

# Begränsad nytta med genetiska tester

**SAMMANFATTAT** Med den gen- tekniska utvecklingen uppstår den naturliga frågan om tandläkaren – med genetiska test – kan be- stämna patienternas benägenhet att utveckla en given sjukdom. Men ingen genetisk test kan använ- das för att bedöma risken för svår parodontit, och genetisk test av subgingivala bakterier tillför endast måttlig information.

Godkänd för publicering 21 februari 2013

**Palle Holmstrup**  
prof, PhD, odont dr, odont dr (hc), Afd for Parodontologi, Odont inst, Det Sundheds- videnskabelige Fakul- tet, Københavns uni- versitet, Danmark  
**E-post:** pah@sund. ku.dk

**Tord Berglundh**  
prof, odont dr, Avd för parodontologi, Inst för odontologi, Sahlgren- ska akademien, Göte- borgs universitet, Sverige

**Jesper Reinholdt**  
lektor, PhD, Afd for Oral Biologi, Inst for Odont, Health, Aarhus univer- sitet, Danmark

**D**en gen- tekniska utvecklingen har öppnat möjligheter att avslöja gene- tiska variationer vid sjukdom. I kyl- vattnet på denna utveckling uppstår den naturliga frågan om man genom att undersöka gensemansättningen hos den enskilda individen kan bestämma benägenheten att utveckla en given sjukdom eller givna sjuk- domsförlopp. Här finns en rad etiska problem- ställningar som redan för en del år sedan upp- märksammades i pressen [1, 2]. I den här artikeln vill vi kort belysa några av de etiska problemstäl- lningarna med fokus på parodontit.

Som en del av problemställningen är det vik- tigt att förstå hur gener kan ha betydelse för sjuk- domsutvecklingen, vilket vi också belyser.

Eftersom parodontit orsakas av bakterier som kan ha olika patogen potential har det hävdats att analys av bakteriernas gener vid mikrobiologisk provtagning

skulle kunna vara värdefull. Relevansen för detta diskuteras kort.

## GENER OCH SJUKDOM

Det är välkänt att individer uttrycker olika grad av sjukdomskänslighet. Detta gäller i synnerhet parodontit som är en av människans vanligaste sjukdomar. Hos patienter som uppvisar likartad munhygien och som exponerats för lika omfattning av olika riskfaktorer kan både debut och utvecklingsmönster av sjukdomen variera betyd- ligt. För parodontit och många andra sjukdomar inräknas ärftlighet som en viktig komponent för att förstå dessa skillnader. Senaste årens utveck- ling inom området genetik har alstrat nya kun- skaper i styrningen och kontrollen av vårt infek- tionsförsvar. Genernas betydelse för regleringen av inflammationsprocessen har därför fått en central plats för forskningen och ambitionen är att identifiera förändringar i arvsmassan som kan förklara individers olika sjukdomsbenägenhet.

Det mänskliga genomet består av 23 kromo- sompar. Kromosomens DNA är uppbyggt av se- kvenser av fyra olika baser, så kallade nukleo- tider; adenin (A), guanin (G), cytosin (C), tymin (T), och är arrangerat i en dubbelspiral som hålls samman med bindningar mellan nukleotider. Ärftliga förändringar i arvsmassan kan uppstå genom så kallade mutationer och en avvikelse i en nukleotidsekvens mellan olika individer kal- las för polymorfism. Om avvikelsen endast före- kommer vid en specifik nukleotid (till exempel G i stället för A) används begreppet »single nucle- otide polymorphism« – SNP [3]. I de fall polymor- fismen förekommer på parets båda kromosomer talar man om en heterozygot genotyp (till exem- pel GG), medan homozygot genotyp (till exempel GA) betecknar förändring på endast en av kromo- somerna i ett kromosompar.

