



ARTÍCULO
ORIGINAL



Iber-Díaz, Paula

Estudiante doctorado en Ciencias Odontológicas en la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Profesora Ayudante UCM. Máster de ortodoncia UCM.

Senén-Carramolino, Raquel

Estudiante doctorado en Ciencias Odontológicas en la UCM. Máster de ortodoncia UCM.

Palma-Fernández, Juan

Departamento Especialidades Clínicas Odontológicas UCM.

Iglesias-Linares, Alejandro

Departamento Especialidades Clínicas Odontológicas UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

Paula Iber Díaz
piber@ucm.es
Facultad de Odontología
Plaza Ramón y Cajal s/n,
28040, Madrid.

Fecha de recepción: 19 de mayo de 2022
Fecha de aceptación para su publicación:
15 de julio de 2022

Trabajo de investigación subvencionado por el Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos de la 1ª Región: Beca de Investigación 2020

REABSORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA TRAS LA ORTODONCIA: FACTORES CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS Y ANÁLISIS DE REDES DE GENES RELACIONADOS

Iber-Díaz P, Senén-Carramolino R, Palma-Fernández J C, Iglesias-Linares A.
Reabsorción radicular apical externa tras la ortodoncia: factores clínicos y diagnósticos y análisis de redes de genes relacionados.
Cient. Dent. 2022; 19; 2; 79-89

RESUMEN

Introducción: La reabsorción radicular apical externa (EARR) provocada por las fuerzas ortodóncicas representa uno de los efectos iatrogénicos más indeseables del tratamiento.

Se pretende establecer una relación entre las variables diagnósticas y clínicas del tratamiento con la aparición y severidad de la reabsorción radicular apical externa agresiva (aEARR). Adicionalmente, la red de interrelaciones genéticas sirve para la generación de hipótesis en la correlación de variaciones genéticas, previamente asociadas con aEARR, con otras enfermedades.

Métodos: Se realizó un estudio de asociación mediante una selección de 240 pacientes clasificados en dos grupos, basándose en la presencia o ausencia de aEARR.

Se realizó un análisis descriptivo y una regresión logística binaria condicional tipo *backward* entre las variables y el desarrollo de aEARR.

Se seleccionaron 5 variantes (*STAG2*, *RP1-30E17.2*, *P2RX7*, *SPP1* y *TNFRSF11A*) asociadas a una mayor predisposición al desarrollo de aEARR y se realizó un análisis de redes.

Resultados: Exclusivamente la variable tiempo de tratamiento obtuvo resultados estadísticamente significativos (IC: 95%; $p=0,007$) en relación con la aEARR.

En el análisis de redes se encontró relación de 4 variantes genéticas con diferentes etapas del proceso patológico de la EARR que se relacionaron con 6 patologías: artritis, osteoartritis, enfermedad autoinmune, lupus eritematoso, hepatitis C y EARR.

EXTERNAL APICAL ROOT RESORPTION AFTER ORTHODONTIC TREATMENT: CLINICAL AND DIAGNOSTIC FACTORS AND ANALYSIS OF RELATED GENE NETWORKS

ABSTRACT

Introduction: External apical root resorption (EARR) caused by orthodontic forces represents one of the most undesirable iatrogenic effects of treatment.

The aim of this study is to establish a relation between the diagnostic and clinical variables of treatment with the appearance and severity of aggressive external apical root resorption (aEARR). Additionally, the network of genetic interrelationships offers the generation of hypotheses in the correlation of genetic variations, previously associated with aEARR, with other diseases.

Methods: An association study was performed using a selection of 240 patients classified into two groups based on the presence or absence of aEARR. A descriptive analysis of the data along with a backward conditional binary logistic regression was performed between the variables and aEARR.

Five variants (*STAG2*, *RP1-30E17.2*, *P2RX7*, *SPP1* and *TNFRSF11A*) associated with an increased predisposition to aEARR were selected and network analysis was performed.

Results: Only the treatment time variable obtained statistically significant results (CI: 95%; $p=0.007$) in relation to aEARR.

In the network analysis, 4 genetic variants were found to be related to different

Conclusiones: El único factor que se asoció con una mayor prevalencia de aEARR es el tiempo de duración del tratamiento.

Cualquier vía que pueda tener relación con el proceso inflamatorio y, por tanto, con el proceso reabsortivo, puede tener una implicación mayor/menor de manera directa o indirecta en el desarrollo de la EARR.

PALABRAS CLAVE

Ortodoncia; Reabsorción radicular; Genética.

stages of the pathological process of aEARR, which were associated with 6 pathologies: arthritis, osteoarthritis, autoimmune disease, lupus erythematosus, hepatitis C and EARR.

Conclusions: The only factor associated with a higher prevalence of aEARR is the treatment duration.

Any pathway that may be related to the inflammatory process and therefore to the resorptive process may have a greater/lesser involvement directly or indirectly in the development of aEARR.

KEY WORDS

Orthodontics; Root resorption; Genetics.

INTRODUCCIÓN

La reabsorción radicular apical externa (EARR) provocada por las fuerzas ortodóncicas representa uno de los efectos iatrogénicos más indeseables del tratamiento, secundarios a la fuerza mecánica durante el movimiento ortodóncico, que provoca una pérdida irreversible de la estructura de la raíz del diente en el tercio apical. La EARR se manifiesta sobre todo en sus formas leves a moderadas; sin embargo, el tipo más agresivo (frecuencia < 1-5%; > 5 mm de pérdida apical) podría comprometer la viabilidad dentaria.

La EARR de cualquier grado de severidad representa un proceso patológico complejo con múltiples factores etiológicos de riesgo que, hasta la fecha, no han sido completamente determinados. Se han asociado varios factores diagnósticos y clínicos con la EARR. Factores como el tiempo de tratamiento y la cantidad de movimiento apical, se han vinculado con la EARR, pero estos hallazgos muestran cierto grado de inconsistencia y controversia en la literatura. Tanto es así que la aparición y gravedad de la EARR siguen siendo impredecibles y no se explican de un modo completo a través de variables exclusivamente de naturaleza clínica.

En este contexto, el componente genético y su contribución a este efecto iatrogénico es un tema de importancia crítica que está recibiendo una destacada atención por su potencial aplicación en el ámbito clínico. Hasta la fecha, un número limitado de estudios de asociación genética ha aportado resultados preliminares que sugieren que algunas variantes genéticas (SNPs) podrían ejercer una influencia positiva o negativa sobre la EARR, a nivel de los genes IL1^{16,21-25}, TNFRSF11B²⁶, P2RX7^{18,19}, SPP1^{20,24}, STAG2 o TNFRSF11A^{16,27} e IRAK1²⁸.

Durante el proceso en el que se produce la EARR, existe una fase destructiva mediada por macrófagos tipo M1 que liberan citoquinas proinflamatorias (IL6, IL1 α , IL1 β , RANKL, TNF α , NO y INF γ)^{21,29-34}. Cuando el estímulo de fuerza mecánica ejercida por la aparatología ortodóncica

desaparece, se inicia una fase de reparación, en la que predominan los macrófagos tipo M2^{31,32,35}. De esta manera, las alteraciones cualitativas y cuantitativas en los mediadores implicados en el movimiento dentario están determinadas por diversas variantes genéticas que pueden aumentar la susceptibilidad a sufrir EARR³⁶.

