

التعدّد الشكليّ (rs1320632) -381A/G لمعزاز جين إنزيم الكولاجيناز MMP-8 لدى مرضى سوريين سكريين مصابين بالتهاب النسيج حول السنّية

فاتن كفى¹، أ.د. شادن حدّاد²، أ.د. علي أبو سليمان³
¹طالب دكتوراه في البيولوجيا الجزيئية والتقانة الحيوية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق
²أستاذ في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، جامعة دمشق
³أستاذ في قسم النسيج حول السنّية، كلية طب الأسنان، جامعة دمشق

الملخص:

يتدخّل أنزيم الكولاجيناز MMP-8 في العديد من العمليات الفيزيولوجيّة، وله دور مهمّ في تدركّ الكولاجين أثناء تخرب النسيج حول السنّية، يرتبط مرض السكري بالاستقلاب المعطل للكولاجين، ويزيد حساسيّة النسيج حول السنّية للأحياء الدقيقة الممرضة، مما يفاقم شدّة المرض حول السنّية. تهدف هذه الدراسة إلى التحري عن الارتباط بين التعدّد الشكليّ (-381A/G) في معزاز جين MMP-8 والتهاب النسيج حول السنّية المزمن عند مرضى سوريين مصابين بالسكري من النمط الثاني. صُمّم البحث كدراسة مقطعيّة تضمّنّت 180 حالة توزعت إلى أربع مجموعات (التهاب نسيج حول سنّية ChP، سكريّ DM، التهاب وسكري ChPDM، و أصحاء H)، استُخلص الدنا المجيني من عينات الدم الكامل، وتضخيم شدف الدنا الحاوية على الموقع (-381A/G) في معزاز جين MMP-8، وإجراء الهضم باستخدام أنزيم القطع MboI، ودرّس توزع الأنماط الجينيّة والأليلات بين مجموعات الدراسة باختبار كاي مربع.

النتائج: أظهر توزع الأنماط الجينية بين كل مجموعة من المرضى ومجموعة الأصحاء فرقاً يعنّد به إحصائياً ($P < 0.05$) في تواتر النمط الجيني AA، والحالات التي تحمل الأليل G مؤهبة للإصابة بالتهاب النسيج حول السنّية مع السكري (OR= 2.41, CI: 0.998-1.019, $P = 0.048$) وبدون السكري (OR= 6, CI: 1.78-20.147, $P = 0.002$) الاستنتاج: تقترح الدراسة أنّ للتعدّد الشكليّ (-381A/G) دوراً مهمّاً في زيادة الحساسيّة للإصابة بالتهاب النسيج حول السنّية عند المرضى السكريين من النمط الثاني في المجتمع السوري.

الكلمات المفتاحيّة: التهاب النسيج حول السنّية، السكري النمط II، MMP-8، معزاز، تعدّد شكلي

تاريخ الايداع: 2021/11/22

تاريخ القبول: 2022/2/24



حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

Polymorphism -381A/G (rs1320632) of Collagenase (MMP-8) Gene Promoter and Periodontitis in Type II Diabetic Syrian Population

Faten Kafa¹, Prof. Shaden Haddad², Prof. Ali Abou Sulaiman³

¹PhD student in molecular biology and biotechnology-Pharmacy College-Damascus University

²professor in Pharmacy College - Damascus University

³professor in Dentistry College - Damascus University

ABSTRACT

Introduction: Matrix metalloproteinases-8 (MMP-8) is involved in a number of physiological events, and has a crucial role in collagen breakdown during periodontal tissue destruction. Diabetes mellitus (DM) has been associated with altered collagen metabolism. It increases the response of the periodontal tissue to pathogenic microorganisms, thereby increasing the severity of periodontal disease. The aim of this study is to investigate the association between (-381A/G) polymorphism in MMP-8 gene promoter and chronic periodontitis (ChP) in Syrian patients with type II diabetes mellitus (DM).

