



UADY
CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO +3954 C>T DEL GEN IL-1 β (rs
1143634) Y LA RESORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA EN
PACIENTES ORTODÓNTICOS: REVISIÓN

Tesis presentada por:
SALEM ROBLES MORENO

En opción al Diploma de Especialización en:
ORTODONCIA

Directores:
M. EN O. GABRIEL EDUARDO COLOMÉ RUIZ
DR. VICTOR MANUEL MARTÍNEZ AGUILAR

Mérida, Yucatán, Abril 2021



UADY
CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO +3954 C>T DEL GEN IL-1 β (rs
1143634) Y LA RESORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA EN
PACIENTES ORTODÓNTICOS: REVISIÓN

Tesis presentada por:
SALEM ROBLES MORENO

En opción al Diploma de Especialización en:
ORTODONCIA

Directores:
M. EN O. GABRIEL EDUARDO COLOMÉ RUIZ
DR. VICTOR MANUEL MARTÍNEZ AGUILAR

Mérida, Yucatán, Abril 2021

Mérida, Yucatán, 13 de abril de 2021

C. SALEM ROBLES MORENO

Con base en el dictamen emitido por sus Directores y revisores, le informo que la Tesis titulada "**Relación entre el polimorfismo +3954 C>T del gen IL-1 β (rs1143634) y la resorción radicular apical externa en pacientes ortodónticos: Revisión**", presentada como cumplimiento a uno de los requisitos establecidos para optar al Diploma de la Especialización en Ortodoncia, ha sido aprobada en su contenido científico, por lo tanto, se le otorga la autorización para que una vez concluidos los trámites administrativos necesarios, se le asigne la fecha y hora en la que deberá realizar su presentación y defensa.



Dr. José Rubén Herrera Atoche
Jefe de la Unidad de Posgrado e Investigación



M. en O. Gabriel Eduardo Colomé Ruiz
Director de Tesis



Dr. Víctor Manuel Martínez Aguilar
Director de Tesis



Dra. Eugenia del Socorro Guzmán Marín
Revisora



Dr. Iván Daniel Zúñiga Herrera
Revisor

Artículo 78 del reglamento interno de
la facultad de Odontología de la
Universidad Autónoma de Yucatán.

Aunque una tesis hubiera servido
para el exámen profesional y
hubiera sido aprobada por el
sínodo, solo su autor o autores son
responsables de las doctrinas en
ella emitidas.

Este trabajo se realizó en el Posgrado en la Especialización en Ortodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán, bajo la dirección del M. en O. Gabriel Eduardo Colomé Ruíz y el Dr. Victor Manuel Martínez Aguilar.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Dios quien es el que nos capacita y nos enseña que los desafíos son oportunidades de aprendizaje. En segundo lugar, quiero agradecer a mi familia por ser el motor que me impulsa a seguir adelante, sin ellos el estar estudiando fuera de casa no hubiera sido una grata experiencia.

Así mismo, quiero agradecer a la Universidad Autónoma de Yucatán por permitirme ser parte de la 10^o Generación de Ortodoncia, generación que nunca olvidaré, ya que fuimos desafiados por la pandemia mundial de covid a convertirnos en “alumnos virtuales”. También quiero agradecer a mis compañeros y amigos que hicieron que el posgrado fuera ameno. Cada uno de ellos tiene cualidades que nos permitieron seguir adelante durante estos dos años y medio.

A los profesores que contribuyeron al desarrollo de este proyecto, a los directores el M. en O. Gabriel E. Colomé Ruíz y el Dr. Victor M. Martínez Aguilar y a los revisores el Dr. Iván Daniel Zúniga Herrera y la Dra. Eugenia del Socorro Guzmán Marín por sus valiosas aportaciones en esta tesis; y aunque el camino realmente apenas empieza, agradezco a todos los maestros de la Especialización de Ortodoncia de la UADY quienes contribuyeron en colocar la base para mi desarrollo académico.

ÍNDICE

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	2
INTRODUCCIÓN	2
CLASIFICACIÓN	3
FACTORES ASOCIADOS CON LA RESORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA	4
1. FACTORES BIOLÓGICOS	4
EDAD	4
SEXO	4
MORFOLOGÍA RADICULAR	4
2. FACTORES SISTÉMICOS	4
3. FACTORES MECÁNICOS	5
4. FACTORES GENÉTICOS	7
GEN IL-1 β	9
POLIMORFISMO GENÉTICO	10
POLIMORFISMO +3954 C>T DEL GEN IL-1 β (rs1143634)	12
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVO	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIÓN	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. POLIMORFISMOS QUE AFECTAN AL GEN IL-1 β _____	11
TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL POLIMORFISMO (rs1143634) DEL GEN IL-1 β EN DISTINTAS POBLACIONES _____	12
TABLA 3. ARTÍCULOS SOBRE ORTODONCIA Y EL POLIMORFISMO +3954 C>T DEL GEN IL-1 β _____	20

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. DESCRIPCIÓN ESQUEMÁTICA DE LA LOCALIZACIÓN DEL GEN 1 β EJEMPLIFICANDO SU LOCALIZACIÓN CITOGENÉTICA: 2q 14.1 _____	9
FIGURA 2. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA _____	17
FIGURA 3. MODELO PROPUESTO PARA LA EXPLICACIÓN DEL DESARROLLO DE RRAE MODULADA POR LA IL-1 β DURANTE EL MOVIMIENTO ORTODÓNTICO _____	22

RESUMEN

La resorción radicular apical externa (RRAE) es un proceso en el cual la longitud radicular sufre un acortamiento como resultado de las fuerzas al que es sometido el diente para lograr el movimiento dental. En este proceso intervienen factores biológicos (edad, sexo, morfología radicular), factores sistémicos (favorecen la permeabilidad vascular, migración celular, etc.), factores mecánicos (tipo de movimiento, duración de tratamiento, cantidad de fuerza) o factores genéticos.

El objetivo de este estudio fue sintetizar la información sobre la relación entre el polimorfismo +3954 C>T del Gen IL1- β (rs1143634) y resorción radicular externa en pacientes ortodónticos, a partir del 2000 al 29 de octubre del 2020.

La población constó de 72 artículos, los cuales fueron seleccionados mediante el uso de palabras clave en las bases de datos PubMed, Google Scholar, Wiley, ScienceDirect y Springer.

Resultados: La muestra constó de 9 artículos que hablaban de la asociación de este polimorfismo y los tratamientos de ortodoncia. De estos artículos 5 artículos establecen una asociación y sugieren que el alelo 1 predispone a resorción, mientras que el alelo 2 actúa como factor protector. En casos donde no se aprecia una distribución alélica y genotípica significativa no se confirma esta asociación.

Conclusión: El polimorfismo +3954 del gen IL-1 β (rs1143634) ha sido reportado en la literatura como factor de riesgo para el desarrollo de RRAE, en donde se sugiere que el alelo 1 aumenta el riesgo de resorción radicular mientras que el alelo 2 actúa como factor protector.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La resorción radicular apical externa (RRAE) es un proceso que se manifiesta como el acortamiento de la longitud radicular en el ápice dental. Dicho proceso es comúnmente asociado al tratamiento de ortodoncia y autores como Brezniak y Wasserstein la perciben como una complicación común en el tratamiento, indeseable e inevitable.

