

PAPEL DA INTERLEUCINA-10 NA PATOGÊNESE DA DOENÇA PERIODONTAL: REVISÃO DA LITERATURA

Role of interleukin 10 in the pathogenesis of periodontal disease: literature review

Ronaldo Lira-Júnior¹, Magali Silveira Monteiro Ribeiro², Jacyara Maria Brito Macedo³, Ricardo Guimarães Fischer⁴

¹ Mestrando em Periodontia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

² Professora Doutora de Periodontia da UERJ

³ Professora Doutora de Bioquímica da UERJ

⁴ Professor Titular de Periodontia da UERJ

Recebimento: 04/04/13 - Correção: 15/05/13 - Aceite: 14/06/13

RESUMO

A doença periodontal é uma doença crônica multifatorial que afeta os tecidos de suporte do dente. Seu início é decorrente da ação de micro-organismos do biofilme dentário, resultando em uma resposta imunoinflamatória do hospedeiro que poderia causar um dano tecidual. Diversas citocinas anti-inflamatórias são produzidas por diferentes tipos celulares durante o processo patogênico da doença periodontal visando limitar essa resposta. Dentre elas, destaca-se a interleucina-10 (IL-10), que possui funções relacionadas à inibição da fagocitose de células inflamatórias. Dessa forma, este trabalho teve por objetivo revisar a literatura acerca da importância da IL-10 para a patogênese da doença periodontal.

UNITERMOS: Periodontia; Interleucina-10; Periodontite. R Periodontia 2013; 23:39-44.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma doença crônica multifatorial dos tecidos de suporte do dente que se inicia pela ação de micro-organismos do biofilme dental, principalmente os gram-negativos, resultando em estimulação de células do hospedeiro e produção de moléculas imunoinflamatórias (Kornman & Newman, 2000). Apesar da necessidade de micro-organismos para seu início, a manifestação e progressão da doença periodontal é influenciada por fatores adicionais, que incluem características biológicas do indivíduo, fatores sociais e comportamentais, além de fatores sistêmicos e genéticos (Nunn, 2003).

Os mecanismos de defesa do hospedeiro desempenham um papel importante na patogênese da doença periodontal, caracterizada pela ação de uma complexa rede de citocinas pró e anti-inflamatórias sobre os tecidos periodontais inflamados (Okada & Muramaki, 1998; Garlet, 2010). A interleucina (IL)-10, uma citocina reguladora chave do sistema imune, destaca-se por limitar a resposta inflamatória que poderia causar um dano tecidual (Scarel-Caminaga *et al.*, 2004; Sanjabi *et al.*, 2009).

Considerando a importância da IL-10 para o sistema

imunológico e sua possível associação com doenças periodontais (Scarel-Caminaga *et al.*, 2004), o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura acerca do seu papel na patogênese da doença periodontal.

REVISÃO DE LITERATURA

Interleucina-10: produção e funções

Em 1989, Mosmann e colaboradores descreveram um mediador imune secretado por clones de células T helper 2 (Th2) e capaz de inibir a síntese de interleucina 2 (IL-2) e interferon- γ (INF- γ) em clones de células Th1 (Fiorentino *et al.*, 1989). Originalmente este novo mediador foi denominado "Fator inibitório da síntese de citocinas", mas atualmente é citado como interleucina-10 (IL-10) (Sabat *et al.*, 2010). O gene que codifica a IL-10 se localiza no cromossomo 1q31-q32, em uma região que compreende genes de interleucinas correlatas, incluindo IL-19, IL-20 e IL-24 (Atanasovska-Stojanovska *et al.*, 2012). A proteína IL-10 contém 178 aminoácidos e é secretada após clivagem do peptídeo sinal, que compreende 18 aminoácidos. As proteínas IL-10 de humanos (h) e de murinos (m) apresentam cerca de 75% de identidade na sequência de aminoácidos

(Sabat *et al.*, 2010). A IL-10h é um homodímero de 35 kDa composto de dois monômeros não-covalentemente ligados (Fiorentino *et al.*, 1991; Sabat *et al.*, 2010).