A pesar de los estudios mencionados de EARR, apenas existe evidencia científica sobre la forma en que los factores genéticos podrían estar específicamente asociados con el fenotipo más grave de EARR, es decir, el EARR agresiva (aEARR). Por todo ello, esta investigación encuentra su justificación directa en tanto en cuanto los resultados de este estudio puedan suponer un avance en el conocimiento de los aspectos básicos de esta patología, con una capacidad de traslación a la práctica diaria del clínico. Sustentados en los avances informáticos y la gestión adecuada de las bases de datos en el ámbito de la genética, es posible establecer relaciones entre los polimorfismos y las vías proteínicas, y su vínculo con ciertas patologías. De esta forma, antes de comenzar con el tratamiento en un futuro sería deseable poder establecer el grado de susceptibilidad del paciente a sufrir reabsorción radicular y con ello valorar los beneficios y riesgos de un modo individualizado.

El presente estudio tiene como objetivo establecer una relación entre las variables diagnósticas y clínicas del tratamiento de ortodoncia con la aparición y severidad de la aEARR. Adicionalmente, la red de interrelaciones genéticas sirve de base para la generación de hipótesis en la correlación de variaciones genéticas, previamente asociadas con aEARR, con otras enfermedades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se ha diseñado un estudio de asociación para la identificación de diversos factores clínicos, diagnósticos y de trata-

miento, con un riesgo imputado respecto a la afectación de aEARR. Adicionalmente, en una segunda etapa se planteó un estudio generador de hipótesis a partir de las variantes genéticas relacionadas con la aEARR y otras patologías.

A partir de una muestra de 650 pacientes, se realizó una selección de 240 pacientes que habían finalizado el tratamiento ortodóncico en la Universidad Complutense de Madrid.

Todos los sujetos seleccionados para su inclusión en el grupo de afectación severa (aEARR \geq 5mm) o control (EARR < 5mm) se asignaron a través de selección radiológica, empleando medición radiográfica por duplicado y a doble ciego (P.I.D y R.S.C) sobre ortopantomografías y radiografías laterales de cráneo ya obtenidas y que se emplean para el diagnóstico y tratamiento de rutina en ortodoncia.

Todos los pacientes seleccionados cumplieron los criterios de inclusión previamente validados en la literatura³⁷: tratamiento ortodóncico completo, sin alteraciones en los tejidos duros, sin graves malformaciones craneofaciales, sin traumas dentales, sin endodoncias en los dientes estudiados, formación radicular completa de incisivos superiores y duración del tratamiento menor de 5 años. El estudio se desarrolló con pleno conocimiento y consentimiento informado de cada sujeto, estando sometido a las directrices y principios éticos aplicables a la investigación médica en personas humanas, tal y como se expresa en la Declaración de Helsinki³⁸ y con aprobación para la experimentación por parte del Comité de Ética Institucional [Código:17/038-E/2017].

Registros clínicos y diagnósticos

Los parámetros diagnósticos y clínicos registrados fueron los empleados en trabajos previos de referencia³⁷. De modo específico se registraron 24 variables clínicas y 19 variables diagnósticas previamente asociadas en la literatura con influencia sobre la EARR de grado leve/medio^{11,39-41}.

Método de medición radiográfica

Los sujetos se clasificaron y dividieron en dos grupos, basándose en la presencia o ausencia del fenotipo de aEARR. En las radiografías panorámicas, como variable dependiente de interés para cada sujeto, se determinó el incisivo superior con mayor grado de afectación en términos de reabsorción radicular apical externa después del tratamiento de ortodoncia. Se empleó metodología descrita por Linge y Linge⁴² y modificada por Brezniak y cols.⁴³ para la medición digital de EARR $EARR = TL1 - TL2 \times (CL1/CL2)$, con el fin de establecer la diferencia entre el tamaño radicular al inicio y al final del tratamiento. El desplazamiento apical y la variación de la inclinación de los

dientes se cuantificaron mediante la superposición de mediciones radiográficas en una radiografía lateral, utilizando una versión modificada del método descrito por Baccetti y cols.⁴⁴.

Análisis de redes genéticas y de proteínas. Generación de hipótesis

Se analizaron cinco variantes genéticas asociadas a una mayor predisposición al desarrollo de aEARR con un grado de asociación estadística de $p > 1 \times 10^{-4}$ identificadas en un análisis genómico de 14717 variantes³⁷. Los SNPs analizados fueron: STAG2, gen del antígeno estromal 2 (rs151184635) y RP1-30E17.2, gen Vega basado en clones (rs55839915) (ambos localizados en el cromosoma X), SPP1, osteopontina (rs11730582); P2RX7, receptor purinérgico 7 PX2 (rs1718119) y TNFRSF11A, miembro 11A de la superfamilia de receptor del TNF α (factor de necrosis tumoral alfa) (rs8086340). Estos SNPs se localizan en los cromosomas 4, 12 y 18, respectivamente.

Para establecer una asociación entre las variaciones genéticas que actúan a nivel del desarrollo de aEARR y de las relaciones que tienen a nivel proteínico molecular de vías patológicas y de enfermedades, se analizaron mediante Cytoscape 3.9.1, (*The Cytoscape Consortium*), se establecieron relaciones con GeneMANIA 3.5.2 (*Genome Canada, through the Ontario Genomics Institute*) y, de esta manera, fue posible generar nuevas hipótesis en la regulación e interrelación de los genes y sus posibles implicaciones en otros procesos patológicos. A través de STRING 11.5 (<https://string-db.org/>), se estudiaron las relaciones de las proteínas señaladas con otras proteínas y su implicación en diversas patologías. Se exploró *The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project*; *neXtProt*; *UniProt*; *GeneCards Suite*, en el que están incluidos: *GeneCards®: The Human Gene Database*, *Malacards* (<https://www.malacards.org/>); *The human disease database* y *PathCards: Human Biological pathway unification* y de *Novo Nordisk foundation Center for Protein Research (DISEASES)* (<https://diseases.jensenlab.org/Search>).

Análisis estadístico

Error y precisión del método

Todas las mediciones descritas se realizaron por un examinador previamente entrenado y calibrado. Asimismo, un segundo examinador experimentado replicó las mediciones en un subconjunto de 50 pacientes. Adicionalmente, en términos categóricos se cuantificó el valor *Kappa* marginal; se realizó una comparación estadística de mediciones duplicadas a doble ciego realizadas en 20 pacientes elegidos aleatoriamente y con una separación en el tiempo de 20 días de intervalo. Para los cálculos se utilizó la *t de Student*; también se calculó el coeficiente de correlación

intraclase (ICC) para determinar el grado de concordancia en términos absolutos tanto para los errores intra como interobservador. La precisión de la medición se obtuvo a partir de la ecuación: $SE = \sqrt{(\Sigma d^2/2n)}$.

