (9). Disse molekyler tilhører en gruppe af små ikke-kodende RNA'er med en længde på omkring 22 basepar (17), og de regulerer genekspressionen ved binding til den 3'-utranslaterede region på et messenger-RNA (mRNA). Dette fører til undertrykkelse af genekspressionen enten ved nedbrydning af mRNA eller ved at forhindre dets translation (18).

Som tidligere nævnt udløser den bakterielle biofilm epigenetiske forandringer ved parodontitis, og undersøgelser har påvist flere forskellige interaktioner mellem plak og de tidligere omtalte epigenetiske modifikationer. Som bekendt aktiverer bakterier binding af *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) og *specificity protein 1* (SP1) til *Toll-like receptors* (TLR) og efterfølgende aktivering af mitogen-aktiveret proteinkinase (MAPK) (19,20). Det er dog ikke kun NF- κ B og SP1, der kan påvirke kromatinstrukturen (21); signaltransduktionssystemer som MAPK kan også direkte eller indirekte regulere DNA-metyleringsenzymet (22). Dertil kommer, at parodontale patogener kan påvirke kromatinmodifikationer; Yin & Chung (2011) har vist, at stimulation af *P. gingivalis* medfører reduceret udtryk af HDAC1, HDAC2 og DNMT1 i gingivale epitelceller (23). Man har også undersøgt interaktioner mellem *Porphyromonas gingivalis* og andre epigenetiske mekanismer: det ser således ud til, at miRNA kan fremkalde tolerance over for endotoksin via modulering af MAPK (24), forøge TLR's følsomhed for bakterielt lipopolysakkarid (LPS) og aktivere NF- κ B-systemets respons på bakterielle stimuli (25-29); men forbindelserne mellem parodontale patogener og miRNA er dog stadig mangelfuldt belyst (30). Miljø- og livsstilsfaktorer som kost og rygning bidrager også til det komplekse spind af interaktioner mellem individets immunrespons, den bakterielle biofilm (31) og epigenetikken (32); disse faktorer påvirker værtsorganismens forsvarssystem (33,34), den inflammatoriske tilstand i de parodontale væv (35,36), selve biofilmen (37,38) og kromatinstrukturen (32), idet epigenomet livet igennem er dynamisk og dermed påvirkeligt for eksterne faktorer.

I modsætning til det humane genom kan epigenomet revertres, og der er derfor muligheder for at udnytte epigenetiske mekanismer i forbindelse med individuel medicinsk behandling (39).

Formålet med denne artikel er give en oversigt over vores nuværende viden om de førnævnte epigenetiske mekanismers rolle ved parodontitis.

MATERIALER OG METODER

Denne narrative oversigt er baseret på søgning efter kliniske studier uden begrænsninger med hensyn til sprog og publikationsår. Udgangspunktet er følgende fokuserede spørgsmål: Hvilke epigenetiske mekanismer spiller en rolle ved parodontitis?

To uafhængige forfattere (FA, LL) foretog elektronisk og manuel litteratursøgning efter artikler i flere databaser, herunder MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Oral Health Group Trials Register frem til juni 2019, og tre forfattere (FA, RG, LL) udtrak data fra studierne.

Med henblik på at sikre en grundig søgeproces blev der desuden foretaget hånd søgning i en række parodontologisk orienterede tidsskrifter, fx Journal of Dental Research, Journal

of Clinical Periodontology, Journal of Periodontology og The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, frem til juni 2019, og referencelisterne i de fundne artikler blev ligeledes undersøgt for relevante artikler.

Der blev udtrukket data fra de relevante fundne publikationer, og disse data refereres herefter i en narrativ oversigt.

EPIGENETIKKENS ROLLE VED PARODONTITIS

1. DNA-metylering

1.1. Alment raske personer med parodontitis

Den epigenetiske regulering ved parodontitis er undersøgt for flere cytokiners vedkommende. På trods af at IL-6 var delvis metyleret hos både parodontitispatienter og raske individer, var ekspressionen af IL-6 alligevel højere hos parodontitispatienterne ▶

DNA-metylering og histonændringer.

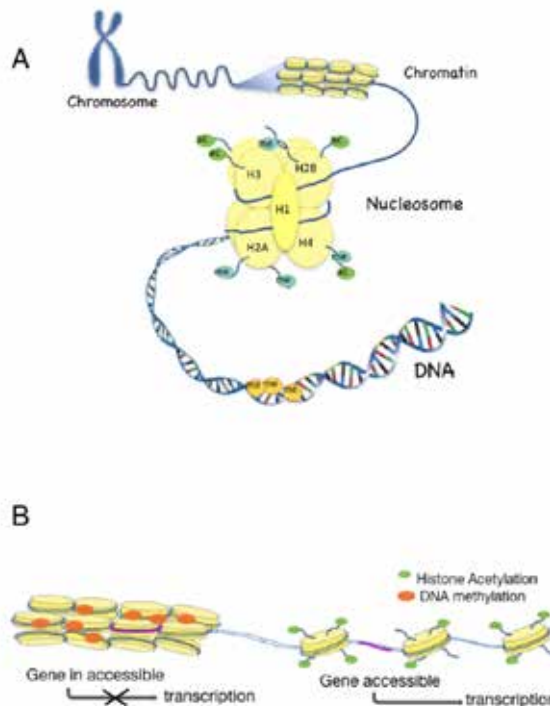


Fig. 1. For at DNA-kæden skal kunne rummes i cellekernen, pakkes den sammen til en kromatinfiber, som derefter ved celledeling danner kromosomer (A). De epigenetiske ændringer DNA-metylering og histonmodifikationer fører til strukturelle ændringer af DNA og kromatin, som ændrer sammenpakningen af DNA'et og dermed påvirker genekspressionen (B).