**»Emellertid tyder undersökningar på att de enskilda genernas betydelse för utveckling av sjukdom är begränsad.«**

ILLUSTRATION: COLOURBOX

»Mekanismer utanför generna, så kallade epigenetiska mekanismer, påverkar om generna blir tillgängliga och avlästa.«

Upptäckten av genetiska polymorfismer har stimulerat forskare inom medicin och odontologi att identifiera potentiella så kallade »markörgener« (*candidate gene polymorphisms*) som är utmärkande för en viss sjukdom. Forskningen har vanligtvis inriktats mot att jämföra förekomst av dessa gener i sjukdomsdrabbade patientgrupper med friska kontroller. Många av polymorfismerna är lokaliserade i gener som kodar för proteiner med specifika funktioner som cellsignaler (cytokiner) eller cellreceptorer i inflammationsprocesser. Förklaringar till individers olika sjukdomskänslighet för kroniska inflammationsjukdomar har därför sökts i samspelet mellan gener och riskfaktorer i miljön. Här har det visat sig att så olika sjukdomar som fetma och astma har likheter på det molekylära och cellulära planet [4]. Man har identifierat åtskilliga sjukdomsrelaterade polymorfismer som kan tänkas förklara en del av de skillnader som ses i individers benägenhet för dessa och andra sjukdomar. Emellertid tyder undersökningar på att de enskilda genernas betydelse för utveckling av sjukdom är begränsad. Det har bland annat visat sig att sjukdomsassocierade gener endast står för en procent av ärftligheten för typ 2-diabetes, trots att ärftlighetsundersökningar har visat att nära släktingar med typ 2-diabetes har 3–4 gånger ökad risk för att få sjukdomen [5–7]. Det verkar således inte vara något enkelt samband mellan gener och individuell benägenhet för sjukdom och en genetisk test för identifikation av sjukdomsbenägenhet vid typ 2-diabetes är således närmast meningslös [4]. Det betyder dock inte att skillnaderna i de enskilda gensekvenserna som är kopplade till det immunologiska svaret är utan betydelse för sjukdomsutvecklingen, men det ligger förmodligen en kombination av många olika genetiska avvikelser bakom det som i kliniken upplevs som olika benägenhet till sjukdom [4].

I detta sammanhang är det viktigt att framhålla att inte alla genetiska skillnader nödvändigtvis kommer till uttryck hos den enskilda individen. Mekanismer utanför generna, så kallade epigenetiska mekanismer, påverkar om generna blir

tillgängliga och avlästa. För mer detaljerad information om epigenetik hänvisas till [8]. Det betyder att även om en given genetisk skillnad finns i de celler som har betydelse för det immunologiska svaret, är det inte säkert att denna skillnad kommer till uttryck i inflammationsprocessen. Skillnader i de epigenetiska mekanismerna är också av betydelse för cellernas reaktionsmönster och miljöfaktorer kan i sin tur påverka epigenetiska mekanismer. Därmed spelar också miljöfaktorer en betydande roll för den individuella sjukdomsbenägenheten [9]. Dessa miljöfaktorer kan till exempel vara mikroorganismer, näringsförhållanden och tobak. Det har rapporterats att hungersnöd i fosterstadiet har medfört blivande ärftliga epigenetiska förändringar [10] och epigenetiska skillnader har därmed förklarats som länken mellan gener, miljö och fenotyputveckling, däribland utvecklingen av en given sjukdom [4].

#### SAMBANDET MELLAN GENER OCH PARODONTIT

En nyligen publicerad amerikansk studie (NHANES) har påvisat en prevalens av parodontit på över 47 procent hos personer över 30 år. Sjukdomen fördelade sig med 8,7 procent, 30 procent och 8,5 procent i grupperna lätt, måttlig respektive svår form av sjukdomen [11]. Parodontit är således inte bara en av de vanligaste sjukdomarna i munhålan utan också en av de vanligaste sjukdomarna hos människor över huvud taget. Trots detta, och med kunskapen om sjukdomens bakteriella etiologi, vet vi i dag fortfarande inte i detalj varför vissa individer drabbas mer av par-

**»... parodontit kan vara kopplad till defekter på olika ställen i immunsystemet, men förmodligen måste flera led i genetiska variationer vara påverkade för att benägenheten till sjukdomen ska öka.«**

odontit än andra. Introduktionen av genetiskt test för identifikation av polymorfismer som skulle kunna förklara ökad benägenhet för parodontal nedbrytning, skapade påtaglig optimism för 15 år sedan [12].