Análisis descriptivo y de asociación

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y categóricas basadas en factores de diagnóstico o tratamiento (media, desviación estándar -SD-, rangos, frecuencias y distribuciones). Además, se realizó una regresión logística binaria condicional tipo *backward* entre todas las variables y el desarrollo de aEARR. Se calculó la *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95% y una significación estadística con un valor de $p < 0,05$ [SPSS versión 27.0. *Lead Technologies*, Chicago, IL, USA].

RESULTADOS

La reproducibilidad y concordancia de las mediciones obtuvieron resultados satisfactorios ($k: 1,00$; IC: 0,93) y un error del método de 0,04 mm.

La muestra se compuso de 109 hombres y 131 mujeres, con una media de edad de $14,19 \pm 4,61$ años, un tiempo medio de tratamiento de ortodoncia de $25,2 \pm 8,69$ meses y una EARR media de $3,72 \pm 2,51$ mm. Los resultados del análisis descriptivo se pueden consultar en la Tabla 1.

Tras realizar un análisis del riesgo de aEARR y su potencial asociación con las características clínicas, se observó que exclusivamente la variable tiempo de tratamiento obtuvo resultados estadísticamente significativos (IC: 95%; $p = 0,007$) en relación con la aparición de aEARR. Los resultados completos derivados de del análisis de regresión logística se pueden consultar en la Tabla 2.

A partir de cinco variantes asociadas a una mayor predisposición al desarrollo de aEARR, de entre un total de 14717 variantes analizadas (STAG2, RP1-30E17.2, P2RX7, SPP1 y TNFRSF11A), se realizó un análisis de redes genéticas e interrelaciones. En la Figura 1 se describen las diferentes interrelaciones que presentan las proteínas específicas de los genes en los que se localizan las variantes identificadas en asociación con la reabsorción radicular. En la Figura 2 se describe de modo específico la relación de cada una de las proteínas con los procesos biológicos en los que se ven implicadas. De esta forma, el gen STAG2 codifica para la proteína STAG2 la subunidad de cohesina SA-2 (antígeno estromal), que es necesaria para la cohesión de las cromátidas hermanas después de la replicación del ADN y actúa de manera sustancial en la división celular y en la organización celular⁴⁵. El gen que codifica para P2RX7 (receptor de purinas 7 P2X), es un receptor de ATP que actúa como canal iónico activado por ligando (ATP). Es responsable de la lisis de macrófagos dependiente de ATP y funciona como un receptor depurador

en el reconocimiento y absorción de células apoptóticas. El gen SPP1 codifica para la proteína SPP1 (Fosfoproteína 1 secretada u osteopontina), ayuda a la reestructuración de la matriz mineralizada y actúa como una citocina. Asimismo, está implicada en la respuesta inflamatoria, la regulación de la transcripción de ADN y la adhesión celular. La proteína TNFRSF11A, miembro 11A de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (receptor para TNFSF11/RANKL/TRANCE/OPGL), es esencial para la osteoclastogénesis mediada por RANKL. Participa en la regulación de las interacciones entre las células T y las células dendríticas y moléculas de células dendríticas. Actúa también en las mismas vías moleculares de la inflamación y de la reabsorción. No se han encontrado relaciones del gen basado en clones (Vega) RP1-30E17.2 con otros genes ni proteínas o patologías en los sistemas investigados, exceptuando la EARR.

Adicionalmente, se relacionaron estas 5 proteínas conjuntamente a través de STRING. En una primera búsqueda simple, no se observó relación directa entre ellas, por lo que se realizó un análisis de *cluster* en el que se agruparon las proteínas en función de su actividad biológica y se obtuvieron 3 *cluster* (Figura 3). El primer *cluster* hace referencia a STAG2 y otras proteínas que se consideran implicadas en la cohesión de las cromátidas hermanas y en el proceso de división celular y nuclear. En el *cluster* 2 se encontraron implicadas P2RX7 y TNFRSF11A, involucradas en la regulación positiva de la secreción de prostaglandinas, regulación de la reabsorción ósea y respuesta a lipopolisacáridos. En el tercer *cluster* se encuentra la SPP1, asociada al complejo de contención proteínica (*protein-containing complex*), que son conjuntos estables de dos o más macromoléculas.

Se realizó un análisis cruzado de búsqueda, a partir de los genes seleccionados, en la base de datos DISEASE. El gen SPP1 se relacionó con 322 enfermedades diferentes; P2RX7 con 165 patologías; TNFRSF11A con 130 enfermedades, STAG2 con 65 enfermedades y, por último, el gen basado en clones Vega (RP1- 30E17.2) únicamente se relacionó con la reabsorción radicular. De modo más específico, en el análisis de relación de las variantes genéticas específicas identificadas se observó una relación de todas ellas con la reabsorción radicular, así como una asociación de la artritis (P2RX7: rs1718119 y TNFRSF11A: rs8086340), osteoartritis y hepatitis C (SPP1: rs11730582 y TNFRSF11A: rs8086340), lupus eritematoso y enfermedad autoinmune (SPP1: rs11730582 y P2RX7: rs1718119). Estas implicaciones en las enfermedades señaladas se resumen en la Figura 4.

DISCUSIÓN

El estudio de la genética de cualquier enfermedad trata de identificar y localizar las variantes que puedan estar aso-

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES.

Parámetros clínicos	Media	DE	Mín.	Máx.
Edad (años)	14,19	4,61	8,42	42,42
Tiempo de tratamiento (meses)	25,2	8,69	9	51
EARR (mm)	3,72	2,51	0,05	10,94
Diferencia Sagital (mm)	-0,57	5,84	-26,9	17,9
Diferencia Vertical (mm)	-3,49	9,73	-54,5	104
Ángulo inicial a SBL (°)	112,8	8,69	80,9	139,1
Ángulo final a SBL (°)	115,98	7,98	89,5	138,2
Ángulo inicial al PF	64,9	7,3	44,9	86,2
Índice dificultad ABO	16,24	8,51	2	58
	Muestra	Porcentaje		
Sexo				
Hombre	109	45,4%		
Mujer	131	54,6%		
Clase				
Clase I	125	51,2%		
Clase II	98	40,8%		
Clase III	17	7,1%		
Trauma				
Sí	14	5,8%		
No	226	94,2%		
Asma				
Sí	8	3,3%		
No	232	96,7%		
Deglución atípica				
Sí	44	18,3%		
No	196	81,7%		
Diente				
11	59	24,6%		
12	68	28,3%		
21	47	19,6%		
22	66	27,5%		
Morfología				
Puntiaguda	90	37,5%		
Redondeada	75	31,3%		
Cuadrada	13	5,4%		
Curvada	62	25,8%		
Microdoncia				
Sí	34	14,2%		
No	206	85,8%		
Hipoplasia				
Sí	22	9,2%		
No	218	90,8%		
Endodoncia				
Sí	5	2,1%		
No	235	97,9%		

DE: desviación estándar; Mín.: mínimo; Máx.: máximo; EARR: reabsorción radicular apical externa; mm: milímetros; SBL: línea estable basocraneal; °: grados; PF: plano de Frankfurt; ABO: American Board of Orthodontics.

TABLA 2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LAS VARIABLES DE LA MUESTRA SEGÚN LA EARR.

