



UACH
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Prevalencia de polimorfismos de nucleótido simple asociados a la clase II y clase III esqueletal

Tesis que presenta la C.D.

Laura Janeth Marmolejo Garza

para obtener el Título de Maestra en Estomatología
opción Ortodoncia

Director de Tesis:

M.C.O. Fermín Javier Ocañas Peña





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

La Tesis: Prevalencia de polimorfismos de nucleótido simple asociados a la clase II y clase III esquelética, presentada por la C.D. Laura Janeth Marmolejo Garza, como requisito para obtener el Título de Maestra en Estomatología opción Ortodoncia ha sido aprobada y aceptada por:

DR. JUAN ANTONIO GALACHE VEGA
Director

DR. GUILLERMO MARTÍNEZ MATA
Secretario de Investigación y Posgrado

DRA. KISSI DANIELA DÍAZ MENDOZA
Secretaria Académica

M.C.O.O. FERMIN J. OCAÑAS PEÑA
Director



RESUMEN

Prevalencia de polimorfismos de nucleótido simple asociados a clase II y III esqueletal

Autores: Laura J. Marmolejo Garza, Fermín Ocanas, Dealmy Delgadillo Guzmán

Introducción: Las maloclusiones y deformidades dentofaciales se pueden asociar a un agregado familiar o hereditario. La clase I, II y III esqueletal se atribuyen a distintas etiologías y componentes genéticos aun no conocidos (1). El propósito de este estudio fue asociar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos reportados para Clase II y III esqueletal en la literatura científica, con el origen racial y el sexo de la base de datos lagmap. **Metodología:** Se realizó una recopilación bibliográfica donde se organizaron los SNP reportados en la literatura científica, estos se localizaron en la base de datos lagmap; posteriormente se realizó la caracterización por sexo y contraste con otras poblaciones a través de la herramienta Snpedia. **Resultados:** Se realizó la prueba de χ^2 y test exacto de Fisher en las comparaciones por sexo donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se encontró un porcentaje alto de portar los alelos de riesgo en la mayoría de los polimorfismos reportados. La susceptibilidad genética y el riesgo que existe entre la población mexicana a diferencia de otras poblaciones es mayor para presentar los SNPs asociados a maloclusiones. **Conclusión:** La asociación de fenotipos con los SNPs reportados en la literatura son una gran pauta para comenzar el estudio genético de las poblaciones. Se necesitan más estudios de genética en ortodoncia para conocer las asociaciones de los SNPs desencadenantes a clase II y III esqueletal en los mexicanos.

Palabras clave: *Polimorfismos nucleótido simple, maloclusión genética, fenotipos ortodoncia*



SUMMARY

Prevalence of single nucleotide polymorphisms associated with skeletal class II and III

Introduction: Malocclusions and dentofacial deformities can be associated with a family or hereditary aggregate. Skeletal class I, II and III are attributed to different etiologies and genetic components not yet known (1). The purpose of this study was to associate the allelic and genotypic frequencies of the polymorphisms reported for skeletal Class II and III in the scientific literature, with racial origin and sex from the lagmap database. **Methods:** A bibliographic compilation was carried out where the SNPs reported in the scientific literature were organized, these were in the lagmap database; Subsequently, the characterization by sex and contrast with other populations was carried out through the Snpedia tool. **Results:** The χ^2 test and Fisher's exact test were performed in the comparisons by sex where no statistically significant differences were found. A high percentage of carrying the risk alleles was found in most of the reported polymorphisms. The genetic susceptibility and the risk that exists among the Mexican population, unlike other populations, is greater to present the SNPs associated with malocclusions. **Conclusion:** The association of phenotypes with the SNPs reported in the literature is a great guideline to begin the genetic study of populations. More genetic studies in orthodontics are needed to know the associations of triggering SNPs to skeletal class II and III in Mexicans.

Keywords: *Single nucleotide polymorphisms, genetic malocclusion, orthodontic phenotypes*



ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
2. GLOSARIO	1
3. INTRODUCCIÓN	3
4. JUSTIFICACIÓN.....	4
5. OBJETIVO GENERAL.....	5
6. OBJETIVOS PARTICULARES	6
7. REVISIÓN DE LA LITERATURA	7
GENERALIDADES.....	7
MARCADORES GENÉTICOS	14
8. MATERIALES Y MÉTODOS	20
SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	20
9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	20
10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	20
11. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	21
12. ESTRATEGIAS DE MEDICIÓN DE INSTRUMENTOS.....	21
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
14. RESULTADOS.....	25
15. DISCUSIÓN	40
16. CONCLUSIÓN	43
17. BIBLIOGRAFÍA	44
18. ANEXOS	50



INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de las variables 23

Tabla 2. Revisión sistemática de los SNPs reportados con asociación significativa en la literatura científica 25

Tabla 3. Características de la muestra..... 26

Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs17576..... 26

Tabla 5. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs1800629..... 26

Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs7041 27

Tabla 7. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs11200014..... 27

Tabla 8. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs2070699..... 27

Tabla 9. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs1149048..... 27

Tabla 10. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs1815739..... 28

Tabla 11. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs7924176..... 28

Tabla 12. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs9594738..... 28

Tabla 13. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs731236..... 28

Tabla 14. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs2981579..... 29

Tabla 15. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs3738880..... 29

Tabla 16. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs13317..... 29



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Tabla 17. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs2470144 29

Tabla 18. Frecuencias genotípicas ambos sexos de los polimorfismos estudiados
..... 30

Tabla 19. Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos en comparación
distintas poblaciones reportadas en SNPedia Lag Map (L-M), mexicano en Los
Ángeles (MEX LA), europeo (EUR), y japonés (JAP)..... 33



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema visual componentes estructurales del ser humano	7
Figura 2. organización de las bases nitrogenadas	8
Figura 3. Línea del tiempo de eventos importantes en genética.	9
Figura 4. Representación grafica SNP	10
Figura 5. Esquema Clase I, II y III esquelética	11
Figura 6. Estrategia experimental.....	24



2. GLOSARIO

GEN: Secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios.

LOCUS: Lugar específico del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia, donde se encuentra el gen o secuencia dentro del cromosoma.

GENÉTICA: Parte de la biología que trata de la herencia y de lo relacionado con ella.

