

CORRELAZIONE TRA GENE HLA E MALATTIA PARODONTALE NEL PARCO GENETICO DEL FRIULI-VENEZIA GIULIA



E Russi§, A Morassi§, N Pirastu°, S Ulivi°, P Gasparini°, G Castronovo§, M Cadenaro§, R Di Lenarda§, L Bevilacqua§.

§(CdL Igiene Dentale - Presidente: prof.ssa M. Cadenaro - Università degli Studi di Trieste); °(SOC di Genetica Medica, IRCCS-Burlo Garofolo/Università di Trieste)

Introduzione

Ormai è universalmente riconosciuto che l'agente eziologico della malattia parodontale è rappresentato dal biofilm batterico. La presenza di quest'ultimo è una condizione necessaria ma non sufficiente a determinare l'insorgenza e la progressione della parodontite per cui devono esser presenti anche fattori ambientali e genetici in grado di supportare l'insulto batterico. La correlazione tra malattia parodontale e fattori ambientali/genetici è stata confermata da diversi studi. L'alterazione delle difese del sistema immunitario, l'aumentata produzione di prostaglandine E2 (Garrison et al. 1989), interleuchine 1 β (Kornman et al. 1997, Engebretson et al. 1999) o TNF α (Galbraith et al. 1998) contribuiscono enormemente alla distruzione dei tessuti di sostegno dell'elemento dentario. Negli ultimi anni particolare interesse è emerso nei confronti del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), costituito da un gruppo di geni polimorfici. Essi svolgono un ruolo fondamentale nell'avvio della risposta immunitaria tramite la codifica di Human Leucocyte Antigens (HLA) (Okada Y et al. 2009, Reichert S et al. 2007, Stein J et al. 2003). Queste molecole sono state associate alla maggior parte delle malattie autoimmuni; si trovano sulla superficie cellulare e si comportano come antigeni se vengono a contatto con il sistema immunitario di un individuo diverso. Scopo dello studio è stato valutare la correlazione tra malattia parodontale e i geni HLA tramite la genotipizzazione di nucleotidi polimorfici chiamati SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) di un isolato genetico (Parco genetico del Friuli Venezia Giulia).

ANAMNESI



ORTOPANTOMOGRAFIA



VISITA GENERALE



VALUTAZIONE PARODONTALE



Materiali e metodi

Questo studio di tipo osservazionale è stato condotto tra il marzo 2008 e il novembre 2008 con approvazione del Comitato Etico dell'Università degli Studi di Trieste.

Sono state prese in esame le popolazioni di sei paesi del Friuli Venezia Giulia (Erto, Clauzetto, Resia, Sauris, Illegio, San Martino) che per motivi geografici, storici e/o linguistico-culturali sono rimaste isolate per molto tempo, favorendo l'instaurarsi di alti livelli di omozigosità e l'insorgere di malattie autoimmuni.

Previo l'accettazione del consenso informato tutti i soggetti sono stati sottoposti a prelievo ematico per l'analisi del DNA e successivamente sono stati valutati dal punto di vista parodontale.

Le variabili parodontali analizzate sono state: perdita di attacco clinico (CAL), profondità di sondaggio (PPD), recessioni (RG), indice di placca (IP) e l'indice di sanguinamento (BoP) per 4 siti di ogni dente tramite sonda parodontale PCP12 (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA).

Mediante una ortopantomografia è stata valutata la severità e l'estensione del riassorbimento osseo.

Di questa popolazione sono stati selezionati 122 soggetti con malattia parodontale cronica grave (gruppo test) e 215 paziente sani (gruppo controllo) diagnosticati con i criteri proposti dall'American Academy of Periodontology (GC Armitage, The Workshop for Classification of Periodontal Diseases 1999).

I pazienti con parodontite cronica grave generalizzata avevano una perdita di supporto osseo maggiore di un terzo della radice per più del 30% dei siti (\varnothing 49,3% σ 50%; età 60,3 \pm 11,1; IP 69% \pm 31,2; BoP 53,1% \pm 20,2).

