

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.06.012

• 综述 •

口腔疾病致病因素诱导表观遗传改变研究进展

任宇舒, 林晓萍

中国医科大学附属盛京医院口腔科, 辽宁 沈阳(110004)

【摘要】 口腔是一个复杂而又完整的生态系统,除了微生物群落外,解剖结构、温度、湿度、pH、营养源、蛋白酶以及外来因素等均影响着这个生态系统。正常情况下这个生态系统与宿主之间保持着一种动态平衡,但是,由于影响因素众多,所以这个动态平衡是脆弱的,某一因素的异常改变均能打破这种平衡,从而引起口腔疾病。越来越多的研究证实了遗传因素在口腔疾病病因学中的作用。随着人们对口腔疾病发病机理的认识,口腔疾病的致病因素诱导表观遗传改变被更多的人关注。本文综述了细菌、病毒、细胞因子等口腔疾病致病因素诱导的表观遗传变化在口腔疾病发病机制中所起的关键作用,有助于相关药物的开发及应用。

【关键词】 表观遗传学; 细菌学; 口腔疾病; 口腔健康; 致病因素

【中图分类号】 R782 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)06-0400-04

【引用著录格式】 任宇舒,林晓萍.口腔疾病致病因素诱导表观遗传改变研究进展[J].口腔疾病防治,2019,27(6): 400-403.

Advances in epigenetic changes induced by pathogenic factors of oral diseases REN Yushu, LIN Xiaoping.
Department of Stomatology, Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China
Corresponding author: LIN Xiaoping. Email: xiaoping_ba@126.com, Tel: 0086-24-96615-61522

【Abstract】 The oral cavity is a complex and complete ecosystem. In addition to the microbial community, anatomical structure, temperature, humidity, pH, nutrient sources, proteases, and external factors all influence the ecosystem. Under normal circumstances, this ecosystem maintains a dynamic balance with the host. However, due to the large number of influencing factors, this dynamic balance is fragile. Abnormal changes in a certain factor can disrupt this balance and cause oral cavity disease. Increasing studies have confirmed the role of genetic factors in the etiology of oral diseases. With the understanding of the pathogenesis of oral diseases, the pathogenic factors induced by oral diseases have attracted more attention. This article reviews the key role of epigenetic changes induced by pathogenic factors, such as bacteria, viruses, and cytokines, in the pathogenesis of oral diseases and contributes to the development and application of related drugs.

【Key words】 Epigenetics; Bacteriology; Oral diseases; Oral health; Etiological factor

表观遗传学是研究基因功能的有丝分裂和减数分裂引起的可遗传变化,而DNA本身的序列没有变化。研究表明,表观遗传学改变可引发许多疾病,如癌症,代谢和自身免疫性疾病。对口腔疾病所引起的表观遗传机制改变的深入研究有助于开发针对特定表观遗传位点所发挥药理作用的新

型治疗药物。本文通过细菌、病毒、细胞因子、淋巴细胞等因素对宿主细胞中表观遗传的改变,阐明遗传学改变在口腔疾病发病机制中的作用。细菌、病毒、细胞因子、淋巴细胞、Micro-RNA(mi-RNA)及环境等因素均对宿主细胞中的诱导表观遗传改变起到一定作用,技术进步使学者能够大规模地分析和量化表观遗传变化。随着研究发展,开发专门针对表观遗传机制的药物作为有价值的辅助手段应用于传统口腔疾病治疗中,有助于引导个性化治疗和预防性治疗。

1 细菌

口腔是一个包含多种细菌的复杂环境,目前

【收稿日期】 2018-04-20; **【修回日期】** 2018-12-20

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81570988); 中华口腔医学会专项基金研究项目(CSA-Z2015-07)

【作者简介】 任宇舒,在读硕士研究生,Email: Recheal-ren@foxmail.com

【通信作者】 林晓萍,教授,博士,Email: xiaoping_ba@126.com, Tel: 0086-24-96615-61522

认为口腔是人体五大菌库之一,口腔中能检测分离出大约700种细菌^[1],当局部菌落中个别细菌因某种因素增多或产生新的细菌,将会导致整个牙周生态系统失调。这时,牙周微环境发生变化,宿主启动保护机制,防治牙龈上皮发生损伤。当牙龈免疫反应受损时,中性粒细胞释放基质金属蛋白酶,导致牙槽骨破坏,最终发展为牙周组织病理学改变^[2]。机体免疫系统遭到细菌如牙龈卟啉单胞菌及牙密螺旋体等细菌攻击后,宿主发生免疫炎症反应。最近的研究表明^[3],细菌可以通过影响不同的表观遗传机制来影响宿主细胞的染色质结构和转录程序。表观遗传学的改变决定基因表达和基因的选择性激活或失活,这些改变可引发包括炎症介质的产生、细胞因子的表达等一系列变化,从而导致各种感染性疾病的发生^[4]。