Como parte de los factores etiológicos de RRAE se ha considerado el tratamiento ortodóntico, esto como consecuencia del uso de fuerzas mecánicas para lograr el movimiento dentario. Sin embargo, la etiología involucra otros factores asociados como sexo, hábitos, factores sistémicos, dentales y oclusales, además de enfermedad periodontal, dientes con tratamiento de conductos, infecciones periapicales e incluso factores genéticos. Como parte del estudio de los factores genéticos, podemos mencionar a los polimorfismos, entre los mas relacionados podemos observar al polimorfismo (+3954) C>T del gen IL- 1 β , el cual ha sido como un factor de alto riesgo en el desarrollo de RRAE.

A fin de poder entender la problemática actual se plantea la siguiente pregunta de investigación:

De acuerdo con la literatura reportada, ¿Existe relación entre el polimorfismo +3954 C>T del gen IL-1 β (rs1143634) y la resorción radicular apical externa en pacientes ortodónticos?

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INTRODUCCIÓN

La RRAE se presenta como la disminución de la longitud radicular. Esta resorción se puede localizar en los tercios cervical, medio y apical de la raíz, siendo el tercio apical el lugar más frecuente de resorción, seguido por el tercio medio y finalmente el cervical.

A pesar de que la RRAE ha sido descrita como una consecuencia indeseable en los tratamientos de ortodoncia (1), este mecanismo presenta una prevalencia de 73%, 90 % y 100% en estudios usando radiografías convencionales, tomografía computarizada Cone-Beam (CBCT) y estudios histológicos respectivamente(2); mientras que, Roscoe *et al.* (2015) reportan una incidencia entre 48% y 66% posterior a la evaluación de estudios radiográficos (3).

Esta disminución de la longitud radicular puede llegar a involucrar la pérdida de la cresta alveolar y con ello afectar los tejidos de soporte, y dado que, la disminución radicular de 3 mm supone la pérdida de 1 mm de cresta alveolar (4) es de vital importancia entender la etiología de la RRAE y así evitar comprometer los tejidos de soporte.

Como parte del estudio de la etiología multifactorial de la RRAE se ha estudiado el componente hereditario, el cual puede ser del 60-80% (5) y por lo tanto el estudio de polimorfismos genéticos se ha convertido en tema de interés ya que podría ayudar a explicar las diferentes respuestas al tratamiento ortodóntico.

La participación del componente hereditario es tal que se ha llegado a establecer una asociación entre ambos. Esta asociación se puede entender como el resultado de la interacción de la actividad celular de osteoclastos, osteoblastos durante el proceso del movimiento dentario, dicha interacción puede estar involucrada en el mecanismo de resorción radicular (6, 7).

Además, esta interacción puede modificarse por la acción de la citoquina proinflamatoria IL- 1 que actúa como potente estimulador de resorción radicular en el cultivo de órganos tanto *in vivo* como *in vitro*. Así mismo, como parte de la etiología

genética en la resorción radicular se ha encontrado que el polimorfismo (+3954) es un factor de alto riesgo asociado con la RRAE (8).

Este mecanismo de resorción radicular también se puede presentar en la dentición temporal, en donde se considera un proceso fisiológico y normal a menos que se presente de forma prematura (9, 10), mientras que, en los dientes permanentes se presenta como resultado de un proceso patológico de carácter inflamatorio. Este proceso patológico puede ocurrir en cualquier diente de la dentición permanente y puede encontrarse con mayor severidad en los laterales superiores, centrales superiores, incisivos inferiores, segundos premolares inferiores y segundos premolares superiores.

CLASIFICACIÓN

La resorción radicular puede clasificarse como interna o externa dependiendo de su localización en relación con la superficie que es afectada. La resorción radicular interna se define como la pérdida progresiva de la dentina interradicular y de los túbulos dentinarios; este tipo de resorción se puede localizar en los tercios medio y apical del canal radicular.

La resorción radicular interna ha sido reportada en la literatura con mayor frecuencia en los hombres. Respecto a su etiología se ha observado que se presenta mayormente en los dientes sometidos a tratamientos específicos como el autotransplante (11). En comparación con la resorción radicular externa, la resorción interna es un proceso relativamente raro.

La resorción radicular externa es un proceso patológico caracterizado por la destrucción de los tejidos duros del diente que se manifiesta en acortamiento de la superficie radicular. Este tipo de resorción se puede presentar en los tercios cervical, medio o apical de la superficie radicular, en donde el tercio apical es el más afectado, seguido por el tercio medio y finalmente el cervical.

En este tipo de resorción de acuerdo con la severidad los dientes más afectados son: laterales superiores, incisivos inferiores, raíces distales de los primeros molares inferiores, segundos premolares inferiores y los segundos premolares superiores.

FACTORES ASOCIADOS CON LA RESORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA

La resorción radicular externa es un fenómeno multifactorial, en donde parte de estos factores pueden ser tanto biológicos o individuales, sistémicos, mecánicos y/o genéticos. Dentro de los factores biológicos encontramos la edad, género y morfología radicular. Estos factores deben ser tomados en cuenta para disminuir el riesgo de RRAE.

1. FACTORES BIOLÓGICOS

EDAD

Respecto a ésta, no se muestra con certeza la presencia de RRAE en ciertas edades más que en otras, aunque la mayoría de las investigaciones ha reportado una incidencia mayor en los adultos, todo esto depende de los dientes evaluados.

SEXO

La susceptibilidad de poder desarrollar RRAE según el género no está muy claro, puesto que en la literatura ha sido reportada por algunos autores mayor prevalencia en mujeres (12), mientras que, otros investigadores reportan mayor presencia en hombres.

MORFOLOGÍA RADICULAR

Respecto a esto, los dientes que presentan raíces con morfología atípica, ya sea dilaceradas, en forma de botella o de forma triangular son dientes que presentan mayor resorción comparados con los dientes con morfología normal o común.

Esto se puede explicar bajo el concepto de que las fuerzas distribuidas y percibidas en el ápice serán percibidas de acuerdo con las diferentes morfologías de superficie radicular, en la cual las raíces anormales al tener menor superficie la concentración de fuerza se intensifica considerablemente (13, 14).

2. FACTORES SISTÉMICOS

Como parte de los factores sistémicos, la relación entre la resorción radicular y la presencia de alergias o asma se entiende bajo el razonamiento de que en estas patologías hay eventos biológicos, celulares y moleculares en donde a consecuencia de ellos se desencadenan factores que favorecen la permeabilidad vascular, migración celular,

liberación de mediadores intracelulares y que durante el movimiento dentario a través del proceso de inflamación llegan a las células y al plasma sanguíneo al ligamento periodontal.

Al llegar al ligamento periodontal se favorece el ambiente en donde los procesos osteoclásticos y osteoblásticos aunados a la aplicación de la fuerza ortodóntica desencadenan un ambiente propicio para la resorción radicular (15).

3. FACTORES MECÁNICOS

Dentro de los factores mecánicos encontramos que la RRAE se asocia al tipo de movimiento ortodóntico, duración del tratamiento, cantidad de movimiento o intensidad de la fuerza. Respecto al tipo de movimiento, encontramos que el movimiento de intrusión es probablemente el que daña más las raíces debido a que afecta el flujo sanguíneo pulpar y puede provocar un daño irreversible, calcificación e incluso necrosis. Por lo tanto, se recomienda el uso de fuerzas ligeras en zonas de escasa vascularización, tales como el sector mandibular anterior.