Fig. 1. This illustration solely demonstrates the chromatin structure and the influence of epigenetic mechanisms on chromatin. In order for the DNA to fit into the cell nucleus, it is packed into chromatin, which then forms chromosomes (A) during cell division. The epigenetic alterations, namely, DNA methylation and histone modifications lead to structural changes of the DNA and chromatin, which cause the packing of DNA to change and thereby affect gene expression (B).

Figuren er tidligere publiceret i "Current Oral Health Reports", Volume no. 4, Larsson L, "Current Concepts of Epigenetics and Its Role in Periodontitis", pp. 286-293, 2017. Genbruges i overensstemmelse med the Creative Commons Attribution 4.0 International License: (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

FAKTABOKS 1

FORKORTESELISTE

- 5mC:** 5' position på basen cytosine
- CCL:** C-C motif chemokine ligand
- CpG:** 5'-C-phosphate-G-3', dvs. cytosin og guanin adskilt af kun én fosfatgruppe
- CXCL:** C-X-C motif chemokine ligand
- DNMT:** DNA-metyltransferaser
- ECM:** Ekstracellulær matrix
- GSTP:** Glutathione S-transferase pi
- HAT:** Histonacetyltransferaser
- HDAC:** Histondeacetylaser
- HDACi:** Histondeacetylase inhibitor
- IFN:** Interferon
- IL:** Interleukin
- LINE:** Long interspersed element
- LPS:** Lipopolysakkarid
- MAPK:** Mitogen-aktiveret proteinkinase
- miRNAs:** mikroRNA'er
- MMP:** Matrix metalloproteinase
- mRNA:** messenger-RNA
- NF-κB:** Nuclear factor-κB
- PTG2 or COX-2:** Prostaglandin-endoperoxide synthase-2
- RA:** Reumatoid arthritis
- RANKL:** Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
- RMI:** RecQ mediated genome instability
- SOCS:** Suppressor of cytokine signaling
- SP1:** Specificity protein 1
- TH17:** T helper 17 celler
- TIMP:** Tissue inhibitor of metalloproteinase
- TLRs:** Toll-like receptors
- TNF:** Tumor necrosis factor
- qRT-PCR:** Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction

(40). En anden undersøgelse fandt heller ingen forskel i DNA-metylering for IL-6 hos parodontitispatienter og raske individer (41). Det samme gælder for IL-10 (42).

For nylig har Li et al. (2018) undersøgt metyleringsgraden for MMP-9 og TIMP-1 hos parodontitispatienter og raske kontrolpersoner. De fandt ingen signifikante forskelle i metyleringsgraden mellem de to grupper, om end metyleringsgraden for TIMP-1 syntes noget forhøjet hos patienter med alvorlig parodontitis. Metyleringsgraden var afhængig af personernes køn og alder (43).

I et af de tidligste arbejder undersøgte man hos parodontitispatienter og kontrolpersoner DNA-metyleringsgraden for gener, der vedrører immunceller og cellecyklusser (44), og man fandt større variation i DNA-metylering af gener med relation til immuno-inflammatoriske processer.

Da *Toll-like receptors* spiller en vigtig rolle i den inflammatoriske proces ved parodontitis (45), har man undersøgt metyleringsgraden for TLR2 hos parodontitispatienter og sammenlignet med raske kontrolpersoner og fundet forhøjet metyleringsgrad hos parodontitispatienterne.

Med hensyn til IFN- γ , som er relateret til progression af parodontitis (46), er der i litteraturen modstridende resultater vedrørende DNA-metyleringsgrader hos parodontitispatienter og raske kontrolpersoner. Zhang et al. fandt nedsat DNA-metylering hos parodontitispatienter (47), mens Viana et al. ikke fandt nogen forskel mellem de to grupper (42). Det bør bemærkes, at den association mellem hypometyleret IFN- γ promotor og parodontitis, som Zhang et al. fandt (47), var af beskeden størrelse.

Med hensyn til andre inflammatoriske biomarkører fandt Zhang et al. forøget DNA-metylering af TNF- α ved parodontitis (48) og desuden hypermetylering af PTG2 (COX-2) (49). Hypermetyleringen af PTG2 blev fortolket som en nedreguleringsmekanisme, der skulle forhindre fortsat uhæmmet parodontal vævsnedbrydning.

Schulz et al. undersøgte DNA-metyleringsgraden for 22 inflammatoriske gener i gingivabiopsier fra patienter med hurtigt progredierende parodontitis og fra raske kontrolpersoner (50). Resultaterne viste, at parodontitispatienterne havde nedsat metyleringsgrad (og formentlig forøget genspression) for cytokinerne IL17C og CCL25. Da IL17C og CCL25 spiller en væsentlig rolle i immunresponsen mod bakterier og i aktivering af TH17-celler, kan man formode, at metyleringsmønstret og den forøgede genspression kan bidrage til fæstetabet ved parodontitis (50).

I en interessant undersøgelse foreslog Shaddox et al., at epigenetiske modifikationer af gener i TLR-systemet kan regulere tærskelværdierne for, hvornår i sygdomsforløbet der sker induktion eller hæmning af vævsdestruktionen, og at de varierer signifikant i forskellige sygdomsstadier, idet der ved lokaliseret parodontitis med moderat progression ses hypermetylering af adskillige gener, mens der ved lokaliseret parodontitis med hurtig progression ses hypometylering af disse gener (51).