Parámetros clínicos	EARR severa (n:71)		No EARR (n:109)		Valor de p*	Valor de p†
	Media	DE	Media	DE		
Edad (años)	13,97	4,85	14,28	4,51	0,836	>0,05
Tiempo (meses)	27,91	10,14	24,07	7,76	0,007	<0,05
EARR (mm)	6,8	1,44	2,43	1,56	0,47	>0,05
Diferencia Sagital (mm)	-0,17	5,12	-0,74	6,13	0,445	>0,05
Diferencia Vertical (mm)	-4,53	6,22	-3,66	10,88	0,607	>0,05
Ángulo inicial a SBL (°)	112,75	8,07	112,82	8,96	0,345	>0,05
Ángulo final a SBL (°)	116,23	7,2	115,88	8,31	0,43	>0,05
Ángulo inicial al PF (°)	64,6	6,99	65,02	7,45	0,684	>0,05
Índice dificultad ABO	16,33	9,79	16,2	7,95	0,206	>0,05
Sexo					0,055	>0,05
Clase					0,26	>0,05
Trauma					0,262	>0,05
Asma					0,096	>0,05
Deglución atípica					0,053	>0,05
Diente					0,575	>0,05
Morfología					0,262	>0,05
Microdoncia					0,11	>0,05
Hipoplasia					0,086	>0,05
Endodoncia					0,606	>0,05
Tipo de tratamiento					0,363	>0,05
Tipo de extracciones					0,771	>0,05
Brackets					0,714	>0,05
Distalador					0,802	>0,05
Disyunción					0,671	>0,05
Expansor					0,069	>0,05
Recementado					0,781	>0,05
Secuencia de arco					0,808	>0,05
Elásticos de clase					0,606	>0,05
Elásticos anteriores					0,912	>0,05
Intrusión					0,579	>0,05
Extrusión					0,925	>0,05
Torque selectivo					0,774	>0,05
Inset					0,108	>0,05
Offset					0,112	>0,05

n: número de sujetos **DE**: desviación estándar; *: Resultados del cálculo mediante Chi-cuadrado; †: Resultados de la regresión logística binaria condicional tipo backward; **EARR**: reabsorción radicular apical externa; **mm**: milímetros; **SBL**: línea estable basocraneal; °: grados; **PF**: plano de Frankfurt; **ABO**: American Board of Orthodontics.

ciadas a una mayor o menor severidad y/o predisposición al desarrollo de dicha patología^{46,47}. Además de los genes implicados, existen factores clínicos, diagnósticos y de tratamiento que pueden afectar a su aparición.

Los resultados del presente estudio sugieren que el tiempo de tratamiento desempeña un papel significativo en el desarrollo de la aEARR. Otros autores^{9,30,48-50}, sin embargo, no observan esta relación y esto puede deberse a la diferencia en la metodología de cuantificación, origen, tipo y

número de muestra, así como a la interacción de otros factores de confusión que puedan limitar la interpretación de las relaciones que puedan existir. Los tratamientos de larga duración suelen implicar modificaciones sobre las mecánicas y tipos de fuerzas ortodóncicas habituales^{9,18,24,35,51-59}, pero, igualmente, es importante tener en cuenta también la predisposición individual al desarrollo de EARR.

Existe evidencia científica de la relación de factores genéticos que afectan al desarrollo de la EARR durante el tra-

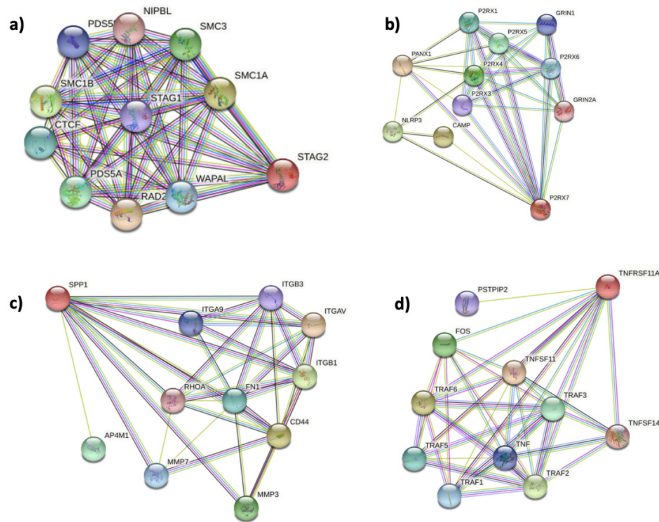


Figura 1. Interrelaciones más significativas de a) STAG2. b) P2RX7. c) SPP1. d) TNFRSF11A. Imágenes obtenidas de Protein-Protein Interaction Networks Functional Enrichment Analysis (<https://string-db.org/>).

tamiento de ortodoncia^{16,17,21,24,52,60}. Los polimorfismos genéticos pueden afectar o incluso modular la predisposición de la EARR asociada al tratamiento ortodóncico (estímulo mecánico). Las modificaciones genéticas pueden darse en las bases del ADN de una región que codifique para una proteína que influya en el proceso de la EARR. Esa modificación puede inducir un cambio en la respuesta habitual al mismo estímulo¹⁹. Por ello, es importante analizar la vía patológica de la reabsorción radicular para entender su relación con los genes analizados en este estudio.

El proceso biológico por el que se produce la reabsorción radicular durante el tratamiento de ortodoncia se inicia con la tensión mecánica prolongada sobre el ligamento periodontal. A pesar de su complejidad, se ha asociado a un incremento de la cantidad de macrófagos tipo M1, que aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias como son IL6, I-1 α , IL-1 β y IL6 y también RANKL^{32,41}. En esta vía, el gen TNFRSF11A codifica para el receptor RANK, cuyo papel es determinante en la recepción de la señal citoquinica del estímulo pro-reabsortivo, así como en la actividad del receptor de señalización transmembrana⁶¹ y la actividad del receptor activado por el factor de necrosis tumoral⁶². La unión de TNF α con su receptor facilita la actividad osteoclástica y producción celular, por lo que modificaciones genéticas en este punto pueden suponer una alteración respecto a la severidad de la reabsorción.

La unión del osteoclasto a la superficie mineralizada requiere la expresión de integrinas, como la osteopontina (OPN). El gen SPP1 codifica para la OPN y está implicado en la adhesión celular y en la respuesta inflamatoria como la diferenciación de osteoblastos y la regulación positiva de la reabsorción ósea⁶³⁻⁶⁵, lo que relaciona esta modifica-

ción genética con el proceso de EARR en la capacidad de adhesión de las células clásticas.

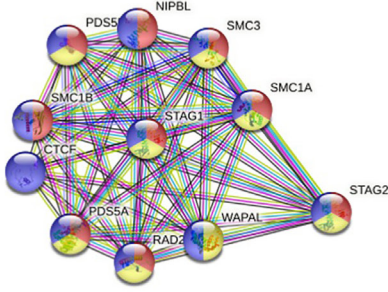
Una vez que el osteoclasto está unido a la superficie por medio de las integrinas, éste empieza a crear una laguna en la superficie calcificada por medio de la liberación de moléculas (Cl⁻, MMP, H⁺) que producen la exposición del cemento radicular y, de esta forma, se inicia la EARR. En este punto es plausible la interacción del producto proteico codificado por el gen P2RX7, ya que expresa el receptor celular de la ATP y aumenta la liberación de H⁺ y además está involucrado en la regulación negativa de: reabsorción ósea, mineralización ósea⁶⁶, respuesta a la isquemia⁶⁷ y producción de IL-1 β (la citoquina más proinflamatoria), lo que pudiese mediar en un aumento de la capacidad reabsortiva y aumento del proceso de la reabsorción.