Es así como la asociación de resorción radicular en los tratamientos de ortodoncia se entiende como la respuesta del órgano dentario al movimiento, en el cual la presión capilar causa disfunción en el aporte sanguíneo. Esta disfunción puede dar lugar a una degradación de las capas externas protectoras de los dientes como el precemento y su capa formativa de cementoblastos, esto haciendo que se active la función de resorción de las células clásticas.

La resorción ha sido analizada y se ha encontrado que usualmente es menor a 2.5 mm cuando es evaluada mediante el uso de radiografías periapicales y panorámicas siendo clasificada como leve a moderada (<4mm) con una relevancia clínica mínima. En raras ocasiones, la resorción radicular severa (>4 mm) o pérdida de un tercio de la longitud radicular se presenta y esta ha sido reportada en 1% a 10% de los dientes tratados ortodónticamente. La clasificación más comúnmente usada para la reabsorción radicular es: leve (< 3 mm de acortamiento radicular), moderada (3 mm), severa (>4 mm).

Respecto a la duración del tratamiento, los periodos largos se han asociado a disminución en la longitud de la raíz. En cuanto a la cantidad de movimiento, en los

dientes que no reaccionan favorablemente ante las fuerzas moderadas, intensas o tratamientos prolongados se observa resorción radicular externa. Se puede clasificar como fuerzas intensas las que sobrepasan los límites de 200-300 g y como suaves las comprendidas entre 30 g y 150 g (4).

Según Tobón *et al.* (2014) refieren que, la RRAE puede ser detectada en etapas tempranas del tratamiento ortodóntico y puede presentarse de manera significativa en los primeros 6 meses y parece estar relacionada a las fuerzas de la fase de alineación y nivelación; mientras que, no se observaron cambios clínicos significativos en la amplitud del conducto radicular (4). Otros autores refieren que la resorción radicular es usualmente iniciada entre la segunda y quinta semana del tratamiento ortodóntico (15), pero solo puede ser identificada en las radiografías después de los 3 o 4 meses (16).

También ha sido reportado en la literatura que los tratamientos en los que se requiere realizar extracciones de los primeros premolares han presentado mayor resorción comparados con lo que no requieren (1.43 mm vs. 1.09 mm), de los cuales los incisivos centrales superiores son los más afectados. También se ha encontrado presencia de RRAE en los dientes con cambios en su morfología radicular (17).

Así mismo se han asociado los tratamientos largos con el incremento de la RRAE en los incisivos centrales superiores, mientras que, biomecánicas como uso de elásticos intermaxilares, tamaño del slot, tipo de arco no están significativamente asociados a RRAE.

Como parte del protocolo de atención, se recomienda tomar radiografías periapicales meses antes de activar el movimiento dental en los pacientes con alto riesgo. Si la RRAE se presenta durante el tratamiento, se debe iniciar una fase de inactividad por 4 o 6 meses antes de dar continuidad con éste. En casos extremos, el tratamiento debe darse por finalizado y la aparatología debe ser removida.

4. FACTORES GENÉTICOS

Aunque la RRAE ha sido asociada a los tratamientos de ortodoncia, se ha reportado que aún en ausencia del tratamiento se observa resorción radicular, por lo tanto, se ha vuelto de gran interés estudiar los diversos factores asociados a ésta. Ejemplo de ello son los factores genéticos que parecen actuar como moduladores de los procesos de resorción ósea y pueden ayudar a explicar las diferentes respuestas de los pacientes al tratamiento ortodóntico.

Se ha reportado que el movimiento dental ortodóntico representa aproximadamente de un décimo a un tercio de la variación que puede encontrarse en la RRAE, mientras que Fernández *et al.* (2012) demostraron que la variación individual pudiera ser mayor que una posible asociación de la magnitud de la fuerza (18).

Para que exista movimiento dentario se necesita un proceso inflamatorio, en el cual participan las citoquinas. Algunas de estas citoquinas como la IL-1 β con propiedades proinflamatorias juegan un papel importante, ya que son potentes mediadores de las reacciones inmunológicas e inflamatorias. Estas citoquinas proinflamatorias se ha demostrado que están involucradas en el proceso de resorción ósea.

De la IL-1 se conocen cuatro isoformas, tres agonistas con función pro-inflamatoria: IL-1 α , IL-1 β y la IL-18 y un antagonista con función anti-inflamatoria conocida como IL-1RN (19). La IL-1 soluble y unida a la membrana es producida por macrófagos, fibroblastos, linfocitos, osteoclastos y otras células y es capaz de estimular fuertemente la resorción ósea.

De estas citoquinas la IL-1 β es la más activa para estimular la resorción ósea y se caracteriza por ser un potente activador de la actividad osteoclástica, lo cual podría explicar su responsabilidad en el 60% o más de la actividad de resorción ósea total (20)(21)(22). Así mismo, la IL-1 β es la interleucina que más se ha asociado a los casos de resorción radicular apical.

En la literatura se muestra evidencia de que las citoquinas proinflamatorias juegan un rol importante en la regulación de la resorción del hueso alveolar también como en la

resorción osteoclástica radicular en ortodoncia. En estudios *in vitro*, se ha afirmado que la IL-1 β es 15 veces más potente que IL-1 β y 500 veces más potente que otras citoquinas como TNF- α y la linfotocina como mediador de resorción ósea (23)(24).

De esta interleucina se pueden encontrar niveles más altos en el líquido crevicular y el tejido gingival durante los tratamientos de ortodoncia (25)(26). La IL-1 β es un potente estimulador de resorción ósea y de células clásticas durante el movimiento ortodóntico y parte de sus funciones se encuentran la proliferación celular, diferenciación de osteoclastos.

Por lo tanto, como la RRAE no puede ser explicada solamente por factores biológicos o mecánicos que estén relacionados con el tratamiento, se han reportado estudios que asocian factores genéticos a través de estudios de heredabilidad (27).

Al-Qawasmi *et al.* (2004) encontraron asociación de la variación genética del 50 al 66% con la RRAE y los tratamientos de ortodoncia y recomiendan revisar las radiografías panorámicas postratamiento de padres o hermanos del paciente y comprobar la integridad de las raíces (28).

Harris *et al.* (1997) escribieron el primer estudio de la relación de la influencia genética en la resorción radicular (27). De ahí a la fecha numerosos autores han estudiado la relación entre la genética y la presencia de resorción radicular. Aunque aún no es muy claro este tipo de relación, gran cantidad de estudios sugieren la existencia de un componente hereditario para el desarrollo de resorción radicular durante el tratamiento ortodóntico (29).

La variación genética en pacientes sometidos al tratamiento de ortodoncia ha sido reportado en diversos estudios con el fin de dar a conocer las variables genéticas y polimorfismos que pueden ayudar a entender las diferentes respuestas al tratamiento ortodóntico en los pacientes.

GEN IL-1 β

Diversas poblaciones pueden secretar la IL-1, pero la producción se determina genéticamente por los genes IL-1 α , IL-1 β e IL-1RN. Estos genes son polimórficos y susceptibles de producir variaciones genéticas. La IL-1 β es un gen de codificación de proteínas que se localiza en el cromosoma 2, el brazo largo (q) en la posición 14.1 y contiene 7 exones.