Vedrørende andre markører kan nævnes, at SOCS-1 og LINE-1 viste mere udtalt hypometylering hos raske personer end hos patienter med hurtigt progredierende parodontitis (52), hvorimod IL-8 var hypometyleret hos patienter med hurtigt progredierende parodontitis (53).

1.2. Personer med systemiske sygdomme

Reumatoid arthritis (RA) og parodontitis har visse patogenetiske fællestræk (54), og man har derfor sammenlignet den epigenetiske regulering ved disse to sygdomme. Resultaterne fra en japansk undersøgelse viste hypermetylering af sekvensmotivet CpG i TNF- α genpromotor i blodceller fra voksne japanere med parodontitis og RA, og fundet er muligvis unikt for denne population (55). Tidligere har Ishida et al. foreslået, at hypometylering af et enkelt CpG i IL-6-promotorregionen kan føre til forøgede serumkoncentrationer af IL-6 og dermed spille en rolle i patogenesen for reumatoid arthritis og parodontitis (56).

Sammenhængen mellem diabetes og parodontitis er også i et enkelt studie undersøgt fra en epigenetisk vinkel. Grdović et al. har påvist forøget DNA-metylering i CXCL12-promotorregionen hos såvel raske personer med parodontitis og diabetikere med parodontitis ved sammenligning med parodontalt og alment raske kontrolpersoner; men resultaterne var ikke statistisk signifikante (57).

Med hensyn til sammenhæng mellem cancer og parodontitis er det påvist, at hypermetylerede CpG'er i SOCS-1 og RMI2 i biopsier fra parodontitis også er hypermetylerede i biopsier fra planocellulære karcinomer, og at hypometylerede CpG'er i biopsier fra parodontitis også var hypometylerede i biopsier fra planocellulære karcinomer (58).

Med hensyn til brystcancer og parodontitis har Wang et al. påvist, at hypermetyleringsgraden for TIMP-3 og GSTP-1 var signifikant mindre hos parodontitispatienter og raske kontrolpersoner end hos patienter med brystcancer (59). I et andet studie med andre biomarkører fandt man, at hypermetylering af promotorer for Cadherin og COX-2 forekom hyppigere hos parodontitispatienter end hos raske personer, men ikke så hyppigt som hos patienter med brystcancer (60).

1.3. Rygere og ikke-rygere

Da rygning anses for at være en væsentlig risikofaktor ved parodontitis (61) og desuden påvirker epigenetikken (62), har der været anledning til at studere DNA-metyleringsmønstre hos rygere med parodontitis. Ved undersøgelse af gingivaprøver fra raske personer samt rygere og ikke-rygere med parodontitis har man fundet, at alle grupper udviste udtalt mangel på metylering af promotor for TLR4-genet; resultaterne for promotor af TLR2-genet var vanskelige at tolke, da dette gen udviste en mosaik af metyleret og umetyleret DNA i de fleste af prøverne (63). I en anden undersøgelse havde parodontitispatienter højere forekomst af hypometylering ved IL-8-genet end raske kontrolpersoner, og fundet var uafhængigt af personernes rygevaner (64). Ved undersøgelse af metyleringsstatus for gener med relation til organisering af ekstracellulær matrix (ECM) tydede resultaterne på, at rygning ændrer transskription og metylering af disse gener og dermed forværrer den parodontale tilstand (65). Det synes derfor sandsynligt, at tobaksrelaterede forandringer i DNA-metyleringsmønstre og deraf følgende ændringer i ekspressionen af gener, der koder for ECM-komponenter, kan have årsagssammenhæng med den øgede modtagelighed for parodontitis, som ses hos rygere, idet ændringer i ECM-organiseringen kan have effekt på sygdoms karakteristika.

Klinisk relevans

Parodontitis er en destruktiv sygdom i tændernes støttevæv. Den induceres af bakteriel biofilm, som fremkalder et inflammatorisk værtsrespons, og påvirkes af en række faktorer, heriblandt epigenetik.

Da de lokale virkninger af parodontitis og den dertil knyttede mikrobiota også påvirker de epigenetiske forhold i parodontiet, vil en dybere indsigt i epigenetikens rolle ved parodontitis give bedre muligheder for at forstå sygdommens udvikling og progression hos modtagelige individer. Da epigenetiske mekanismer er reversible, er det tænkeligt, at vi kan udnytte denne viden til at rulle forandringerne tilbage og således forsinke eller forebygge progression af parodontitis.

For nylig har man undersøgt DNA-metyleringsmønstre ved promotor for SOCS-1 i epitelceller fra spyttet hos patienter med parodontitis (66). Resultaterne viste, at celler fra parodontitispatienter, der var rygere, havde 7,08 gange så stor sandsynlighed for metylering af SOCS-1-promotoren end celler fra ikke-rygende parodontitispatienter. Det ser således ud til, at SOCS-1 skyldes eksponering for tobak snarere end parodontitis.

1.4. Hvordan påvirker parodontalbehandling DNA-metylering ved parodontitis?

Teorien om, at parodontalbehandling kan have en positiv effekt på metyleringsprofilen for DNA og for enkelte gener, stammer fra en undersøgelse af Andia et al. (2015), som tre måneder efter behandling ikke fandt forskelle i DNA-metylering af SOCS-1, SOCS-3 og LINE-1 mellem sundt væv og parodontitis (67). Dette tyder på, at parodontalbehandling kan påvirke epigenetiske modifikationer. Der blev dog ikke foretaget sammenligning af metyleringsgraden ved baseline, og man undersøgte ikke prøver fra inflammert væv (67). Derimod foretog Asa'ad et al. (2017) målinger af ændringer i DNA-metylering af inflammationsgenerne LINE-1, COX-2, IFN- γ og TNF- α hos parodontitispatienter efter parodontalbehandling og sammenlignede med sunde personer og sunde væv – også ved baseline (46). Fundene viste, at parodontalbehandling kunne genoprette DNA-metyleringsstatus for COX-2-genet hos patienter med parodontitis, hvorimod DNA-metyleringsgraden for TNF- α , IFN- γ og LINE-1 forblev uændret i parodontitisgruppen trods parodontalbehandling. Resultaterne tyder på, at lokale sygdomseffekter kan påvirke vævenes epigenetik, idet denne kan moduleres af miljøfaktorer som fx mikrofloraen (46). Det er en opgave for fremtidig forskning at identificere specifikke faktorer, der påvirker de lokale epigenetiske forhold i parodontiets bløde og mineraliserede væv. Endvidere må man undersøge en bredere vifte af inflammationsrelaterede epigenetiske forandringer over tid.