La variante rs151184635 del gen STAG2, a nivel biológico está implicada en la división celular, el ciclo de la célula meiótica, la cohesión de las cromátidas hermanas⁶⁸ y el ensamblaje del huso mitótico^{69,70}. Es posible que pueda relacionarse con alteraciones en la proliferación de células clásticas y, por tanto, con la división celular de los macrófagos. Las células clásticas son partícipes del desarrollo de la reabsorción radicular, por lo que alteraciones en la expresión de estas proteínas están directamente relacionadas con la proliferación y actividad de estas. Además, sabemos que tienen expresión en células linfocitarias, así como en fibroblastos, lo que hace que esta relación sea mucho más estrecha con la patología que nos ocupa⁷¹. El gen RP1-30E17.2 (rs55839915) ha sido relacionado únicamente en un estudio con sólo una patología: la EARR³⁷, esto puede deberse a su escasa caracterización por el momento en las bases de datos.

En términos generales, el aumento o sobreproducción de IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-18, TNF α , IL-2, IL-6 y factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), puede estar asociado con un aumento en la posibilidad de desarrollar aEARR. Esto se debe a que la EARR está basada en la actividad de los macrófagos⁷².

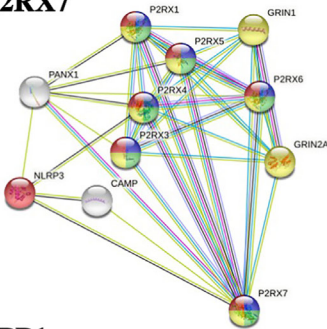
Atendiendo a la relación de los genes con diversas enfermedades, más de 680 enfermedades se han visto asociadas con alguno de los genes. En el que se ha visto una implicación con un mayor número de enfermedades es el SPP1, con más de 320, mientras que para el que menos se han identificado es para el gen STAG2, con 65; posiblemente por ser de más reciente interés en la comunidad científica. De todas estas enfermedades, solo 19 de ellas se han conseguido relacionar con los 4 genes a la vez. De estas, la alergia, el síndrome linfoproliferativo y la gripe son las que mayor relación tienen con los procesos por los que se da la reabsorción radicular, el proceso de inflamación y reabsorción. De esta forma, vías moleculares que están implicadas en la reabsorción, se ven relacionadas también en estas patologías.

STAG2



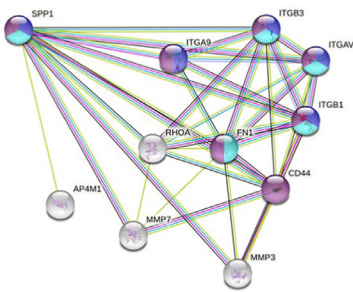
Biological Process (Gene Ontology)				
GO-term	description	count in network	strength	false discovery rate
GO:0071922	Regulation of cohesin loading	2 of 5	2.85	0.0022
GO:0007064	Mitotic sister chromatid cohesion	4 of 15	2.68	2.23e-07
GO:0007062	Sister chromatid cohesion	9 of 42	2.58	1.84e-18
GO:0045876	Positive regulation of sister chromatid cohesion	2 of 10	2.55	0.0066
GO:0007063	Regulation of sister chromatid cohesion	4 of 22	2.51	7.35e-07
GO:0071168	Protein localization to chromatin	3 of 24	2.35	0.00018
GO:0090307	Mitotic spindle assembly	4 of 43	2.22	7.14e-06
GO:0034502	Protein localization to chromosome	4 of 64	2.05	2.77e-05
GO:0033046	Negative regulation of sister chromatid segregation	2 of 32	2.05	0.0455
GO:0008156	Negative regulation of dna replication	2 of 34	2.02	0.0472
GO:0098813	Nuclear chromosome segregation	10 of 209	1.93	1.16e-15
GO:0140014	Mitotic nuclear division	7 of 156	1.9	1.44e-09
GO:0007059	Chromosome segregation	11 of 268	1.86	2.60e-17
GO:0000280	Nuclear division	9 of 291	1.74	5.69e-12
GO:0051321	Meiotic cell cycle	6 of 220	1.69	8.35e-07
GO:0066275	Regulation of dna replication	3 of 111	1.68	0.0104
GO:0019827	Stem cell population maintenance	3 of 135	1.6	0.0170
GO:0051301	Cell division	8 of 493	1.46	3.14e-08
GO:0000278	Mitotic cell cycle	8 of 695	1.31	3.94e-07
GO:0006281	DNA repair	6 of 522	1.31	8.25e-05
GO:0051276	Chromosome organization	10 of 1066	1.22	3.61e-09
GO:0006259	DNA metabolic process	7 of 750	1.22	2.45e-05
GO:0022414	Reproductive process	7 of 1400	0.95	0.00097
GO:0006996	Organelle organization	11 of 3450	0.75	4.18e-06

P2RX7



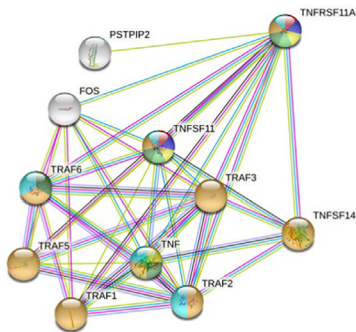
Molecular Function (Gene Ontology)				
GO-term	description	count in network	strength	false discovery rate
GO:0004931	Extracellularly atp-gated cation channel activity	6 of 7	3.18	3.28e-14
GO:0022849	Glutamate-gated calcium ion channel activity	2 of 5	2.85	0.00061
GO:0001614	Purinergic nucleotide receptor activity	6 of 21	2.71	8.06e-13
GO:0004972	NMDA glutamate receptor activity	2 of 7	2.71	0.00098
GO:0099604	Ligand-gated calcium channel activity	3 of 23	2.37	4.60e-05
GO:0005230	Extracellular ligand-gated ion channel activity	8 of 75	2.28	3.28e-14
GO:0099094	Ligand-gated cation channel activity	8 of 101	2.15	9.36e-14
GO:0001530	Lipopolysaccharide binding	2 of 34	2.02	0.0129
GO:1904315	Transmitter-gated ion channel activity involved in regulation ...	2 of 53	1.83	0.0295
GO:0005262	Calcium channel activity	4 of 114	1.8	5.19e-05
GO:0005261	Cation channel activity	9 of 326	1.69	2.17e-12
GO:0004888	Transmembrane signaling receptor activity	8 of 1240	1.06	5.71e-06
GO:0005524	ATP binding	7 of 1464	0.93	0.00039
GO:0097367	Carbohydrate derivative binding	8 of 2226	0.81	0.00039
GO:0036094	Small molecule binding	8 of 2516	0.75	0.00085
GO:0043168	Anion binding	8 of 2805	0.71	0.0016