Materials and Methods: The study is designed as a cross-sectional study, consists of 180 participants distributed into four groups (ChP, DM, ChP with DM (ChPDM) and healthy controls. Genomic DNA has been extracted from the whole blood collected from the participants. DNA was amplified using specific primers flanking -381A/G point in MMP-8 gene promoter. The genotyping was performed by restriction fragment length polymorphism (RFLP) using MboI enzyme. The distribution of genotypes and allele frequencies between the study groups was compared using the Chi-squared test.

Results: The genotype frequencies showed significant differences in AA genotype frequency between each patient group and healthy group ($P < 0.05$), and subjects carrying the G allele were significantly more likely to develop ChP with DM (OR= 2.41, CI: 0.998-1.019, $P = 0.048$) and without DM (OR= 6, CI: 1.78-20.147, $P = 0.002$) compared with C subjects.

Conclusion: The present study suggests that the MMP8 (-381A/G) polymorphisms has an important role in periodontitis susceptibility in Syrian diabetic population.

Keywords: Periodontitis, Diabetes Mellitus type II, MMP-8, Promoter, Polymorphism

Received: 22/11/2021

Accepted: 24/2/2022



Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

المقدمة:

كما تؤثر التعدادات الشكلية SNPs في التهاب النسيج حول السنّية في العديد من الطرق المعقّدة التي تتأزّر مع تنوّعات جينيّة genetic variants أخرى، وعوامل بيئيّة لزيادة الحساسيّة وتطوّر المرض⁽⁸⁾.

يتوضع جين MMP-8 على الصبغي 11 في عنقود cluster من جينات MMPs الأخرى التي تتضمّن MMP1,3,7,10,12,13,20,26 [9]، ويمكن للتعدادات الشكلية single nucleotide polymorphisms (SNPs) الوظيفيّة في منطقة المعزاز promoter أن تؤثر على مستوى التعبير الجينيّ، وتغيّر من الفعالية الوظيفيّة، ومن ثمّ تغيّر في تأثيره في عمليّة تكوّن العظم، والاستجابة الالتهابيّة^(10,11)، وترتبط مع الاستعداد لالتهاب النسيج وشدة المرض، ولكن هذا التأثير اختلف حسب مجتمع الدراسة فالتعدد الشكليّ 799- أظهر ارتباطاً بالمرض في تايوان، تركيا، في حين لم يكن هناك ارتباط في التشيك، وبالرغم من أنّ التعددين الشكليين 799- و17+ لم يظهر ارتباطاً كلاً على حدة، إلا أنّهما كنمط فرداني haplotype كان لهما تأثير في الاستعداد للمرض، كذلك التعدد الشكليّ 381- لم يظهر ارتباطاً عند القوقازيين⁽⁶⁾.

وقد تبين أن ترتيب الحموض الأمينية في بنية البروتين يمكن أن يغيّر بتأثير التعدّد الشكليّ 381A/G-، ومن ثمّ ستتغير الفعاليّة الإنزيميّة⁽¹²⁾.

أثبتت الدراسات علاقة التعدادات الشكلية في معزاز جين MMP-8 مع الاستعداد للعديد من الأمراض، مثل سرطان الثدي، سرطان الكولون^(9,13)، ولكن ضمن حدود معرفتنا لا توجد دراسة تربط بين التعدّد الشكليّ 381A/G- مع التهاب النسيج حول السنّية، خاصّةً عند مرضى السكري من النمط الثاني، لذا هدفت دراستنا لدراسة هذه لعلاقة ومدى تأثير التعدّد الشكليّ في السكريين المصابين بالتهاب النسيج حول السنّية المزمن في المجتمع السوري.

التهاب النسيج حول السنّية مرضٌ التهابيّ مزمن متعدّد الأسباب، يوصف بالتهاب اللثة، والنزف عند السبر، وزيادة عمق الجيب، وفقد الارتباط السريريّ، وامتصاص العظم السنخيّ. يبدأ الالتهاب بتشكّل لويحة سنّية من الجراثيم اللاهوائيّة سلبية الغرام، وتتخلّل العديد من العوامل البيئيّة والسلوكيّة والأمراض الجهازية في بدء وتطوّر المرض حول السنّي⁽¹⁾. ويحرّض مرض السكريّ من النمط الثاني تطوّر وزيادة شدة التهاب النسيج حول السنّية، حيث تعدّ العلاقة بينهما ثنائية الاتجاه، وكلاهما يحفّز تطوّر الآخر، وينشّط إنتاج السيتوكينات طليعة الالتهاب⁽¹⁾.