1.1 牙龈卟啉单胞菌

牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas, P.gingivalis*)长时间存在于人体的牙周组织内,其菌斑积聚在牙龈上皮中引起宿主免疫应答。牙龈上皮细胞利用大量的信号通路来调节对各种微生物的先天性免疫反应^[5]。人体牙周系统中的脂多糖结合蛋白通过参与toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)识别病原体相关的分子,激活适应性免疫应答^[6-7]。

*P.gingivalis*能够表达抗菌蛋白质人类 β 防御素和CC趋化因子配体20。受*P.gingivalis*感染的牙龈上皮细胞中组蛋白脱乙酰酶1和2(histone deacetylase 1, histone deacetylase 2, HDAC1, HDAC2)和DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的含量降低^[5]。Chung等^[8]进一步研究表明,*P.gingivalis*通过刺激蛋白酶激活受体(Protease-activated receptors, PARs)和牙龈上皮细胞(gingival epithelial cells, GECs)参与诱导CC趋化因子配体20[Chemokine (C-C motif) ligand2, CCL2]的表观遗传学改变,导致这些细胞分泌的细胞因子和趋化因子水平降低,进而促使炎症的发生。

1.2 牙密螺旋体

牙密螺旋体又称齿垢密螺旋体,作为与牙周炎紧密相关的红色复合体,也可能诱导人类细胞的表观遗传改变。牙密螺旋体菌群可以通过上调基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)基因,来改变MMP-2基因启动子区存在低甲基化,进而引发遗传学变化。而MMP-2可导致牙周基质降解和骨吸收,牙密螺旋体通过上调MMP-2

酶,从而使牙周膜及牙槽骨遭到破坏。有研究表明牙密螺旋体对牙周韧带细胞的粘附/破坏可能促进了表观遗传学的改变^[9]。

1.3 直肠弯曲菌

直肠弯曲菌作为另一个潜在牙周病致病因素,属于与牙周炎紧密相关的核心菌群,即橙色复合体,其代谢产物如白细胞介素1(interleukin 1, IL-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等提供丰富的炎症介质库,这些细菌本身或其代谢产物可通过血液循环扩散至全身,引起全身的免疫炎症反应,也可能诱导人类细胞的表观遗传改变。Mou^[10]等证实,直肠念珠菌通过诱导S-核糖基高半胱氨酸酶的突变启动在胃肠道特异性直肠弯曲菌菌株(NCTC 11168和81-176)的全基因组甲基化模式,进而诱导DNA高甲基化,发生表观遗传学改变。

2 病毒

口腔黏膜病、牙周病,肿瘤的发生由多种发病因素引起,潜在的诱发因素包括病毒、遗传与细菌感染等^[11]。牙周炎的骨水平吸收只影响少数牙齿,相邻牙齿附着水平并无太大改变以及口腔溃疡等黏膜疾病的复杂病因不能仅仅基于微生物因素来解释^[12]。

2.1 疱疹病毒

许多研究表明,在疱疹性口炎患者中,可大量检测出疱疹病毒,包括EB病毒、水痘-带状疱疹病毒和单纯疱疹病毒^[11]。疱疹病毒可能损害局部宿主防御,从而引发细菌的致病潜力。病毒基因组微生物诱导的表观遗传修饰解释了病毒与病原通路中的细菌之间的潜在关系。EB病毒主要通过潜伏膜蛋白1(latent membrane protein 1, LMP1)激活DNA甲基化转移酶(DNA methyltransferase, DNMT),启动基因甲基化,进而发生表观遗传学改变,引发唇疱疹等多种疾病发生。

2.2 HIV病毒

在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染期间,宿主基因组和随后的宿主免疫应答因病毒整合而被改变^[13]。这种病毒与宿主的相互作用创造了一种双向效应的后生环境。HIV-1感染致使促炎细胞因子和其他免疫相关基因的异常表达,同时,肠道及牙周黏膜中存在的产丁酸的梭菌,可加速HIV-1的复制,这些细菌所产生的丁酸抑制组蛋白去乙酰化酶,诱导T细胞亚群的表观遗传化。这种异常表

