

# Улога цитокина у ортодонтском померању зуба

Надежда Милошевић-Јовчић<sup>1</sup>, Амила Вујачић<sup>2</sup>, Александра Конић<sup>1</sup>, Јасна Павловић<sup>2</sup>,  
Вера Тодоровић<sup>3</sup>, Марија Глибетић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Приштини, Косовска Митровица, Србија;

<sup>3</sup>Стоматолошки факултет Панчево, Универзитет „Привредна академија“, Нови Сад, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Један од најзначајнијих продора у разумевању биолошких особина кости јесте расветљавање улоге цитокина у преобликовању кости (ремоделирање, ремоделинг), укључујући и алвеоларну кост зуба, изложеног деловању механичке силе током ортодонтског лечења. С обзиром на то да је ремоделирање кости, које покрећу ортодонтске силе, у својој раној фази повезано са запаљењем околног ткива, изнета је претпоставка о улози проинфламаторних цитокина у процесу ремоделирања кости, пре свега *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$* . Ови цитокини посредују у реакцијама акутне фазе запаљења, као и у процесима метаболизма, стимулације ресорпције и инхибиције стварања кости. У великој мери неиспитана, динамика промена ова три цитокина истовремено током ране фазе ортодонтског померања зуба код деце и одраслих јесте предмет наших истраживања и повод за овај осврт на постојећа сазнања о улози цитокина у том процесу.

**Кључне речи:** ортодонтско померање зуба; преобликовање кости; цитокини

## УВОД

Када је пре више од стотину година постављена теорија о регулацији померања зуба, цитокини нису били познати науци [1]. Први експериментални докази који су подупрли претпоставку да су цитокини могући регулатори процеса преобликовања (ремоделирања) кости током ортодонтског лечења добијени су пре двадесетак година [2]. Од тада до данас трају напори истраживача да се разјасне молекуларни догађаји посредовани цитокинима који прате ортодонтско померање зуба.

Улога цитокина у ортодонтском померању зуба сагледава се у контексту запаљења које се јавља на самом почетку овог процеса, као реакција на механички притисак, и представља неопходан предуслов да се остваре сви потоњи његови ступњеви. У спречи механичких и биолошких механизма који померају зубе током ортодонтског лечења, цитокинима се придаје значај преносника биохемијских сигнала између многобројних и разноврсних хелија које реагују на ортодонтске силе. Везујући се за специфичне рецепторе на мембранама тих хелија, цитокини изазивају у њима биохемијске промене одговорне за пренос сигнала до одговарајућих гена у тим хелијама и, последично, до промене генске експресије у њима. Тиме ортодонтско померање зуба добија обележја необично сложеног процеса, чији се различити ступњеви – сваки појединачно и сви заједно – регулишу мрежом позитивних и негативних повратних спрега, у којима цитокински молекули делују као узајамни активатори или инхибитори [3].

## ОРТОДОНТСКО ПОМЕРАЊЕ ЗУБА И ЕФЕКАТ СИЛА

Ортодонтско померање зуба је биомеханички процес покренут деловањем механичких сила које надвлађавају биоеластичитет потпорног ткива [4]. Механичке силе потичу од средстава која се користе у ортодонтском лечењу људи или у истраживачке сврхе код животиња.

За разлику од процеса на којима се заснива понашање зубних ткива током нормалне функције вилица (ницање зуба, жвакање), процес ортодонтског померања зуба се заснива на преобликовању (ремоделирању) пародонталних ткива, које је покренуто спољним силама [5]. У основи ремоделирања пародонцијума налазе се механизми којима се физички напор преображава у разноврсне ћелијске одговоре унутар пародонталног система, што доводи најпре до нарушавања, а потом до успостављања пародонталне хомеостазе на другачијој основи [6]. Тим механизмима се биолошки систем пародонцијума адаптира на промењене услове, настале деловањем ортодонтских сила.

Биомеханички механизми ортодонтског померања зуба су, због своје сложености, објашњавани различитим теоријама које се међусобно не искључују. Ортодонтском догмом се сматра она према којој се померање зуба у пародонталном простору одвија деловањем две доминантне силе: силе притиска (компресија) и силе истезања (тензија) [7]. Као резултат притиска долази до ресорпције (исисавања), а као резултат истезања до апозиције (придодавања) алвеоларне кости, па се померање зуба јавља као директан исход

## Correspondence to:

Nadežda MILOŠEVIĆ-JOVIĆ  
Institut za medicinska istraživanja  
Dr Subotića 4, 11129 Beograd  
Srbija  
Poštanski pregradak: br. 102  
nadamj@imi.bg.ac.rs

преобликовања ткива око зубног корена које је изазвано силама. У основи овога процеса су васкуларне и, последично, ћелијске промене зубних ткива изазване хемијским медијаторима који се стварају и ослобађају под утицајем ортодонтских сила. Иако су у контексту овога концепта понуђена објашњења већине сложених биолошких процеса који прате ортодонтско померање зуба, не занемарује се ни својевремено потпуно скрајнута теорија која истиче савијање кости као основ ортодонтског померања зуба [8], као ни теорија биоелектричних сигнала која наглашава значај електричних потенцијала који се стварају у ткиву у одговору на примењене механичке силе [9].