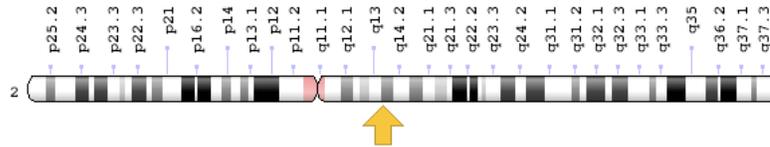


Fig. 1 Descripción esquemática de la localización del gen IL-1 β ejemplificando su localización citogenética: 2q14.1

La Interleucina-1 (IL-1) es un gen que codifica 3 proteínas: IL- α , IL-1 β , y el receptor antagonista IL-1RA, de los cuales los primeros 2 son potentes mediadores inflamatorios, mientras que IL-1RA brinda al receptor IL-1 una capacidad antagonista y cada uno de estos genes es polimórfico. Respecto al gen IL-1 β hay evidencia de que ciertos alelos están asociados con el incremento de la susceptibilidad de las enfermedades de naturaleza inflamatoria (30).

El gen IL-1 β contiene 2 polimorfismos dialélicos en las posiciones -511, -31 (bp pares de bases). Mientras que en la posición +3954 se encuentra en el 5 exón, *Pociot et al.* (año) encontraron que el alelo 2 en esta posición es un potente estimulador de los polisacáridos (LPS) el cual induce la producción de IL-1 β in vitro. Los polimorfismos -511 y +3954 se han reportado que están relacionados con la cantidad de producción de IL-1 β (30) (31) (32).

La severidad de las enfermedades está influenciada por el balance entre los niveles de IL-1 β , el agonista extracelular, e IL-Ra. En los individuos sanos, IL-1Ra es

detectable en el plasma mientras que los niveles de IL-1 β no se detectan usualmente. (33).

POLIMORFISMO GENÉTICO

Los genes pueden presentarse en varias formas alélicas: variantes o alelos, los cuales se caracterizan por tener diferentes secuencias de nucleótidos. Cuando un alelo específico ocurre el 1% de la población se le denomina polimorfismo. Los polimorfismos pueden presentarse en zonas codificantes y no codificantes del genoma (34).

Los polimorfismos son el resultado de cambios que pueden alterar la expresión o la función de un producto génico. Estos productos génicos por lo general trabajan en rangos de variación funcional normal.

Existen 2 clases de polimorfismos: el polimorfismo de nucleótido sencillo (SNP del inglés *single nucleotide polymorphism*) que se caracteriza por la sustitución de un nucleótido y es originado por la inserción o delección de uno o más nucleótidos y el polimorfismo de secuencias repetidas (VNTR del inglés *variable number of tandem repeats*) en donde un grupo de nucleótidos se repiten en bloques. De estas dos clases, los polimorfismos de un solo nucleótido son los más frecuentes y de los cuales se estima la existencia de aproximadamente 10 millones de SNP en el genoma humano (35).

Una forma de clasificar a los SNP es con base en el efecto que causan en la función de la proteína. Así encontramos que, los SNP “no sinónimo” son los que afectan directamente a la función de la proteína, pueden provocar una enfermedad, se presentan en la región codificante de un gen y pueden cambiar la secuencia de aminoácidos del producto proteico con la probabilidad de que afecte su estructura y función (34)(36) mientras que los SNP “sinónimos” son los que no alteran la conformación del gen.

Tabla 1. Polimorfismos que afectan al Gen IL-1 β

SNP	Función/efecto del polimorfismo
IL-1 β -31T \rightarrow C (rs1143627)	Niveles más altos de IL-1 β incrementan la estabilización de COX-2 mRNA.(37)(38). En el contexto de los haplotipos, al interactuar con los otros 2 SNPs IL- 1 β , las variantes del alelo C de IL-1 β -31 T \rightarrow C tienen el nivel de transcripción más alto in vitro. Las variantes homocigotas tienen mayor nivel en mucosa de IL-1 β que la variante heterocigótica en pacientes japoneses infectados con <i>H. Pylori</i> (39). Variantes de los portadores de IL-1 β -31T \rightarrow C incrementan el riesgo de cáncer de pulmón (40) y mieloma múltiple (41).
IL-1 β -1464 G \rightarrow C (rs1143623)	Las variantes de alelos brindan menor actividad transcripcional. Sin embargo, un alto nivel de IL-1 β in vitro en un contexto de haplotipo con -31 T \rightarrow C IL-1 β SNPs fueron reportados entre los portadores del alelo C (37)
IL-1 β -3737 G \rightarrow A (rs4848306)	Bajo nivel transcripcional de IL-1 β in vitro en el contexto de los haplotipos con los otros 2 SNPs de IL-1 β entre las variantes son portadoras del alelo C (37)
IL-1 β -31	La frecuencia de portadores de IL- β -31 (T/T o T/C) es más alta en pacientes portadores de HPB con CH comparada con aquellos sin CH.
IL-1 β -511, IL-1 β -31	IL-1 β -511 C/C y -31 T/T incrementan la producción de IL-1 β en el desarrollo de cáncer gástrico en población japonesa. (42)
IL-1 β (rs16944) C>T	El alelo C incrementa la expresión de los niveles de IL-1 β mRNA e incrementa la susceptibilidad de tendinopatía y lesiones del ligamento cruzado anterior. (43)(44) (45)
IL-1 β (rs1143634)	Incrementa la susceptibilidad de enfermedad intestinal inflamatoria 7.32 veces más en los portadores del Alelo T.(46) Incrementa la susceptibilidad de periodontitis 2.85 veces más para los heterocigotos (CT) y 4.89 veces más para los homocigotos (TT) (47) El alelo T posiblemente actúa como factor protector para el desarrollo de Resorción Radicular Externa. (36)

SNP: polimorfismo de nucleótido sencillo; SNPs: Polimorfismos de nucleótido sencillo; HPB: virus de hepatitis B; CH: cirrosis hepática.

POLIMORFISMO +3954 C>T DEL GEN IL-1 β (rs1143634)

El polimorfismo rs1143634 es también conocido como +3954, esta variante genética IL-1 β (+3954) ha sido documentada como un factor de alto riesgo asociado a la RRAE (7). Esta variante está compuesta con bases de ácidos nucleicos: 2 argininas (AA), 2 guaninas (GG,) o una combinación de 2 (GA) en esa ubicación genética particular.

Como parte de esta variante genética se ha estudiado el polimorfismo rs1143634 (+3954 C>T) del gen IL-1 β y su asociación con la resorción radicular apical externa. Aunque la presencia de este polimorfismo no desencadena de manera directa el proceso patológico de resorción radicular puede llegar a aumentar la respuesta inflamatoria generada frente a un estímulo antigénico de origen microbiano.

El polimorfismo rs1143634 (+3954) es un polimorfismo de nucleótido sencillo “no sinónimo” que no desencadena de manera directa el proceso patológico de resorción radicular si no que puede llegar a aumentar la respuesta inflamatoria generada frente a un estímulo antigénico de origen microbiano. En su artículo Tomoyasu *et al.* (2009) reportó la frecuencia en diferentes poblaciones. (48)

Tabla 2. Distribución de frecuencias alélicas del polimorfismo +3964 C>T del gen IL-1 β (rs1143634) en distintas poblaciones.