Det är sedan länge känt att defekter i vårt infektionsförsvar som inbegriper fagocyternas antal och funktion [13, 14] medför en kraftigt ökad risk för att utveckla aggressiv parodontit. För flera av dessa relativt sällsynta sjukdomar, till exempel Papillon-Lefèvres syndrom, vet man att de är monogenetiskt ärftliga, det vill säga de kan hänföras till mutationer i en definierad gen (se nedan). Tidiga studier på parodontit inom familjer har emellertid antytt att parodontit i dess vanliga former och som inte har samband med defekter i fagocytfunktion och antal, också visar tecken på ärftlighet [15]. I tvillingstudier visades att hälften av sjukdomsvariationen vid parodontit kunde förklaras med genetiska samband. Likaså har man konstaterat överrepresentation inom familjer i studier av unga individer med aggressiv parodontit [16, 17]. Mot denna bakgrund och resultat från omfattande ny forskning kan parodontit anses vara delvis ärftlig med koppling till en lång rad olika gener av betydelse för infektionsförsvaret.

Som regel kan immundefekter som är kopplade till olika syndrom hänföras till en enda gen med stort genomslag, medan enskilda varianter av genetiska polymorfismer som är relaterade till infektionsförsvaret endast innebär en begränsad ökning av sjukdomsrisk (odds ratio 1,5–3,0) [18]. Dessutom har genpolymorfismer som identifierats i en bestämd position i vissa populationer inte alltid kunnat återfinnas vid undersökningar av andra etniska grupper. Aktuella undersökningar tyder således på att parodontit kan vara kopplad till defekter på olika ställen i immunsystemet, men förmodligen måste flera led i genetiska variationer vara påverkade för att benägenheten till sjukdomen ska öka. Vidare tycks olika kombinationer av polymorfismer kunna leda till ökad

sjukdomsrisk, vilket bland annat framgår av flera översiktsartiklar om ämnet [18, 19].

Cytokiner har uppmärksammats på grund av deras betydelse för regleringen av inflammationsprocessen. Individuella skillnader i deras syntes kan möjligen förklara en del av den stora variationen i benägenheten till sjukdom. I det sammanhanget har fokus riktats på genetisk polymorfism i de gener som kodar för cytokiner, till exempel interleukin (IL)-1 [20], IL-6 [21] och IL-10 [22–25] och deras antagonister [26].

I en pionjärstudie av Kornman och medarbetare [12] undersöktes förekomsten av fem polymorfismer kopplade till svår, måttlig och lätt form av parodontit. Fyra av polymorfismerna hade koppling till gruppen av IL-1-relaterade gener och en hade koppling till Tumor Necrosis Factor (TNF). Ingen av dessa enskilda polymorfismer visade signifikant ökad förekomst i patientgrupperna, men en kombination av två av de undersökta polymorfismerna (*IL1A*-889 och *IL1B*+3953) förekom oftare hos icke-rökande patienter med svår parodontit [12]. Genkombinationen har senare undersökts i associationsstudier och påvisats hos omkring en tredjedel av befolkningen. Så många patienter har, som bekant, varken svår eller aggressiv form av parodontit. Sambandet mellan IL-1-genpolymorfismer och parodontit var heller inte påvisbart hos rökare, kanske som ett uttryck för att rökning som riskfaktor överskuggade IL-1-genvarianten. Andra undersökningar har visat varierande resultat, och den funktionella relevansen av denna genkombination är inte klarlagd.

