

Come la genetica sta modificando l'approccio ai disordini temporomandibolari

How genetics is changing the approach to temporomandibular disorders



Marzia Segù
marzia.segu@unipv.it

**Niki Arveda
Giorgio Sopetti
Vittorio Collesano**

Università degli Studi di Pavia
Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche,
Diagnostiche e Pediatriche
Poliambulatorio Monospecialistico di Odontoiatria
TMD and Orofacial Pain Unit

SCOPO DEL LAVORO

Esaminare l'influenza della genetica nell'eziologia dei disordini temporomandibolari, focalizzando l'attenzione sull'influenza dei fattori genetici sulla percezione del dolore e considerando le differenze ormonali e anatomiche sulla base al sesso.

MATERIALI E METODI

Gli articoli per una revisione sistematica sono stati ottenuti attraverso una ricerca effettuata usando MEDLINE (2001-2009) senza limitazioni linguistiche e mediante una ricerca manuale. Le parole chiave erano "disordini temporomandibolari" e "genetica". La ricerca iniziale ha reso disponibili 61 articoli. Dopo lo studio dei titoli, riassunti e testi integrali, sono stati inclusi nell'analisi 18 articoli.

RISULTATI

Sono stati selezionati 18 articoli: 7 hanno studiato i temi relativi alla sensazione dolore, 2

l'effetto di placebo e la relativa importanza nel campo dei disordini temporomandibolari, 3 hanno considerato il rapporto che esiste fra il sistema ormonale e la predisposizione a questi disordini e 6 hanno analizzato l'influenza del polimorfismo genetico relativa ai meccanismi della neurotrasmissione.

CONCLUSIONI

Sulla base degli studi effettuati si evince che la maggior parte delle influenze genetiche nell'ambito dei disordini temporomandibolari sono collegate con i meccanismi ormonali, recettoriali e della neurotrasmissione.

AIM OF THE WORD

To examine the influence of genetics at the onset of temporomandibular disorders, by focusing on the genes influence the pain sensitivity and by taking into account the hormonal and anatomical differences on the base of gender and sex.

MATERIALS AND METHODS

Articles for a systematic review were obtained via a search performed using MEDLINE (2001-2009) without linguistic limitations plus a hand search. Key words were "temporomandibular disorders and genetic". The initial search yielded 61 articles. After studying titles, abstracts, and full texts, 18 articles were included in the analysis.

RESULTS

18 articles were selected: 7 investigated the themes connected the different way of feeling pain, 2 the issues related to the effect of placebo and to its importance in the field of

temporomandibular disorders, 3 considered the relation existing between the hormonal system and the predisposition at the onset of these disorders and 6 analyzed the influence of genetic polymorphism related to the reception-neurotransmitter mechanism system at the onset of these disorders.

CONCLUSIONS

Based on the several studies performed we have noticed that most of the genetic influences are related to the immune - inflammatory field and it is in this specific environment that the hormonal, receptorial and neurotransmitter mechanism systems play a fundamental role in temporomandibular disorders..



GENETICA / DISORDINI TEMPOROMANDIBOLARI /
GENETICS / TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS

INTRODUZIONE



In medicina la genetica appare essere l'ultima frontiera nella comprensione dei meccanismi eziopatogenetici delle malattie e nello spalancare nuovi orizzonti nella terapia. Anche nell'ambito dei disordini temporomandibolari (TMD) e del dolore orofacciale sono stati effettuati studi in tal senso e sono stati identificati numerosi geni coinvolti nei meccanismi che sono alla base della loro insorgenza (1, 2, 3); tra questi, i geni che codificano per i recettori oppioidi, per i recettori dell'insulina, per i recettori adrenergici, i geni coinvolti nella mediazione dell'infiammazione, nell'apoptosi cellulare e nella percezione del dolore (4, 5).

Scopo del nostro lavoro è quello di analizzare attraverso la letteratura scientifica il ruolo della genetica nell'eziologia dei TMD, ponendo l'attenzione su tre argomenti ampiamente interessati da meccanismi genetici, quali il sistema ormonale, la percezione del dolore e la comparsa di sindromi genetiche.