تتخلّل إنزيمات Matrix metalloproteinases (MMPs) في العديد من العمليات الفيزيولوجيّة، منها ترميم الأنسجة، العمليات الإمبراضية، ولها دور أساسي في تحريب الكولاجين خلال تدرك النسيج حول السنّية، والذي يمثل المكون الأهم في النسيج اللثويّ⁽²⁾. وتسهم MMPs في ضعف القدرة على شفاء الجروح عند المرضى السكريين، وخاصّةً إنزيم الكولاجيناز MMP-8 الذي يتخلّل في إعادة بناء الأنسجة، ترميمها وتدرّكها، وتعديل الاستجابة المناعيّة، وتنظيم فعالية السيتوكينات⁽³⁾، وقد يؤدي لحدوث الاستماتة⁽⁴⁾.

يؤدي إنزيم الكولاجيناز MMP-8 معظم الفعاليّة الحالة للكولاجين في التهاب النسيج حول السنّية، لذا يمكن عدّه عامل خطورة أساسي في تطوّر المرض⁽⁵⁾، وقد أظهرت الدراسات نتائج متناقضة لعلاقته بالتهاب النسيج حول السنّية، فبعضها أشار إلى أنّ مستويات MMP-8 في اللعاب لدى المرضى أعلى منها لدى الأصحاء، حيث إنّ مستويات الرنا المرسال mRNA تكون مرتفعة بشكل ملحوظ في النسيج اللثويّ الملتهب، بينما أظهرت دراسات أخرى نتائج معاكسة^(5, 6)، كذلك تبين وجود علاقة بين السكري وفعالية إنزيمات الكولاجيناز المرتفعة⁽⁷⁾ لذلك يعتقد بوجود رابط بين التعدادات الشكلية في الإنزيم ومرض السكري.

هدف البحث:

يهدف البحث للتحري عن علاقة التعدّد الشكليّ 381A/G- في معزاز promoter جين MMP-8 بزيادة الحساسية للإصابة بالتهاب النسيج حول السنّيّة لدى مرضى سوريين مصابين بالسكري من النمط الثاني.

مواد البحث وطرائقه:

أجريّ البحث بالاعتماد على طريقة تعدّد أشكال الشدّف المقيدة الطول Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) وفق الخطوات الآتية:

• استخلاص الدنا DNA من عينات الدم المحيطي لأفراد الدراسة.

• تضخيم الشدفة الحاوية على التعدّد الشكليّ الهدف بتفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR) Polymerase Chain Reaction.

• هضم الشدّف بوساطة إنزيم القطع MboI.

❖ مجموعات الدراسة:

تضمّنت الدراسة أربع مجموعات من مراجعي قسم النسيج حول السنّيّة في كلية طب الأسنان - جامعة دمشق، متطابقة من حيث الجنس والعمر ($P \text{ value} > 0.05$)، حيث صُمّمت كدراسة مقطعيّة cross-sectional study، وتوزعت المجموعات كالآتي:

1. مجموعة الأصحاء (Healthy control (H) : 40 شخصاً سليماً، لا يظهرون أي أعراض لالتهاب النسيج حول السنّيّة كفقْد الارتباط السريري clinical attachment loss (CAL)، وأعماق الجيوب لديهم > 3 مم في جميع المواقع.

2. مجموعة مرضى التهاب النسيج حول السنّيّة غير السكريين Chronic periodontitis (ChP) : 40 مريضاً لديهم التهاب نسيج حول سنّيّة مزمن وفقاً للمعايير الموضوعية من قبل الجمعية الأمريكية لعلم النسيج حول السنّيّة 1999.

3. مجموعة المرضى السكريين (Diabetes Mellitus (DM):

40 مريضاً، ليس لديهم التهاب نسيج حول سنّيّة، وقيمة الخضاب الغلوكوزي لديهم $\geq 7\%$.