Alelo	Japoneses N=54	Chinos Han	Afroamericanos	Europeos/Caucásicos N=24	Hispanos N=24
C	94.4%	97.5%	89.6%	70.8%	C: 85.3%
T	5.6%	2.5%	10.4%	29.2%	T: 14.7 %

JUSTIFICACIÓN

El movimiento dental en el tratamiento ortodóntico puede ser llevado a cabo gracias a mecanismos celulares como la inflamación, resorción y aposición ósea. Este tratamiento a su vez puede tener como resultado del uso de fuerzas biológicas un remodelado, modelado apical e incluso se ha relacionado la presencia de resorción radicular como resultado de éste.

Por otra parte, se ha observado la presencia de resorción radicular aún ante el uso de fuerzas biológicas y esto nos lleva a replantearnos el estudio de los factores etiológicos involucrados en este proceso y aundar en el papel que juega la genética en el desarrollo de resorción radicular apical externa.

Como parte de la genética se ha estudiado la influencia de los polimorfismos en el desarrollo de la resorción radicular y uno de los polimorfismos relacionados en el desarrollo de RRAE es el polimorfismo de nucleótido sencillo +3954 C>T del gen IL-1 β (rs1143634).

La presencia de este polimorfismo ha sido reportada como un factor de alto riesgo para el desarrollo de resorción radicular, por lo que en esta investigación se pretende realizar una revisión sistemática respecto a esta relación en el área de ortodoncia, del cual se han realizado estudios en países como Estados Unidos, Colombia, Brasil, España; sin embargo, no se cuentan con estudios de esta relación en México.

Por lo tanto, con esta investigación se pretende sentar las bases que permitan el desarrollo de estudios posteriores en esta línea de investigación en el posgrado de Ortodoncia de la Universidad Autónoma de Yucatán.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar la información sobre la relación entre el polimorfismo +3954 C>T del Gen IL1- β (rs1143634) y resorción radicular apical externa en pacientes ortodónticos, a partir del 2000 al 29 de octubre del 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, cualitativo, retrospectivo de revisión sistemática sin metaanálisis.

VARIABLES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Nombre de la variable	Tipo de variable	Indicador	Escala de medición
Polimorfismo rs 1143436 (+3854 C>T) del gen IL 1- β	Independiente, cualitativa, dicotómica o nominal	Ampliación del gen y del polimorfismo específico visualizado.	- Presente - Ausente
Genotipos (+3954)	Independiente, cualitativa, ordinal o policotómica	Presentación de los genotipos del polimorfismo analizado.	- CC - CT - TT
Frecuencias alélicas	Independiente, cuantitativa continua	Presentación de los alelos del polimorfismo analizado	- C (Alelo 1, Alelo dominante) - T (Alelo 2, alelo silvestre)
RRAE	Dependiente, cualitativa, dicotómica o nominal	Presencia de reabsorción radicular externa	-Presente -Ausente

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población estuvo integrada por 72 artículos, los cuales fueron obtenidos a través de una búsqueda sistemática en las principales bases de datos como PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, Wiley, Springer utilizando las siguientes palabras clave: “root resorption”, “rs1143634”, “orthodontics”, “fixed appliances”.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La selección de artículos consideró artículos publicados en inglés y español describiendo la asociación del polimorfismo +3954 C>T del gen IL-1 β (rs1143634) con resorción radicular en ortodoncia, así como literatura con publicación a partir del 2000.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Como parte de esta revisión se excluyeron ensayos clínicos, casos clínicos, estudios *in-vitro*, en animales, o que no se hayan realizado en seres humanos, así como estudios que no se encontraban en texto completo.

METODOLOGÍA

Esta revisión fué conducida de acuerdo con los lineamientos de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Sytematic Reviews and MetaAnalyses). Como parte de la revisión sistematizada se elaboró una pregunta enfocada; una pregunta PICO (Patient, Intervención, Comparisson, Outcome).

Pregunta PICO

Participantes (pacientes)	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes ortodónticos	Relación del polimorfismo +3954 C>T del Gen IL-1 β (rs1143634)	Con Asociación Sin Asociación	Resorción radicular apical externa

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio no requirió intervención de los pacientes debido al tipo de diseño.

RESULTADOS

Para la selección de artículos se siguió la guía del diagrama de flujo PRISMA como se presenta en la figura 2. El total de artículos analizados en este estudio fueron 72: 17 de PubMed, 17 de Google Scholar, 20 de Wiley, 15 de Science Direct y 1 de Springer. Estos artículos fueron buscados mediante el establecimiento de criterios Mesh y palabras claves, mientras que, 2 artículos fueron incluidos mediante la búsqueda manual del título de los artículos.

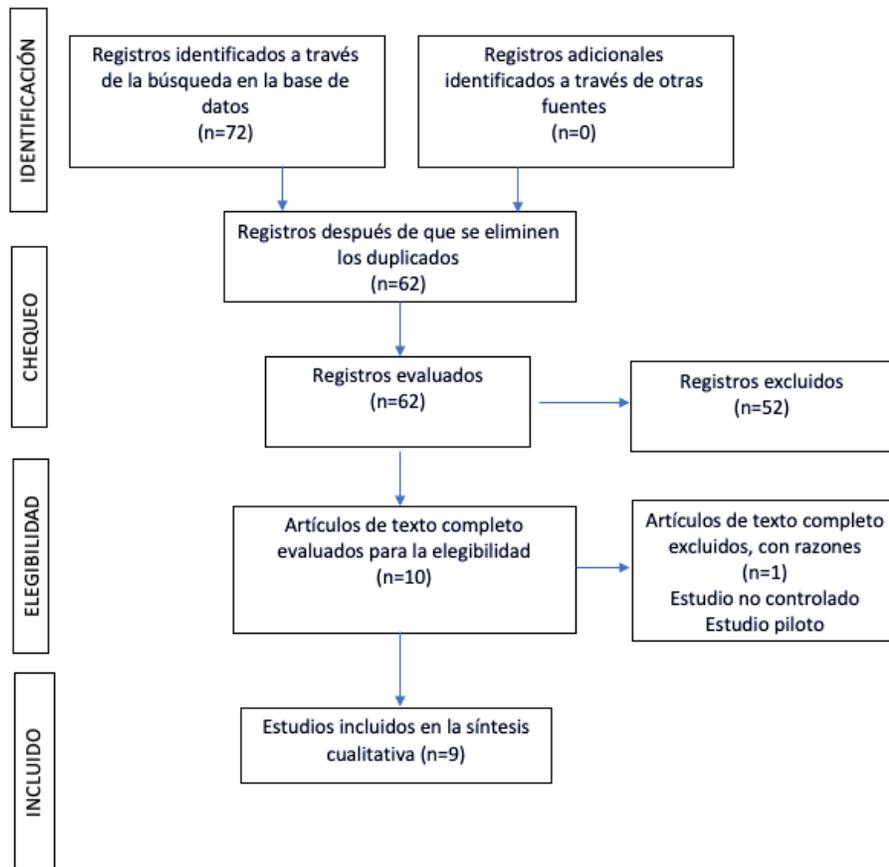


Fig 2. Diagrama de flujo PRISMA.