Ортодонтске силе доводе до промена структурних особина зубних ткива на ћелијском, молекуларном и генском нивоу. Да би током тих промена зуб и пародонтални лигамент остали клинички нетакнути, а околна кост се преобликовала, неопходне су узајамне активности ћелија зуба, пародонталног лигамента и кости и, према њима усмерених, биоактивних супстанци – цитокина, хемокина, хормона, фактора раста, ензима, неуропептида и лиганда. Коначни исход тих активности (брзина ортодонтског померања зуба) може се дефинисати као фенотипски израз бројних генски контролних механизма, што ортодонтско померање зуба повезује с наследном основом, тј. херeditарним варијацијама фактора који у том процесу учествују [10].

### **ОРТОДОНТСКО ПОМЕРАЊЕ ЗУБА И БИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ ПРЕОБЛИКОВАЊА МЕХАНОСЕНЗИТИВНИХ ЗУБНИХ ТКИВА**

На деловање ортодонтских сила реагују ћелије алвеоларне кости и пародонталног лигамента, гингиве и зубне пулпе након ремоделирања ванћелијског матрикса (ВЋМ) који их окружује [11]. Дентални и пародонтални ћелијски одговори на примењену механичку силу обухватају интеракције унутарћелијских и ванћелијских структурних елемената и међусобне утицаје деловања разних биохемијских структура. Природа промена у процесу преобликовања одређена је комбинаториком интеракција, која је различита на различитим ступњевима померања зуба [12]. На схеми 1 приказани су главни догађаји у зубним ткивима који прате ортодонтско померање зуба.

#### **Ортодонтско померање зуба и промена структуре цитоскелета**

Функција свих ћелија у механосензитивним зубним ткивима блиско је повезана са ВЋМ који их окружује и чини одговарајућу микрооколину за ћелијске активности које се јављају након примене ортодонтске силе. Ортодонтски третман доводи примарно до извијања ВЋМ пародонцијума, што за последицу има промене у цитоскелетној структури ћелија укотвљених у ВЋМ. ВЋМ је вишеккомпонентно ткиво које омогућава да се

механички сигнали пренесу до одговарајућих ћелија и тако доведу до промена у структури и функцији одређеног ткива [11]. Структурне компоненте ВЋМ (колаген, фибронектин, ламинин, еластин, протеоглигани, хијалуронска киселина и др.) везују се за адхезивне рецепторе на ћелијама, зване интегрини, преко којих се механички стимулуси преносе у ћелију, изазивајући промене цитоскелетних структура. Примена механичке силе споља ремети интегринске рецепторе на фибробластима пародонталног лигамента и гингиве и ћелијама кости (остеобласти, остеокласти, остеоцити), а њихов адаптивни одговор може повећавати или смањивати стварање саставних елемената ВЋМ у њима, те тако утицати на мењање масе и морфолошког изгледа кости [13].

#### **Ортодонтско померање зуба и реорганизација крвних судова**

Крвни судови у пародонталном лигаменту активно учествују у ремоделирању зубних ткива које је у вези с ортодонтским померањем зуба. Под утицајем механичких сила долази до преобликовања постојећих и стварања нових крвних судова у пародонталном лигаменту. Ови процеси се одигравају преко бројних сигналних путева који се активирају након извијања ВЋМ који окружује ћелије ендотела крвних судова. Они се махом успостављају преко интегрин ендотелних ћелија и структура ВЋМ који окружује крвне судове [14] и доводе до организовања ендотелних ћелија у вишећелијске прекапиларне мреже [11]. Одговор крвних судова пародонталног лигамента на деловање механичких сила испољава се повећаном пермеабилношћу, која, са своје стране, повећава изливање течности из капилара у интерстицијални простор [15]. Ови крвни судови играју суштински важну улогу у асептичној запаљењској реакцији изазваној механичким силама, делујући као извор медијатора запаљења (цитокина и неуротрансмитера), који међусобно реагују с ендотелним ћелијама пародонталне капиларне мреже, подстичући их да везују циркулишуће леукоците и утичу на њихово премештање у пародонтални ВЋМ.

#### **Ортодонтско померање зуба и запаљење**

Механички стимулус који потиче од ортодонтских сила изазива асептичну запаљењску реакцију унутар пародонталних ткива која покреће биолошке процесе који су у вези с преобликовањем кости [16]. Иако је у нормалним условима померање зуба стерилан процес, рана фаза ортодонтског померања зуба посматра се као врста повреде ткива и праћена је акутним запаљењским одговором.

Уопштено посматрано, акутно запаљење је почетна фаза одбрамбене реакције организма на повреду ткива (механичку, физичку, хемијску, нутритивну, биолошку). Одвија се брзо и траје кратко, а настаје као ре-

зултат великог броја сложених, међусобно повезаних процеса којима се одређени протеини и ћелије преносе из крви у оштећено ткиво и који као крајњи резултат имају оздрављење ткива. Акутна фаза запаљења се одликује васкуларним променама (вазодилатација и повећана пермеабилност крвних судова) и, последично, цурењем плазме (ексудација) и премештањем леукоцита (екстравазација) из крви у повређено ткиво.