Det har gjorts många andra studier av olika genetiska polymorfismer och parodontit. Ett av de stora problemen med dessa studier är bristande statistisk styrka på grund av små patientgrupper. Studier av denna typ kan kräva flera tusen patienter för att kunna göra adekvata analyser [27]. I en översiktsartikel har resultaten från studier på genpolymorfismer med minst 100 patienter sammanfattats [28]. I studierna ingick ovan nämnda genkombination och andra cytokinkopplade gener (*TNFA*, *IL4*, *IL6*, *IL10*), gener kopplade till Fc-gammareceptorer (*FcγR*), som är viktiga för fagocytos av bakterier, och vitamin D-receptor-gener (*VDR*). Gener som är kopplade till det medfödda immunförsvaret har också undersökts, bland annat polymorfismer med koppling till matrixmetalloprotein 1 och särskilt »Toll-like«-receptorer (TLR), som är viktiga för immuncellernas förmåga att binda till antigen och därmed sätta igång det medfödda och det adaptiva immunförsvaret [28]. Laine et al [28] betonade att det är stora variationer i genotypfrekvenser mellan olika populationer, varför etnicitet måste ingå i bedömningen av eventuella »markör-gener«. Ett av de problem som framgår av undersökningarna är att de använda sjukdomsklassifikationerna, bland annat definitioner av aggressiv och kronisk parodontit, varierar mellan studierna. Man





**Figur 1.** Ortopantomogram av elvaårig pojke med Papillon-Lefèvres syndrom. Den uttalade parodontiten har påverkat såväl mjölktaandsbettet som de permanenta tänderna.

drog slutsatsen att det kan finnas associationer mellan aggressiv parodontit och polymorfismer i generna *IL1B*, *IL1RN*, *FcγRIIIb*, *VDR* och *TLR4*. På samma sätt kan det finnas associationer mellan kronisk parodontit och *IL1B*-, *IL1RN*-, *IL6*-, *IL10*-, *VDR*-, *CD14*-, *TLR4*- och *MMP1*-polymorfismer. Mot bakgrund av dessa fynd har metoder utvecklats för gentest av patienter i syfte att kunna identifiera individer med ökad benägenhet till att utveckla svåra former av parodontit. I detta sammanhang är det viktigt att understryka att det i dag inte finns någon gentest som kan användas för detta syfte [29–32].

Vid studier av speciella gen-polymorfismers samband med parodontit sker en selektion i urvalet av de undersökta generna och hittills okända polymorfismer kan kanske förbises. Vid screening av hela det mänskliga genomet har man genom ytterligare utveckling inom forskningen fått möjlighet att påvisa genetiska samband med flera andra sjukdomar. Dessa undersökningar, betecknade »genome-wide association studies« (GWAS), har använts vid studier av flera systemiska sjukdomar, bland annat typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdom och osteoporos [33, 34], och förväntas kunna kasta ytterligare ljus över genernas betydelse för parodontit. Det finns för närvarande få studier av den här typen inom odontologin och i en GWAS på 1 758 individer med aggressiv parodontit eller friska parodontala förhållanden identifierades en polymorfism (SNP) med koppling till parodontit, lokaliserad i genen för glycosyltransferas, *GLT6DI*. Den funktionella betydelsen av denna SNP är dock okänd [35]. Det är uppenbart att resultat från GWAS på stora patientgrupper ger väsentligt mer information än fynd från traditionella associationsstudier på enskilda

polymorfismer i forskningen på frågan om parodontitkänslighet.

Som nämnts ovan kan mutationer förekomma i en enskilda gen och uttryckas i monogenetiska syndrom. Flera av dessa sjukdomar manifesteras i munhålan och är kopplade till defekter i de neutrofila granulocyternas antal och funktion [36]. Ett exempel är Papillon-Lefèvres syndrom, som karakteriseras av en tidig och mycket svår form av aggressiv parodontit. Bakgrunden till Papillon-Lefèvres syndrom är en mutation i cathepsin C-genen i kromosom 11. Cathepsin C är en viktig lysosomal proteas med specifik betydelse för de neutrofila granulocyternas funktion genom aktivering av proenzymerna och genom eliminering av patogener och rekrytering av andra leukocyter [37, 38]. Defekten i genen vid Papillon-Lefèvres syndrom medför således en skadad funktion hos de neutrofila granulocyterna, vilket i sin tur innebär en livslång försvagning av infektionsförsvaret. Sjukdomen visar sig redan i tidig barnålder med snabbt progredierande parodontit i mjölktaandsbettet och senare även i den permanenta dentitionen (figur 1). Prognosen för tänderna hos patienter med Papillon-Lefèvres syndrom är i allmänhet tveksam. Flera andra monogenetiskt betingade former för parodontit finns beskrivna [18]. Då det inte går att behandla den genetiska orsaken till sjukdomarna är behandlingsstrategin även för dessa former av parodontit förstärkta insatser med infektionskontroll.