4. مجموعة مرضى التهاب النسيج حول السنّيّة السكريين

ChPDM: 60 مريضاً سكريّاً، قيم الخضاب الغلوكوزي

لديهم $\geq 7\%$ ، وشخصت إصابتهم بالتهاب النسيج حول

السنّيّة المزمن وفق معايير 1999.

❖ معايير الإدخال:

• العمر 40 - 70 عاماً.

• عدد الأسنان الموجودة في الفم 20 سناً على الأقل (باستثناء

الأرجاء الثالثة).

❖ معايير الاستبعاد:

• الأمراض الجهازية (غير السكري) أو الموضعيّة الفمويّة (غير التهاب اللثة)

• المعالجة بالصادات الحيويّة ومضادات الالتهاب اللاستيروئيديّة NSAIDs أو معالجات سنّيّة خلال الأشهر

الثلاثة الأخيرة.

• الحمل والإرضاع.

• التدخين والكحول.

❖ عينة الدراسة

استُخلص الدنا من عينات الدم المحيطي التي جمعت على

مضاد تخثر EDTA، باستخدام طريقة يدويّة معتمدة على

اليوريا urea [14]، وحُفظ في الدرجة 20° - حتى إجراء

التفاعلات اللاحقة.

❖ قياس تركيز الدنا ونقاوته

حُدّد تركيز الدنا ونقاوته، وفُرِئت الامتصاصيّة عند أطوال موجة

260nm، و280nm، في مركز الدراسات الباثية والبيولوجية

لطفيليات اللشمانية بوساطة جهاز Nano drop2000 من شركة

(Thermo scientific, USA).

استُخدم اختبار كاي مربع Chi-squared لتحليل المعطيات بين المجموعات لمعرفة ما إذا كانت الفروقات الملاحظة بين المجموعات يعتدّ بها إحصائياً ($P\text{-value} < 0.05$) أو أن هذه الفروقات ناتجة عن المصادفة ($P\text{-value} > 0.05$)، وحساب نسبة الأرجحية (ORs) بمجال ثقة confidence intervals) 95%.

وقورنت الأنماط الجينية وتواتر الألائل بين مجموعات الدراسة.

النتائج:

تراوحت أعمار المرضى بين 40-70 عاماً، وقسمت شدة التهاب النسيج حول السنّة حسب عمق الجيب حول السني إلى: خفيف (PD=4 – 5mm)، متوسط (PD= 6-7mm)، شديد (PD>7mm).

يظهر الجدول (1) الخصائص الديموغرافية لمجموعات الدراسة (العمر، الجنس، شدة المرض) دون وجود هذا التوزع فروق إحصائية بين هذه المجموعات ($P\text{ value} > 0.05$)، ومشعر كتلة الجسم BMI، الذي يظهر قيماً مرتفعةً بفروق إحصائية مهمة عند مجموعتي مرضى السكري DM، وChPDM.

❖ تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR

صُخّمت الشدفة المتضمّنة التعدّد الشكليّ 381A/G- بتفاعل البوليميراز التسلسلي PCR باستخدام زوج من المشارع primers من شركة (Eurofins Genomics, Germany)، والتي صُمّمت بواسطة برنامج Primer3Plus وفق التسلسل الآتي:

F: 5'-CCAAGGAGCCCAACTAGAGA-3', R: 5'-CAGCTCTAGGCCCCATACAA-3'

عند درجة تهجين Annealing 52.3°.

❖ الهضم بإنزيم القطع

حُصّن ناتج التضخيم مع إنزيم القطع MboI من شركة (Jena Bioscience®, Germany) مدّة ساعتين بدرجة حرارة 37° [15]، وترحيل نواتج الهضم على هلامة الأغاروز 2%، حيث تمّ القطع عند وجود الأليل A، فالنمط الجيني AA يظهر شدفتين 33 bp، 75bp، أما النمط الجيني GG فيعطي شدفة واحدة 108bp، والنمط متغاير الزيجوت AG يظهر ثلاث شدف 108,75, 33bp.

❖ التحليل الإحصائي

أُنجز التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS (version 25, IBM, USA) وبرنامج Graph Pad prism (version 9.1.2، وبرنامج Microsoft Excel 2016).