Inicialmente acreditava-se que a capacidade de sintetizar IL-10 era limitada a determinados subconjuntos de células T; no entanto, hoje, sabe-se que isso é uma característica de quase todos os leucócitos (Wolk *et al.*, 2002). As principais fontes *in vivo* de IL-10 parecem ser macrófagos, monócitos e células Th (Roers *et al.*, 2004; Murai *et al.*, 2009). Os tipos de células responsáveis pela presença de IL-10 em determinadas situações vai depender do tipo de estímulo, tipo de tecido afetado e se o processo é agudo ou crônico (Couper *et al.*, 2008).

Os efeitos biológicos da IL-10 são multifacetados e têm sido amplamente investigados (Sabat *et al.*, 2010). Os efeitos sobre várias populações celulares, incluindo timócitos, células T, células B, células NK, macrófagos, mastócitos, bem como neutrófilos e eosinófilos, estão esclarecidos. Os monócitos/macrófagos são as principais células alvo dos efeitos inibitórios da IL-10, que influencia três importantes funções: a liberação de mediadores imunes, a apresentação de antígenos e a fagocitose. Ou seja, a IL-10 suprime todas as funções dos monócitos/macrófagos responsáveis por um papel positivo dessas células na imunidade inata e específica. Ao mesmo tempo, ela aumenta as funções inibitória, de indução de tolerância e 'removedora' ('scavenger') dessas células. De fato, a IL-10 inibe a liberação de mediadores pró-inflamatórios de monócitos/macrófagos e, portanto, inibe a secreção induzida por lipopolissacarídeo e INF- γ do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) (de Waal Malefyt *et al.*, 1991; Sabat *et al.*, 2010).

Após a geração de uma resposta imune pró-inflamatória, a IL-10 age para atenuar a inflamação que poderia ser deletéria para o hospedeiro, limitando o dano tecidual potencial. No entanto, as propriedades imunossupressoras da IL-10 também podem ser exploradas por patógenos, levando a uma redução nas respostas pró-inflamatórias e antígeno-específicas, que são necessárias para controlar ou eliminar a infecção (Cytkor & Turner, 2011).

Doença periodontal e interleucina-10

Yamazaki *et al.* (1997) estudaram a expressão de mRNA de IL-10 no tecido gengival inflamado de pacientes com periodontite e compararam com a expressão em células mononucleares sanguíneas periféricas autólogas (CMSPA). Apesar da grande variação entre pacientes, a expressão de mRNA de IL-10 foi significativamente maior no tecido gengival

do que em CMSPA, sugerindo um possível desequilíbrio imunorregulatório local na doença periodontal.

Champaiboon *et al.* (2000) investigaram a ativação *in vitro* de células imunes de indivíduos saudáveis por *Porphyromonas gingivalis*. A produção de IL-10 foi detectada em cultura de células mononucleares sanguíneas periféricas (CMSP) estimuladas com *P. gingivalis*. Além disso, a resposta proliferativa de células B foi significativamente aumentada após a exposição com extratos sonicados de *P. gingivalis* e IL-10. Com base nos resultados obtidos, os autores sugeriram que a IL-10 pode representar uma citocina crítica envolvida na ativação policlonal de célula B associada com doença periodontal.

Em dois estudos envolvendo diferentes modelos de indução de perda óssea periodontal em camundongos *knockout* para IL-10, observou-se perda óssea significativamente maior em camundongos IL-10(-/-) (Al-Rasheed *et al.*, 2003; Sasaki *et al.*, 2004). Adicionalmente, o soro de camundongos IL-10(-/-) exibiu uma resposta humoral mais intensa contra peptídeos de periodontopatógenos em comparação com o soro de camundongos IL-10(+/+) (Al-Rasheed *et al.*, 2003). Sasaki *et al.* (2004) acrescentaram ainda que a perda óssea induzida por *P. gingivalis* em camundongos IL-10(-/-) seria mediada por uma via independente de IL-1. Posteriormente foi demonstrado que ela é dependente de respostas de células T pró-inflamatórias mediadas pela subunidade p40 da IL-12 (Sasaki *et al.*, 2008) e que a manifestação da perda óssea alveolar acelerada em camundongos IL-10(-/-) é uma condição de início tardio. (Al-Rasheed *et al.*, 2004).