#### **ETISKA ÖVERVÄGANDEN OM GENTEST AV PATIENTER MED PARODONTIT**

Som framgår av ovanstående finns det inte någon genetisk test som kan användas för att bedöma den enskilda individens risk för att utveckla

»Skulle en test för sjukdomsbenägenhet ändå bli möjlig  
uppkommer många etiska frågor ...«

svår parodontit. Med den kunskapen är det således inte i överensstämmelse med god klinisk praxis eller förenligt med god affärssed att erbjuda patienterna gentest, eftersom testen inte levererar det man utlovar [39]. Mot bakgrund av den komplexitet som karakteriserar genernas möjliga betydelse för parodontit är det tveksamt om det någonsin kommer en sådan test. Skulle en test för sjukdomsbenägenhet ändå bli möjlig uppkommer många etiska frågor, särskilt som ett positivt fynd kan medföra oro hos de undersökta patienterna. Det skulle också uppstå betydande risk för att vi med en test sjukförklarar friska individer, vilket är i konflikt med den nyttoetiska principen, det vill säga den princip som innebär att resultatet av en handling bör överstiga de negativa konsekvenserna. Samtidigt som det är viktigt att som tandläkare inte skapa onödig oro för patienter [40] är det också ett etiskt problem som inte bara gäller de undersökta patienterna, utan också deras släktingar [1, 2].

Sjukliggörande och rädsla är negativa effekter och man kan fråga sig vilken den positiva effekten skulle vara med en gentest. Under alla omständigheter måste de kliniska fynden bilda underlag för behandlingsplanering. Med aktuell kunskap betyder det att en gentest knappast kan tillföra något som ändrar på behandlingsstrategier före eller under en behandling eller vid planering av stödbehandling och uppföljning. Därmed är det svårt att se den positiva effekten av en gentest.

Den fortsatta forskningen på genetiska faktorer som kan spela en roll för förståelsen av patogenesen vid svåra former av parodontit är viktig och det kan tänkas att det med tiden innebär ökade möjligheter för effektiv behandling.

**GENTEST AV SUBGINGIVALA BAKTERIER HOS PATIENTER MED PARODONTIT: ETISKA ÖVERVÄGANDEN**

Det går att bestämma förekomsten och mängden av bakteriearter genom genetisk analys av subgingivalt plack. Dessa metoder är uteslutande baserade på analys av bakteriernas DNA och resultaten påverkas således inte av att endast cirka 50 procent av bakterierna är odlingsbara.