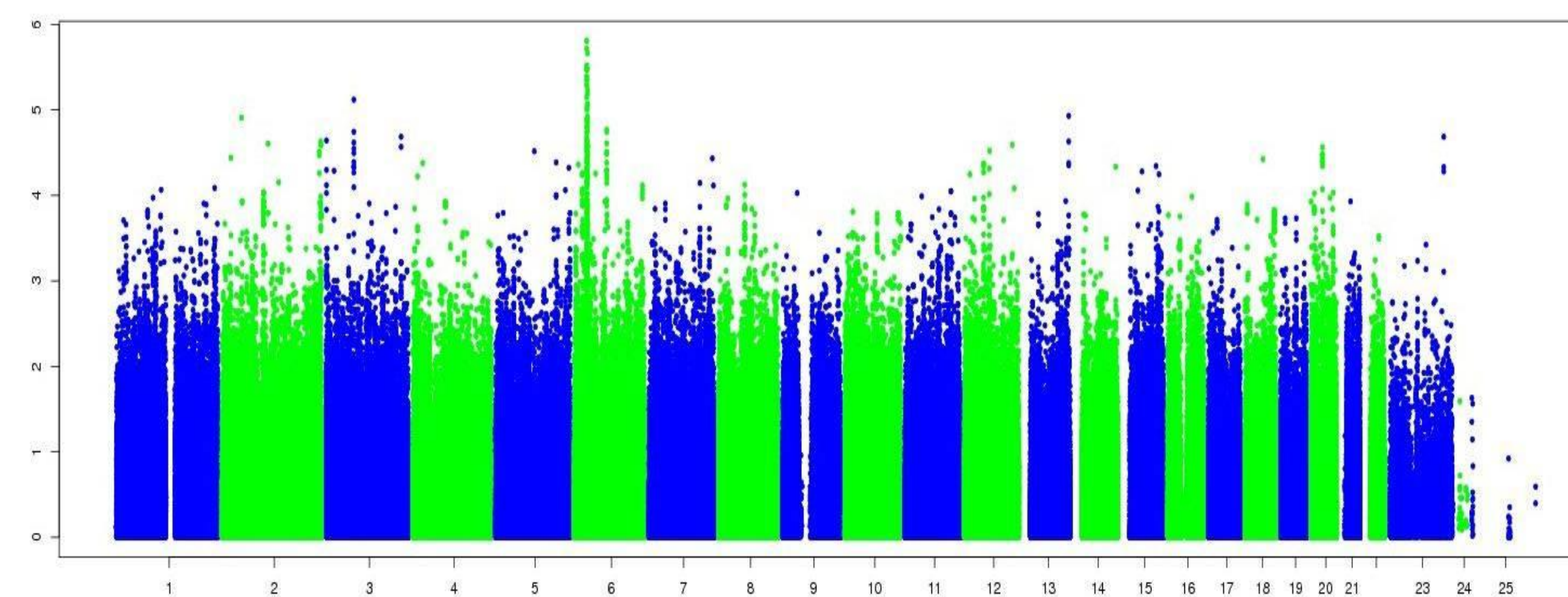
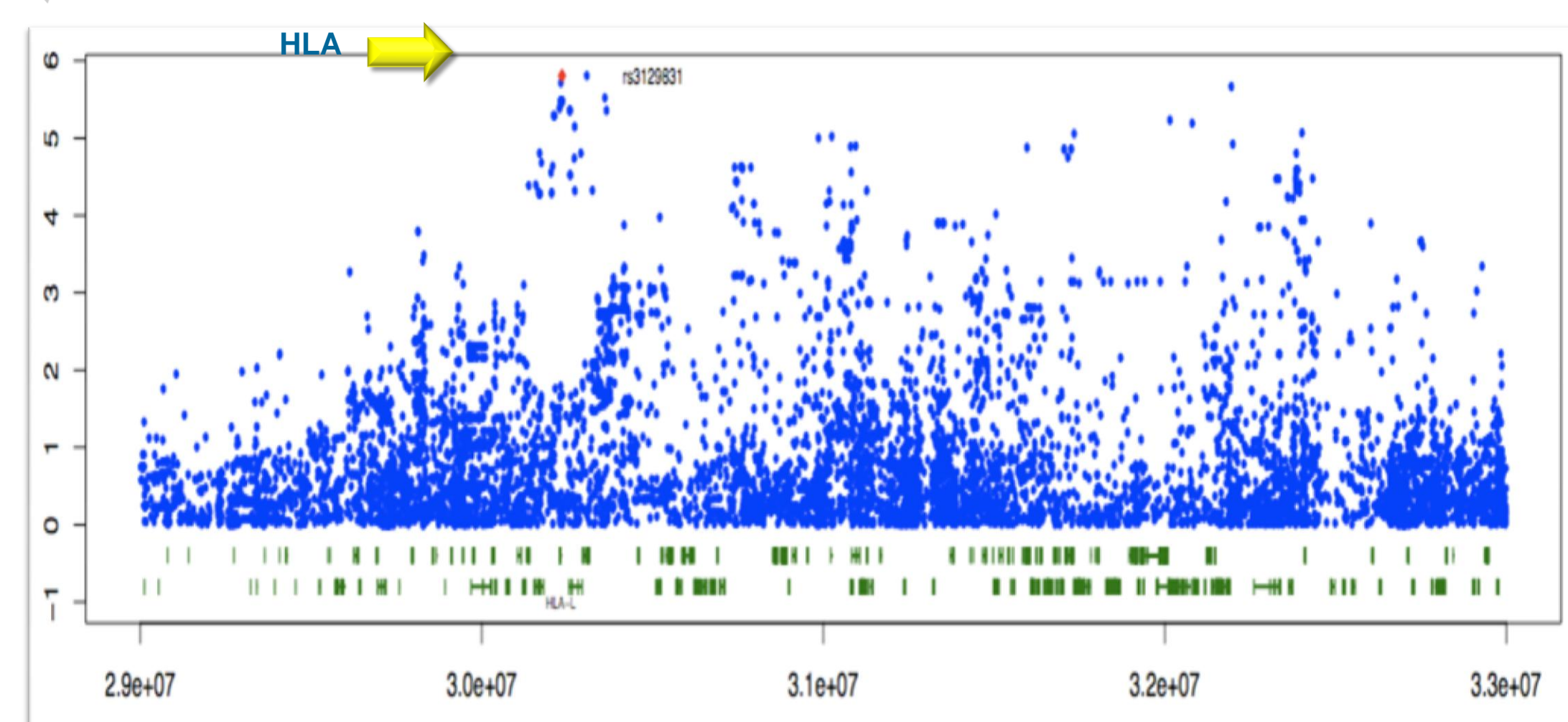
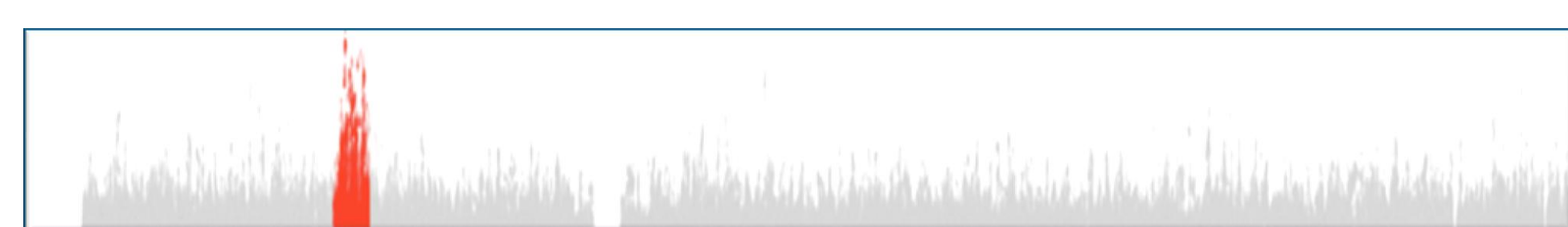
I pazienti sani non presentavano perdita di supporto osseo ed avevano un BOP inferiore al 25% (\varnothing 63,2%, σ 36,8; età 29,8 \pm 15; IP 20,6 \pm 22,1; BoP 5,5 \pm 10,5).