Presença da interleucina-10 no fluido gengival e no soro

Diversos estudos têm avaliado os níveis de IL-10 no fluido gengival e soro de pacientes com periodontite crônica e o efeito do tratamento periodontal sobre os níveis dessa citocina. Gamonal *et al.* (2000) estudaram os níveis de IL-10 no fluido gengival de pacientes com periodontite crônica de moderada a severa e indivíduos saudáveis, e avaliaram a variação a curto prazo dessa citocina após a terapia periodontal. A IL-10 foi detectada exclusivamente em pacientes com periodontite e uma pequena variação foi observada de acordo com sítios ativos e a profundidade de bolsa. Após o tratamento periodontal, não foi possível detectar IL-10. Em outro estudo, a resposta de IL-10 foi muito baixa em amostras de tecido gengival e permaneceu em níveis similares em pacientes com periodontite crônica severa e pacientes periodontalmente saudáveis, mas sua frequência foi significativamente maior em tecidos gengivais de pacientes saudáveis (Górska *et al.*, 2003). Neste estudo, também se observou maior concentração de IL-

10 no soro de pacientes com periodontite crônica comparado ao soro de pacientes saudáveis. De modo oposto, Passoja *et al.* (2010) detectaram maiores níveis de IL-10 no soro de pacientes saudáveis em comparação com soro de pacientes com periodontite crônica.

Goutoudi *et al.* (2004) encontraram quantidades totais (coleta de fluido por 30 segundos) similares da IL-10 no fluido gengival de sítios doentes e sítios saudáveis de pacientes com periodontite crônica e essas quantidades permaneceram inalteradas após a terapia periodontal. No entanto, a concentração de IL-10 foi significativamente maior em sítios saudáveis e exibiu um aumento significativo pós-terapia.

Os níveis de IL-10 no fluido gengival de pacientes com periodontite agressiva pré e pós-tratamento periodontal também foram avaliados, não tendo sido observada diferença significativa entre sítios com diferentes profundidades de bolsas e sítio saudáveis e entre os níveis iniciais e após seis semanas de tratamento periodontal (Toker *et al.*, 2008).

Aspectos genéticos da relação entre doença periodontal e interleucina-10

A região promotora do gene da IL-10 é altamente polimórfica e alelos específicos estão implicados em doenças tais como lúpus eritematoso sistêmico (Zhou *et al.*, 2013) e artrite reumatoide (Lee *et al.*, 2012), cujos mecanismos imunopatogênicos são similares aos da doença periodontal. Desse modo, diversos estudos têm avaliado possíveis associações entre polimorfismos na região promotora da IL-10, incluindo as posições -1082 (-1087) G>A (rs1800896), -819 (-824) C>T (rs1800871) e -592 (-597) C>A (rs1800872), e a doença periodontal. O alelo -1087G está associado a uma alta produção de IL-10 (Turner *et al.*, 1997). O polimorfismo na posição -824 pode afetar um elemento responsivo ao estrogênio (Lazarus *et al.*, 1997) e o polimorfismo na posição -597 encontra-se em uma região com função regulatória negativa (Kube *et al.*, 1995). O haplótipo -1087G/-824C/-597C (GCC) se mostra associado à alta produção de IL-10 (Turner *et al.*, 1997) e à produção de autoanticorpos (Lazarus *et al.*, 1997). Os genótipos ATA/ATA, ACC/ATA e ACC/ACC e os genótipos GCC/ACC, GCC/ATA foram classificados como 'baixos' e 'intermediários' produtores de IL-10, respectivamente, enquanto o genótipo GCC/GCC foi considerado 'alto' produtor de IL-10 (Plathow *et al.*, 2003).