ARN: ácido ribonucleico: Biopolímero cuyas unidades son ribonucleótidos y que, según su función, puede ser mensajero, ribosómico o de transferencia.

ADN: ácido desoxirribonucleico: Biopolímero cuyas unidades son desoxirribonucleótidas y que constituye el material genético de las células y contiene en su secuencia la información para la síntesis de proteínas, conocido más por sus siglas ADN o DNA.

CROMOSOMA: Filamento condensado de ácido desoxirribonucleico, visible en el núcleo de las células durante la mitosis y cuyo número es constante para las células de cada especie animal o vegetal.

GENOTIPO: Conjunto de los genes de un individuo, de acuerdo con su composición alélica.

FENOTIPO: Expresión física variable del genotipo en el individuo en un determinado ambiente.

ALELO: Sitio donde se pueden expresar las distintas formas del fenotipo



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

NUCLEÓTIDO: Compuesto orgánico constituido por una base nitrogenada, un azúcar y ácido fosfórico. Según que el azúcar sea la ribosa o la desoxirribosa, el nucleótido resultante se denomina ribonucleótido o desoxirribonucleótido.

POLIMORFISMO: Variante genética dentro de la secuencia del ADN entre los individuos de la misma especie y que se encuentra con una frecuencia superior al 1%.

POLIMORFISMO DE NUCLEOTIDO SIMPLE: Mutaciones puntuales por la sustitución de una sola base donde solo 1 nucleótido es diferente comparado con el de la referencia(1)

MUTACIÓN: Variante genética dentro de la secuencia del ADN entre los individuos de la misma especie y que se encuentra con una frecuencia menor al 1%.

CLASE ESQUELETAL: Relación esquelética facial determinada por las concavidades anteriores de ambos maxilares (punto A y B) y la unión de los huesos de la nariz con el macizo facial (punto nasion).

GENOTIPIFICACIÓN: proceso para determinar las diferencias en la composición genética de un individuo (genotipo) mediante un análisis de su secuencia de ADN y comparándolo con una secuencia de referencia.



3. INTRODUCCIÓN

Los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) representan una variación en un nucleótido que ocurre en una posición específica y única de un genoma, estos son conocidos como los mayores contribuidores a las variaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) sobre los individuos. Los SNP son responsables de afectar los fenotipos, el desarrollo y progresión de múltiples enfermedades y la respuesta ante los tratamientos farmacológicos o estrés dispuesto en el ambiente, a su vez son marcadores ideales moleculares para la identificación de genes asociados con características biológicas importantes y enfermedades, por lo tanto, el perfilamiento de los SNP es considerado de gran importancia en la medicina. La genotipificación de los SNP se refiere a la determinación del sitio del SNP en una escala completa del genoma o regiones de interés dentro del genoma, su aplicación será en tratamiento de enfermedades y estudios de farmacogenética. Existen múltiples relaciones establecidas en la literatura entre los SNP, y enfermedades, condiciones, o factores de crecimiento, entre estas relaciones podemos incluir la formación y desarrollo de ciertas maloclusiones y desviaciones esqueléticas, las cuales según algunos estudios el crecimiento humano se ve más afectado por los factores genéticos que por los ambientales. (2) Es aun piedra angular de estudio el conocimiento de la expresión de SNP asociados a las enfermedades, en este caso a la clase esquelética que en el mundo y aún se desconoce esta caracterización específica en México de tener un abordaje temprano en el tratamiento de desviaciones de la normalidad y el restablecimiento de la funcionalidad del individuo.



4. JUSTIFICACIÓN

La genómica en ortodoncia es una rama moderadamente estudiada en México, por lo que radica la importancia de seguir con su investigación respecto a los factores genéticos predisponentes para las maloclusiones. Las maloclusiones tienen diversas implicaciones en la vida del individuo, como problemas psicosociales relacionados con la estética dental y facial deficiente, alteraciones de las funciones bucales, incluida la masticación, la deglución y el habla, y permiten una mayor susceptibilidad a traumatismos y enfermedades periodontales.(3) Si una maloclusión esquelética está influenciada principalmente por factores ambientales, el objetivo es establecer la causa e intervenir la influencia nociva en el desarrollo normal de las estructuras dentofaciales. Así mismo sería de gran ayuda identificar cuándo estas discrepancias son de predominio hereditario, ya que serían útiles para el pronóstico, de la maloclusión y así conocer la causa específica para ofrecer un plan de tratamiento adecuado(4) Los SNPs representan una variación en un nucleótido simple que ocurre en una posición específica de un genoma y se asocian con diferentes fenotipos de maloclusión esquelética dependiendo de las diferentes poblaciones. Existen algunos estudios que relacionan la genética con la ortodoncia, y han realizado distintas asociaciones de SNP en diversos genes con diferentes fenotipos de maloclusión esquelética, sin embargo, ninguno de estos ha sido recopilados en poblaciones mexicanas; el desconocimiento actual de los SNP asociados a la clase esquelética en México es el principal motivo que nos lleva a la realización de este proyecto. La importancia del estudio realizado radica en la población del norte de México, ya que, al adaptarse a la cultura, hábitos de la población con la que usualmente llevamos tratamientos en la facultad de odontología de la presente universidad, podemos tener un alcance significativo a nuestras aplicaciones clínicas. El propósito de este estudio fue el de analizar la prevalencia de SNPs asociados a clase II y III esquelética recopilados en la base de datos lagmap.



5. OBJETIVO GENERAL

Asociar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos asociados a Clase II y III esqueletal reportados en la literatura, con el origen racial y el sexo de la base de datos lagmap.



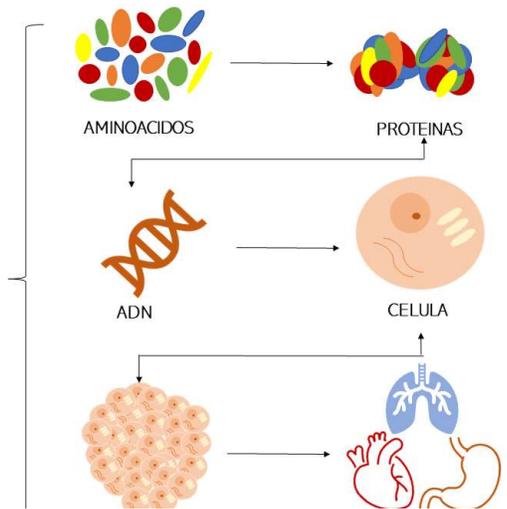
6. OBJETIVOS PARTICULARES

- Caracterizar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos documentados en la literatura.
- Comparar y asociar las frecuencias alélicas y genotípicas de acuerdo con el sexo.
- Comparar las frecuencias alélicas y genotípicas de la población de estudio con otras poblaciones de acuerdo con la etnicidad.