达最终参与艾滋病进展有关的免疫系统应答,致使免疫应答系统持续失调,促进艾滋病的发生与发展^[14-15]。并且,染色质修饰酶和重塑剂也影响DNA甲基化的表达,影响疾病治疗效果^[16]。总体而言,HIV病毒通过诱导细胞表观遗传学改变,致使机体免疫应答系统失调,加快艾滋病病情发展,诱发口腔内菌群的变化。

3 宿主免疫调节因素

炎症是口腔疾病如牙周炎、肿瘤发病的中心环节。DNA甲基化促使口腔疾病发病期间的炎症损伤和修复过程,并且诱导慢性炎症进一步扩散。各种细菌及其与病原体相关的分子激活一系列慢性炎症反应并引发宿主免疫调节^[17-18]。

3.1 白介素6

IL-6能引起内皮细胞改变参与炎症反应,引发自身抗原提呈反应而触发自身免疫,影响角质形成细胞及T细胞的增殖和分化^[19]。牙周炎患者组织中IL-6基因存在低甲基化现象,导致炎症组织中这种细胞因子的过度表达。IL-6是参与骨吸收的关键细胞因子,在牙周病患者龈沟液中浓度增高^[20]。

而IL-6的过度表达可能会影响细胞的表观遗传变化。研究表明IL-6的过度表达可能通过调节甲基化转移酶DNMT基因或维持其甲基化状态而在细胞中发挥表观遗传学的影响^[21-22]。长期存在的持续性炎症和细菌感染可能导致DNA甲基化,从而使细胞因子信号传导抑制因子失活,最后可能导致细胞因子信号的传导增加^[20]。提示IL-6的过度表达可能影响DNMT及脱甲基酶或组蛋白的表达和活性,最终参与基因甲基化的调控。

3.2 白介素8

在口腔疾病中,炎症反应涉及核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和信号传导蛋白和转录激活物(signal transducers and activators of transcription, STAT)的上调。Cho等^[23]研究表表可以通过抑制IL-8释放和IL-8依赖性MMP释放,进而抑制牙龈卟啉单胞菌感染的YD10B细胞的侵袭。Andia等^[24]人研究发现,在IL-8基因的启动子区域中,广泛侵袭性牙周炎的受试者口腔上皮细胞中发现IL-8低甲基化状态。这种低甲基化状态可能反映了口腔上皮细胞(包括牙龈上皮细胞)的受侵范围状况,即IL-8过度表达最终参与基因甲基化调控,导致表观遗传学改变。

3.3 环氧合酶-2

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是一种由前列腺素产生促进疼痛和炎症的酶。在慢性牙周炎的受试者评估其牙龈上皮细胞(gingival epithelial cells, GEC)中IL-8基因的启动子区域中的DNA甲基化状态,发现这些受试者口腔中GEC的COX-2处于高甲基化状态,并揭示COX-2的DNA高甲基化状态与牙周病变相关^[25]。de Souza^[26]等人指出,牙周健康的患者和牙周炎患者DNA甲基化的程度不同,并与免疫炎症过程有关。DNA甲基化通过调节染色质区域,从而调节与牙周炎相关的免疫炎性基因的mRNA转录。因此,DNA甲基化可能会对口腔相关疾病的预后产生影响。

3.4 淋巴细胞

除了DNA甲基化之外,其他表观遗传学改变如组蛋白修饰在口腔疾病的发病机制中也起着举足轻重的作用。Gemmell等^[27]表示,淋巴细胞反应的程度决定了牙周病变的破坏程度。从牙龈炎到牙周炎的进展是由于T淋巴细胞的Th1到Th2亚群的转变。表观遗传改变造成染色质结构的变化(组蛋白修饰,DNA甲基化等)。这些表观遗传修饰存在于T细胞分化的不同亚群中,从而决定了病变的破坏特性。

总之,实验研究揭示了表观遗传模式的改变可影响患有口腔疾病患者的炎症因子。而长期的慢性炎症和细菌感染可能对表观遗传机制中涉及的酶产生影响,进而造成表观遗传学的改变。