Os resultados descritos na literatura se mostram conflitantes. Alguns estudos não revelaram qualquer associação entre os genótipos e/ou alelos correspondentes aos polimorfismos na região promotora da IL-10 e as periodontites crônica (do adulto) e agressiva (de início precoce) (Yamazaki *et al.*, 2001; Gonzales *et al.*, 2002). Entretanto, associações

entre os genótipos e/ou alelos da IL-10 e a periodontite crônica foram observadas em outros estudos (Berglundh *et al.*, 2003; Sumer *et al.*, 2007; Atanasovska-Stojanovska *et al.*, 2012). Já Reichert *et al.* (2008) apontaram o haplótipo ATA como um indicador de risco para periodontite agressiva.

Na população brasileira, em um estudo que visou avaliar a importância dos polimorfismos -1087 G>A, -824 C>T e -597 C>A na região promotora da IL-10 e a periodontite crônica, Scarel-Caminaga *et al.* (2004) evidenciaram que os pacientes com genótipos -824C/C e -597C/C foram menos suscetíveis à doença. Indivíduos com o genótipo GCC/ACC apresentaram maior risco de desenvolver periodontite crônica quando comparados a indivíduos com outros genótipos (OR = 8,26). Os aspectos funcionais do polimorfismo -597 C>A foram avaliados por meio dos níveis de expressão do mRNA de IL-10, de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) e osteoprotegerina (OPG) nos tecidos periodontais (Claudino *et al.*, 2008). Os autores observaram que os genótipos C/A (OR = 2,4), A/A (OR = 2,3) e C/A+A/A (OR = 2,4) e o alelo A (OR=2,3) foram significativamente mais frequentes em pacientes com periodontite crônica e também evidenciaram associação dos genótipos A/A e C/A com menores níveis de expressão de mRNA de IL-10, TIMP-3 e OPG em tecidos periodontais doentes. Já Moreira *et al.* (2009) não encontraram associação entre o polimorfismo na posição -1087 G>A e as periodontites crônica e agressiva.

Em uma recente meta-análise de estudos do tipo caso-controle, observou-se que o alelo T na região -824 está associado a um maior risco de desenvolvimento de periodontite crônica em caucasianos e que o alelo A e o genótipo A/A na posição -597 é um fator de risco para periodontite crônica em todas as populações estudadas (Zhong *et al.*, 2012). Quanto à progressão da doença periodontal, Cullinan *et al.* (2008) evidenciaram a importância dos polimorfismos na região promotora da IL-10 para a progressão da doença periodontal, com indivíduos portadores do genótipo ATA/ACC ou ACC/ACC apresentando progressão mais lenta da doença do que aqueles com outros genótipos ao longo de um período de 5 anos de observação.

A discrepância dos resultados encontrados nos diferentes estudos de associação entre polimorfismos da IL-10 e a doença periodontal se deve, principalmente, às características étnicas da população estudada (Yamazaki *et al.*, 2001; Sumer *et al.*, 2007; Reichert *et al.*, 2008) e ao tamanho da amostra (Zhong *et al.*, 2012). Kinane e Hart (2003) salientaram que muitos outros fatores de confundimento também poderiam influenciar os resultados, tais como os diagnósticos clínicos, variáveis ambientais, plausibilidade biológica, penetrância e a lógica dos estudos de associação. Tendo isso em vista,

Zhong *et al.* (2012) sugeriram que os estudos subsequentes devam ressaltar a análise de base populacional, tal como descendência asiática, e o papel funcional dos polimorfismos da IL-10 na ocorrência e no desenvolvimento da doença periodontal, além de ser necessário estudos epidemiológicos bem desenhados e envolvendo um número mais elevado de amostras.

Cabe também destacar que os resultados aparentemente contraditórios a respeito do papel da IL-10 na doença periodontal podem estar refletindo a complexidade de suas funções biológicas e da patogênese da doença. A IL-10 pode ser crítica no controle do equilíbrio entre células Th1 e Th2 na periodontite crônica, através do qual um excesso desta citocina pode deslocar o equilíbrio em favor de uma resposta Th2 e doença progressiva, enquanto uma deficiência pode levar a uma produção aumentada de IL-1 e a uma maior destruição tecidual (Cullinan *et al.*, 2008).