2. Histonmodifikationer

Der er kun foretaget få undersøgelser af histonmodifikationer ved parodontitis (68-71).

Cantley et al. (2011) viste, at histonacetylering af gener med relation til udvikling af osteoklaster var et vigtigt led i forebyg-

gelse af knogletab ved eksperimentel parodontitis. Behandling med histondeacetylaseinhibitor (HDACi) medførte forbedret knogleniveau (68). I en anden undersøgelse fra samme forskergruppe fandt man forøget mRNA-ekspression af flere histondeacetylaser i gingivalt væv fra parodontitispatienter sammenlignet med kontrolpersoner (69). Det eneste af alle de undersøgte histondeacetylaseproteiner, der forekom hyppigere på celler fra parodontitislæsioner end på celler fra sundt væv, var histondeacetylase 1.

Larsson et al. (2012) påviste, at forskellige epigenetiske modifikationer af DNA og histoner påvirker genekspressionen af IL-10 (70). De fandt endvidere sammenhæng mellem LPS-stimulering og histonmodifikationer, og forandringerne varierede afhængigt af IL-10-genotypen. Tilførsel af HDACi trichostatin A ændrede ikke IL-10-produktionen, hvorimod behandling med HDACi butyrat og valproatsyre medførte forøget genekspression af IL-10 (70).

Meng et al. (2014) undersøgte effekten af JQ1, en BET-inhibitor, i en eksperimentel parodontitismodel. BET-proteiner er regulerende molekyler i kromatinet og binder sig til acetylerede histoner. Forskerne fandt, at JQ1 undertrykte transskriptionen af både LPS-stimulerede inflammatoriske cytokiner og RANKL-inducerede osteoclastmarkører (71). Selv om flere studier har vist lovende resultater med hensyn til histondeacetylasehæmmers rolle i knogleremodellering (induktion af knogledannelse og hæmning af knogleresorption), har det været fremført, at histondeacetylasehæmmere på længere sigt kunne have negative virkninger og sågar medføre forøget knogleresorption (72). Ved parodontitis er der mange forskellige celletyper (bl.a. inflammationsceller) til stede i områder med knogledestruktion, og hæmning eller elimination af histondeacetylaser kunne have modsat virkning på andre celletyper og føre til forøget knogleresorption og inflammation. Fremtidige forskningsprojekter må afklare de samlede virkninger af histondeacetylasehæmmere ved behandling af lokal knogledbrydning.

3. MikroRNA'er (miRNA)

MikroRNA'er (miRNA) er ikke-kodende RNA-biomolekyler, som regulerer genekspression via posttranskriptionelle modifikationer (9). Det bør bemærkes, at ét miRNA kan kontrollere eksplosion af adskillige gener, og at eksplosion af ét gen kan kontrolleres af adskillige miRNA'er (73). miRNA'er påvirker celleprocesser som vækst, apoptose og differentiering, og de spiller en nøglerolle i det inflammatoriske respons og i udvikling af sygdomme som fx cancer og reumatoid arthritis (74), og man er nu også begyndt at undersøge eksplosion af miRNA'er ved parodontitis (se nedenfor).

3.1. Alment raske personer med parodontitis

Na et al. (2016) analyserede eksplosion af miRNA hos raske personer og patienter med parodontitis. Resultaterne viste, at der i parodontitisafficeret gingivalt væv var forøget eksplosion af miRNA-128, som medfører endotoksintolerance via p38 MAPK og dermed hæmmer et eskalerende immunsvaret og begrænser vævsskaderne (24).

Xie et al. har beskrevet en bemærkelsesværdig forskel i miRNA-profilen mellem parodontalt belastet og sundt gingivalt væv (75). Resultaterne tyder på en tæt relation mellem eksplosion

af miRNA og parodontal inflammation, og det ser ud til, at reguleringen af TLRs ved parodontal inflammation involverer miRNA. Resultaterne afspejler endvidere en opregulering af eksplosionen af miRNA-146a i parodontitisvæv, som også er påvist af Motedayy et al. (76). Sammenhængen mellem miRNA-146a og generaliseret hurtigt progredierende parodontitis blev vurderet i en nyere undersøgelse (77), idet miRNA-146a spiller en vigtig rolle i den negative regulering af det medfødte immunrespons, og dysregulering er relateret til adskillige inflammatoriske lidelser. Resultaterne viste forhøjet eksplosion af miR-146a hos patienter med generaliseret hurtigt progredierende parodontitis sammenlignet med raske personer. Den forhøjede eksplosion af miR-146a forekom sammen med et reduceret niveau af proinflammatoriske cytokiner, hvilket kunne tyde på, et forhøjet niveau af miR-146a styrer forekomsten af proinflammatoriske cytokiner via et negativ feedback. Desuden tyder påvisning af nedsat eksplosion af de vigtige proinflammatoriske cytokiner TNF- α , IL-1 β og IL-6 på, at andre inflammatoriske mediatorer og/eller ikke-immunologiske reaktioner er involveret i sygdomsudviklingen.