Búsqueda de artículos en la fecha 29 octubre 2020

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA FINAL DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
PubMed	-Root resorption and rs1143634 -Orthodontics, root resorption and IL-1B	10 artículos 7 artículos
Google Scholar Intervalo de tiempo: 2000-2020	-“root resorption” and “rs1143634” and “orthodontics” and “fixed appliances” -Polimorfismo (+3954 C>T) del gen IL-1B y su asociación con la resorción radicular apical - Association of functional gene polymorphism IL-1B in patients with external apical root resorption	17 artículos 1 artículo 1 artículo
Wiley	Root resorption and rs1143634	20 artículos
ScienceDirect	Root resorption and rs1143634	15 artículos
Springer	Root resorption and polymorphism	1 artículo

De esta búsqueda inicial de 72 artículos, se eliminaron 10 artículos debido a duplicación de los mismos, quedando por lo tanto 62 artículos. De éstos artículos siguiendo con los criterios de exclusión se eliminaron 52 artículos debido a que no contenían información relevante para el tema puesto que hablaban de la relación resorción radicular en otras áreas de la odontología, literatura en otros idiomas diferentes al inglés/español o artículos que mencionaban la relación de resorción radicular en las diferentes filosofías del tratamiento ortodóntico como invisalign; resultando en 10 artículos.

De estos 10 artículos se eliminó 1 estudio de tesis, resultando en una muestra de 9 artículos que reportan la asociación del polimorfismo +3954 C>T del gen IL-1 β (rs1143634) con resorción radicular en ortodoncia. De esta muestra se analiza el tipo de población en donde se realiza el estudio, autor, año, tamaño de muestra y resultado; estos datos se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 3. Artículos sobre Ortodoncia y el polimorfismo +3954 C>T del Gen IL1- β (rs1143534)

AUTOR	AÑO	TIPO DE POBLACIÓN	TAMAÑO DE MUESTRA	RESULTADO
Al-Qawasmi, <i>et al.</i> (7)	2003	Familias Americanas	N= 35	Personas homocigotas para el alelo 1, el riesgo de desarrollar RRAE >2mm se incrementa 5.6 veces más comparada con aquellas personas que no son homocigotas para el alelo 1.
Gülden N, <i>et al.</i> (49)	2008	Alemana	N= 45	La distribución alélica y genotípica no indica una predisposición a RRAE.
Tomayasu Y, <i>et al.</i> (48)	2009	Japonesa	N= 54	No se encontró diferencia significativa en la frecuencia del polimorfismo entre los casos y controles. La baja frecuencia del alelo T, dificulta la comparación entre las frecuencias alélicas entre diferentes poblaciones.
Bastos Lages EM, <i>et al.</i> (50)	2009	Brasileña	N= 23	Se encontró diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas. Esto sugiere que el alelo 1 predispone a los sujetos a RRAE.
Iglesias-Linares A, <i>et al.</i> (20)	2012	Española	N= 146	Homocigotos para el alelo 2, están predispuestos a RRAE.
Linhartova P, <i>et al.</i> (21)	2013	República Checa	N= 32	No se encontró diferencias significativas en la distribución de alelos y genotipos, sin embargo se confirma que la variante está asociada a RRAE.
Wu FL, <i>et al.</i> (51)	2013	China	N= 7 estudios radiográficos	No se encontró asociación entre el polimorfismo y RRAE.
Lince Vides F, <i>et al.</i> (36)	2016	Colombiana	N= 13	Solo se encontró diferencia estadística en distribución de alelos, sin embargo, la distribución de los genotipos sugiere una asociación entre el polimorfismo y RRAE; en don de el alelo T actúa como factor protector contra el desarrollo de RRAE.
Behnaz M, <i>et al.</i> (52)	2020	Iraní	N= 58	La IL-1 β predispone a RRAE.

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se estudió el polimorfismo +3954 C>T del gen IL-1 β (rs1143634) ya que ha sido documentado como un factor de alto riesgo para el desarrollo de RRAE (7). Este polimorfismo de nucleótido sencillo no desencadena de manera directa el proceso de resorción radicular si no que puede llegar a aumentar la respuesta inflamatoria generada frente a un estímulo antigénico de origen microbiano.

En la asociación de RRAE durante el tratamiento de ortodoncia con el polimorfismo IL-1 β , el alelo 1 sugiere un rol en la reducción de la expresión de esta citoquina en la patogénesis de resorción radicular y en el mecanismo protector del cemento contra la resorción radicular. Aunque no se sugiere claramente el porqué la producción baja de IL-1 β se relaciona con la resorción radicular, otros autores plantean las siguientes hipótesis. Debido a que la IL-1 β es un potente estimulador para el desarrollo de resorción ósea y el reclutamiento celular osteoclástico durante el movimiento dental ortodóntico (53) la baja producción de IL-1 β en el alelo 1 podría resultar en menos modelado óseo catabólico (resorción) de la superficie del hueso cortical con el ligamento periodontal.

Se ha sugerido que la deficiencia de IL-1 β inhibe la respuesta de resorción en las cargas ortodónticas. La desaceleración de la resorción ósea podría resultar en estrés prolongado concentrado en la raíz del diente, desencadenando una cascada de eventos relacionados con la fatiga que conduce a la resorción radicular.(54)

La alta producción de IL-1 β asociada con el alelo 2 permite la restauración de la compresión del ligamento periodontal debido a la resorción ósea, resultando sólo en la resorción radicular leve controlada por el mecanismo de reparación del cemento dental.

Pacientes que presentan el alelo 1 para la IL-1 β (+3954) tienen un 95% de probabilidades de desarrollar resorción radicular de más de 2 mm (31). Al Qawasmi *et al.* (2003) reportó que el polimorfismo del gen IL-1 β , sugiere un rol para esta citoquina en la patogénesis de RRAE. Específicamente, el alelo 1 del polimorfismo IL-1 β 3954 está asociado con una producción relativamente baja de IL-1 β . Mientras que los monocitos en

personas homocigotas para la IL-1 β +3954 alelo 2 producen 4 veces más IL-1 β y las células heterocigotas producen aproximadamente 2 veces más IL-1 β que las células homocigotas para el alelo 1 (7). Respecto a la susceptibilidad individual o familiar Al-Qawasmi *et al.* (2003) sugieren diferencias entre sujetos homocigotos y heterocigotos para el polimorfismo de IL-1 β (+3954) en el que se asocia un mayor grado de RRAE en sujetos homocigotos (8). En su artículo, Al-Qawasmi propone un modelo para la explicación del desarrollo de RRAE modulada por la IL-1 β durante el movimiento ortodóntico.