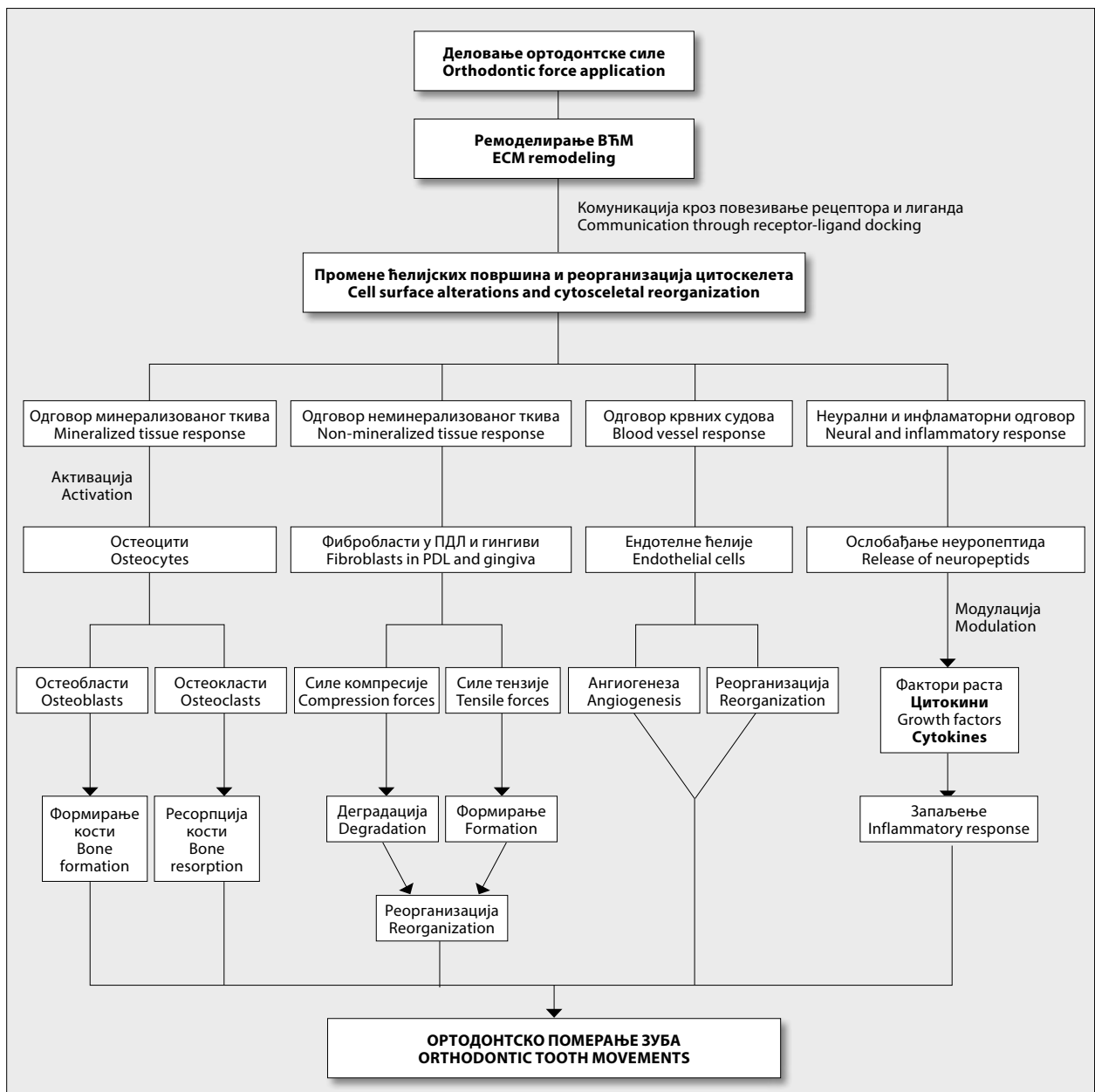
Непосредно након примене ортодонтске силе долази до нарушавања микроциркулације пародонталног лигаментна, што за последицу има исхемију локалног ткива, пародонталну вазодилатацију и миграцију леукоцита кроз капиларе пародонталног лигаментна. Промене су пролазне и по правилу немају патолошке ефекте.

Иако су запаљењске промене настале током ортодонтског померања зуба углавном последица реактив-

них процеса у потпорном ткиву, механички стимулуси се могу пренети и до зубне пулпе и покренути запаљењски одговор унутар овог зубног ткива [17].

### Ортодонтско померање зуба и посредници запаљења

Запаљењски одговор у ортодонтском померању зуба праћен је појачаним стварањем инфламаторних медијатора (цитокини, простагландини, леукотријени), ензима (металопротеиназе матрикса, лактат-деhidрогеназа, алкална фосфатаза, аспартат-аминотрансфераза), фактора раста (епидермни фактор раста; *epidermal growth factor* – *EGF*) и неуропептида (супстанца *P* – *SP*; пептид сродан производу калцитонинског гена, *calci-*



Слика 1. Општи след догађаја у зубним ткивима током ортодонтског померања зуба [11, са дозволом аутора]

Figure 1. The sequence of events in dental tissues during orthodontic tooth movement [11, with authors' permission]

VtM – ванћелијски матрикс; ПДЛ – пародонтални лигамент  
ECM – extracellular matrix; PDL – periodontal ligament

*tonin gene-related peptid – CGRP*), што указује на учешће и међусобну комуникацију ћелија имунског, ендокриног и нервног система у регулацији ремоделирања кости [16, 18-22].