Der er modstridende resultater i litteraturen vedrørende miRNA-34a og miRNA-155. Der er fundet nedsat eksplosion af miRNA-34a i parodontitisvæv fra japanske patienter (78), mens andre finder forøget eksplosion (24,79). Med hensyn til miRNA-155 har Xie et al. (2011) fundet nedsat eksplosion i parodontitisvæv (75), mens andre finder øget eksplosion ved parodontitis (80).

Der er hos parodontitispatienter beskrevet forøget eksplosion af miRNA-223 (78, 80), som indtager en nøgleposition i dannelse af osteoklasten (81). Irwandi & Vacharaska (2016) har derfor argumenteret for, at miRNA-223 kan spille en nøglerolle i destruktionen af alveolær knogle ved parodontitis, da det konsekvent udtrykkes i gingivalt væv fra personer med parodontitis (82).

Når forskellige forskere undertiden finder forskellige eksplosionsmønstre for det samme miRNA i væv fra parodontitispatienter, kan årsagen fx være varierende antal undersøgte individer eller anvendelse af forskellige metoder til påvisning af RNA. Effetersom epigenetiske modifikationer kan påvirkes af såvel genetiske som miljømæssige faktorer, kan forskelle i disse faktorer også udmønte sig i afvigende resultater. Forsøgspersonernes genetiske baggrund er dog kun omtalt i én undersøgelse, så betydningen heraf er indtil videre af spekulativ karakter (83).

I Fig. 2 ses de mikroRNA'er, der har nøglepositioner i knogledbrydningen ved parodontitis.

3.2. Overvægtige personer

Overvægt/fedme er en kendt risikofaktor for parodontitis (84), og det er derfor relevant at undersøge effekten af overvægt på eksplosionen af miRNA i parodontale væv. I en undersøgelse af Perri et al. (85) fandt man opregulering af miRNA-18a og miRNA-30e hos overvægtige med sundt parodontium, og miRNA-30e og miRNA-106b blev opreguleret hos normalvægtige med parodontitis. I tilfælde med både parodontitis og fedme var ni ud af 11 miRNA'er signifikant opregulerede (miRNA-15a, miRNA-18a, miRNA-22, miRNA-30d, miRNA-30e, miRNA-103, miRNA-106b, miRNA-130a, miRNA-142-3p, miRNA-185 og miRNA-210). Forekomsten af specifikke miRNA'er, som kunne tænkes at udvirke

Illustration af de miRNA'er, som udtrykkes ved parodontitis, og deres indvirkning på alveoleknoglen

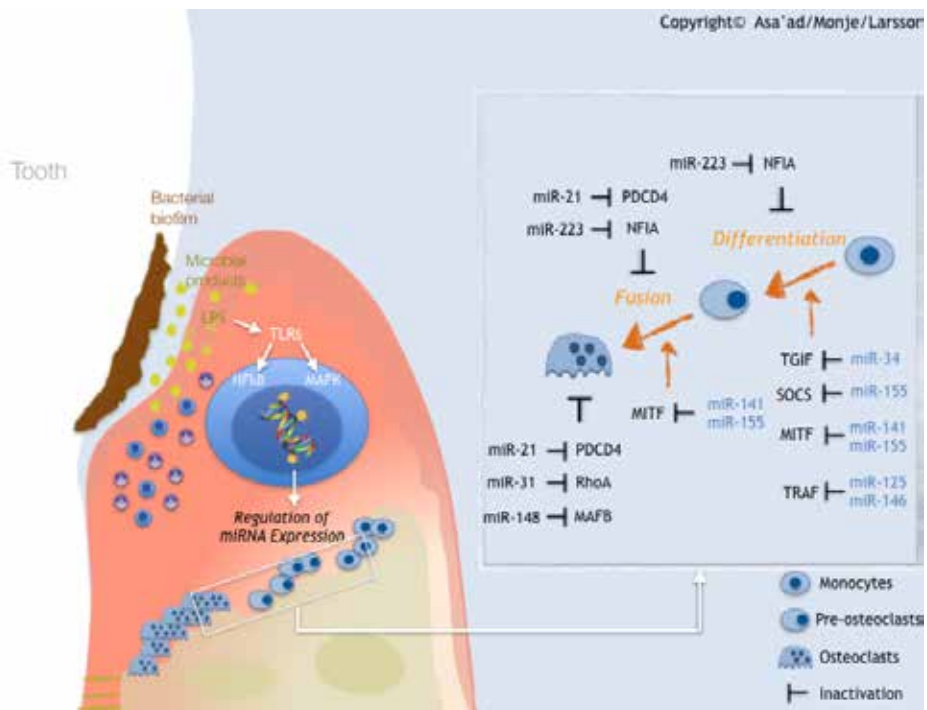


Fig. 2. Figuren viser, hvordan tilstedeværelsen af bakterier påvirker ekspresjonen af miRNA'er i blødtvæv omkring tanden. Når tanden udsættes for en biofilm, påvirker lipopolysakkarid (LPS) fra bakterierne ekspresjonen af miRNA. Dette sker via receptorer, som findes på cellerne, eller ved påvirkning af forskellige signaleringsmekanismer, som er centrale i immunforsvaret og/eller knogledannelsen, fx via NFkB- eller MAPK-molekylerne. Sorte typer indikerer miRNA'er, som påvirker dannelse og differentiering af osteoklaster i positiv retning. Blå typer indikerer miRNA'er, som påvirker dannelse og differentiering af osteoklaster i negativ retning.