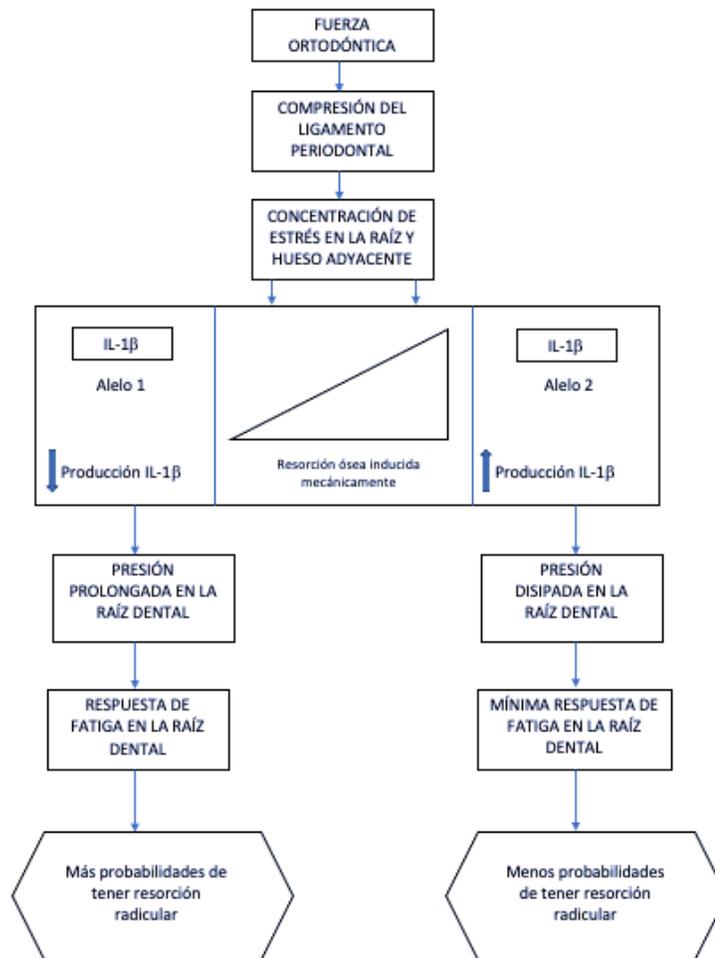


Fig. 3 Modelo propuesto para la explicación del desarrollo de RRAE modulada por la IL-1 β durante el movimiento ortodóntico.

Lince Vides *et al.* (2016) realizaron un estudio de asociación entre la polimorfismo +3954C<T y la RRAE, en el cual encontraron presente el polimorfismo en la población estudiada, aunque no existieron diferencias entre los casos y controles ($p=0,0926$) que apoyara la relación entre el polimorfismo y la RRAE, se encontró una diferencia significativa en la distribución de los alelos ($p=0,035$), en donde el alelo T (alelo 2) prevaleció en el grupo control. Esto sugiere que probablemente el alelo T actúa como factor protector contra el desarrollo de RRAE (36).

Bastos Lages *et al.* (2009) estudiaron 61 pacientes distribuidos en 23 casos y 38 controles en donde se concluyó que el polimorfismo está presente en la población y se encontró diferencia significativa ($P<0.05$) entre las frecuencias de los alelos y genotipos del gen polimórfico IL-1 β en ambos grupos, lo cual sugiere que el alelo 1 predispuso a los sujetos a RRAE (50).

Tomoyasu *et al.* (2009) al estudiar una población japonesa no encontró asociación entre RRAE y el polimorfismo 1143634, probablemente debido a la frecuencia del alelo T del 5.6% reportada en este estudio, en donde solo 6 sujetos presentaron un alelo T (48). Güllden *et al.* (2008) al estudiar el polimorfismo IL-1 α (-889) e IL-1 β (+3954) reportó que la distribución de alélica y genotípica del polimorfismo IL-1 β en pacientes con RRAE no reveló indicación de posible predisposición para el desarrollo de RRAE, sin embargo se notó una correlación entre la variante IL-1 α (-899) y RRAE. Así mismo los reportes sugieren una asociación entre la severidad de la extensión de RRAE y un genotipo específico. (49)

Iglesias-Linares *et al.* (2012) reportó que la herencia genética de la interleuquina del gen 1 en el nucleótido sencillo (rs1143634) en el gen IL-1 β , en sujetos homocigotos con el genotipo TT hay una asociación que se incrementa 2 veces más la predisposición de RRAE secundaria al movimiento ortodóntico en dientes tratados endodónticamente. (19)(20).

Linhartova *et al.* (2012) reportó que el gen IL1RN puede jugar un rol en la aparición de RRAE, especialmente en niñas en la población checa. Sin embargo sugiere el desarrollo de más investigaciones en variaciones genéticas en otras poblaciones para ayudar a definir

el verdadero rol de este marcador genético como factor de alto riesgo para el desarrollo de RRAE (21).

Wu Fl *et al* (2013) reportó que el polimorfismo IL-1 β +3954 C>T no está asociado con la susceptibilidad a RRAE. Sin embargo, IL-1 β +3954 puede ser un gen prometedor para predecir RRAE en pacientes ortodónticos. Por lo tanto, se sugieren estudios controlados y multicéntricos (51).

Benhaz *et al* (2020) reportó que en población iraní IL-1 β mostró un rol en la predisposición a RRAE, sin embargo basados en las inconsistencias inter-población se recomiendan más estudios con poblaciones mayores de sujetos, esto con la finalidad de facilitar la identificación de los mecanismos de RRAE y los factores de riesgo para prevenir la resorción radicular durante el tratamiento ortodóntico y a su vez establecer opciones terapéuticas individualizadas (52).

CONCLUSIÓN

El polimorfismo +3954 del gen IL-1 β (rs1143634) ha sido reportado en la literatura como factor de riesgo para el desarrollo de RRAE, en donde se sugiere que el alelo 1 aumenta el riesgo de resorción radicular mientras que el alelo 2 actúa como factor protector.

Sin embargo, en situaciones donde no es posible establecer diferencias significativas entre las frecuencias alélicas y genotípicas, no es posible establecer una asociación o relación entre el polimorfismo y resorción radicular. Por lo tanto, se sugieren realizar mayores estudios en diferentes poblaciones que permitan determinar la presencia del polimorfismo, frecuencias alélicas y genotípicas y así poder establecer una asociación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DiBiase AT, Woodhouse NR, Papageorgiou SN, Johnson N, Slipper C, Grant J, et al. Effect of supplemental vibrational force on orthodontically induced inflammatory root resorption: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2016;150(6):918–27.
2. Tieu L, Normando D, Toogood R, Flores-Mir C. External apical root resorption generated by Forsus simultaneously with brackets vs. Xbow followed by brackets to correct Class II malocclusions. *J World Fed Orthod.* 2015;4(3):120–3.
3. Roscoe MG, Meira JBC, Cattaneo PM. Association of orthodontic force system and root resorption: A systematic review. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2015;147(5):610–26.
4. Tobón D, Aristizabal D, Álvarez C, Urrea J. Root changes in patients treated orthodontically Cambios radiculares en pacientes tratados ortodonicamente. *Rev CES Odont.* 2014;27(2):37–46.
5. Tissue C. Cytokines, Hematopoiesis, Osteoclastogenesis, and Estrogens. 1992;44–7.
6. Roodman GD. Role of cytokines in the regulation of bone resorption. *Calcif Tissue Int.* 1993;53(1 Supplement):94–8.
7. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud TM, et al. Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2003;123(3):242–52.
8. Bille ML, Nolting D, Kvetny MJ, Kjaer I. Unexpected early apical resorption of primary molars and canines. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2007;8(3):144–9.
9. Bille MLB, Kvetny MJ, Kjær I. A possible association between early apical resorption of primary teeth and ectodermal characteristics of the permanent dentition. *Eur J Orthod.* 2008;30(4):346–51.