Примарна улога у покретању низа биохемијских процеса којима се стимулишу или инхибирају ћелијске активности током запаљењских промена, започетих деловањем ортодонтских сила, приписује се цитокинима [6]. Цитокини су мали молекули протеина којима се преносе сигнали између ћелија. Излучују их различите ћелије као одговор на спољашње стимулусе и најчешће делују локално. Деловање цитокина може бити аутокринно (на ћелију која га лучи), паракрино (на друге, оближње ћелије) и ендокрино (на удаљене ћелије). Своје ефекте цитокини испољавају везујући се за специфичне рецепторе на мембрани ћелија на које делују, изазивајући биохемијске промене одговорне за пренос сигнала до одговарајућих гена у тим ћелијама и, последично, до промене експресије гена у њима.

Током ортодонтског померања зуба цитокине стварају инфламаторне ћелије које су након механичког стимулуса изашле изван проширених капилара пародонталног лигамента [6, 18]. Као главни регулатори процеса ремоделирања кости током ортодонтског третмана помињу се три цитокина: интерлеукин 1 бета (*IL-1β*), интерлеукин 6 (*IL-6*) и фактор некрозе тумора алфа (*tumour necrosis factor-alpha – TNF-α*) [6, 18, 23]. Сва три цитокина изазивају мноштво локалних и системских промена, које обележавају акутну фазу запаљења.

### Ортодонтско померање зуба и ефекти *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α*

#### *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α* и ремоделирање (ресорпција и репарација) косији

Деловање *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α* током ортодонтског померања зуба усмерено је у неколико мање-више повезаних праваца и одвија се у склопу физиолошког процеса ремоделирања пародонталног ткива након примене механичких сила. Судећи по њиховој концентрацији у гингивалној течности, стварање сва три интерлеукина се повећава већ у почетној фази овога процеса (12. и 24. сата), када их леукоцити и фибробласти гингиве, пародонталног лигамента и алвеоларне кости стварају као медијаторе запаљења коју изазивају ортодонтске силе [6, 18, 23]. Максималан ниво достижу трећег дана након примене ових сила [23].

*IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α* су остеотропни цитокини. Ослобођени на месту запаљења, они директно или индиректно (преко супстанци на чију су синтезу и лучење утицали) реагују са ћелијама кости, покрећући процес ресорпције кости [16]. Уопштено се сматра да ресорпцију кости изазвану запаљењем узрокује локална стимулација остеокласта покренута деловањем цитокина ослобођених из инфилтрираних инфламаторних ћелија [24, 25]. Процес се одвија сложеним сигналним

путем преко рецептора *TNF-α (TNF-R1)* на остеобластима [24]. Овај рецептор активира нуклеарни транскрипциони фактор *NF-κB*, па је назван *RANKL* – рецепторски активатор *NF-κB* лиганда [26]. *RANKL* се везује за рецептор на зрелим остеокластима, назван *RANK*. Везујући се за *RANK*, *RANKL* може да активира зреле остеокласте и њихове прекурсоре у правцу остеокластогенезе. У томе га спречава природни антагонист остеопротегерин (*OPG*), солубилни рецепторски мамац за *RANKL* који онемогућава његово везивање за *RANK*, делујући као природни инхибитор матурације и активације остеокласта [27, 28]. За *TNF-α* и *IL-1β* показано је да заједно или независно један од другог (*IL-1β* преко *IL-1RI* рецептора на остеобластима) могу регулисати равнотежу *RANKL* и *OPG* у микроколини кости и мезенхијалном ткиву уз кост [29], појачавајући експресију *RANKL* и доприносећи ресорпцији кости, али да могу активирати и остеокласте на *RANKL*-независан начин [30]. Постоје докази да *IL-1β* и *IL-6*, које ослобађају сами остеокласти, могу садејствовати с проинфламаторним *IL-1β* и *IL-6* у остеокластогенези [31].

Завршетак ресорпције кости и отпочињање њеног поновног формирања подразумева инхибицију функције остеокласта и стимулацију активности остеобласта. У завршетак ресорптивног циклуса укључени су инхибиторни фактори које стварају околне ћелије, али и сами остеокласти. Они негативно регулишу активност ових ћелија, изазивајући њихову апоптозу и спречавајући њихово стварање, при чему истовремено појачавају функцију остеобласта. Ова фаза нормалног ремоделирања кости праћена је снижавањем нивоа проинфламаторних цитокина. Број ћелија инфламације које стварају *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α*, као и ниво ових цитокина у гингивалној течности, смањује се после 7-10 дана од почетка деловања механичких сила [18, 23], што се поклапа с почетном фазом репарације пародонталног ткива, која траје око девет дана [31]. Током ове фазе крвни судови нису више претерано пермеабилни [32]. У том периоду појачава се стварање трансформишућег фактора раста бета (*transforming growth factor-beta – TGF-β*), фактора раста сличног инсулину (*insulin-like growth factor – IGF I и II*), фактора раста фибробласта (*fibroblast growth factor – FGF*), *IL-10* и др. [33], који модулирају реактивност остеобласта и спречавају ресорпцију кости [31]. Компликоване интеракције између ових фактора, од којих многе још нису до краја разјашњене, чине основу координираног формирања нове кости на месту ресорпције.