MATERIALI E METODI

È stata effettuata una revisione della letteratura tramite una ricerca elettronica, senza restrizioni linguistiche, mediante la consultazione di diversi database e banche dati (Medline ed Embase in primo luogo), immettendo quali parole chiave "temporomandibular disorders and genetic" o "genetics factors pain and TMD". Sono stati individuati 70 articoli a proposito; successivamente, dopo averli esaminati, sono stati selezionati i più significativi e attinenti all'obiettivo della ricerca: 19 pubblicazioni relative al periodo 2002-2010.

Gli articoli sono stati suddivisi in tre capitoli:

- › sistema ormonale;
- › percezione del dolore;
- › sindromi genetiche.

RISULTATI

Sistema ormonale

L'epidemiologia dei TMD evidenzia una differente prevalenza di tali disordini in relazione al sesso, con una forte rappresentanza femminile (rapporto femmine:maschi circa 4:1), ed alla fascia d'età presa in considerazione, con una più frequente insorgenza della patologia

nell'età compresa tra i 25 ed i 40 anni (fino a decrescere del 2-4 per cento in età senile).

La maggior suscettibilità delle donne è stata associata a possibili fattori quali una maggiore sensibilità agli stress emotivi, una maggior cura del corpo e quindi maggior assiduità e richiesta di prestazioni e/o cure professionali. Tuttavia, la prevalenza maggiore dei TMD nelle donne durante il periodo fertile ha condotto gli studiosi ad ipotizzare l'esistenza di un coinvolgimento ormonale, in particolare degli ormoni estrogeni.

› Numerosi studi eseguiti sulla possibile associazione tra alti livelli di estrogeni circolanti e aumentata sensibilità al dolore hanno dimostrato come sia plausibile questa correlazione.

Gli estrogeni, ormoni sessuali femminili, esercitano la loro funzione solo dopo il loro legame con i recettori ERs (Er ed ER), proteine facenti parte della famiglia dei recettori nucleari.

Proprio a carico del recettore Er sono stati evidenziati diversi polimorfismi coinvolti nell'insorgenza di disordini temporomandibolari. In particolare sono stati presi in esame due frammenti di DNA (Pvu II e Xba) facenti parte del gene responsabile del recettore e dai quali dipendono i 3 aplotipi (PX, Px, px) messi a confronto (6).

I pazienti che trasportano uno o più aplotipi PX mostrano un rischio 3,9-5,1 volte maggiore di possedere un'aumentata sensibilità al dolore rispetto ai pazienti che non presentano l'aplotipo in questione.

Questi risultati dimostrano come il polimorfismo del gene che codifica per il recettore Er possa essere associato ad una maggiore sensibilità al dolore nei pazienti colpiti da TMD. Per quanto riguarda le implicazioni cliniche, i pazienti eterozigoti o addirittura omozigoti per l'aplotipo PX richiederanno un trattamento farmacologico/analgesico più efficace.

Ulteriori studi sui diversi polimorfismi possibili riguardanti il recettore Er, hanno documentato come tali variazioni possano influire sulla crescita craniofaciale ed essere associati a differenze di lunghezza del corpo mandibolare, fattore che può compromettere la corretta funzionalità delle articolazioni temporomandibolari (7).

› Oltre alla correlazione con un'aumentata sensibilità al dolore, è stato provato che gli estrogeni hanno la capacità di richiamare notevoli quantità di monociti e macrofagi nei siti di lesione con conseguente alta produzione di citochine (soprattutto IL-6, IL 1b, IL-1

e TNF) responsabili a loro volta della degenerazione cartilaginea e dell'inibizione della sintesi dei proteoglicani (8).