7. REVISIÓN DE LA LITERATURA

GENERALIDADES

Los aminoácidos son químicos pequeños que existen en una forma única dentro del cuerpo, se pueden combinar entre sí para formar proteínas complejas. Las proteínas son estructuras perfectas, y su orden es dictado por el ADN (ácido desoxirribonucleico). El ADN regula la cantidad, el lugar y el momento



correcto de la producción de proteínas, para unirse y formar a organismos vivos.

Figura 1. Esquema visual componentes estructurales del ser humano

El ácido desoxirribonucleico es una molécula característica por su forma de doble hélice que contiene toda la información genética que se unen a través de sus bases nitrogenadas.

El ADN o genoma se localiza en el centro o núcleo de las células. Una célula es la unidad básica de todos los seres vivos. El genoma se divide en 23 pares de cromosomas y cada uno de estos contiene una larga hebra de ADN, dentro del cual existen secciones que se llaman genes, ellos contienen las instrucciones para producir proteínas. (5) Los cromosomas se ubican en el núcleo de la célula, donde tenemos 23 pares no sexuales o cromosomas autosómicos, los cuales dependen de su forma donde propiamente encontramos cromatina condensada de origen isotónico y no isotónico que transportan los fragmentos largos de AND donde se encuentran los entrecruzamientos dela doble hélice ADN dentro de estas



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

secuenciaciones se encuentran los genes ordenados sistemáticamente de forma lineal y el gen es lo que da una función en específico de la expresión del fenotipo o características físicas, predisposiciones genéticas, unidad mínima de información que puede ser heredable. La función primaria de los genes es dirigir la síntesis de proteínas y ARNs con una variedad de funciones que en conjunto definen el fenotipo de una célula y en consecuencia, de un individuo.

Las proteínas se enlazan entre sí para formar la secuencia de ADN, y el ADN funciona como una instrucción molecular o una receta para crear a un ser vivo; es una molécula que se compone por miles de átomos que se unen y se combinan para formar una espiral larga escalonada, está compuesto por millones de series de bases nitrogenadas (C, G, A, T) que se codifican para conseguir las características de todos los seres humanos.

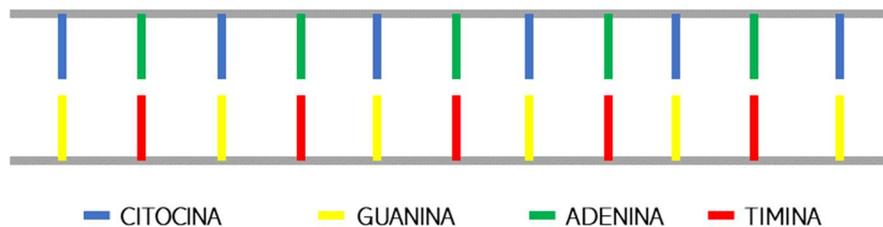


Figura 2. Organización de las bases nitrogenadas

Podemos pensar en el ADN como dos cadenas de eslabones que se enlazan entre sí, estas dos cadenas tienen sus enlaces a través de pares de bases nitrogenadas (nucleótidos), de las cuales existen 4 tipos: Citocina (C), guanina (G), timina (T) y adenina (A), las letras funcionan como códigos que se repiten múltiples veces, por lo tanto, una cadena de ADN tendrá millones de pares de letras que representan un código genético único para cada individuo. El DNA está constituido por 4 nucleótidos, cada uno formado por tres componentes químicos: Fosfato (PO₄), azúcar y una base nitrogenada que puede ser una purina, ya sea adenina (A), guanina (G), o bien una pirimidina, una timina (T), o una citosina (C). Cada azúcar presenta un extremo 5' y un extremo 3', por lo que estos extremos se



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

emplean para describir la dirección en que se ordenan los nucleótidos. Los nucleótidos G, A, T y C son la base estructural del DNA. Entre las bases nitrogenadas, la 2'-desoxirribosa y el fosfato.

La doble hélice: Los nucleótidos que constituyen al DNA están ordenados uno tras otro formando 2 cadenas de fosfatos y 2'-desoxirribosas unidos en forma alternada. Las cuatro bases nitrogenadas están orientadas entre las 2 cadenas de fosfato y 2'-desoxirribosa. En el genoma humano cada cadena tiene cientos de miles de nucleótidos. La secuencia de los ácidos nucleicos siempre se escribe en dirección de 5' a 3'. (6)

James D. Watson y Francis Crick en 1953 proponen las siguientes características del ADN: Además de que las 2 cadenas de nucleótidos están dispuestas en forma antiparalela, se encuentran trenzadas formando una alfa hélice derecha que tiene casi diez pares de bases por vuelta. Las bases nitrogenadas se describen como estructuras apiladas en el centro de esta alfa hélice. Los puentes de hidrogeno entre ellas le dan cohesión y estabilidad a la estructura helicoidal. Además, por la disposición espacial del enlace entre bases nitrogenadas y las 2'-desoxirribosas.(7)

Realizando una pequeña recopilación bibliográfica sobre la historia de la genética y la identificación de los polimorfismos podemos encontrar la siguiente relación en base al tiempo en el siguiente esquema.