#### *IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α* и ортодонтске силе

Иако узрочно-последични однос између цитокинске експресије и ортодонтских сила није до краја разјашњен, сматра се да правац и природа ових сила утичу на степен промена у протоку крви, а тиме и на однос инфламаторних медијатора који се експримирају у пародонталним ткивима и гингивалном сулкусу. Проток

крви се смањује на месту компресије (сабијање лигаментна), а повећава на месту тензије (растежање лигаментна), па је и одговор ткива на овим местима умногоме одређен супротстављеним силама које на њима делују. Запаљењска реакција се јавља на оба места, а садржај *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  се повећава и у зони компресије и у зони тензије (у поређењу с контролним зубима), али је ниво појединих од њих у свакој од тих зона различит [34, 35]. Сматра се да су те разлике одраз специфичности процеса који се на месту деловања одређене силе одигравају током ортодонског лечења [34]. Иако нису потпуно у складу, досадашњи подаци указују на то да је ниво проинфламаторних цитокина, у поређењу с контролним зубима, генерално већи у зони компресије него у зони тензије, што се доводи у везу с улогом ових цитокина у регулацији остеокластогенезе посредоване *RANKL* (*vide supra*) и процесом ресорпције кости на месту компресије [34, 35]. Истовремено је показано да је експресија антиинфламаторног цитокина *TGF- $\beta$*  већа на месту тензије него на месту компресије, што се приписује његовој улози у процесу инхибиције остеокластогенезе и формирању кости на месту тензије [35]. Међутим, равнотежа између проинфламаторних и антиинфламаторних медијатора на местима компресије и тензије још није довољно проучена.

Ефекти цитокина у одговору ткива на ортодонске силе повезани су са стварањем азот-оксида (*NO*), за који се зна да је један од важних регулатора ремоделирања кости. За стварање *NO* потребна је активност два ензима: индуцибилне азот-оксидне синтазе (*iNOS*) и ендотелне азот-оксидне синтазе (*eNOS*). Генску експресију ова два ензима активирају проинфламаторни (*IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$* ) и антиинфламаторни (*IL-4*, *IL-10*, *TGF- $\beta$* ) цитокини, који се стварају током процеса ресорпције и репарације кости [36]. На експерименталном моделу (пацов) уочено је да након примене ортодонске силе *iNOS* посредује у ресорпцији кости изазваној запаљењем у зони компресије, а *eNOS* у стварању кости у зони тензије [37].

Ортодонске силе испољавају дејство и на зубну пулпу, покрећући одговоре фибробласта у њој. Иако се сматра да су реакције пулпе на ортодонско лечење веома мале, оне ипак доводе до промена у протоку крви у пулпи и ослобађању *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  из фибробласта пулпе, што за последицу има њено запаљење [17]. Процес је специфично везан за инервацију пулпе и неурогене механизме [38], а у случају изражитијег дејства механичких сила може довести до ресорпције корена зуба [39].

### **IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ и „неуројена инфламација”**

Ортодонско померање зуба праћено је ослобађањем неуропептида из периферних завршетака сензорних нерава који прожимају зубну пулпу и пародонцијум, као и из инфламаторних ћелија локализованих у пародонталном ткиву. Ослобођени неуропептиди регули-

шу микроциркулацију пулпе и посредују у запаљењским процесима током ремоделирања кости, својственом ортодонском померању зуба [19]. Овакав неурални ефекат, који се уопштено назива „неурогена инфламација”, доводи се у везу са болом који делимично настаје услед истезања и притискања ткива под утицајем механичких сила, а делом због интеракције бројних инфламаторних медијатора с локалним рецепторима за бол [38, 40].

Главни медијатори неурогене инфламације су неуропептиди *SP* и *CGRP*, за које је показано да имају вазодилаторно дејство, повећавају васкуларну пермеабилност, односно појачавају екстравазацију протеина, и учествују у запаљењским процесима који су у вези с оштећењем и оздрављењем ткива [41]. Повећање нивоа ових неуропептида забележено је у гингивалној течности непосредно након деловања ортодонских сила, што се временски подудара с повећањем нивоа проинфламаторних цитокина *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  у тој течности [42]. Иако однос неуропептида и цитокина укључених у процесе запаљења које се јавља током ортодонског померања зуба још није потпуно јасан, подаци указују на то да *SP* и *CGRP* стимулишу лучење *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  из фибробласта зубне пулпе човека, али да не делују синергистички [16, 42]. Неуропептид *SP* се укључује у ресорпциону фазу преобликовања кости током ортодонског померања зуба тако што стимулише стварање *RANKL* у ћелијама зубне пулпе човека сличним фибробластима [43]. Експресију *SP* може да спречи *TGF- $\beta$*  [44], чије се лучење поклапа с почетном фазом репарације пародонталног ткива.

Деловање неуропептида на цитокине није једносмерно [19, 38]. *IL-1 $\beta$*  и *TNF- $\alpha$*  секретовани из инфламаторних ћелија након стимулације са *SP* доводе до стварања нервног фактора раста (*nerve growth factor* – *NGF*), који пак доводи до повећане производње *SP* и *CGRP*, чиме се успостављају механизми позитивне повратне спреге током запаљењског одговора [41].

### **IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ и други инфламаторни медијатори у пародонцијуму**

Поред узајамних интерактивних ефеката у процесима инфламаторних одговора и ремоделирања кости током ортодонског померања зуба, *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  често делују у комбинацији с разним другим биоактивним структурама укљученим у те процесе.