10. Goultchin J, Nitzan D, Azaz B. Root resorption. Review and discussion. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1982;54(5):586–90.
11. Çaliskan M, Türkiin MK. Prognosis of permanent teeth with internal resorption: A clinical review. *Endod Dent Traumatol.* 1997;13(2):75–81.
12. Pereira SA, Lopez M, Lavado N, Abreu JM, Silva H. A clinical risk prediction model of orthodontic-induced external apical root resorption. *Rev Port Estomatol Med Dent e Cir Maxilofac.* 2014;55(2):66–72.
13. Sameshima GT, Sinclair PM. Predicting and preventing root resorption: Part I. Diagnostic factors. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2001;119(5):505–10.
14. Ioi H, Kido MA, Murata N, Nishioka M, Asakawa M, Muroya R, et al. Effect of Allergy on Root Resorption Induced by Orthodontic Tooth Movement. *Issues Contemp Orthod.* 2015;
15. Parker RJ, Harris EF. Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114(6):677–83.
16. Sameshima GT, Sinclair PM. Predicting and preventing root resorption: Part II. Treatment factors. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2001;119(5):511–5.
17. Ozkalayci N, Karadeniz EI, Elekdag-Turk S, Turk T, Cheng LL, Darendeliler MA. Effect of continuous versus intermittent orthodontic forces on root resorption: A microcomputed tomography study. *Angle Orthod.* 2018;88(6):733–9.
18. Osorno K, Zuluaga OE. Resumen Artículo Artículo. *Rev CES Odontol ISSN.* 2012;25(1):92–101.
19. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico R, Ballesta-Mudarra S, Ortiz-Ariza E, Ortega-Rivera H, Mendoza-Mendoza A, et al. Postorthodontic external root resorption is associated with IL1 receptor antagonist gene variations. *Oral Dis.* 2012;18(2):198–205.

20. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Ballesta S, Ortiz-Ariza E, Mendoza-Mendoza A, Perea E, et al. 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.
21. Linhartova P, Cernochova P, Holla LI. IL1 gene polymorphisms in relation to external apical root resorption concurrent with orthodontia. *Oral Dis.* 2013;19(3):262–70.
22. Stashenko P, Obernesser MS, Dewhirst FE. Effect of immune cytokines on bone. *Immunol Invest.* 1989;18(1–4):239–49.
23. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(5):1464–8.
24. Grieve WG, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM. Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 β (IL-1 β) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1994;105(4):369–74.
25. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α , epidermal growth factor, and β 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 1996;75(1):562–7.
26. E.F. H, S.E. K, E.A. T. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997;111(3):301–9.
27. Hartsfield JK, Everett ET, Al-Qawasmi RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(2):115–22.
28. Newman WG. Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod.* 1975;67(5):522–39.

29. Altshuler DL, Durbin RM, Abecasis GR, Bentley DR, Chakravarti A, Clark AG, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467(7319):1061–73.
30. Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1 β production in vitro. *Scand J Immunol*. 1998;47(3):195–8.
31. POCIOT F, MØLVIG J, WOGENSEN L, WORSAAE H, NERUP J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 β (IL-1 β) gene correlates with IL-1 β secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(6):396–402.
32. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KEL, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398–402.
33. Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 β genes. *Eur J Immunol*. 1998;28(8):2598–602.
34. Caratachea MAC. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir*. 2007;20(3):213–21.
35. Chapman SJ, Hill AVS. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(3):175–88.
36. Lince Vides F, De La Ossa Salcedo J, Hernandez Tirado R, Buelvas Montes Y, Bustillo Arrieta J, Madera Anaya M. Polimorfismo (+3954C>T) del Gen IL-1B y su Asociación con la Resorción Radicular Apical Externa Post-Tratamiento Ortodóntico. *Int J Odontostomatol*. 2016;10(2):243–8.
37. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet*. 2006;15(4):519–29.
38. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF- κ B and IKK function.

- Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(1):49–62.
39. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 β production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1793–803.
 40. Vogel U, Christensen J, Wallin H, Friis S, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O, et al. Polymorphisms in genes involved in the inflammatory response and interaction with NSAID use or smoking in relation to lung cancer risk in a prospective study. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2008;639(1–2):89–100.
 41. Vangsted AJ, Klausen TW, Ruminski W, Gimsing P, Andersen NF, Gang AO, et al. The polymorphism IL-1 β T-31C is associated with a longer overall survival in patients with multiple myeloma undergoing auto-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(7):539–45.
 42. Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, et al. Polymorphisms of interleukin-1 β in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007;46(3):381–6.
 43. Landvik NE, Hart K, Skaug V, Stangeland LB, Haugen A, Zienolddiny S. A specific interleukin-1B haplotype correlates with high levels of IL1B mRNA in the lung and increased risk of non-small cell lung can. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1186–92.
 44. Rahim M, Mannion S, Klug B, Hobbs H, van der Merwe W, Posthumus M, et al. Modulators of the extracellular matrix and risk of anterior cruciate ligament ruptures. *J Sci Med Sport*. 2017;20(2):152–8.
 45. September A V., Nell EM, O'Connell K, Cook J, Handley CJ, Van Der Merwe L, et al. A pathway-based approach investigating the genes encoding interleukin-1 β , interleukin-6 and the interleukin-1 receptor antagonist provides new insight into the genetic susceptibility of Achilles tendinopathy. *Br J Sports Med*. 2011;45(13):1040–7.

46. Mwantembe O, Gaillard MC, Barkhuizen M, Pillay V, Berry SD, Dewar JB, et al. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in south african patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in control individuals. *Immunogenetics*. 2001;52(3–4):249–54.
47. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GMP. Interleukin-1 β +3953 allele 2: Association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1998;25(10):781–5.
48. Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Tajima A, Inoue I, Maki K. External apical root resorption and the interleukin-1B gene polymorphism in the Japanese population. *Orthod Waves*. 2009;68(4):152–7.
49. Gülden N, Eggermann T, Zerres K, Beer M, Meinelt A, Diedrich P. Interleukin-1-Polymorphismen im Zusammenhang mit externen apikalen Wurzelresorptionen (EAWR). *J Orofac Orthop*. 2009;70(1):20–38.
50. Bastos Lages EM, Drummond AF, Pretti H, Costa FO, Lages EJP, Gontijo AI, et al. Association of functional gene polymorphism IL-1 β in patients with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2009;136(4):542–6.
51. Wu FL, Wang LY, Huang YQ, Guo WB, Liu CD, Li SG. Interleukin-1 β +3954 polymorphisms and risk of external apical root resorption in orthodontic treatment: A meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2013;12(4):4678–86.
52. Behnaz M, Mohammad-Rahimi H, Javaheri F, Omrani MD, Noroozi R, Taheri M, et al. The rs1143634 of IL-1 β gene is associated with external apical root resorption in Iranian population. *Meta Gene*. 2020;24(December 2019):100711.
53. King GJ, Fischlschweiger W. The Effect of Force Magnitude on Extractable Bone Resorptive Activity and Cemental Cratering in Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res*. 1982;61(6):775–9.
54. Isaza-Guzmán DM, Hernández-Viana M, Bonilla-León DM, Hurtado-Cadavid MC, Tobón-Arroyave SI. Determination of NLRP3 (rs4612666) and IL-1B

(rs1143634) genetic polymorphisms in periodontally diseased and healthy subjects.
Arch Oral Biol. 2016;65:44–51.