الجدول (1): الخصائص الديموغرافية لمجموعات الدراسة

| | H | ChP | DM | ChPDM | P value |
|--------------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------------|----------------------|
| Age (mean±SD) | 49.95± 5.953 | 50.97± 7.648 | 52.03± 7.83 | 49.55± 6.531 | 0.3297 ^b |
| Male/Female N (%) | 20(50)/ 20(50) | 22(55)/ 18(45) | 20(50)/20(50) | 35(58.33)/ 25 (41.66) | 0.805 ^a |
| ChP Severity | Severe | NA | 21 | NA | 29 |
| | Moderate | NA | 10 | NA | 16 |
| | Primary | NA | 9 | NA | 15 |
| BMI (kg/m ²) | 22.47±1.52 | 23.04±1.467 | 28.06±1.47 | 28.02±1.57 | <0.0001 ^b |

a: chi squared test

b: one way ANOVA test

وقد حُسب توزّع تكرارات الأنماط الجينيّة المتوقّعة في كل مجموعة من خلال معادلة Hardy-Weinberg (الجدول 2)، وباختبار كاي مربع chi-squared لم نجد فرقاً يعتدّ به إحصائياً بين التكرارات الناتجة والمتوقّعة ($P\text{-value} > 0.05$)، أي أنّ المجموعات قابلة للدراسة جينياً.

الجدول (2): توزّع تكرارات الأنماط الجينيّة المتوقّعة والناتجة بين مجموعات الدراسة

| | Genotypes -381A/G | Expected Genotypes | Observed Genotypes | P-value |
|--------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| H | AA | 13.2 | 16 | 0.199 |
| | AG | 20 | 14 | |
| | GG | 7.2 | 10 | |
| ChP | AA | 4.56 | 4 | 0.199 |
| | AG | 20 | 19 | |
| | GG | 17.6 | 17 | |
| DM | AA | 5.6 | 6 | 0.199 |
| | AG | 18.8 | 18 | |
| | GG | 15.6 | 16 | |
| ChPDM | AA | 9 | 13 | 0.199 |
| | AG | 28.2 | 20 | |
| | GG | 22.8 | 27 | |

يظهر الجدول (3) توزّع تكرارات الأنماط الجينيّة والألائل للتعدّد الشكليّ -381A/G، وأُجري اختبار كاي مربع لحساب تواترها بين مجموعات الدراسة، مجموعة الأصحاء مع كل من المجموعات الثلاث الأخرى (H vs ChP, H vs DM, H vs ChPDM)، ويوضّح الجدول (4) قيم P ، ونسب الأرجحية (OR)، ومجال الثقة (95% Confidence Interval (CI)).

الجدول (3): توزّع تكرارات الأنماط الجينيّة والألائل بين مجموعات الدراسة

| Genotypes -381A/G | H (N=40) | ChP (N=40) | DM (N=40) | ChPDM (N=60) |
|----------------------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------------|
| AA | 16 (40%) | 4 (10%) | 6 (15%) | 13 (21.67%) |
| AG | 14 (35%) | 19 (47.5%) | 18 (45%) | 20 (33.33%) |
| GG | 10 (25%) | 17 (42.5%) | 16 (40%) | 27 (45%) |
| Alleles | | | | |
| A | 46 (57.5%) | 27 (33.75%) | 30 (37.5%) | 46 (38.33%) |
| G | 34 (42.5%) | 53 (66.25%) | 50 (62.5%) | 74 (61.67%) |