Fig. 2. The illustration briefly demonstrates the influence of bacterial biofilm on the expression of miRNAs. When tissues are exposed to bacterial lipopolysaccharide (LPS), expressed miRNAs can increase the sensitivity of TLRs or can target NF- B signalling pathway or can mediate endotoxin tolerance through modulation of MAPK. miRNAs in black are positive regulators of osteoclastogenesis and osteoclastic differentiation. miRNAs in blue are negative regulators of osteoclastogenesis and osteoclastic differentiation.

Figuren er tidligere publiceret i: Asa'ad F, Monje A, Larsson L. Role of epigenetics in alveolar bone resorption and regeneration around periodontal and peri-implant tissue. *European Journal of Oral Sciences* 2019; 127: 477-493.

posttranskriptionelle moduleringer af cytokin-mRNA, hos overvægtige åbner mulighed for ny indsigt i, hvordan risikofaktorer kan modificere den parodontale inflammation, og på sigt nye muligheder for udvikling af lægemidler.

Forstærkede lokale immunologiske og inflammatoriske reaktioner hos overvægtige med parodontitis kan forklare en del af det aggressive kliniske billede og ændrede behandlingsrespons, man ser hos disse patienter, og det er derfor vigtigt at identificere ændringer i ekspresjon af miRNA i gingivale væv hos overvægtige parodontitispatienter for at belyse, hvilke molekulære reaktioner dette miRNA-netværk har indvirkning på. I denne sammenhæng har Kalea et al. (2015) vist, at ved sammenligning med normalvægtige patienter var der i gingivalt væv fra fede patienter 13 miRNA-profiler, der var opreguleret, og 22, der var nedreguleret. Blandt disse var miR-200b, som er signifikant forøget i forbindelse med fedme (86). Desuden er ekspresjonen af miR-200b mindre hos overvægtige med parodontitis end hos normalvægtige patienter, og miR-200b menes at spille en rolle i regulering af sårheling og angiogenese. Yderligere forskning i miR-200b's rolle i disse

processer kan måske lede frem til udvikling af nye lægemidler til gavn for denne gruppe patienter.

KONKLUSIONER

Parodontitis er en kompleks sygdom, hvor en mosaik af celler, cytokiner og signalreaktioner er involveret i aktivering og regulering af immunrespons og vævsdestruktionen. Kendskab til epigenetiske mønstre ved parodontitis kan forøge vores indsigt i sygdomsmodtagelighed og kan desuden give mulighed for at udvikle diagnostiske værktøjer til identifikation af personer med risiko for at udvikle særlig alvorlig parodontitis. Endelig tyder den nyeste forskning inden for genterapi og vævsteknologi på, at epigenetikken også kan komme til at spille en rolle inden for parodontal regeneration.

TAK

Arbejdet har fået støtte fra Irisstipendiet (Iris Jonzén-Sandblom & Greta-Jonzéns Foundation, Sverige) til FA. Forfatterne angiver ingen interessekonflikter i forbindelse med denne oversigt. ♦ ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

EPIGENETICS IN PERIODONTITIS: A NARRATIVE REVIEW

Periodontitis is a destructive disease of tooth supporting tissues induced by bacterial biofilm, which provokes an inflammatory host response, influenced by environmental, genetic and epigenetic factors.

Epigenetics refer to alterations in the gene expression that are not encoded in the DNA sequence, which result in the

remodelling of the chromatin and activation or inactivation of a gene. There are three major epigenetic mechanisms: DNA methylation, histone modifications and microRNAs.

The relationship between epigenetics and periodontitis has been studied in the last ten years; therefore, we aim to present a state of the art review on the role of all the previously mentioned epigenetic mechanisms in periodontitis.