Il fattore eziopatologico ormonale è di notevole importanza in quanto numerosi studi effettuati su animali hanno dimostrato la presenza di recettori per gli estrogeni e per altri ormoni sessuali in diverse zone dell'articolazione temporomandibolare, tanto da farla considerare un potenziale tessuto bersaglio per tali ormoni. Proprio per questo, livelli serici alterati di ormoni sessuali a causa di variazioni genetiche possono essere implicati nella fisiopatologia dei TMD e contribuiscono a spiegare la diversa prevalenza di questi disordini nei due sessi.

Percezione del dolore

Oltre ai polimorfismi a carico del recettore Er, la percezione del dolore è influenzata anche da altre variazioni genetiche (9, 10).

› A questo proposito, acquista notevole importanza un enzima, responsabile assieme alle monoaminossidasi (MAO) della degradazione delle catecolamine in quanto provoca la loro metilazione sul gruppo ossidrilico. Questo enzima è detto catecol-o-metiltransferasi (COMT) ed è presente sulla membrana cellulare pinocitotica (11).

Il gene COMT mappa sul braccio lungo del cromosoma 22 in prossimità del gene BCR ed è costituito da 27221 basi. Esso codifica per una proteina di 271 amminoacidi del peso di 30 kDa (12).

Tramite l'intero sequenziamento del gene COMT si sono evidenziate circa 22 varianti con probabile significato patogenetico nell'insorgenza del dolore temporomandibolare e del dolore cefalgico ad esso associato. Inoltre, per 10 di queste varianti l'analisi strutturale ha permesso di accertare un cambio del valore del G e dell'avvolgimento spaziale dell'RNA, caratteristica quest'ultima fortemente correlata alla quantità di proteina tradotta. La variante più comune (sostituzione di adenosina con guanosina nel nucleotide 1222, A1222G, che causa la sostituzione della valina con la metionina) porta alla sintesi di un enzima da 3 a 4 volte meno attivo e si è dimostrata essere associata ad una minor risposta dei recettori μ ad uno stress algogeno. Individui omozigoti per la variante metionina presentano una maggior sensibilità al dolore; in condizioni basali,

mostrano un'aumentata espressione dei recettori μ in diverse regioni cerebrali ed in risposta al dolore presentano una minore attivazione di questi recettori per un diminuito rilascio di oppioidi endogeni (13).

La correlazione tra l'alterazione dell'attività della COMT e l'insorgenza dei DTM era già stata identificata nel 1976 da Marbach e Levitt, i quali osservarono che pazienti con dolore persistente all'articolazione temporomandibolare mostravano variazioni dei livelli di metaboliti delle catecolammine ed esprimevano una bassa attività della COMT eritrocitaria attribuendo pertanto all'enzima in questione un ruolo primario nella persistenza del dolore (14).

I meccanismi alla base di tale variabilità sono stati chiariti dall'identificazione di tre varianti (aplotipi) del gene che codifica per le COMT, definite come LPS (Low Pain Sensitivity), APS (Average Pain Sensitivity), e HPS (High Pain Sensitivity): è stato dimostrato che questi tre aplotipi sono differenzialmente espressi nel 96 per cento della popolazione umana e che cinque combinazioni di questi aplotipi sono fortemente associate con variazioni nella sensibilità al dolore evocato (15).

La presenza anche solo di un singolo aplotipo LPS, la cui espressività è associata a livelli più elevati di attività COMT rispetto agli altri due aplotipi, diminuisce di circa due volte il rischio di sviluppare DTM. Inoltre, da altri studi, è stato dimostrato che l'inibizione delle COMT nei ratti provoca un significativo incremento della sensibilità dolorosa.

L'attività delle COMT influenza sostanzialmente la sensibilità dolorosa, e i tre principali aplotipi determinano l'attività delle COMT nell'uomo: LPS (Low Pain Sensibility), APS (Average Pain Sensitivity), HPS (High Pain Sensitivity).

- ▶ Un altro polimorfismo che influisce a riguardo chiama in causa il recettore adrenergico β_2 presente a livello della muscolatura liscia dell'apparato bronchiale, gastrointestinale e nei grandi vasi che irrorano la muscolatura scheletrica (16). A tal proposito sono stati studiati diversi aplotipi.