Undersökningen kan vara riktad

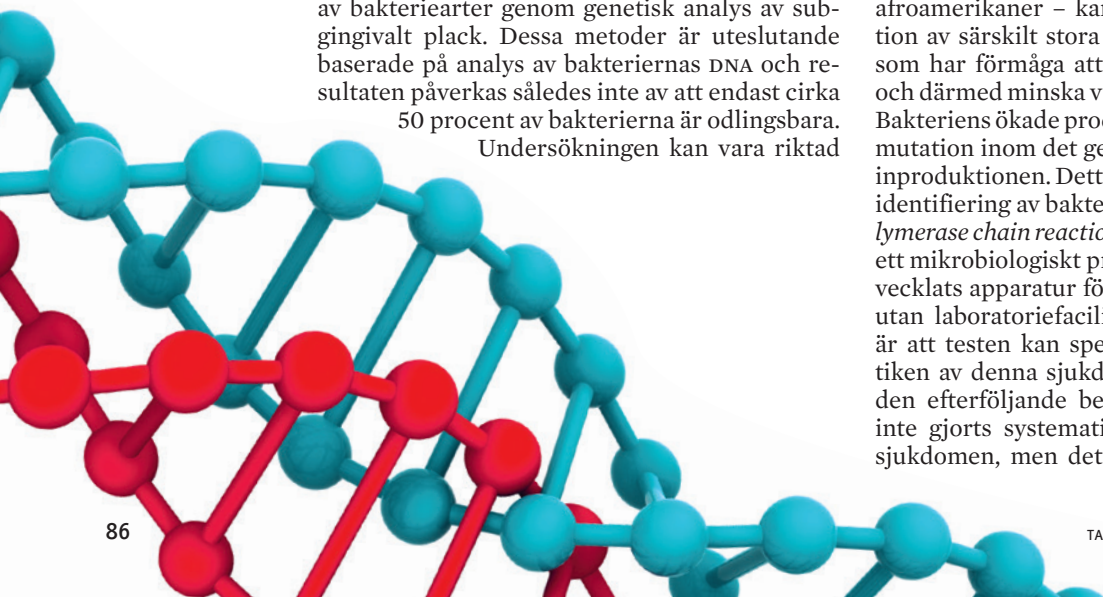
mot att erhålla en total bild av sammansättning- en eller mot identifikation av enskilda bakteriearter. I några få fall har man dessutom möjlighet att testa förekomsten av en enskild bakterieklon inom en art. Intresset för dessa undersökningar är förknippad med hypotesen att vissa bakterier i särskild grad bidrar till utveckling av parodontit och i vissa fall eventuellt inverkar på ett aggressivt sjukdomsförlopp. Dessa bakteriernas identitet och verkan har varit föremål för omfattande forskning [41, 42] och kommer inte gås igenom i detalj här.

Hypotetiskt har det hävdats att exakta bestämmningar om biofilmens sammansättning skulle kunna leda till optimalt val av behandling. Detta förhållningssätt motsvarar vad som gäller vid behandling av exogena infektioner med klassiskt patogena mikroorganismer, där isolation, identifikation och test av antibiotikaresistens är standard [43, 44]. Berättigandet av denna analogi är dock långtifrån självklart. För det första tillhör nästan alla kända parodontit-patogena bakterier munhålets normala mikroflora, varför antibiotikabehandling med den tillhörande oundvikliga störningen av mikrofloras balans så långt som möjligt bör undvikas. Antibiotikabehandling kan dock i vissa fall vara indicerad\* (för detaljer, se [45]), men riktas sällan mot enstaka, identifierade arter av mikrofloran. Inte ens ett resistenstest-baserat val av antibiotikabehandling kan göras på grundval av en genetisk analys. För det andra finns det ingen generell grund att anta att parodontit med en bestämd sammansättning av den lokala subgingivala floran bäst behandlas med en metod anpassad till de mikrobiologiska fynden.

De senaste årens forskningsresultat har dock identifierat en parodontitform där infektion med en bestämd bakterie tycks spela en dominerande roll. Det rör sig om aggressiv parodontit hos unga individer med en mikroflora som innehåller den så kallade JP2-klonen av bakterien *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.). Denna klon, som nästan uteslutande koloniserar barn och unga av afrikanskt ursprung – bland andra afroamerikaner – karakteriseras av sin produktion av särskilt stora mängder av ett leukotoxin som har förmåga att döda fagocyterande celler och därmed minska vävnadens infektionsförsvar. Bakteriens ökade produktion av toxin beror på en mutation inom det genombeslag som reglerar toxinproduktionen. Detta utnyttjas i en DNA-baserad identifiering av bakterien genom en så kallad *polymerase chain reaction*, som kan utföras direkt på ett mikrobiologiskt prov [46]. Det har nyligen utvecklats apparatur för att utföra denna test även utan laboratoriefaciliteter [47]. Förhoppningen är att testen kan spela en viktig roll i diagnostiken av denna sjukdom och i utvärderingen av den efterföljande behandlingen. Det har ännu inte gjorts systematiska behandlingsstudier av sjukdomen, men det förefaller sannolikt att en

\*Se även Läkemedelsverkets rekommendationer för antibiotikaprofylax i tandvården i Tandläkartidningen nummer 13 2012.