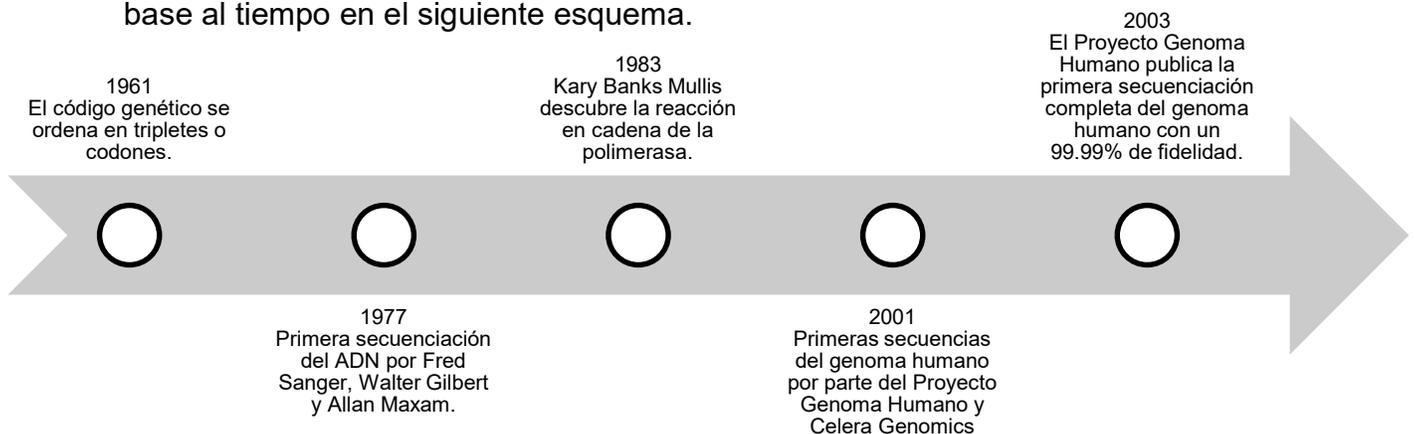


Figura 3. Línea del tiempo de eventos importantes en genética.

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Todos los seres humanos tenemos una composición genética idéntica de 99.9%. Las diferencias en la secuencia del ADN, o variación genética entre nosotros, es de .1%, lo que supone los diferentes rasgos físicos entre razas, o el nivel de riesgo de desarrollar ciertas enfermedades.

Las mutaciones y los polimorfismos son ejemplos de variaciones genéticas. Cuando el código se ve afectado por la variación genética que ocurre en **una** posición específica de un genoma (gen) es decir en un par de la secuencia del

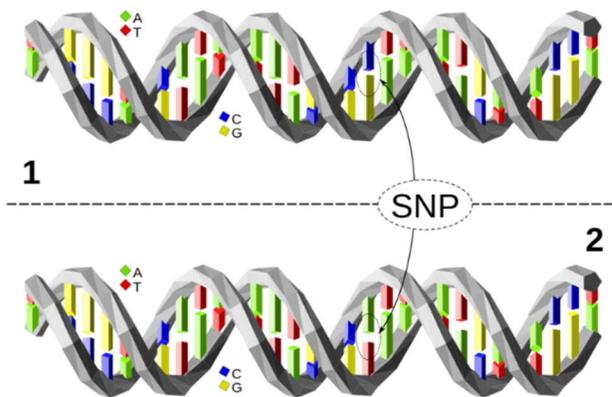


Figura 4. Representación grafica SNP

código (nucleótido), y esta variación además se presenta en más del 1% de una población, es decir, es relativamente común, tendremos lo que conocemos como un *polimorfismo de nucleótido simple* (SNP); estos se ubicaran en

posiciones específicas de los genes o “locus” dentro de los 23 pares de

cromosomas, y es la forma en que se podrán diferenciar los polimorfismos entre sí. La palabra polimorfismo quiere decir literalmente múltiples formas, para entenderlo mejor un polimorfismo se refiere a las múltiples combinaciones que pueden realizarse dentro del código genético. Una sola persona puede tener millones de polimorfismos de nucleótido simple.

Las “mutaciones genéticas” que dan lugar a malformaciones, síndromes, enfermedades y condiciones que en ocasiones son incompatibles con la vida, a diferencia de los polimorfismos, tendrán una frecuencia menor al 1% de una población, por lo que será más raro encontrarlas en la gente. Es por lo que un polimorfismo definirá características similares dentro del crecimiento de los

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

huesos, el acomodo dental, el aspecto facial general de las personas, y su estudio es importante para nosotros.

Una de las muchas condiciones genéticas asociadas a la ortodoncia son las

posiciones de los huesos de la boca (huesos maxilares). Maloclusión es un término utilizado para representar

la falta de armonía de crecimiento de las estructuras esqueléticas dentales

y faciales, especialmente la armonía de crecimiento del maxilar y mandibular.

La maloclusión esquelética se clasifica en tres grupos, es decir, maloclusiones de

clase I, clase II y clase III. La maloclusión esquelética de clase I describe una relación normal entre el maxilar y

la mandíbula con un perfil facial clínicamente plano. La maloclusión esquelética de

clase II se declara cuando el maxilar es relativamente más protuberante que la mandíbula con un perfil facial convexo. Las maloclusiones de clase II pueden

resultar del desplazamiento anterior del maxilar o de la apófisis alveolar del maxilar; mandíbula pequeña o dientes inferiores colocados posteriormente en su

base; posición posterior de la articulación temporomandibular; y cualquier combinación de los factores mencionados anteriormente. (8)

Mientras que la maloclusión facial de clase III representa una condición en la que la mandíbula sobresale relativamente más que el maxilar con un perfil facial relativamente cóncavo. Cuando la mandíbula crece demasiado en la dirección sagital, lo que da como resultado un mentón protuberante observado clínicamente, se utiliza el término prognatismo mandibular.(9) La maloclusión de clase III esquelética es una descripción morfológica general de un grupo diverso de