Dalla tabella si evince che gli individui in cui l'espressione e la funzione del recettore adrenergico β_2 è ben sviluppata (aplotipi H2 e H3) vanno incontro ad un rischio abbastanza elevato di sviluppare DTM. In particolare gli individui H2 omozigoti mostrano

il più alto tasso di incidenza di DTM. Approfondendo lo studio si è notato che questi pazienti mostrano alti livelli di somatizzazione e livelli di pressione sanguigna a riposo più bassi. Entrambi questi fattori sono condizioni che sembrano influenzare lo sviluppo di dolore cronico muscoloscheletrico (1). Curiosamente, osservando i dati attentamente, si nota che anche gli individui in cui la funzione del recettore β_2 è limitata (H1 omozigoti) corrono lo stesso rischio.

Tutti i soggetti presentanti polimorfismi a carico del recettore adrenergico β_2 che portano alla sua iper-ipo-funzione hanno una maggior probabilità di sviluppare DTM rispetto alla media. A conferma di questo è il fatto che i soggetti presentanti aplotipi quali H1H2 o H1H3 sono maggiormente protetti rispetto al resto della popolazione in questione. Pazienti che trasportano aplotipi H1H1, H2H2, H3H3, H2H3, potrebbero richiedere trattamenti preventivi e farmacologici più attenti, magari tramite l'uso di farmaci adrenergici non selettivi o β_2 - β_3 selettivi a seconda dell'aplotipo che presenta il paziente in questione (17).

Sindromi genetiche

Esistono sindromi ereditate geneticamente che sono causa di sviluppo di DTM in quanto responsabili di malformazioni ossee, formazione di tessuti non qualitativamente adatti alla funzione dell'articolazione temporomandibolare, inesatta composizione e ripartizione della matrice extracellulare, lassità legamentosa e altre mutazioni che compromettono o intervengono nell'insorgenza di DTM (18). Alcune di queste sindromi sono:

- ▶ sindrome auricolo-condilare (ACS): sindrome autosomica dominante che consiste in malformazioni bilaterali dell'orecchio esterno (orecchio a punto interrogativo), ipoplasia condilare, microstomia, micrognatia, macroglossia, asimmetria facciale, ipotonia, ptosi, palatoschisi, ritardo psicomotorio e difficoltà respiratorie;
- ▶ sindrome di Ehlers-Danlos (EDS): comprende una serie di patologie ereditarie contraddistinte da lassità dei legamenti e iperelasticità della cute che colpisce prevalentemente il tessuto connettivo con la presenza di un collagene mutato. Le forme più comuni sono la classica (conosciute come tipo I e II), l'ipermobile (tipo III), la vascolare (tipo IV), la cifoscoliosi, l'artroclasia e la dermatosparas-

si. Vengono trasmesse tutte con un meccanismo autosomico dominante tranne la cifoscoliosi che riconosce un meccanismo di trasmissione autosomico recessivo;

- ▶ fibrodiplosia ossificante progressiva (FOP): malattia genetica molto rara la cui manifestazione consiste nella calcificazione di muscoli, tendini, legamenti e tessuti connettivi;
- ▶ displasia oftalmo-mandibolo-melica: trasmissione autosomica dominante caratterizzata da cecità completa, opacità corneali, difficoltà alla masticazione da fusione temporomandibolare e anomalie della braccia;
- ▶ sindrome di Schwartz-Jampel (SSJ): trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da miotonia e anomalie osteoarticolari con rigidità articolare progressiva.