参考文献

- [1] 孟焕新. 牙周病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 382.
- [2] Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries[J]. Immunol Lett, 2014, 162(2): 22-38.
- [3] Bierre H, Hamon M, Cossart P. Epigenetics and bacterial infections[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(12): 1-21.
- [4] Hui T, Wang C, Chen D, et al. Epigenetic regulation in dental pulp inflammation[J]. Oral Dis, 2017, 23(1): 22-28.
- [5] Yin L, Chung WO. Epigenetic regulation of human beta-defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria[J]. Mucosal Immunol, 2011, 4(4): 409-419.
- [6] Ding PH, Darveau RP, Wang CY, et al. 3LPS-binding protein and its interactions with *P. gingivalis* LPS modulate pro-inflammatory response and toll-like receptor signaling in human oral keratinocytes[J]. PLoS One, 2017, 12(4): 1-13.
- [7] Palm E, Demirel I, Bengtsson T, et al. The role of toll-like and pro-

- tease-activated receptors and associated intracellular signaling in *Porphyromonas gingivalis*-infected gingival fibroblasts[J]. APMIS, 2017, 125(2): 157-169.
- [8] Chung WO, An JY, Yin L, et al. Interplay of protease-activated receptors and NOD pattern recognition receptors in epithelial innate immune responses to bacteria[J]. Immunol Lett, 2010, 131(2): 113-119.
- [9] Miao D, Godavikava V, Qian X, et al. Treponema denticola upregulates MMP-2 activation in periodontal ligament cells: interplay between epigenetics and periodontal infection[J]. Arch Oral Biol, 2014, 59(10): 1056-1064.
- [10] Mou KT, Muppirala UK, Severin AJ, et al. A comparative analysis of methylome profiles of *Campylobacter jejuni* sheep abortion isolate and gastroenteric strains using PacBio data[J]. Front Microbiol, 2015, 5(1): 1-15.
- [11] 陈谦明. 口腔粘膜病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 242.
- [12] Zhang YH, Wang X, Li HX, et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99(1): 883-893.
- [13] Imai K, Yamada K, Tamura M, et al. Reactivation of latent HIV-1 by a wide variety of butyric acid-producing bacteria[J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(15): 2583-2592.
- [14] Imai K, Ochiai K, Okamoto T. Microbial interaction between HIV-1 and anaerobic bacteria producing butyric acid: its potential implication in AIDS progression[J]. Future Virol, 2012, 7(10): 1005-1014.
- [15] Imai K, Victoriano AF, Ochiai KA. Microbial interaction of periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* and HIV-possible causal link of periodontal diseases to AIDS progression - [J]. Curr HIV Res, 2012, 10(3): 238-244.
- [16] Nicoleta Bogoi R, de Pablo A, Valencia EA, et al. Expression profiling of chromatin-modifying enzymes and global DNA methylation in CD4+T cells from patients with chronic HIV infection at different HIV control and progression states[J]. Clin Epigenetics, 2018, 10(1): 1-10.
- [17] Diomede F, Thangavelu SR, Merciaro I, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide stimulation in human periodontal ligament stem cells: role of epigenetic modifications to the inflammation[J]. Eur J Histochem, 2017, 61(3): 231-237.
- [18] Castillo RM, Squarize CH, Almeida LO. Epigenetic modifications and head and neck cancer: implications for tumor progression and resistance to therapy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7) . doi: 10.3390/ijms18071506.
- [19] Mao SQ, Sun JH, Gu TL, et al. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(8): 530-536.
- [20] Gomez RS, Dutra WO, Moreira PR. Epigenetics and periodontal disease: future perspectives[J]. Inflamm Res, 2009, 58(10): 625-629.
- [21] Caradonna F, Cruciata I, Schifano I, et al. Methylation of cytokines gene promoters in IL-1 beta-treated human intestinal epithelial cells[J]. Inflamm Res, 2018, 67(4): 327-337.
- [22] Cai XY, Lu Y, Tang C, et al. Effect of interleukin-6 promoter DNA methylation on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2017, 97(19): 1491-1495.
- [23] Cho BH, Jung YH, Kim DJ, et al. Acetylshikonin suppresses invasion of *Porphyromonas gingivalis* infected YD10B oral cancer cells by modulating the interleukin-8/matrix metalloproteinase axis [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 2327-2334.
- [24] Andia DC, de Oliveira NP, Casarin RV, et al. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in aggressive periodontitis[J]. J Periodontol, 2010, 81(9): 1336-1341.
- [25] Loo WT, Jin LJ, Cheung MN, et al. Epigenetic change in E-Cardherin and COX-2 to predict chronic periodontitis[J]. J Transl Med, 2010, 8(1): 110.
- [26] 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 [J]. Clin Epigenetics, 2014, 6(1): 15.
- [27] Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response [J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2002, 13(1): 17-34.

(编辑 罗燕鸿, 孟文霞)