LITTERATUR

1. Van Dyke TE, Van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013;40 (Supp 14):S1-7.
2. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 1991;26:230-42.
3. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis. *Periodontol* 2000 1997;14: 9-11.
4. Borrell LN, Papananou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Supp 6):132-58.
5. Takashiba S, Naruishi K. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000 2006;40:94-106.
6. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008;79 (Supp 8):1560-8.
7. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002;16:6-21.
8. Adcock IM, Tsaprouni L, Bhavsar P et al. Epigenetic regulation of airway inflammation. *Curr Opin Immunol* 2007;19:694-700.
9. Larsson L, Castilho RM, Giannobile WV. Epigenetics and its role in periodontal diseases: a state-of-the-art review. *J Periodontol* 2015;86:556-68.
10. Larsson, L. Current Concepts of Epigenetics and Its Role in Periodontitis. *Curr Oral Health Rep* 2017;4:286-93.
11. Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet* 2000;1:11-9.
12. Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. *J Dent Res* 2009;88:400-8.
13. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001;293:1074-80.
14. Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet* 2012;13:343-57.
15. Javaid N, Choi S. Acetylation- and Methylation-Related Epigenetic Proteins in the Context of Their Targets. *Genes (Basel)* 2017;8. pii:E196.
16. Bäckdahl L, Bushell A, Beck S. Inflammatory signalling as mediator of epigenetic modulation in tissue-specific chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:176-84.
17. Maqbool R, Ul Hussain M. MicroRNAs and human diseases: diagnostic and therapeutic potential. *Cell Tissue Res* 2014;358:1-15.
18. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008;9:102-14.
19. Saccani S, Pantano S, Natoli G. p38-Dependent marking of inflammatory genes for increased NF-kappa B recruitment. *Nat Immunol* 2002;3:69-75.
20. Liu YW, Chen CC, Tseng HP et al. Lipopolysaccharide-induced transcriptional activation of interleukin-10 is mediated by MAPK- and NF-kappaB-induced CCAAT/enhancer-binding protein d in mouse macrophages. *Cell Signal* 2006;18:1492-500.
21. Widlak P, Gaynor RB, Garrard WT. In vitro chromatin assembly of the HIV-1 promoter. ATP-dependent polar repositioning of nucleosomes by Sp1 and NFkappaB. *J Biol Chem* 1997; 272:17654-61.
22. Sarkar S, Abujamra AL, Loew JE et al. Histone deacetylase inhibitors reverse CpG methylation by regulating DNMT1 through ERK signaling. *Anticancer Res* 2011;31:2723-32.
23. Yin L, Chung WO. Epigenetic regulation of human -defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. *Mucosal Immunol* 2011;4:409-19.
24. Na HS, Park MH, Song YR et al. Elevated miR-128 in periodontitis mitigates tumor necrosis factor-alpha response via P38 signaling pathway in macrophages. *J Periodontol* 2016;87:e173-82.
25. Elton TS, Selemon H, Elton SM et al. Regulation of the miR155 host gene in physiological and pathological processes. *Gene* 2013;532:1-12.
26. Staedel C, Darfeuille F. MicroRNAs and bacterial infection. *Cell Microbiol* 2013;15:1496-507.
27. Thompson RC, Vardinogiannis I, Gilmore TD. Identification of an NF- B p50/p65-responsive site in the human MIR155HG promoter. *BMC Mol Biol* 2013;14:24.
28. Quinn EM, Wang JH, O'Callaghan G et al. MicroRNA-146a is upregulated by and negatively regulates TLR2 signaling. *PLoS One* 2013;8:e62232.
29. Meisgen F, Xu Landén N, Wang A et al. miR-146a negatively regulates TLR2-induced inflammatory responses in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2014;134:1931-40.
30. Olsen I, Singhrao SK, Osmundsen H. Periodontitis, pathogenesis and progression: miRNA-mediated cellular responses to *Porphyromonas gingivalis*. *J Oral Microbiol* 2017;9:1333396.
31. Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2017;44 (Supp 18):S39-51.
32. Lod S, Johansson T, Abrahamsson KH et al. The influence of epigenetics in relation to oral health. *Int J Dent Hyg* 2014;12:48-54.
33. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: Etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 1998;3:88-101.
34. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR et al. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* 2000;71:1874-81.
35. Iwasaki M, Manz MC, Taylor GW et al. Relations of serum ascorbic acid and -tocopherol to periodontal disease. *J Dent Res* 2012;91:167-72.
36. Muniz FW, Nogueira SB, Mendes FL et al. The impact of antioxidant agents complementary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review. *Arch Oral Biol* 2015;60:1203-14.