CONCLUSIONI

Dalle continue scoperte e dal sempre più elevato numero di studi riguardanti i diversi polimorfismi dei geni si evince chiaramente che la genetica gioca un ruolo centrale nell'eziopatogenesi di questo tipo di disturbi e che la sua comprensione permetterebbe di compiere passi da gigante nel campo della clinica e dei trattamenti farmacologici (19). La scoperta di correlazioni tra i più comuni polimorfismi genetici, l'individualità della sensibilità nocicettiva, il ruolo degli ormoni sessuali e l'insorgenza dei disturbi temporomandibolari rappresenta una tappa cruciale per facilitare l'approccio clinico e terapeutico a forme più o meno complesse di dolore cronico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Diatchenko L, Anderson AD, Slade GD, Fillingim RB, Shabalina SA, Higgins TJ, Sama S, Belfer I, Goldman D, Max MB, Weir BS, Maixner W. Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 Jul 5;141B(5):449-62.
- 2) Mutlu N, Erdal ME, Herken H, Oz G, Bayazit YA. T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene may be associated with temporomandibular dysfunction. *Oral Dis* 2004 Nov;10(6):349-52.
- 3) Stohler CS. Taking stock: from chasing occlusal contacts to vulnerability alleles. *Orthod Craniofac Res* 2004 Aug;7(3):157-61.
- 4) Djima K, Watanabe N, Narita N, Narita M. Temporomandibular disorder is associated with a serotonin transporter gene polymorphism in the Japanese population. *Biopsychosoc Med* 2007 Jan;10:1-3.
- 5) Helenius LM, Hallikainen D, Helenius I, Meurman JH, Koskimies S, Tervahartala P, Kivisaari L, Hietanen J, Suuronen R, Lindqvist C, Leirisalo-Repo M. HLA-DRB1* alleles and temporomandibular joint erosion in patients with various rheumatic diseases. *Scand J*

- Rheumatol 2004;33(1):24-9.
- 6) Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC, Arthuri MT, Hou W, Fillingim RB, Rizzatti Barbosa CM. Estrogen receptor-alpha polymorphisms and predisposition to TMJ disorder. *J Pain* 2009 May;10(5):527-33.
 - 7) Lee DG, Kim TW, Kang SC, Kim ST. Estrogen receptor gene polymorphism and craniofacial morphology in female TMJ osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 Feb;35(2):165-9. Epub 2005 Sep 8.
 - 8) Kang SC, Lee DG, Choi JH, Kim ST, Kim YK, Ahn HJ. Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007 May;36(5):391-4. Epub 2007 Mar 27.
 - 9) Stamer UM, Stüber F. Genetic factors in pain and its treatment. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007 Oct;20(5):478-84.
 - 10) Marx J. Pain research. Why other people may not feel your pain. *Science* 2004 Jul 16;305(5682):328.
 - 11) D'Antò V, Michelotti A, Esposito L, Zagari A, Liguori R, Sacchetti L. Nonsynonymous mutation of catechol-O-methyl-transferase (COMT) gene in a patient with temporomandibular disorder. *Prog Orthod* 2010;11(2):174-9. Epub 2010 Oct 8.
 - 12) Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain* 2007 Apr;128(3):199-208. Epub 2006 Nov 7.
 - 13) Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppel RA, Nichols TE, Stohler CS. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005 Aug 24;25(34):7754-62.
 - 14) Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppel RA, Stohler CS, Goldman D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003 Feb 21;299(5610):1240-3.
 - 15) Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS, Maixner W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005 Jan 1;14(1):135-43. Epub 2004 Nov 10.
 - 16) Stohler CS. The search for the cause of persistent muscle pain. *J Pain* 2002 Aug;3(4):268-9; discussion 270-1.
 - 17) Zubieta JK, Yau WY, Scott DJ, Stohler CS. Belief or Need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain Behav Immun* 2006 Jan;20(1):15-26. Epub 2005 Oct 20.
 - 18) Oakley M, Vieira AR. The many faces of the genetics contribution to temporomandibular joint disorder. *Orthod Craniofac Res* 2008 Aug;11(3):125-35.
 - 19) Christian Naujoks, Ulrich Meyer, Hans-Peter Wiesmann, Janine Jäsche-Meyer, Ariane Hohoff, Rita Depprich¹ and Jörg Handschel¹. Principles of cartilage tissue engineering in TMJ reconstruction. *Head & Face Medicine* 2008, 4:3 doi:10.1186/1746-160X-4-3