الجدول (4): تواتر الأنماط الجينية والألائل بين مجموعات الدراسة

| -381A/G Genotypes | H vs ChP | | | H vs DM | | | H vs ChPDM | | | DM vs ChPDM |
|----------------------|----------|-------|-----------------|---------|-------|------------------|------------|-------|-----------------|----------------|
| | P* | OR | CI (95%) | P* | OR | CI (95%) | P* | OR | CI (95%) | P* |
| AA | 0.002 | 0.167 | 0.050- 0.560 | 0.012 | 0.265 | 0.09- 0.775 | 0.048 | 0.415 | 0.172- 1.002 | 0.405 |
| AG | 0.256 | 1.68 | 0.684- 4.126 | 0.361 | 1.519 | 0.618- 3.738 | 0.863 | 0.929 | 0.4-2.157 | 0.239 |
| GG | 0.098 | 2.217 | 0.856- 5.742 | 0.152 | 2.0 | 0.769- 5.198 | 0.042 | 2.455 | 1.02- 5.906 | 0.621 |
| Alleles | | | | | | | | | | |
| A | 0.098 | 0.451 | 0.174- 1.168 | 0.152 | 0.5 | 0.192-1.3 | 0.042 | 0.407 | 0.169- 0.98 | 0.621 |
| G | 0.002 | 6 | 1.78- 20.147 | 0.012 | 3.778 | 1.291- 11.057 | 0.048 | 2.41 | 0.998- 1.019 | 0.405 |

المناقشة:

توصّلت الدراسات من خلال اهتمامها سابقاً بدراسة تأثير المرض حول السنّي في الصحة العامة، إلى فهم جيد لدور العوامل البيئية والجينية في زيادة الحساسية وتطور المرض، وتأثيرها في تعديل الخطة العلاجية لتحسين صحة النسيج حول السنّي، ومن ثمّ الحالة العامة للجسم. كذلك استطاعت الاختبارات الجينية أن تحدّد المرضى الأكثر استعداداً للإصابة، أو الذين يعانون من مضاعفات المرض كفقْد الأسنان. بيّنت دراسة التعدّات الشكلية دورها في تطوّر العديد من المتلازمات والأمراض التي يعدّ المرض حول السنّي كأحد علاماتها المهمّة ومنها مرض السكري من النمط الثاني⁽¹⁶⁾.

تُعرّف على العديد من التعدّات الشكلية الوظيفية في الجين المرّمز لإنزيم الكولاجيناز 8-MMP، والتي تؤدي إلى تغيير في تركيبه وتسلسل الحموض الأمينية المكوّنة له، ومن ثمّ تغيير في فعاليته⁽¹⁰⁾. حيث إن إنزيم 8-MMP يعمل على تدرك الكولاجين I و III، الذي يعدّ مكوّناً أساسياً في المطرس خارج الخلوي، وله دور مهمّ في شفاء الجروح وترميم الأنسجة، ولذلك فإن تدركه سينعكس على الاستجابة المناعية، والحالات الإمرضية كالسكري، وتخرب النسيج حول السنّي^(2, 17, 18).

كانت هذه المفاهيم مسوّغاً للدراسة والتحرّي عن التعدّات الشكلية لجين 8-MMP والتهاب النسيج حول السنّي، وتعدّ هذه

تبيّن نتائج المقارنة وجود فارق يعتدّ به إحصائياً لتواتر النمط الجينيّ AA بين المجموعة الشاهدة والمجموعات المرضية، حيث إنّ هذا النمط يؤدي دور حماية من حدوث الالتهاب والسكري.

كما تبيّن أنّ النمط الجينيّ GG أكثر تواتراً بفارق مهمّ إحصائياً في مجموعة مرضى التهاب النسيج حول السنّي مع السكري، دون وجود فارق إحصائيّ يعتدّ به في تواتر GG بين مجموعتيّ السكري مع الالتهاب ومن دونه، ما يشير إلى دور GG في زيادة احتمالية الإصابة بالتهاب النسيج حول السنّي عند مرضى السكري، كما أنّ الأفراد حاملّي الأليل G أكثر عرضة للإصابة بالتهاب النسيج حول السنّي ($P= 0.002$, $OR= 6$)، وزيادة احتمالية الالتهاب عند مرضى السكري بحوالي مرتين ونصف عن الأفراد حاملّي الأليل A ($P= 0.048$, $OR=2.41$, $CI: 0.998- 1.019$).

وبالمقارنة بين تواتر الأنماط الجينية والألائل بين مجموعتيّ السكري مع التهاب النسيج حول السنّي، ومن دونه، تبيّن عدم وجود فارق إحصائيّ، ما يدلّ على أنّ الالتهاب لايزيد من احتمالية حدوث السكري بوجود الأليل G.

المرتبطة بعديدات النكليوتيد oligonucleotides التي تعبّر عن الأنماط الجينيّة 381A/G^(8,9).