CONCLUSÃO

A interleucina-10 parece ser uma citocina envolvida na patogênese da doença periodontal. No entanto, o seu

papel na progressão e/ou proteção à doença ainda não está esclarecido, sendo um reflexo do entendimento parcial da rede de fatores que estão envolvidos na iniciação e perpetuação da doença periodontal.

ABSTRACT

Periodontal disease is a multifactorial chronic disease that affects the supportive tissues of tooth. This process initiates through the action of microorganisms of dental biofilm, which results in a host immunoinflammatory response that could cause tissue damage. Different anti-inflammatory cytokines are produced by several cell types during the pathogenic process of periodontal disease in order to reduce the inflammatory response. This group of molecules includes the interleukin 10 (IL-10), whose functions are related to phagocytosis inhibition of inflammatory cells. Taking all this into consideration, the aim of this work was to review the literature about the importance of IL-10 for the pathogenesis of periodontal disease.

UNITERMS: Periodontics; Interleukin-10; Periodontitis

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kornman KS, Newman MG. Role of genetics in assessment, risk, and management of adult periodontitis. In: Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL, eds. Periodontal Medicine. Ontario: BC Decker Inc., 2000: p. 45-62.
- 2- Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. Periodontol 2000 2003; 32: 11-23.
- 3- Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. Critical Reviews of Oral Biology and Medicine 1998; 9: 248-266.
- 4- Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. J Dent Res 2010; 89(12):1349-1363.
- 5- Scarel-Caminaga RM, Trevisatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LE, Line SR. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2004; 31: 443-8.
- 6- Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti- and pro-inflammatory roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. Curr Opin Pharmacol 2009; 9(4): 447-453.
- 7- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. J Exp Med 1989; 170(6): 2081-95.
- 8- Sabat R *et al.* Biology of interleukin-10. Cytokine Growth Factor Rev 2010; 21: 331-344.
- 9- Atanasovska-Stojanovska A, Trajkov D, Popovska M, Spiroski M. IL10 -1082, IL10 -819 and IL10 -592 polymorphisms are associated with chronic periodontitis in a Macedonian population. Human Immunology 2012; 73: 753-758.
- 10- Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW *et al.* IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. J Immunol 1991; 146(10): 3444-51
- 11- Wolk K, Kunz S, Asadullah K, Sabat R. Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members?. J Immunol 2002; 168: 5397-402.
- 12- Roers A, Siewe L, Strittmatter E, Deckert M, Schlüter D, Stenzel W *et al.* T cell specific inactivation of the interleukin 10 gene in mice results in enhanced T cell responses but normal innate responses to lipopolysaccharide or skin irritation. J Exp Med 2004; 200: 1289-97.
- 13- Murai M, Turovskaya O, Kim G, Madan R, Karp CL, Cheroutre H *et al.* Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. Nat Immunol 2009; 10: 1178-84.
- 14- Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of