(Red anm)



optimal behandling bland annat skulle omfatta administration av antibiotikum med verkan på JP2-klonen. Samtidigt måste man omvänt understryka att genetisk analys av mikrobiologiska prov från andra än individer med risk för infektion med JP2-klonen av *A.a.* tycks sakna vetenskaplig grund.

Totalt sett tillför en genetisk test av subgingivala bakterier som huvudregel endast måttlig information, vars nytta är mycket begränsad. Det etiska problemet i detta sammanhang är framför allt knutet till kostnader. Vill man belasta patienten med denna kostnad när nyttan är tveksam?

#### SAMMANFATTNING

Det tycks inte finnas tillräcklig vetenskaplig grund för att erbjuda genetisk test av patienter. Undantagsvis kan test av subgingival mikroflora för identifiering av JP2-klonen av *A.a.* vara indicerat vid fall av aggressiv parodontit hos unga i speciella befolkningsgrupper av afrikanskt ursprung. De etiska problemen med genetisk test är kopplade till risken att sjukförklara friska personer, till skapande av oro och till kostnad för en analys som saknar vetenskaplig grund.

## »Vill man belasta patienten med denna kostnad när nyttan är tveksam?«

#### ENGLISH SUMMARY

##### *Genetic tests in dentistry?*

*Palle Holmstrup, Tord Berglundh and Jesper Reinholdt Tandläkartidningen 2013; 105 (5): 82-8*

The possible significance of genetic variations as a risk for severe forms of periodontitis is briefly reviewed and it is concluded that there is no genetic test available for the clinical purpose of evaluating an individual's periodontal disease susceptibility. Therefore, based on present knowledge, it is not considered good clinical practice to offer a genetic test to patients. Moreover, genetic test of the subgingival microflora adds only little information, the utility of which for the clinical handling of periodontitis patients is insignificant, with the possible exception of certain populations of an African origin. The related ethical issues are particularly the possible creation of morbidity and fear among healthy individuals and the requirement to pay for a test without sufficient professional support.

#### REFERENSER

1. Kaare Skovmand. Genetisk test hos tandlägen. *Politiken* 1999; 116, 1. oktober: 1-2.
2. Politiken. Leder: Genetisk set. *Politiken* 1999; 116, 2. oktober: 3. sektion, p. 2.
3. Loos BG, van der Velden U, Laine ML. Susceptibility. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T, eds. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 5th ed. Oxford: Blackwell-Munksgaard, 2008.
4. Renz H, von Mutius E, Brandtzaeg P et al. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol* 2011; 12: 273-7.
5. O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 2009; 462: 307-14.
6. Bell JT, Timpson NJ, Rayner NW et al. Genome-wide association scan allowing for epistasis in type 2 diabetes. *Ann Hum Genet* 2011; 75: 10-9.
7. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010; 363: 2339-50.
8. Vogensen AS, Hansen CH. Epigenetik 2007. (Set 2012 oktober). Tilgængelig fra: URL: [http://www.bric.ku.dk/publications/other\\_pubs/epigenetik.pdf](http://www.bric.ku.dk/publications/other_pubs/epigenetik.pdf)
9. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 1057-68.
10. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17046-9.
11. Eke PI, Dye BA, Wei L et al. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012; 91: 914-20.
12. Kornman KS, Crane A, Wang HY et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-7.
13. Holmstrup P, Reinholdt J, Havemose-Poulsen A. Aspekter af marginal parodontitispatogenese. *Tandlægebladet* 2011; 115: 662-9.
14. Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1994; 65 (Supp 5): S521-9.
15. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991; 62: 293-9.
16. Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB. Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 233-9.
17. Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC et al. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 623-30.
18. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 430-49.
19. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Supp 6): S159-79.
20. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Bendtzen K et al. Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2007; 78: 475-92.
21. Nibali L, Griffiths GS, Donos N et al. Association between interleukin-6 promoter haplotypes and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 193-8.
22. Berglundh T, Donati M, Hahn-Zoric M et al. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 249-54.
23. Donati M, Liljenberg B, Padyukov L et al. Local expression of interleukin-10 and mCD14 in relation to the -1087IL-10 and the -159CD14 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 517-24.
24. Larsson L, Rymo L, Berglundh T. Sp1 binds to the G allele of the -1087 polymorphism in the IL-10 promoter and promotes IL-10 mRNA transcription and protein production. *Genes Immun* 2010; 11: 181-7.
25. Larsson L, Thorbert-Mros S, Rymo L et al. Interleukin-10 genotypes of the -1087 single nucleotide polymorphism influence sp1 expression in periodontitis lesions. *J Periodontol* 2011; 82: 1376-82.
26. Geismar K, Enevold C, Sørensen LK et al. Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 2322-30.
27. Ioannidis JP. Genetic associations: false or true? *Trends Mol Med* 2003; 9: 135-8.
28. Laine ML, Crielgaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology* 2000 2012; 58: 37-68.
29. Sørensen LK, Havemose-Poulsen A, Bendtzen K et al. Aggressive periodontitis and chronic arthritis: blood mononuclear cell gene expression and plasma protein levels of cytokines and cytokine inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80: 282-9.
30. Sørensen LK, Havemose-Poulsen A, Sønder SU et al.