نستنتج من هذه الدراسة أنه يمكن اعتبار التعدّد الشكليّ - 381A/G في معزاز جين MMP-8 عامل خطورة يزيد الحساسية للإصابة بالتهاب النسيج حول السنّيّة، وتزداد احتماليّة الإصابة عند مرضى السكريّ من النمط الثاني الحاملين لهذا التعدّد الشكليّ.

تقرّر إنزيمات MMP-8 بصورة مؤقتة من البالعات بتأثير إشارات خارج خلوية كالسيتوكينات^(2,21)، حيث يمكن أن يتفعل التعبير عن السيتوكينات (IL-1 and TNF- α) من البالعات بارتباط منتجات Advanced glycation end-products (AGEs) بمستقبلاتها. وتنتج هذه المنتجات AGEs بتأثير السكريّ المزمن، ومن ثمّ تؤدّي لزيادة التعبير عن MMP-8^(22,23).

أثبتت الكثير من الدراسات أنّ التعدّد الشكليّ 381A/G في معزاز جين MMP-8 قد يكون عامل خطورة في العديد من الأمراض في مجتمعات عرقية عدّة، كتصلب الشرايين السباتية carotid atherosclerosis، السرطانات [20]، ولكن تعدّد هذه الدراسة الأولى في تقييم العلاقة بين هذا التعدّد الشكليّ والتهاب النسيج حول السنّيّة لدى مرضى السكريّ من النمط الثاني في المجتمع السوريّ، حيث تأتي أهميتها من كونها تتناول منطقة من الجين لم يجرّ التعرّض لها كثيراً في دراسات سابقة. وكون المرضى من السوريين، حيث يختلف تواتر تعدّد الأشكال والطفرة المدروسة بين مجتمع وآخر، ولكن تكمن محدوديّة هذه الدراسة في حجم المجموعات الصغير.

وأظهرت هذه الدراسة أنّ التعدّد الشكليّ 381A/G قد يكون عامل خطورة للإصابة بالتهاب النسيج حول السنّيّة عند المرضى السكريين في المجتمع السوريّ.

الدراسة الأولى في سورية التي تربط بين SNPs في معزاز جين إنزيم MMP-8 وChP عند المرضى السكريين من النمط الثاني، فكما أنّ MMP-8 ترتبط بChP، تشير الدراسات إلى أنّ ارتفاع سكر الدم يرتبط بزيادة فعالية MMP، مايعطي علاقة ايجابية بين ارتفاع MMP المصليّ وتراكيز الخضاب الغلوكوزي، ولايزال تأثير السكريّ في مستويات التعبير عن MMP-8 لدى مرضى التهاب النسيج حول السنّيّة وعلاقته بمستوى شدة المرض غير معروف⁽¹⁹⁾.

أشارت دراستنا إلى وجود ارتباط قويّ بين النمط الجيني AA للتعدّد الشكليّ 381A/G في جين MMP-8 والتهاب النسيج حول السنّيّة مع السكريّ من النمط الثاني، ومن دونه، وكذلك عند مرضى السكريّ، كما تبيّن أنّ الأليل G ذو تكرارية عالية عند المجموعات المرضيّة يفارق يعتدّ به إحصائياً، وأنه يؤهّب لحدوث الالتهاب والسكريّ معاً 2.5 مرة أكثر من الأشخاص الحاملين للأليل A، مايشير إلى أنّ النمط AA له دور حماية من الإصابة. وبالمقارنة بين مجموعة السكريّ ومجموعة ChPDM لانجد فارقاً يعتدّ به إحصائياً، مايشير إلى دور السكريّ المهمّ في تقاوم المرض حول السنّيّ.

يؤدي التعدّد الشكليّ 381A/G دوراً مهماً في تنظيم فعاليّة الإنزيم من خلال تغيير فعالية المعزاز promoter، حيث يتوضّع في منطقة منظّمة للدنا، ففي بعض الأنسجة يوجد في منطقة عالية الحساسيّة لإنزيم DNase-1، بينما في أنسجة أخرى يتواجد في منطقة المعزاز H3K4me1 و H3K4me3 ، ويعدّل من ألفة عوامل الانتساخ (CAC-binding-protein, GATA-1, Foxc1-2, MAZ, GCM, PRDM1-known1, STAT-disc6)^(20, 21).