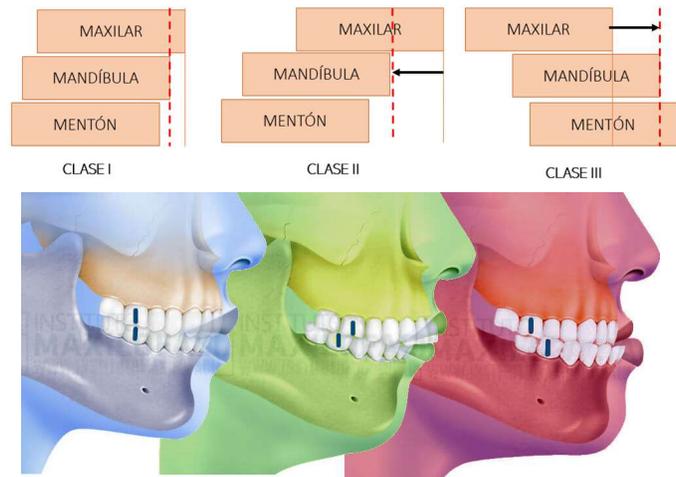


Figura 5. Esquema Clase I, II y III esquelética



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

afecciones dentofaciales en las que los dientes mandibulares están hacia adelante en relación con los dientes superiores, lo que resulta en una mordida cruzada anterior. La existencia de agregación familiar de prognatismo mandibular (MP) sugiere que los componentes genéticos juegan un papel importante en su etiología. Muchas líneas de evidencia sugieren una etiología genética de la maloclusión de clase III.(10) McNamara y Carlson (11) plantearon la hipótesis de que el cartílago del cóndilo mandibular responde a los cambios biofísicos ambientales, y es muy probable que la maloclusión de clase III pueda precipitarse en estas condiciones biomecánicas por la herencia de genes que predisponen a un fenotipo de clase III. (12)

La maloclusión de clase III es el resultado de múltiples factores que interactúan durante el período morfogenético de la mandíbula, y podría ser posible regular algunos de estos factores durante la infancia. Por este motivo, se ha sugerido que es necesario un mejor conocimiento de las variables genéticas que contribuyen al fenotipo Clase III para desarrollar nuevas estrategias preventivas para la enfermedad. Estos enfoques prometedores podrían permitir al médico seleccionar cursos tempranos de tratamientos dentofaciales y de ortodoncia que tienen como objetivo prevenir el desarrollo de maloclusiones de Clase III.

La retrusión mandibular es una de las deformidades del desarrollo facial más comunes y no solo afecta la belleza facial, sino que también puede causar apnea obstructiva del sueño en casos graves. Existe una creciente evidencia de que la genética juega un papel importante en la retracción mandibular. Muchos genes se consideran genes patógenos para la retracción mandibular, como IGF, KAT6B, HDAC4, GHR y LTBP2. Sin embargo, hasta ahora no se ha encontrado ningún gen patógeno claro. (13)

Estas condiciones pueden causar problemas que involucran consecuencias en las funciones, estética y apariencia de la sonrisa. Aun es tema de investigación el descubrir cuales son los genes precisos y los polimorfismos de nucleótido simple



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

asociados al establecimiento genético de las clases esqueléticas en poblaciones mexicanas. Las interacciones de factores genéticos y ambientales pueden explicar la variabilidad en la expresión de la maloclusión. La complejidad etiológica radica no solo en la expresión impredecible, sino también en el amplio espectro de variación dentofacial presente en los individuos afectados. Esta complejidad explica en parte por qué la mayoría de los enfoques de tratamiento para la maloclusión se dirigen a los síntomas más que a la etiología. Sin embargo, a pesar de esta complejidad, el estudio de la etiología de las maloclusiones es fundamental para comprender la biología que subyace al crecimiento craneofacial y las relaciones dentales. Comprender la biología ayudará a progresar hacia un tratamiento, prevención, disminuyendo así la carga de esta condición (14)

Es necesario un estudio genético completo e individualizado para saber cuáles son los polimorfismos de nucleótido simple presentes en cada persona, sin embargo, en estudios poblacionales se han encontrado algunos polimorfismos relacionados a el acomodo de los huesos de la boca (huesos maxilares) y huesos del cráneo, dando como resultado polimorfismos asociados a desarmonías faciales, en base a esto, existen polimorfismos específicos que tendrán un efecto directo en la estética de la cara y de los dientes, por consiguiente al número de personas al que se le indica recibir un tratamiento de ortodoncia. (15)

El crecimiento del cráneo y de la cara, y la posición de los dientes es entonces algo preestablecido desde que se lleva a cabo la concepción de un embrión, y con ello la mezcla de genes del padre y madre. Sin embargo, este molde predeterminado puede ser modificado por factores ambientales. La importancia de saber que la genética dicta muchos de los factores posteriores al crecimiento de las personas radica en reconocer condiciones que pueden estar presentes en las generaciones futuras, para así tener una identificación precoz de estas afecciones (maloclusiones) que pueden aparecer en nuestra descendencia y atenderlas a tiempo. De ser identificada, una de las maloclusiones mencionadas,



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

entre más pronto se actúe será mejor. Un elemento clave en ortodoncia para el éxito de un tratamiento es el diagnóstico precoz.

En el estudio de Muñoz y cols. Se realizaron exploraciones de todo el genoma seguidas de análisis para identificar los locus genéticos asociados con el rasgo de Clase III en poblaciones españolas rurales y urbanas en España. Se encontró que los rasgos de la existencia de agregación familiar de prognatismo mandibular sugieren que los componentes genéticos juegan un papel importante en su etiología. Muchas líneas de evidencia sugieren una etiología genética de la maloclusión de clase III. A la luz de otros estudios genéticos que se están realizando actualmente con tecnología mejorada, estos resultados no son consistentes con algunos de los otros estudios previos que sugerirían que el gen IGF-1, ubicado en el cromosoma 15, está involucrado en la regulación de la hormona del crecimiento y, por lo tanto, en el desarrollo del esqueleto.(10)

Marcadores genéticos

En los estudios consultados en esta tesis se persiguió el objetivo de Investigar los SNP en genes relacionados con el hueso y el cartílago y su interacción en la etiología de las maloclusiones esqueléticas sagitales.

La evidencia sugiere que varios genes, juegan un papel importante en la etiología de la maloclusión de Clase II y III. El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en dentro de estos genes se han asociado con la incidencia de retrognatismo y prognatismo mandibular. Existen diversos genes reportados en la literatura científica que codifican proteínas implicadas en la biología ósea y cartilaginosa y en la esquelotogénesis son candidatos a maloclusiones esqueléticas.