Након примарног прилива на место запаљења и започињања ране фазе пародонталног ремоделирања, ови цитокини отпочињу други талас цитокинске регулације овог процеса „увођењем” других релевантних цитокина. Показано је да је рана, али не и почетна, фаза ортодонског померања зуба праћена повећањем нивоа *IL-8* у гингивалној течности [6, 45], за који се зна да заједно са другим цитокинима регулише инфламаторне одговоре у пародонцијуму [46]. *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  стимулишу стварање *IL-8* у моноцитима,

макрофагима, епителним ћелијама и фибробластима пародонцијума, да би *IL-8* механизмом повратне спреге покренуо смањење стварања *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  [6], када пародонтални систем прелази из ресорптивне у формативну фазу ремоделирања кости. Уз *IL-8* се током ортодонтошког лечења повећава и ниво *IL-2*, који се такође сматра показатељем инфламаторних активности у пародонцијуму [47].

Појачана експресија проинфламаторних цитокина у хуманом пародонцијуму, изазвана ортодонтским силама, праћена је упадљивим повећањем нивоа простагландина  $E_2$  ( $PGE_2$ ). Овај простагландин, који се ствара у разним ћелијама сисара као један од интермедијарних производа метаболизма арахидонске киселине, посредује у одржавању локалне хомеостазе, модулирајући бројне физиолошке процесе, укључујући и запаљење. Током ресорптивне фазе ремоделирања кости изазваног механичким стресом и започетог акутним инфламаторним одговором,  $PGE_2$  се ствара у ћелијама пародонталног лигамента (механички деформисани остеобласти и гингивални фибробласти), стимулишући стварање остеокласта, чиме се појачава ресорпција кости [16]. У том процесу *IL-1 $\beta$*  и *TNF- $\alpha$*  испољавају синергистичке ефекте на стварање  $PGE_2$ , стимулишући фибробласте на синтезу овог простагландина. У повратној акцији повећан ниво  $PGE_2$  доводи до смањења експресије проинфламаторних цитокина [48] и, последично, до инхибиције инфламаторног одговора, односно стимулације формирања кости. Ова двојна улога  $PGE_2$  (ресорпција, с једне, и формирање кости, с друге стране) тумачи се могућношћу да простагландин на различит начин усмерава ћелије кости: за ресорпцију оне у коштаном сржи, а за формирање кости оне на њеној површини.

Инфламаторни одговор који се јавља током ортодонтошког померања зуба праћен је повећањем експресије  $\beta_2$  микроглобулина ( $\beta_2$ -*MG*), гликопротеина који заједно с проинфламаторним цитокинима покреће процес ремоделирања кости [18].  $\beta_2$ -*MG* се јавља у солубилном облику у различитим телесним течностима организма, укључујући и гингивалну течност, а улази и у састав главног хистокомпатибилног локуса класе I (*MHC* класе I), који се експримира на површини разних ћелија, углавном лимфоцита и моноцита. У процесу ремоделирања кости, након механичког стреса,  $\beta_2$ -*MG* се укључује као регулаторни фактор метаболизма кости, с функцијом стимулатора активности остеокласта у фази ресорпције и функцијом појачавања везивања за ћелије кости *IGF-I* у фази формирања кости [49].

Осим проинфламаторних цитокина и других проинфламаторних супстанци, током ортодонтошког померања зуба у гингивалну течност се ослобађају и различити метаболити. За лактат-дехидрогеназу (*LDH*) [21] и металопротеиназу 8 [20] показано је да повећавају свој ниво или активност истовремено с проинфламаторним цитокинима, у оквирно истим временским тачкама, па се сматра да њихово постојање одражава појачано пародонтално ремоделирање изазвано ортодонтским силама, првенствено у раним фазама тог

процеса. *LDH* је унутарћелијски, цитоплазматски ензим који се ослобађа ван ћелије под условима ћелијске некрозе или разградње ткива. Сматра се да повећање нивоа *LDH* у гингивалној течности током ортодонтошког померања зуба прати процес ресорпције кости [21]. Металопротеиназа 8 је изоформа ензима колагеназе која се услед дејства механичких сила ослобађа из пародонталних фибробласта. У повишеном нивоу у гингивалној течности јавља се током почетне фазе ортодонтошког померања зуба, одражавајући појачано пародонтално ремоделирање изазвано тим силама [20].

### Наша оригинална истраживања

Оштећење зубних ткива изазвано запаљењем и његова репарација почивају на деловању мноштва елемената и њиховој координацији унутар и изван ћелија. Иако између патолошких запаљењских промена и оних које прате механички изазвано преобликовање ткива постоје разлике, основни ћелијски одговори на стимулусе, без обзира на њихову природу, испољавају у основи сличне особине [50]. Наша истраживања промена појединих саставних елемената имуноског система и ВТМ у нормалној и запаљеној гингиви [51-54] била су основ за испитивање експресије *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  и њиховог међусобног односа у гингивалној течности и ткиву гингиве деце и одраслих особа који су ортодонтошки лечени. Анализирајући узорке гингивалне течности и ткива слободне гингиве ортодонтошки лечених зуба (експериментални зуби) и њихових нетретираних антагониста (контролни зуби) у четири различите временске тачке („нулти” сат, 24. сат, 72. сат и 168. сат након наносења сепаратора), дошли смо до сазнања о динамици промена у локалној цитокинској мрежи током почетне фазе ортодонтошког померања зуба и разликама које постоје у скоковитости тих промена између деце и одраслих испитаника [55]. Резултати су нас навели да претпоставимо да се у првим тренуцима ортодонтошког лечења појачава конститутивно стварање проинфламаторних цитокина, које се потом превазилази у наредним временским интервалима изразитијом реакцијом ћелија на деловање механичке силе, што се испољава упадљивијим повећањем нивоа цитокина у гингивалној течности и ткивној експресији ортодонтошки лечених зуба у неком од тих интервала. Временска подударност квантитативних промена *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$*  у гингивалној течности и ткивној експресији ортодонтошки лечених зуба, каква је утврђена у нашим истраживањима, било да је реч о повећању или смањењу садржаја ових цитокина, а надасве степен повећања нивоа неких од њих у одређеним интервалима, указује на то да су та три цитокина могла бити у специфичној међузависности током ране фазе ортодонтошког померања зуба. Стављени у контекст концепта о фармаколошкој модулацији померања зуба, посебно оног аспекта који убрзавање процеса померања зуба доводи у везу с локалном применом цитокина, резултати које смо добили могли би бити веома корисни.