كما أظهرت بعض الأبحاث من خلال استخدام الرحلان الكهربائي وجود اختلافات في البروتين النووي (عامل الانتساخ)

References:

- Balaji, A., et al., *Salivary Interleukin-6-A pioneering marker for correlating diabetes and chronic periodontitis: A comparative study*. 2017. **28**(2): p. 133.
- Kumar, M.S., et al., *Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and-9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus*. 2006. **77**(11): p. 1803-1808.
- Putri, H., et al., + 17 C/G polymorphism in matrix metalloproteinase (MMP)-8 gene and its association with periodontitis. 2020. **73**(4): p. 154-158.
- Galliera, E., et al., *Matrix metalloproteinases as biomarkers of disease: updates and new insights*. 2015. **53**(3): p. 349-355.
- Zhang, L., et al., *Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. *Medicine*, 2018. **97**(3).
- Li, W., et al., *Association of common variants in MMPs with periodontitis risk*. *Disease markers*, 2016. **2016**.
- Costa, P.P., et al., *Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes*. 2010. **81**(3): p. 384-391.
- Nazir, M.A.J.I.j.o.h.s., *Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention*. 2017. **11**(2): p. 72.
- Wang, H., et al., *Functionally significant SNP MMP8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM)*. *Human Molecular Genetics*, 2004. **13**(21): p. 2659-2669.
- Emingil, G., et al., *Matrix Metalloproteinase (MMP)-8 and Tissue Inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) Gene Polymorphisms in Generalized Aggressive Periodontitis: Gingival Crevicular Fluid MMP-8 and TIMP-1 Levels and Outcome of Periodontal Therapy*. *Journal of periodontology*, 2014. **85**(8): p. 1070-1080.
- Lindroth, A.M. and Y.J. Park, *Epigenetic biomarkers: a step forward for understanding periodontitis*. *Journal of periodontal & implant science*, 2013. **43**(3): p. 111-120.
- Emingil, G., et al., *Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis: gingival crevicular fluid MMP-8 and TIMP-1 levels and outcome of periodontal therapy*. 2014. **85**(8): p. 1070-1080.
- Pei, J.-S., et al., *The contribution of MMP-8 promoter genotypes to childhood leukemia*. 2017. **31**(6): p. 1059-1064.
- Chacon-Cortes, D. and L.R. Griffiths, *Methods for extracting genomic DNA from whole blood samples: current perspectives*. *Journal of Biorepository Science for Applied Medicine*, 2014. **2014**(2): p. 1-9.
- de Araujo Munhoz, F.B., et al., *Matrix metalloproteinases gene polymorphism haplotype is a risk factor to implant loss: A case-control study*. *Clinical implant dentistry and related research*, 2018.
- Gandhi, M. and S.J.I.J.o.G.E. Kothiwale, *Association of periodontal diseases with genetic polymorphisms*. 2012. **2**(3): p. 19-27.
- Kure, M., et al., *Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes*. 2011. **103**(1): p. 60-65.
- Reddy, G.S. and H.S. Rani, *Matrix Metalloproteases: Potential Role in Type 2 Diabetic Nephropathy*, in *Pathophysiological Aspects of Proteases*. 2017, Springer. p. 605-616.
- Xu, L., et al., *Association of TNF- α -308G/A,-238G/A,-863C/A,-1031T/C,-857C/T polymorphisms with periodontitis susceptibility: Evidence from a meta-analysis of 52 studies*. 2020. **99**(36).
- Djurić, T., et al., *Association of MMP-8 promoter gene polymorphisms with carotid atherosclerosis: preliminary study*. 2011. **219**(2): p. 673-678.
- Moskalenko, M., et al., *Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia*. 2021. **11**(1): p. 1-10.
- Collin, H.L., et al., *Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus*. 2000. **35**(5): p. 259-265.

23. López-López, N ,et al., *Expression and vitamin D-mediated regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy skin and in diabetic foot ulcers*. 2014. **306**(9): p. 809-821.