SPP1



Molecular Function (Gene Ontology)				
GO-term	description	count in network	strength	false discovery rate
GO:0001968	Fibronectin binding	3 of 27	2.3	0.00043
GO:0050840	Extracellular matrix binding	5 of 56	2.2	3.66e-07
GO:0043236	Laminin binding	2 of 29	2.09	0.0389
GO:0015026	Coreceptor activity	3 of 47	2.06	0.0012
GO:0005518	Collagen binding	4 of 68	2.02	5.87e-05
GO:0001618	Virus receptor activity	3 of 74	1.86	0.0034
GO:0005178	Integrin binding	5 of 147	1.78	1.90e-05
GO:0002020	Protease binding	4 of 138	1.71	0.00054
GO:0044877	Protein-containing complex binding	7 of 1216	1.01	0.00054

TNFRSF11A



Biological Process (Gene Ontology)				
GO-term	description	count in network	strength	false discovery rate
GO:0071848	Positive regulation of erk1 and erk2 cascade via tnfsf11-me...	2 of 2	3.25	0.00030
GO:0071812	Positive regulation of fever generation by positive regulation...	2 of 2	3.25	0.00030
GO:0031622	Positive regulation of fever generation	3 of 7	2.88	6.55e-06
GO:1903721	Positive regulation of i-kappab phosphorylation	2 of 6	2.77	0.0010
GO:0071550	Death-inducing signaling complex assembly	2 of 8	2.65	0.0015
GO:0051023	Regulation of immunoglobulin secretion	3 of 18	2.47	4.49e-05
GO:0045672	Positive regulation of osteoclast differentiation	4 of 27	2.42	9.02e-07
GO:0070534	Protein k63-linked ubiquitination	5 of 43	2.32	2.62e-08
GO:0007250	Activation of nf-kappab-inducing kinase activity	2 of 17	2.32	0.0043
GO:0060749	Mammary gland alveolus development	2 of 19	2.27	0.0052
GO:0045780	Positive regulation of bone resorption	2 of 19	2.27	0.0052
GO:1904996	Positive regulation of leukocyte adhesion to vascular endot...	2 of 20	2.25	0.0054
GO:0002726	Positive regulation of t cell cytokine production	2 of 20	2.25	0.0054
GO:0030316	Osteoclast differentiation	4 of 42	2.23	3.99e-06
GO:0045453	Bone resorption	2 of 23	2.19	0.0064
GO:0033209	Tumor necrosis factor-mediated signaling pathway	9 of 125	2.11	1.75e-14
GO:0097300	Programmed necrotic cell death	2 of 28	2.1	0.0087
GO:0043507	Positive regulation of jun kinase activity	5 of 73	2.09	2.57e-07

Figura 2. Interrelaciones más significativas de STAG2, P2RX7, SPP1, TNFRSF11A con procesos biológicos.

De las enfermedades relacionadas con las alteraciones específicas (SNPs) de los genes seleccionados, encontramos: artritis⁷³, enfermedad autoinmune⁷⁴, osteoartritis⁷⁵, lupus eritematoso⁷⁶ y hepatitis C⁷⁷, en las que hay anomalías en la respuesta inflamatoria. Aunque se ha visto que

estas enfermedades comparten vías de actuación, se deben considerar para futuras investigaciones las posibles conexiones que existen en los pacientes cuyas alteraciones hemos analizado.

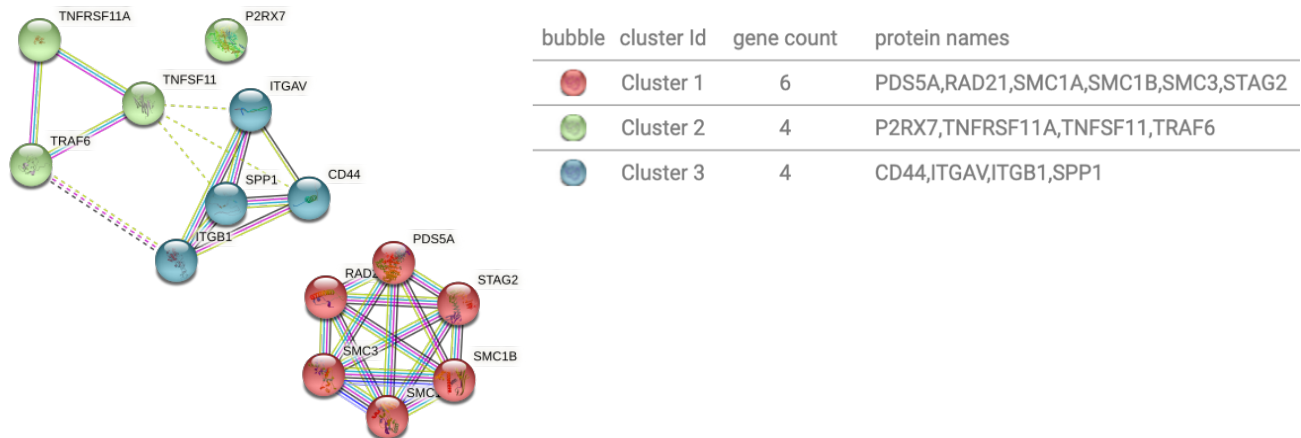


Figura 3. Clustering de STAG2, P2RX7, SPP1 Y TNFRSF11A. (<https://string-db.org/>)

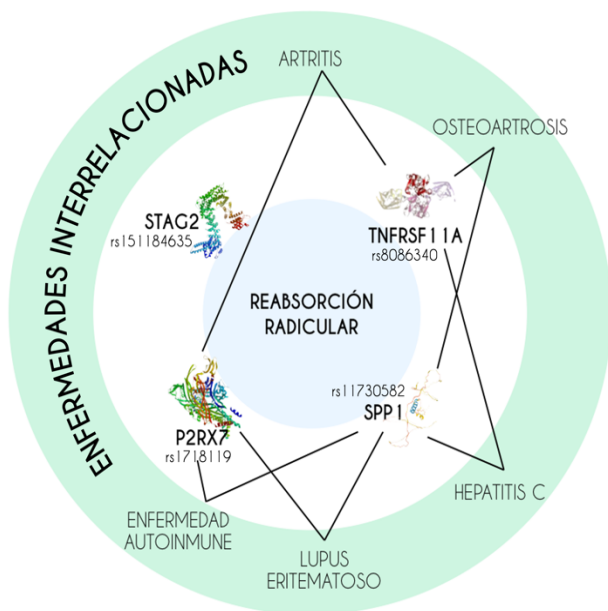


Figura 4. Diagrama de relación de las enfermedades con las variantes específicas analizadas de cada gen identificado en el estudio de Iber-Díaz de 2020. (<https://www.malacards.org/>).

CONCLUSIONES

De los resultados de la investigación se puede concluir, respecto a los factores clínicos, diagnósticos y de tratamiento, que el único factor que se asoció con una mayor prevalencia de aEARR en la presente muestra es el tiempo de duración del tratamiento. El resto de las variables de estas categorías no se vieron relacionadas directamente con el desarrollo de la patología.