## ZAKЉUČAK

Rana faza ortodontskog pomeraња zuba praћena je za-  
paљeњskim odgovorom tkiva na delovaње mehanичke  
sile, koji pokreћu i regulišu proinфlamatorni ци-  
tokini *IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *TNF- $\alpha$* , delujuћи kao uzaјamni ак-  
tivatori и инхибитори.

## НАПОМЕНА

Израду рада финансијски је подржало Министарство  
за науку и технолошки развој Републике Србије (про-  
јекат бр. ОИ175061).

## ЛИТЕРАТУРА

- Sandstedt C. Einige Beiträge zur Theorie der Zahnregulierung. Nordisk Tandläkare Tidskrift. 1904; 5:236-56.
- Davidovitch Z, Nicolay O, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines and control of alveolar bone remodeling in orthodontics. Dent Clin North Am. 1988; 32:411-35.
- Callard R, George AJT, Stark J. Cytokines, chaos, and complexity. Immunity. 1999; 11:507-13.
- Storey E. The nature of tooth movement. Am J Orthod. 1973; 63:292-314.
- Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. J Dent Res. 2008; 87:414-34.
- Ren Y, Vissink A. Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. Eur J Oral Sci. 2008; 116:89-97.
- Schwartz AM. Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. Int J Orthod. 1932; 18:331-52.
- Grimm FM. Bone bending, a feature of orthodontic tooth movement. Am J Orthod. 2008; 14:135-45.
- Basset CAL, Becker RO. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. Science. 1962; 137:1063-5.
- Iwasaki LR, Crouch LD, Nickel JC. Genetic factors and tooth movement. Semin Orthod. 2008; 14:135-45.
- Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. J Dent Res. 2009; 88:597-608.
- Massella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2006; 129:458-68.
- Chiquet M, Renedo AS, Huber F, Flück M. How do fibroblasts translate mechanical signals into changes in extracellular matrix production? Matrix Biol. 2003; 22:73-80.
- Chien S. Role of shear stress direction in endothelial mechanotransduction. Mol Cell Biomech. 2008; 5:1-8.
- Lew KK. Orthodontically induced microvascular injuries in the tension zone of the periodontal ligament. J Nihon Univ Sch Dent. 1989; 31:493-501.
- Yamaguchi M, Kasai K. Inflammation in periodontal tissues in response to mechanical forces. Arch Immunol Ther Exp. 2005; 53:388-98.
- Yamaguchi M, Kasai K. The effects of orthodontic mechanics on the dental pulp. Semin Orthod. 2007; 13:272-80.
- Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , epidermal growth factor, and  $\beta$ 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. J Dent Res. 1996; 75:562-67.
- Vandevska-Radunovic V. Neural modulation of inflammatory reactions in dental tissues incident to orthodontic tooth movement. A review of literature. Eur J Orthod. 1999; 21:231-47.
- Apajalahti S, Sorsa T, Railavo S, Ingman T. The in vivo levels of matrix metalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid during initial orthodontic tooth movement. J Dent Res. 2003; 82:1018-22.
- Perinetti G, Serra E, Paolantonio M, Bruè C, Di Meo S, Filippi MR, et al. Lactate dehydrogenase activity in gingival crevicular fluid during orthodontic treatment: a controlled, short-term longitudinal study. J Periodontol. 2005; 76:411-7.
- Yamaguchi M, Yoshii M, Kasai K. Relationship between substance P and interleukin-1 $\beta$  in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults. Eur J Orthodont. 2006; 28:241-6.
- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2001; 119:307-12.
- Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. J Biol Chem. 2000; 275:4858-64.
- Palmquist P, Lundberg P, Lundberg I, Hånström L, Lerner UH. IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  regulate IL-6-type cytokines in gingival fibroblasts. J Dent Res. 2008; 87:558-63.
- Li H, Lin X. Positive and negative signaling components involved in TNF $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation. Cytokine. 2008; 41:1-8.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998; 93:357-68.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Hong-Lin T, Timms E, Capparelli C, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature. 1999; 397:315-23.
- Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. J Clin Invest. 2005; 115:282-90.
- Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. Oral Dis. 2002; 8:147-59.
- Hill PA, Orth M. Bone remodeling. Br J Orthod. 1998; 25:101-7.
- Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. Eur J Orthod. 2006; 28:221-40.
- Martin TJ, Ng K. Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage control osteoclast formation and function. J Cell Biol. 1994; 56:357-66.
- Dudic A, Kiliaridis S, Mombelli A, Giannopoulou C. Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides. Eur J Oral Sci. 2006; 114:416-22.
- Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. Eur J Oral Sci. 2007; 115:355-62.
- van't Hof RJ, Armour KJ, Smith LM, Armour KE, Wei XQ, Liew FY, et al. Requirement of the inducible nitric oxide synthase pathway for IL-1-induced osteoclastic bone resorption. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97:7993-98.
- Tan SD, Xie R, Klein-Nulend J, van Rheden RE, Bronckers ALJJ, Kuijpers-Jagtman AM, et al. Orthodontic force stimulates eNOAS and iNos in rat osteocytes. J Dent Res. 2009; 88:255-60.
- Lundi FT, Linden GJ. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15:82-98.
- Rezniak N, Wasserstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: the clinical aspects. Angle Orthod. 2002; 72:180-4.
- Giannopoulou C, Dudic A, Kiliaridis S. Pain discomfort and crevicular fluid changes induced by orthodontic elastic separators in children. J Pain. 2006; 7:367-76.
- Schäffer M, Beiter T, Dieter Becker H, Hunt TK. Neuropeptides. Mediators of inflammation and tissue repair? Arch Surg. 1998; 133:1107-16.
- Yamaguchi M, Kojima T, Kanekava M, Aihara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 $\beta$ , IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  in human dental pulp cells. Inflamm Res. 2004; 53:199-204.
- Kojima T, Yamaguchi M, Kasai K. Substance P stimulates release of RANKL via COX-2 expression in human dental pulp cells. Inflamm Res. 2006; 55:78-84.
- Blum A, Setiawan T, Hang L, Stoyanoff K, Weinstock JV. Interleukin-12 (IL-12) and IL-23 induction of substance P synthesis in murine T cells and macrophages is subject to IL-10 and transforming growth factor  $\beta$  regulation. Infect Immun. 2008; 76:3651-6.
- Tuncer BB, Özmeriç N, Tuncer C, Teoman I, Çaklıcı B, Yücel A, et al. Levels of interleukin-8 during tooth movement. Angle Orthod. 2005; 75:631-36.