Varios estudios han demostrado que la etiología de la maloclusión esquelética se asocia principalmente con factores genéticos y raciales. La diferencia en el grupo de genes que refleja las dimensiones anteroposterior y vertical de ciertas estructuras craneofaciales refleja la participación de diferentes genes en el control



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

de la dimensión y estructura final de la mandíbula; Sin embargo, los genes específicos que están involucrados en este control aún no están claros debido a los diferentes resultados en el escaneo de todo el genoma en diferentes poblaciones.(16,17)

La asimetría esquelética, el modelado inusual del cóndilo y la articulación temporomandibular son componentes comunes e interrelacionados de cualquier deformidad dentofacial. Las adaptaciones funcionales musculoesqueléticas desequilibradas y las influencias genéticas o epigenéticas contribuyen a la etiología y requieren más investigación. El crecimiento y la estabilidad del condilomandibular es esencial para el mantenimiento y el mantenimiento del tamaño y la morfología mandibulares. La agenesia, los traumatismos, las patologías infecciosas locales y la artritis idiopática juvenil producen alteraciones morfológicas mandibulares similares y distintivas, debido a la disminución del crecimiento en longitud y a la conservación normal del ancho transversal.(18)

La familia de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) es la subfamilia más grande de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) conservada estructuralmente. Las BMP son factores de crecimiento multifuncionales que regulan el desarrollo, la proliferación y la diferenciación de las células osteoprogenitoras maduras en osteoblastos. Las BMP también se encuentran entre las vías clave regular el desarrollo craneofacial y los patrones faciales. Regulan el crecimiento craneofacial posnatal y están asociados con las estructuras dentales. Investigaciones recientes identificaron miembros de la familia de TNF- α (factor de necrosis tumoral) y sus receptores, que son reguladores esenciales de la osteoclastogénesis. Estos podrían influir en la osteoclastogénesis. La hipótesis positiva de este estudio es que los polimorfismos en los genes TNF- α están involucrados en la etiología de la maloclusión de clase II esquelética. (19)



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TNF- α e IL-1, son capaces de modular las actividades biológicas de la tríada OPG, RANK, RANKL. Esta tríada es el principal modulador del acoplamiento de aposición, reabsorción ósea y debe considerarse como un complejo osteoinmunomodulador. (20)

Los SMAD (Suppressor of Mothers against Decapentaplegic) son proteínas importantes de la vía de señalización que regulan la transcripción de genes de la superfamilia de TGF- β . SMAD6 inhibe la señalización de BMP al interactuar con represores de la transcripción. (21)

RUNX2 (factor de transcripción relacionado con Runt) es un factor de transcripción clave asociado con la diferenciación de osteoblastos y se considera un regulador maestro de la esquetogénesis. RUNX2 es esencial para la diferenciación de células mesenquimales pluripotentes en osteoblastos, pero también actúa en osteoblastos maduros manteniendo la expresión de genes de proteínas de la matriz ósea. RUNX2 se expresa en diferentes tejidos craneofaciales como el cartilago durante la proliferación y maduración de los condrocitos. (21)

Existe una asociación genética entre RUNX2 en la maloclusión de Clase II en poblaciones previamente estudiadas. Se deben desarrollar más estudios que involucren un mayor número de muestras y otros marcadores de ADN del gen RUNX2 para comprender el papel exacto y el mecanismo de RUNX2 en diferentes clases de maloclusiones. (22,23)

MYO1H es una miosina de clase 1 que se ha implicado en varios procesos móviles, incluida la reorganización del citoesqueleto. Por tanto, la alteración genética en los genes responsables de la función muscular también afectará al crecimiento esquelético. Los hallazgos realizados en un estudio sugieren una influencia positiva de Myo1H en la incidencia de prognatismo mandibular. (3) Otros resultados sugieren que MYO1H, GHR o FGF10 podrían usarse como un marcador de susceptibilidad genética a la maloclusión de Clase III esquelética (24)



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Proporcionamos evidencia de que MYO1H puede contribuir al prognatismo mandibular.(25–27)

Las MMP (metaloproteinasas de la matriz) son un grupo de enzimas responsables de la degradación de la mayoría de las proteínas de la matriz extracelular. Están involucradas en el modelado y remodelado de tejidos y juegan un papel importante durante la organogénesis, el crecimiento y la renovación tisular normal, es por eso que se asocia al desarrollo de maloclusiones. (28)

En otro estudio se encontró que receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) contribuyó positivamente a la diferenciación osteogénica in vitro. Por lo tanto, identificamos FGFR2 como un gen de riesgo de maloclusión esquelética, y los polimorfismos de FGFR2 regularon su expresión transcripcional y luego la diferenciación osteogénica en huesos craneofaciales media la proliferación, diferenciación y apoptosis de osteoprogenitores. (29–32)

Las proteínas de la familia ADAMTS están ampliamente involucradas en el crecimiento y desarrollo del cartílago. ADAMTS9 puede desempeñar un papel importante en el crecimiento óseo, ya que la eliminación de ADAMTS9 dificulta el crecimiento y el desarrollo. Por lo tanto, en otros estudios se plantea que ADAMTS9 puede estar asociado con la retrusión mandibular. (33,34)

COL11A1 se encuentra normalmente en el cartílago, es responsable de la formación de estructuras de cartílago en las primeras etapas del desarrollo del esqueleto. La presencia de su polimorfismo genético en pacientes con maloclusión esquelética clase II con micrognatia mandibular puede indicar su relación con el fracaso de la morfogénesis esquelética. (35)

Las matrilinas son una familia de proteínas de la matriz extracelular no colágena. La matrilina-1 es secretada principalmente por los condrocitos y tiene un papel en el ensamblaje de la matriz extracelular del cartílago. La matrilina-1 es un componente de las fibrillas dependientes e independientes del colágeno y está



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

asociada con los proteoglicanos del cartílago. Se sabe que el gen de la matrilina-1 contribuye a la susceptibilidad genética del prognatismo mandibular.(36)

En otro estudio el gen PAX9 se asoció en pacientes de Clase I. También se identificó una asociación límite para el gen RUNX2 en la maloclusión de Clase III.(37,38)

La maloclusión de clase III asociada con la altura mandibular y el prognatismo se ha descrito con los genes ADAMTS1, ARHGAP21, GHR, Matrilin-1, EPB41, TGFB3, LTBP2, MYO1H y KAT6B, lo que implica que las vías moleculares que intervienen en el desarrollo del hueso (TGFB3, LTBP, KAT6B) y cartílago (GHR, Matrilin-1) pueden estar implicados en la discrepancia del tamaño mandibular. (39,40)

