

lek. dent. Paula Piekoszewska-Ziętek

**Uwarunkowania genetyczne i środowiskowe zdrowia uzębienia
stałego dzieci i młodzieży**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dorota Olczak-Kowalczyk

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Anna Turska-Szybka

Zakład Stomatologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

*Paula Piekoszewska-Ziętek
D. Olczak-Kowalczyk
Anna Turska-Szybka*

Streszczenie

Wstęp: Próchnica zębów jest problemem złożonym, w etiologii której można wyróżnić zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Badania nad znaczeniem czynników genetycznych w rozwoju próchnicy zębów dotyczą przede wszystkim czterech grup genów: odpowiedzialnych za rozwój szkliwa, tworzenie i skład śliny, odpowiedź immunologiczną oraz metabolizm węglowodanowy. Szczególnym rodzajem prowadzonych badań genetycznych są badania polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP), stanowiące jedną z podstawowych form zróżnicowania ludzkiego genomu. Jama ustna człowieka stanowi unikalne środowisko, w kształtowaniu którego kluczową rolę ma funkcja błony śluzowej oraz ślina. Jej właściwości i składniki mają duże znaczenie dla utrzymania zdrowia jamy ustnej i ochrony zębów. Jednym ze składników śliny, który może brać udział w regulacji jej właściwości, takich jak pH czy pojemność buforowa jest anhydraza węglanowa VI (CAVI), kodowana przez gen, w którym występuje zjawisko polimorfizmu pojedynczego nukleotydu. Patogeneza chorób jamy ustnej może być również związana ze stresem oksydacyjnym. Układ antyoksydacyjny śliny jest jednym z mechanizmów obronnych skierowanych przeciwko patogenom, a także czynnikiem ochronnym jamy ustnej. Zachwianie równowagi środowiska jamy ustnej może więc prowadzić do zainicjowania choroby próchnicowej.

Cel: Określenie znaczenia czynników genetycznych i środowiskowych w etiologii nabytych chorób uzębienia (choroba próchnicowa) u dzieci i młodzieży.

Materiały i metody: W pracach przeglądowych (publikacje 1 - SNP i 2 – proteiny i białka ślinowe) dokonano systematycznego przeglądu piśmiennictwa dostępnego w bazach danych Pubmed/Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jakość prac oryginalnych w przeglądzie dotyczącym SNP była oceniana za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale. Ryzyko błędu statystycznego oraz jakość prac w przeglądzie dotyczącym protein i białek ślinowych oznaczono wg kryteriów Fowkes i Fulton. Do badań polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w genie dla anhydrazy węglanowej VI (publikacja 3) zakwalifikowano 130 pacjentów w wieku 11-16 lat. Przeprowadzono badanie kliniczne wg protokołu WHO, obliczono wskaźniki DMFT/DMFS oraz liczbę białych plam próchnicowych. Pobrano próbki śliny do oceny jej właściwości fizykochemicznych oraz stężenia CAVI. Pobrano wymaz z błony śluzowej policzka, stanowiący materiał do izolacji DNA. Wybrano 3 lokalizacje SNP (rs2274327; rs2274328; rs2274333) i przeprowadzono genotypowanie. Do badań oksydacyjnych (publikacja 4) włączono 87 pacjentów, oceniono stan uzębienia, dziąseł oraz higieny jamy

ustnej. Pobrano próbki śliny, obliczono przepływ śliny niestymulowanej, a następnie próbki poddano analizie całkowitej pojemności antyoksydacyjnej TAC (Total Antioxidant Capacity) i zdolności redukcyjnej FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power). Uzyskane w badaniach dane poddano analizie statystycznej.

Wyniki: Do pierwszego przeglądu systematycznego (publikacja 1) włączono 30 prac, z czego 21 prezentowało wyniki istotne statystycznie. W ocenie jakości prac najwyższą notę uzyskało 9 z nich. Do drugiego przeglądu systematycznego (publikacja 2) zakwalifikowano 22 badania, z których 16 wykazywało możliwość wystąpienia błędu statystycznego zakłócającego wyniki badania. W pierwszej pracy oryginalnej (publikacja 3) stężenie ślinowe anhidrazy węglanowej VI było istotnie niższe u pacjentów z aktywną próchnicą zębów. Nie wykazano związku pomiędzy SNP w genie dla CAVI a występowaniem próchnicy zębów, stwierdzono natomiast istotne korelacje SNP (rs2274327 and rs2274328) w genie dla CAVI z właściwościami śliny (pojemność buforowa, przepływ śliny). W ostatniej publikacji 4 – parametry pojemności antyoksydacyjnej były niższe u pacjentów z chorobą próchnicową, aktywną próchnicą, białymi plamami próchnicowymi, złą higieną jamy ustnej i zapaleniem dziąseł, jednak wyniki nie były istotne statystycznie. Parametry te były istotnie wyższe u pacjentów z niskim przepływem śliny niestymulowanej. Analiza korelacji Spearman'a wykazała brak związków między parametrami oksydacyjnymi a płcią pacjentów oraz dodatni związek z wiekiem pacjentów.

Wnioski: Zarówno czynniki genetyczne i środowiskowe mają znaczenie w etiologii choroby próchnicowej u dzieci i młodzieży, a ich wzajemne oddziaływanie sugeruje wspólne ich rozpatrywanie w określaniu ryzyka próchnicy u pacjenta. Stan uzębienia dzieci i młodzieży jest niezadowolający. Wysoka intensywność próchnicy wiąże się u pacjentów wysokim mianem bakterii kariogennych (*S. mutans* i *Lactobacillus spp.*) oraz z nieprawidłowymi właściwościami śliny (pH; pojemność buforowa; konsystencja, przepływ). Polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie dla anhidrazy węglanowej VI może wpływać na ekspresję genu, przyczyniając się do zróżnicowania właściwości śliny, takich jak jej przepływ czy pojemność buforowa. Te parametry wiążą się z ryzykiem choroby próchnicowej. Nie ma jednak bezpośredniego związku SNP z intensywnością próchnicy zębów. Stężenie ślinowe anhidrazy węglanowej VI jest istotnie niższe u pacjentów z aktywną chorobą próchnicową. Poszczególne stany w jamie ustnej (próchnica zębów, zapalenie dziąseł, zły stan higieny) mogą powodować stres oksydacyjny i wpływać na status antyoksydacyjny pacjentów. Na status antyoksydacyjny ma wpływ wiek pacjentów.