46. Maeda A, Soejima K, Bandow K, Kuroe K, Kakimoto K, Miyawaki S, et al. Force induced IL-8 from periodontal ligament cells requires IL-1 $\beta$ . *J Dent Res*. 2007; 86:629-34.
47. Başaran G, Özer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 130:7.e1-7.e6.
48. Lee K-J, Park Y-C, Yu H-S, Choi S-H, Yoo Y-J. Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin-1 $\beta$  and prostaglandin E2 production in gingival crevicular fluid. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2004; 125:168-77.
49. Centrella M, McCarthy TL, Canalis M.  $\beta$ 2-Microglobulin enhances insulin-like growth factor I receptor levels and synthesis in bone cell cultures. *J Biol Chem*. 1989; 264:18268-71.
50. Todorović V, Marković D, Milošević-Jovčić N, Petakov M, Balint B, Čolić M, et al. Matične ćelije zubne pulpe i njihov potencijalni značaj u regenerativnoj medicini. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2008; 55:170-9.
51. Stefanović G, Marković D, Ilić V, Brajović G, Petrović S, Milošević-Jovčić N. Hypogalactosylation of salivary and gingival fluid IgG in patients with advanced periodontitis. *J Periodontol*. 2006; 77:1887-93.
52. Stefanović G, Ćirić D, Ilić V, Brajović G, Petrović S, Milošević-Jovčić N. Hipogalaktozilacija imunoglobulina G (IgG) gingivalne tečnosti i pljuvačke u parodontitisu. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2006, 53:7-16.
53. Stefanović G, Brajović G, Ilić V, Milošević-Jovčić N. IgG glycan moiety and the inflammation of gingival tissue in periodontal disease. 2nd European Congress of Immunology, September 13-16, 2009, Berlin Germany, Poster PB16/42.
54. Brajović G, Stefanović G, Ilić V, Petrović S, Stefanović N, Nikolić-Jakoba N, Milošević-Jovčić N. Association of fibronectin with hypogalactosylated IgG, in gingival crevicular fluid in periodontitis. *J Periodontol*. 2010; 81:1472-80.
55. Vujačić A. Ortoodontsko pomeranje zuba i sinteza proinformatornih citokina [doktorska disertacija]. Kosovska Mitrovica: Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini; 2011.

## The Role of Cytokines in Orthodontic Tooth Movement

Nadežda Milošević-Jovčić<sup>1</sup>, Amila Vujačić<sup>2</sup>, Aleksandra Konić<sup>1</sup>, Jasna Pavlović<sup>2</sup>, Vera Todorović<sup>3</sup>, Marija Glibetić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Medical Research, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia;

<sup>3</sup>Pančevo School of Dentistry, University "Economic Academy", Novi Sad

### SUMMARY

One of the most important breakthroughs in the understanding of bone biology was the identification of the role of cytokines in bone remodelling including the alveolar bone exposed to the effect of mechanical forces during orthodontic treatment. Since bone remodelling is associated, in its early phase, with inflammation of the surrounding tissue, the hypothesis has been suggested on the role of proinflammatory cytokines in the process of bone remodelling, primarily IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ . These cytokines function as response mediators in the acute

phase of inflammation, as well as in the processes of metabolism, and stimulation of resorption and inhibition of bone formation. Mostly uninvestigated, the dynamics of concurrent changes of these three cytokines during the early phase of orthodontic teeth movement in children and adults was the subject of our investigation presented in this article on the current knowledge on the role of cytokines in this process.

**Keywords:** orthodontic teeth movement; bone remodelling; cytokines

Примљен • Received: 10/12/2010

Прихваћен • Accepted: 21/02/2011