Sono stati utilizzati 2.5 milioni di SNPs distribuiti su tutto il genoma in parte genotipizzati e in parte imputati sulla base del progetto HapMap phase II. Tutte le analisi sono state sorrette per il grado di parentela.

Risultati

L'analisi di associazione ha rilevato un'associazione molto forte sul cromosoma 6 in corrispondenza del cluster di geni nella regione dell'HLA. I markers che si sono rivelati più fortemente associati rs3129831 rs3129840 entrambi con un p -value di 1.5×10^{-6} e con l'allele predisponente che conferisce un Odds Ratio di 1.28 (IC 95% 1.16 - 1.424). I 2 SNPs in prossimità del gene HLA-L, tuttavia la particolare struttura di LD di questa regione impedisce di identificare con precisione quale dei geni HLA sia effettivamente associato alla malattia.

$-\log(p\text{-value})$ CROMOSOMA 6 (SEQUENZA DI BASI)



Conclusioni

I risultati dello studio sono interessanti in quanto da un'analisi della letteratura si nota che il gene HLA è stato associato ad un numero di malattie immunitarie quali ad esempio l'artrite reumatoide e la spondilite anchilosante. L'associazione tra geni HLA e parodontiti croniche gravi generalizzate nei soggetti del Parco genetico del FVG suggerisce un'origine autoimmune della patologia. Recenti studi hanno inoltre suggerito l'implicazione dei geni HLA non tanto sulla presentazione degli antigeni alle cellule T, ma alla trasduzione del segnale all'interno dei fibroblasti gengivali che porta al rilascio di citochine associate all'infiammazione (IL-6, IL-8, MCP-1). Questo studio non chiarisce quale sia il ruolo dei geni HLA, ma può essere un ottimo punto di partenza per ulteriori analisi su un campione di dimensioni maggiori.

Bibliografia

- Garrison SW, Nichols FC. LPS-elicited secretory responses in monocytes: altered release of PGE2 but not IL-1 beta in patients with adult periodontitis. *J Periodontol Res.* 1989 Mar;24(2):88-95
- Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol* 2000. 2007;43:102-32. Review
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997 Jan;24(1):72-7
- Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AG, di Giovine FS, Kornman KS. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 1999 Jun;70(6):567-73
- Galbraith GM, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. *J Periodontol.* 1998 Apr;69(4):428-33
- Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):327-38. Review
- McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol.* 1999 Jan;70(1):49-56
- Okada Y, Meguro M, Ohyama H, Yoshizawa S, Takeuchi-Hatanaka K, Kato N, Matsushita S, Takashiba S, Nishimura F. Human leukocyte histocompatibility antigen class II-induced cytokines from human gingival fibroblasts promote proliferation of human umbilical vein endothelial cells: potential association with enhanced angiogenesis in chronic periodontal inflammation. *J Periodontol Res.* 2009 Feb;44(1):103-9
- Reichert S, Stein J, Fuchs C, John V, Schaller HG, Machulla HK. Are there common human leucocyte antigen associations in juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2007 Jun;34(6):492-8
- Stein J, Reichert S, Gautsch A, Machulla HK. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? *J Periodontol Res.* 2003 Oct;38(5):508-17.