En un análisis exhaustivo de las relaciones de los genes elegidos, sus implicaciones moleculares, así como la influencia de estos en diversas enfermedades, cualquier vía que pueda tener relación con el proceso inflamatorio y, por tanto, con el proceso reabsortivo, puede tener una implicación mayor/menor de manera directa o indirecta en el desarrollo de la EARR. El estudio de estas interacciones, tanto a nivel molecular, funcional como de enfermedades, es importante para desarrollar nuevas hipótesis que puedan investigarse en un futuro y que ayuden a esclarecer el inicio, desarrollo y severidad de la EARR.

AGRADECIMIENTOS

Al Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos de la I Región por promover la investigación y hacer posible este proyecto gracias a la beca de Investigación concedida.



BIBLIOGRAFÍA

1. Sondejker CFW, Lamberts AA, Beckmann SH y cols. Development of a clinical practice guideline for orthodontically induced external apical root resorption. *Eur J Orthod.* 2020;42(2):115-24.
2. Ahuja R, Almuzian M, Khan A, Pascovici D, Dalci O, Darendeliler MA. A preliminary investigation of short-term cytokine expression in gingival crevicular fluid secondary to high-level orthodontic forces and the associated root resorption: case series analytical study. *Prog Orthod.* 2017;18(1):23.
3. Fontana ML, de Souza CM, Bernardino JF y cols. Association analysis of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with external apical root resorption in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;142(3):339-47.
4. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Jr., Everett ET y cols. Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;123(3):242-52.
5. Harris EF, Kineret SE, Tolley EA. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997;111(3):301-9.
6. Matsuyama Y, Tsakos G, Listl S, Aida J, Watt RG. Impact of Dental Diseases on Quality-Adjusted Life Expectancy in US Adults. *J Dent Res.* 2019;98(5):510-6.
7. Artun J, Van 't Hulenaar R, Doppel D, Kuijpers-Jagtman AM. Identification of orthodontic patients at risk of severe apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;135(4):448-55.
8. Mirabella AD, Artun J. Risk factors for apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;108(1):48-55.
9. Currell SD, Liaw A, Blackmore Grant PD, Esterman A, Nimmo A. Orthodontic mechanotherapies and their influence on external root resorption: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;155(3):313-29.
10. Guo Y, He S, Gu T, Liu Y, Chen S. Genetic and clinical risk factors of root resorption associated with orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;150(2):283-9.
11. Segal GR, Schiffman PH, Tuncay OC. Meta analysis of the treatment-related factors of external apical root resorption. *Orthod Craniofac Res* 2004;7:71-8.
12. Mohandesan H, Ravanmehr H, Valaei N. A radiographic analysis of external apical root resorption of maxillary incisors during active orthodontic treatment. *Eur J Orthod.* 2007;29(2):134-9.
13. Aman C, Azevedo B, Bednar E, y cols. Apical root resorption during orthodontic treatment with clear aligners: A retrospective study using cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018;153(6):842-51.
14. Nowrin SA, Jaafar S, Ab Rahman N, Basri R, Alam MK, Shahid F. Association between genetic polymorphisms and external apical root resorption: A systematic review and meta-analysis. *Korean J Orthod.* 2018;48(6):395-404.
15. Tarallo F, Chimenti C, Paiella G, Cordaro M, Tepedino M. Biomarkers in the gingival crevicular fluid used to detect root resorption in patients undergoing orthodontic treatment: A systematic review. *Orthod Craniofac Res.* 2019;22(4):236-47.
16. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Everett ET y cols. Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients: Linkage of chromosome-18 marker. *J. Dent. Res.* 2003;82:356-360.
17. Borges de Castilhos B, Machado de Souza C, Simas Netta Fontana MLS, Pereira FA, Tanaka OM, Trevilatto PC. Association of clinical variables and polymorphisms in RANKL, RANK, and OPG genes with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;155(4):529-42.
18. Pereira S, Lavado N, Nogueira L, Lopez M, Abreu J, Silva H. Polymorphisms of genes encoding P2X7R, IL-1B, OPG and RANK in orthodontic-induced apical root resorption. *Oral Dis.* 2014;20(7):659-67.
19. Sharab LY, Morford LA, Dempsey J y cols. Genetic and treatment-related risk factors associated with external apical root resorption (EARR) concurrent with orthodontia. *Orthod Craniofac Res.* 2015;18 Suppl 1:71-82.
20. Iglesias-Linares A, Yanez-Vico RM, Moreno-Fernandez AM, Mendoza-Mendoza A, Orce-Romero A, Solano-Reina E. Osteopontin gene SNPs (rs9138, rs11730582) mediate susceptibility to external root resorption in orthodontic patients. *Oral Dis.* 2014;20(3):307-12.
21. Iglesias-Linares A, Yanez-Vico RM, Ortiz-Ariza E y cols. Postorthodontic external root resorption in root-filled teeth is influenced by interleukin-1beta polymorphism. *J Endod.* 2012;38(3):283-7.
22. Bastos HN, Antao MR, Silva SN y cols. Association of polymorphisms in genes of the homologous recombination DNA repair pathway and thyroid cancer risk. *Thyroid.* 2009;19(10):1067-75.
23. Gulden N, Eggermann T, Zerres K, Beer M, Meinelt A, Diedrich P. Interleukin-1 polymorphisms in relation to external apical root resorption (EARR). *J Orofac Orthop.* 2009;70(1):20-38.
24. Linhartova P, Cernochova P, Izakovicova Holla L. IL1 gene polymorphisms in relation to external apical root resorption concurrent with orthodontia. *Oral Dis.* 2013;19(3):262-70.
25. Iglesias-Linares A, Yanez-Vico RM, Ballesta S y cols. Interleukin 1 gene cluster SNPs (rs1800587, rs1143634) influences post-orthodontic root resorption in endodontic and their contralateral vital control teeth differently. *Int Endod J.* 2012;45(11):1018-26.
26. Shank S, Shank K, Caudill R, Foroud T, Wetherill L, Weaver M. Evaluation of SNPs in orthodontic patients with root resorption. *J Dent Res.* 2007;86:1042-49.
27. Chung PY, Beyens G, Riches PL y cols. Genetic variation in the TNFRSF11A gene encoding RANK is associated with susceptibility to Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2592-605.
28. Pereira S, Nogueira L, Canova F, Lopez M, Silva HC. IRAK1 variant is protective for orthodontic-induced external apical root resorption. *Oral Dis.* 2016;22(7):658-64.
29. Consolaro A, Bianco DA. Tooth resorptions are not hereditary. *Dental Press J Orthod.* 2017;22(4):22-7.
30. Darcey J, Qualtrough A. Resorption: part 1. Pathology, classification and aetiology. *BrDent J.* 2013;214(9):439-51.
31. He D, Kou X, Yang R y cols., M1-like Macrophage Polarization Promotes Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res.* 2015;94(9):1286-94.
32. He D, Kou X, Luo Q y cols. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption. *J Dent Res.* 2015;94(1):129-39.
33. Tyrovola JB, Spyropoulos MN, Makou M, Perrea D. Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci.* 2008;50(4):367-76.
34. Tyrovola JB, Perrea D, Halazonetis DJ, Dontas I, Vlachos IS, Makou M. Relation of soluble RANKL and osteoprotegerin levels in blood and gingival crevicular fluid to the degree of root resorption after orthodontic tooth movement. *J Oral Sci.* 2010;52(2):299-311.