- immunity to infection. *J Immunol* 2008; 180: 5771-7.
- 15- de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-20.
- 16- Cytkor JC, Turner J. Interleukin-10 and immunity against prokaryotic and eukaryotic intracellular pathogens. *Infection and Immunity* 2011; 79(8): 2964-2973.
- 17- Yamazaki K, Nakajima T, Kubota Y, Gemmell E, Seymour GJ, Hara K.. Cytokine messenger RNA expression in chronic inflammatory periodontal disease. *Oral Microbiology and Immunology* 1997; 12: 281-287.
- 18- Champaiboon C, Yongvanitchit K, Pichyangkul S, Mahanonda R. The immune modulation of B-cell responses by *Porphyromonas gingivalis* and interleukin-10. *J Periodontol* 2000; 71(3): 468-75.
- 19- Al-Rasheed A, Scheerens H, Rennick DM, Fletcher HM, Tatakis DN. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10. *J Dent Res* 2003; 82(8): 632-5.
- 20- Sasaki H, Okamoto Y, Kawai T, Kent R, Taubman M, Stashenko P. The interleukin-10 knockout mouse is highly susceptible to *Porphyromonas gingivalis*-induced alveolar bone loss. *J Periodontol* 2004; 39(6): 432-41.
- 21- Sasaki H, Suzuki N, Kent R Jr, Kawashima N, Takeda J, Stashenko P. T cell response mediated by myeloid cell-derived IL-12 is responsible for *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in IL-10- deficient mice. *J Immunol* 2008; 180(9): 6193-8.
- 22- Al-Rasheed A, Scheerens H, Srivastava AK, Rennick DM, Tatakis DN. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10: late onset. *J Periodontol* 2004; 39(3): 194-198.
- 23- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000; 71(10): 1535-45.
- 24- Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30(12): 1046-1052.
- 25- Passoja A, Puijola I, Knuutila M, Niemela O, Karttunen R, Raunio T *et al.* Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010; 37(10): 881-887.
- 26- Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004; 32(7): 511-20.
- 27- Toker H, Poyraz O, Eren K. Effect of periodontal treatment on IL-1 β , IL-1 α , and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(6): 507-513.
- 28- Zhou M, Ding L, Peng H, Wang B, Huang F, Xu WD *et al.* Association of the interleukin-10 gene polymorphism (-1082A/G) with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus* 2013; 22(2):128-35.
- 29- Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39(1):81-7.
- 30- Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 4(1): 1-8.
- 31- Lazarus M, Hajeer AH, Turner D, Sinnott P, Worthington J, Ollier WE *et al.* Genetic variation in the interleukin 10 gene promoter and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24(12): 2314-7.
- 32- Kube D, Platzer C, von Knethen A, Straub H, Bohlen H, Hafner M *et al.* Isolation of the human interleukin 10 promoter. Characterization of the promoter activity in Burkitt's lymphoma cell lines. *Cytokine* 1995; 7(1): 1-7.
- 33- Plothow A, Benvenuti R, Contieri FL, Bicalho MG. Frequencies at three polymorphic sites of interleukin-10 gene promoter in Brazilian renal recipients. *Transplant Proc* 2003; 35(8): 2908-10.
- 34- Yamazaki K, Tabeta K, Nakajima T, Ohsawa Y, Ueki K, Itoh H *et al.* Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 828-832.
- 35- Gonzales JR, Michel J, Diete A, Herrmann JM, Bödeker RH, Meyle J. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 loci in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 816-822.
- 36- Berglundh T, Donati M, Mahn-Zorii M, Hanson LA, Padyukov L. Association of the 1087 IL10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 249-254.
- 37- Sumer AP, Kara N, Keles GC, Gunes S, Koprulu H, Bagci H. Association of Interleukin-10 gene polymorphisms with severe generalized chronic periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(3): 493-7.
- 38- Reichert S, Machulla HKG, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, Glaser CH *et al.* The interleukin-10 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2008; 43: 40-47.
- 39- Claudino M, Trombone AP, Cardoso CR, Ferreira Jr SB, Martins Jr W, Assis GF *et al.* The broad effects of the functional IL-10 promoter-592 polymorphism: modulation of IL-10, TIMP-3, and OPG expression and their association with periodontal disease outcome. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1565-73.
- 40- Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. TNFA and IL10 gene polymorphisms are not associated with periodontitis in Brazilians. *Open Dent J* 2009; 3: 184-90.
- 41- Zhong Q, Ding C, Wang M, Sun Y, Xu Y. Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility: A meta-analysis based on 14 case-control studies. *Cytokine* 2012;

60(1): 47-54.

- 42- Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 430-449.
- 43- Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Seymour GJ *et al.* Progression of periodontal disease and interleukin-10 gene polymorphism. *J Periodont Res* 2008; 43: 328-333.

Endereço para correspondência:

Ronaldo Lira-Júnior

Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Boulevard 28 de Setembro, 157 – 2o andar – Vila Isabel

CEP: 20551-030 – Rio de Janeiro – RJ – Brasil

E-mail: lira_jr@hotmail.com