37. Park E, Na HS, Kim SM et al. Xylitol, an anticaries agent, exhibits potent inhibition of inflammatory responses in human THP-1-derived macrophages infected with *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol* 2014;85:e212-23.
38. Kim S, Park MH, Song YR et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced AIM2 inflammasome activation is suppressed by xylitol in differentiated THP-1 macrophages. *J Periodontol* 2016;87:e116-26.
39. Ivanov M, Barragan I, Ingelman-Sundberg M. Epigenetic mechanisms of importance for drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35:384-96.
40. Stefani FA, Viana MB, Dupim AC et al. Expression, polymorphism and methylation pattern of interleukin-6 in periodontal tissues. *Immunobiology* 2013;218:1012-7.
41. Kobayashi T, Ishida K, Yoshie H. Increased expression of interleukin-6 (IL-6) gene transcript in relation to IL-6 promoter hypomethylation in gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 2016;69:89-94.
42. Viana MB, Cardoso FP, Diniz MG et al. Methylation pattern of IFN- and IL-10 genes in periodontal tissues. *Immunobiology* 2011;216:936-41.
43. Li X, Lu J, Teng W et al. Quantitative Evaluation of MMP-9 and TIMP-1 Promoter Methylation in Chronic Periodontitis. *DNA Cell Biol* 2018;37:168-73.
44. De Souza AP, Planello AC, Marques MR et al. High-throughput DNA analysis shows the importance of methylation in the control of immune inflammatory gene transcription in chronic periodontitis. *Clin Epigenetics* 2014;6:15.
45. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H et al. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2014;64:57-80.
46. Asa'ad F, Bollati V, Pagni G et al. Evaluation of DNA methylation of inflammatory genes following treatment of chronic periodontitis: A pilot case-control study. *J Clin Periodontol* 2017;44:905-14.
47. Zhang S, Crivello A, Offenbacher S et al. Interferon-gamma promoter hypomethylation and increased expression in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010;37:953-61.
48. Zhang S, Barros SP, Moretti AJ et al. Epigenetic regulation of TNFA expression in periodontal disease. *J Periodontol* 2013;84:1606-16.
49. Zhang S, Barros SP, Niculescu MD et al. Alteration of PTGS2 promoter methylation in chronic periodontitis. *J Dent Res* 2010;89:133-7.
50. Schulz S, Immel UD, Just L et al. Epigenetic characteristics in inflammatory candidate genes in aggressive periodontitis. *Hum Immunol* 2016;77:71-5.
51. Shaddox LM, Mullersman AF, Huang H et al. Epigenetic regulation of inflammation in localized aggressive periodontitis. *Clin Epigenetics* 2017;9:94.
52. Baptista NB, Portinho D, Casarin RC et al. DNA methylation levels of SOCS1 and LINE-1 in oral epithelial cells from aggressive periodontitis patients. *Arch Oral Biol* 2014;59:670-8.
53. Andia DC, de Oliveira NF, Casarin RC et al. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:1336-41.
54. Soory M. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis and atherosclerosis: Novel paradigms in etiopathogenesis and management? *Open Access Rheumatol* 2010;2:1-16.
55. Kojima A, Kobayashi T, Ito S et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter methylation in Japanese adults with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2016;51:350-8.
56. Ishida K, Kobayashi T, Ito S et al. Interleukin-6 gene promoter methylation in rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2012;83:917-25.
57. Grdović N, Rajić J, Petrović SM et al. Association of CXCL12 gene promoter methylation with periodontitis in patients with diabetes mellitus type 2. *Arch Oral Biol* 2016;72:124-33.
58. Planello AC, Singhanian R, Kron KJ et al. Pre-neoplastic epigenetic disruption of transcriptional enhancers in chronic inflammation. *Oncotarget* 2016;7:15772-86.
59. Wang YJ, He L, Yuan M et al. Epigenetic changes of TIMP-3, GSTP-1 and 14-3-3 sigma genes as indication of status of chronic inflammation and cancer. *Int J Biol Markers* 2014;29:e208-14.
60. Loo WT, Jin L, Cheung MN et al. Epigenetic change in E-cadherin and COX-2 to predict chronic periodontitis. *J Transl Med* 2010;8:110.
61. Haber J. Cigarette smoking: a major risk factor for periodontitis. *Compendium* 1994;15:1002, 1004-8 passim; quiz 1014.
62. Lee KW, Pausova Z. Cigarette smoking and DNA methylation. *Front Genet* 2013;4:132.
63. De Oliveira NF, Andia DC, Planello AC et al. TLR2 and TLR4 gene promoter methylation status during chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011;38:975-83.
64. Oliveira NF, Damm GR, Andia DC et al. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in oral cells of smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2009;36:719-25.
65. Cho YD, Kim PJ, Kim HG et al. Transcriptomics and methylomics in chronic periodontitis with tobacco use: a pilot study. *Clin Epigenetics* 2017;9:81.
66. de J H Martinez C, Villafuerte KRV, Luchiari HR et al. Effect of smoking on the DNA methylation pattern of the SOCS1 promoter in epithelial cells from the saliva of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2019. [Epub ahead of print]
67. Andia DC, Planello AC, Portinho D et al. DNA methylation analysis of SOCS1, SOCS3, and LINE-1 in microdissected gingival tissue. *Clin Oral Investig* 2015;19:2337-44.
68. Cantley MD, Bartold PM, Marino V et al. Histone deacetylase inhibitors and periodontal bone loss. *J Periodontol Res* 2011;46:697-703.
69. Cantley MD, Dharmapatni AA, Algate K et al. Class I and II histone deacetylase expression in human chronic periodontitis gingival tissue. *J Periodontol Res* 2016;51:143-51.
70. Larsson L, Thorbert-Mros S, Rymo L et al. Influence of epigenetic modifications of the interleukin-10 promoter on IL10 gene expression. *Eur J Oral Sci* 2012;120:14-20.
71. Meng S, Zhang L, Tang Y et al. BET inhibitor JQ1 blocks inflammation and bone destruction. *J Dent Res* 2014;93:657-62.
72. Bradley EW, Carpio LR, van Wijnen AJ et al. Histone Deacetylases in Bone Development and Skeletal Disorders. *Physiol Rev* 2015;95:1359-81.
73. Selbach M, Schwanhäusser B, Thierfelder N et al. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature* 2008;455:58-63.
74. Sonkoly E, Pivarcsi A. Advances in microRNAs: implications for immunity and inflammatory diseases. *J Cell Mol Med* 2009;13:24-38.
75. Xie YF, Shu R, Jiang SY et al. Comparison of microRNA profiles of human periodontal diseased and healthy gingival tissues. *Int J Oral Sci* 2011;3:125-34.
76. Motedayyen H, Ghotloo S, Saffari M et al. Evaluation of MicroRNA-146a and Its Targets in Gingival Tissues of Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2015;86:1380-5.
77. Ghotloo S, Motedayyen H, Amani D et al. Assessment of microRNA-146a in generalized aggressive periodontitis and its association with disease severity. *J Periodontal Res* 2019;54:27-32.
78. Ogata Y, Matsui S, Kato A et al. MicroRNA expression in inflamed and noninflamed gingival tissues from Japanese patients. *J Oral Sci* 2014;56:253-60.
79. Lee YH, Na HS, Jeong SY et al. Comparison of inflammatory microRNA expression in healthy and periodontitis tissues. *Biocell* 2011;35:43-9.
80. Stoecklin-Wasmer C, Guarnieri P, Celenti R et al. MicroRNAs and their target genes in gingival tissues. *J Dent Res* 2012;91:934-40.
81. M'Baya-Moutoula E, Louvet L, Metzinger-Le Meuth V et al. High inorganic phosphate concentration inhibits osteoclastogenesis by modulating miR-223. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852:2202-12.
82. Irwandi RA, Vacharaksa A. The role of microRNA in periodontal tissue: A review of the literature. *Arch Oral Biol* 2016;72:66-74.
83. Asa'ad F, Monje A, Larsson L. Role of epigenetics in alveolar bone resorption and regeneration around periodontal and peri-implant tissues. *Eur J Oral Sci* 2019; In press.
84. Genco RJ, Grossi SG, Ho A et al. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005;76 (Supp 11):2075-84.
85. Perri R, Nares S, Zhang S et al. MicroRNA modulation in obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2012;91:33-8.
86. Kalea AZ, Hoteit R, Suvan J et al. Upregulation of gingival tissue miR-200b in obese periodontitis subjects. *J Dent Res* 2015;94:59S-69.