Artikeln är översatt från danska av Nordisk Översättergrupp, Köpenhamn.

► REFERENSER, FORTS

Blood cell gene expression profiling in subjects with aggressive periodontitis and chronic arthritis. *J Periodontol* 2008; 79: 477–85.

31. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Int J Dent* 2010; 324719.

32. Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN et al. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int* 2010; 41: 517–25.

33. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 9362–7.

34. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet* 2012; 44: 491–501.

35. Schaefer AS, Richter GM, Nothnagel M et al. A genome-wide association study identifies GLT6D1 as a susceptibility locus for periodontitis. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 553–62.

36. Hart TC, Atkinson JC. Mendelian forms of periodontitis. *Periodontol* 2000 2007; 45: 95–112.

37. Toomes C, James J, Wood AJ et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nat Genet* 1999; 23: 421–4.

38. Hart TC, Hart PS, Bowden DW et al. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefèvre syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 881–7.

39. Holmstrup P, Rossel PJH. Tandlægeetik i år 2000 – og fremover. I: Holmstrup P, ed. *Odontologi 2000*. København: Munksgaard, 2000; 23–38.

40. Holmstrup P. Er der etiske problemer i tandlægens hverdag? *Tandlægebladet* 1997; 101: 400–10.

41. Colombo AP, Boches SK, Cotton SL et al. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol* 2009; 80: 1421–32.

42. Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Supp 8): S346–61.

43. van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Systemic antibiotic therapy in severe periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 35–40.

44. Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. Transmission of periodontal bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Supp 6): S16–27.

45. Havemose-Poulsen A. Behandling af aggressiv marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 2011; 115: 734–41.

46. Poulsen K, Ennibi OK, Haubek D. Improved PCR for detection of the highly leukotoxic JP2 clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subgingival plaque samples. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4829–32.

47. Seki M, Poulsen K, Haubek D et al. Novel loop-mediated isothermal amplification method for detection of the JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in subgingival plaque. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1113–5.

# 50 000 kronor för bästa översiktsartikel

Vem skriver bästa översiktsartikeln i *Tandläkartidningen*? Styrelsen för Sveriges Tandläkarförbund delar vartannat år ut ett stipendium på 50 000 kronor till författaren/författarna av en vetenskaplig översiktsartikel som publicerats i *Tandläkartidningen* under de senaste två åren.

Upp till fem kandidater utses, som ska representera olika aspekter inom odontologin och ha gott vetenskapligt underlag. Särskilt beaktas författarnas skicklighet att pedagogiskt sammanfatta ett vetenskapligt område så att det blir användbart för tandläkarkåren som helhet, både kliniker och forskare. Stipendiet delas ut nästa gång i samband med förbundsmötet i december.



Bästa översiktsartikel 2011.