35. Iglesias-Linares A, Morford LA, Hartsfield JK. Bone Density and Dental External Apical Root Resorption. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):292-309.
36. Fernández R, Tobón D, Osorno K, Zuluaga OE. Polimorfismo genético para la interleukina-1 beta como modulador de los procesos de reabsorción ósea. *Revisión de Literatura. Rev. CES Odont.* 2012;25(1) 92-101.
37. Iber-Díaz P, Senén-Carramolino R, Iglesias-Linares A, Fernández-Navarro P, Flores-Mir C, Yañez-Vico RM. GWAS of Post-Orthodontic Aggressive External Apical Root Resorption Identified Multiple Putative Loci at X-Y Chromosomes. *J Pers Med.* 2020;10(4):169.
38. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
39. Roscoe MG, Meira JB, Cattaneo PM. Association of orthodontic force system and root resorption: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;147(5):610-26.
40. Çelikoglu M, Halicioğlu K, Çağlaroğlu M. Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. *Eur J Orthod.* 2013;35:273.
41. Iglesias-Linares A, Hartsfield JK Jr. Cellular and Molecular Pathways Leading to External Root Resorption. *J Dent Res.* 2017;96:145-152.
42. Linge L, Linge BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1991;99(1):35-43.
43. Brezniak N, Goren S, Zoizner, y cols. The use of an individual jig in measuring tooth length changes. *Angle Orthod.* 2004;74(6):780-5.
44. Baccetti T, McGill JS, Franchi L, McNamara JA Jr, Tollaro I. Skeletal effects of early treatment of Class III malocclusion with maxillary expansion and face-mask therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;113(3):333-43.
45. Ren H, Chen J, Deng F, Zheng L, Liu X, Dong Y. Comparison of cone-beam computed tomography and periapical radiography for detecting simulated apical root resorption. *Angle Orthod.* 2013;83(2):189-195.
46. Al-Harazi O, Al Insaif S, Al-Ajlan MA, Kaya N, Dzimiri N, Colak D. Integrated Genomic and Network-Based Analyses of Complex Diseases and Human Disease Network. *J Genet Genomics.* 2016;43(6):349-67.
47. Boyle EA, Li Yi, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic Cell. 2017;169(7):1177-86.
48. Weltman B, Vig KW, Fields HW, Shanker S, Kaizar EE. Root resorption associated with orthodontic tooth movement: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;137(4):462-76.
49. Darcey J, Qualtrough A. Resorption: part 2. Diagnosis and management. *Br Dent J.* 2013;214(10):493-509.
50. Motokawa M, Sasamoto T, Kaku M y cols. Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. *Eur J Orthod.* 2012;34(3):350-6.
51. Maués CP, do Nascimento RR, Vilella Ode V. Severe root resorption resulting from orthodontic treatment: prevalence and risk factors. *Dental Press J Orthod.* 2015;20(1):52-8.
52. Hartsfield JK, Everett, Al-Qawasmi RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(2):115-22.
53. Fernandes LQP, Figueiredo NC, Montalvany Antonucci CC, Lages EMB, Andrade IJR, Capelli J. Predisposing factors for external apical root resorption associated with orthodontic treatment. *Korean J. Orthod.* 2019;49: 310-8.
54. Tsihliaki A, Chin SY, Pandis N, Fleming PS. How long does treatment with fixed orthodontic appliances last? A systematic review. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2016;149:308-18.
55. Jiang RP, McDonald JP, Fu MK. Root resorption before and after orthodontic treatment: A clinical study of contributory factors. *Eur. J. Orthod.* 2010;32:693-7.
56. Kaklamanos EG, Makrygiannakis MA, Athanasiou AE. Does medication administration affect the rate of orthodontic tooth movement and root resorption development in humans? A systematic review. *Eur. J. Orthod.* 2020;42:407-14.
57. Zymperdikas VF, Yavropoulou MP, Kaklamanos EG, Papadopoulos MA. Effects of systematic bisphosphonate use in patients under orthodontic treatment: A systematic review. *Eur. J. Orthod.* 2020;42:60-71.
58. Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M y cols. Tooth movement and root resorption; the effect of ovariectomy on orthodontic force application in rats. *Angle Orthod.* 2011;81:570-7.
59. Wang J, Rousso C, Christensen BI, Li P y cols. Ethnic differences in the root to crown ratios of the permanent dentition. *Orthod. Craniofac. Res.* 2019;22:99-104.
60. Zhou J, Hu H, Huang R. A pilot study of the metabolomic profiles of saliva from female orthodontic patients with external apical root resorption. *Clin Chim Acta.* 2018;478:188-93.
61. Anderson DM. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature.* 1997;390:175-9.
62. Hanada R. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. *Nature.* 2009;462:505-9.
63. Gaudet P, Livstone MS, Lewis SE, Thomas PD. Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium. *Brief Bioinform.* 2011;12:449-62.
64. Klaning E. Multiple low-affinity interactions support binding of human osteopontin to integrin alphaXbeta2. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1854:930-38.
65. Leitner L. Osteopontin promotes aromatase expression and estradiol production in human adipocytes. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154:63-9.
66. Ousingsawat J. Noctamin 6 mediates effects essential for innate immunity downstream of P2X7 receptors in macrophages. *Nat Commun.* 2015;6:6245.
67. Cavaliere F. Up-regulation of P2X2, P2X4 receptor and ischemic cell death: prevention by P2 antagonists. *Neuroscience* 2003;120:85-98.
68. Gregson HC, Schmiesing JA, Kim J.-S, Kobayashi T, Zhou S, Yokomori K. A potential role for human cohesin in mitotic spindle aster assembly. *J Biol Chem.* 2001;276:47575-82.
69. Soardi FC, Machado-Silva A, Linhares ND y cols. Familial STAG2 germline mutation defines a new human cohesinopathy. *NPJ Genom Med.* 2017;2:7.
70. Mullegama SV. De novo loss-of-function variants in STAG2 are associated with developmental delay, microcephaly, and congenital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2017;173:1319-27.
71. De Koninck. Funciones únicas de la cohesina-SA2 en proliferación y regulación génica Impacto sobre el desarrollo embrionario. En la Universidad Autónoma de Madrid: España; 2020
72. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:259-68.
73. Saradna A, Do DC, Kumar S, Fu QL, Gao P. Macrophage polarization and allergic asthma. *Transl Res.* 2018;191:1-14.
74. Rose NR, Kong Y-CM, Sundick RS. The genetic lesions of autoimmunity. *Clin. Exp. Immunol.* 1980;39:545-50.
75. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, Goldring SR, Jones G, Teichtahl AJ, Pelletier JP. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;13;2:16072.
76. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(5):715-22.
77. Chan ST, Ou JJ. Hepatitis C Virus-Induced Autophagy and Host Innate Immune Response. *Viruses.* 2017;9(8):224