La familia de genes ADAMTS contiene 19 miembros que se expresan en una variedad de tejidos y participan en una variedad de procesos fisiológicos y patológicos. Desempeñan papeles importantes en los procesos de degradación de la matriz extracelular (MEC), angiogénesis, generación de órganos, procesos hemostáticos, enfermedades genéticas, cáncer y artritis. Entre ellos, ADAMTS9 es ha sido implicado en varias condiciones, incluyendo artritis, desarrollo craneofacial y desarrollo ocular. Investigaciones posteriores muestran que ADAMTS9 está relacionado con la proliferación e hipertrofia de condrocitos. Estos resultados sugieren que ADAMTS9 puede estar relacionado con el desarrollo mandibular. Un estudio reciente muestra que ADAMTS9 está asociado con el retrognatismo mandibular de los pacientes en una población china, y el polimorfismo de un solo nucleótido puede contribuir a la formación de retrognatismo mandibular (41)

En una población india se realizó el estudio del gen MSX1, el cual es un gen que se encontró tener asociaciones con el crecimiento y desarrollo craneofacial y mandibular, estos genes controlan la inducción y los patrones de las interacciones moleculares, apoptosis, y factores de transcripción en otros genes, en este estudio



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

se encontró asociación significativa de polimorfismos de nucleótido simple solamente con la clase II división 1. (42–44)

Algunos otros estudios genéticos que podemos mencionar en los que se asocio significativamente la incidencia de maloclusiones dentales con la aparición del gen en la población son: CYP19A1 en el que se presume influir en el crecimiento de la mandíbula sagital(45). El gen ENPP1 variante potencialmente causal de la variación de la geometría del cóndilo mandibular en pacientes que presentan deformidades dento-faciales. (46) Los genes GLI2 y GLI3 pueden desempeñar un papel en el desarrollo de maloclusiones esqueléticas. GLI2 parece contribuir al trasfondo genético de la Clase III.(47)

Existen diversos estudios en los que no se han encontrado resultados significativos debido a el tamaño muestral de las poblaciones, las pruebas genéticas, o simplemente a que no se encuentran asociaciones genéticas significativas entre los SNPs y las maloclusiones esqueléticas. (48–52)



8. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de diseño epidemiológico, descriptivo, observacional, documental, transversal, retrospectivo.

Población

Se utilizaron los datos existentes en publicaciones científicas, la base de datos Lag-Map y SNPedia <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia>

Universo de trabajo

Hombres y mujeres mexicanos y de otras nacionalidades reportadas en la biblioteca SNPedia.

Tamaño de la muestra

Se incluyó un número de 79 personas del total de la base de datos Lag-Map.

Selección de la muestra

9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Personas con expediente completo
- Personas que presentan SNP rs17576, rs1800629, rs7041, rs11200014, rs2070699, rs1149048, rs1815739, rs7924176, rs9594738, rs2981578, rs731236, rs2981579, rs3738880, rs13317, rs2470144

10. Criterios de exclusión

Debido a ser una búsqueda en bases de datos existentes no se fundamentaron criterios de exclusión.



11. Criterios de eliminación

Personas que no presentan los datos de los polimorfismos estudiados.

12. Estrategias de medición de instrumentos

1. Elección de polimorfismos a estudiar

Se realizó una revisión bibliográfica en la literatura científica de los Polimorfismos de nucleótido simple reportados con asociación significativa únicamente a clase II y III esquelética en artículos científicos mediante la revisión de Bibliotecas Digitales (PubMed, Science direct, Cochrane, Elsevier, Wiley, EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source, Oxford academic, SciELO, Redalyc)

1.1 Estrategia de búsqueda

- a. Palabras clave: SNP, Skeletal Pattern, Single Nucleotide Polymorphism, PCR, Class II malocclusion, Class III malocclusion, genotyping
- b. Operadores booleanos: (AND, NOT, OR)

1.2 Criterios de inclusión: Polimorfismos de nucleótido simple identificados por las siglas rs con asociación estadísticamente significativa a clase II y III esquelética, en estudios poblacionales, reportes de casos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios de corte transversal, correlacionales.

1.3 Criterios de exclusión: Estudios realizados en animales, metodología incompleta, no publicados en bibliotecas digitales.

1.4 Criterios de eliminación Polimorfismos sin asociación estadísticamente significativa.

1.5 Tabulación de SNPs reportados con asociación significativa en programa Excel



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

2. Caracterización de frecuencias alélicas y genotípicas (Lag-Map)

Se comenzó con la búsqueda y conteo de los genotipos correspondientes a cada uno de los polimorfismos de este estudio de las personas existentes en la base de datos Lag-Map, al mismo tiempo que se identificó el sexo de las personas. Una vez señalado el genotipo que presenta cada individuo en los 14 polimorfismos, se comenzó con el conteo de las frecuencias genotípicas capturándolas en una tabla con el programa Excel. Del mismo modo, se hizo el conteo directo de las frecuencias alélicas en dos columnas divididas por el sexo de los individuos.

3. Caracterización de frecuencias alélicas y genotípicas (SNPEdia)

Se realizó una búsqueda de los polimorfismos de la población mexicana con residencia en Los Ángeles existentes, japonesa y europea estudiadas en la base de datos SNPEdia. Posteriormente, se toman los porcentajes de los genotipos de cada población para convertirlos a valores brutos y realizar el conteo de las frecuencias genotípicas para después capturarlas en una tabla. Así también, se establece el tamaño de la muestra que se usó para el estudio de cada población existente en esta base de datos. Por último, se hace el conteo de las frecuencias alélicas, dejando en claro el alelo de riesgo (mutado).

El resultado del conteo de las frecuencias alélicas y genotípicas se captura en tablas divididas por los 14 polimorfismos estudiados.



13. Análisis estadístico

Se realizó un análisis de homogeneidad de las frecuencias genotípicas entre la población estudiada de acuerdo con el sexo por medio del estadístico X^2 o test exacto de Fisher. Así mismo, la homogeneidad de las frecuencias genotípicas entre la población estudiada y otras poblaciones se realizó por medio de X^2 . Las frecuencias alélicas de acuerdo con el sexo y en contraste con otras poblaciones fueron analizadas por medio del estadístico X^2 de independencia. Se utilizó el paquete estadístico GraphPad Prism V 7.0 además de utilizar una base de datos recopilada en el programa Excel (Microsoft).

Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Naturaleza	Escala	Valor	Definición
Sexo	Categoría	Cualitativa	Nominal	Masculino/Femenino	Variable biológica que identifica la naturaleza del sexo del sujeto
Etnicidad	Categoría	Cualitativa	Nominal	Europeo/Japonés/Mexicano/Mexicanos con residencia en Los Ángeles	Variable biológica que identifica el grupo étnico al cual pertenece cada individuo
SNPs reportados en la literatura encontrados en lagmap	Categoría	Cualitativa	Nominal	(WT/WT)(WT/M)(M/M)	Polimorfismos asociados a Clase II y III esquelética.

Tabla 1. Operacionalización de las variables



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Estrategia experimental

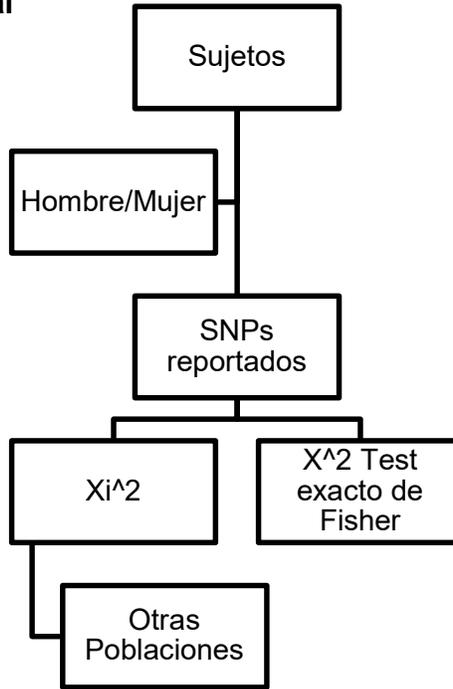


Figura 6. Estrategia experimental



14. RESULTADOS

Se revisaron un total de 151 artículos científicos que se arrojaron de la búsqueda en las bases de datos científicas de los cuales únicamente 38 artículos cumplieron los criterios de inclusión y en estos se reportaron 57 SNPs asociados significativamente a la clase II esquelética y 41 SNPs asociados significativamente a la clase III esquelética, reportando un total de 98 SNPs. (tabla 1) (anexo 1)

BASE DE DATOS	Artículos consultados en la búsqueda	Artículos cumpliendo criterios de inclusión	SNP clase II	SNP Clase III
Pubmed Ebsco Dentistry & Oral Sciences Science direct Cochrane Elsevier Wiley Oxford academic SciELO Redalyc	151	38	57	41

Tabla 2. Revisión sistemática de los SNPs reportados con asociación significativa en la literatura científica

Estos 98 SNPs se registraron en un concentrado de Excel, y se realizó la búsqueda manual de los 98 SNPs en los perfiles genéticos de los 79 pacientes de la base de datos lagmap, encontrando un total de 30 SNPs.

Posteriormente estos 30 SNPs fueron consultados en la base de datos SNPedia, donde se encontró el registro de únicamente 14 SNPs, los cuales finalmente fueron el objeto de estudio del presente proyecto.

Los 14 SNPs se agruparon de acuerdo con el sexo de los pacientes en lagmap y posteriormente se hizo la correlación con distintas poblaciones reportadas en la SNPedia.

En la interpretación de las frecuencias alélicas y genotípicas de acuerdo con el



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

sexo de las personas no se encontró asociación estadísticamente significativa, por lo que no se registraron alelos de riesgo discrepantes entre el total de hombres (39%) y de mujeres (61%) de la población de la Comarca Lagunera en ninguno de los SNPs de este estudio como se muestra en las tablas 2.

Características		Valor de P
Edad	Media (D.E.) 53.3±8.82 N (Media)	<0.0001
Sexo	Hombre Mujer	31 (39%) 48 (61%)
		<0.0001

Tabla 3. Características de la muestra

Se presentan a continuación las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos reportados de acuerdo con el sexo. Se realizó el test estadístico χ^2 de homogeneidad y Test exacto de Fisher para cálculo de riesgo. Valor de P <0.05.

1. SNP rs17576

Población	Frecuencias genotípicas					Frecuencias alélicas				
	N	AA	AG	GG	χ^2	P	A	G	OR	P
Hombre	31 (39%)	17 (54.8%)	12 (38.7%)	2 (6.5%)	.2263	.8930	46 (74%)	16 (26%)	1.01	.999
Mujer	48 (61%)	27 (56.3%)	17 (35.4%)	4 (8.3%)			71 (74%)	25 (26%)		

Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs17576.

2. SNP rs1800629

Población	Frecuencias genotípicas					Frecuencias alélicas				
	N	AA	AG	GG	χ^2	P	A	G	OR	P
Hombre	31 (39.7%)	0 (0%)	3 (9.7%)	28 (90.3%)	.4547	.5001	3 (4.8%)	59 (95.1%)	.632	.7408
Mujer	47 (60.3%)	0 (0%)	7 (14.9%)	40 (85.1%)			7 (7.4%)	87 (92.5%)		

Tabla 5. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs1800629



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

3. SNP rs7041

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>GG</i>	<i>GT</i>	<i>TT</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>G</i>	<i>T</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39.7%)	7 (22.6%)	15 (48.4%)	9 (29%)	.089	.9564	29 (46%)	33 (54%)	.9170	.870
Mujer	47 (60.3%)	12 (25.5%)	22 (46.8%)	13 (27.7%)			46 (48%)	48 (52%)		

Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs7041

4. SNP rs11200014

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	30 (38.5%)	9 (30%)	14 (46.7%)	7 (23.3%)	10.25	.0060	32 (53%)	28 (47%)	2.182	.0296
Mujer	48 (61.5%)	2 (4.2%)	29 (60.4%)	17 (35.4%)			33 (34%)	63 (66%)		

Tabla 7. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs11200014

5. SNP rs2070699

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39.7%)	8 (25.8%)	18 (58.1%)	5 (16.1%)	1.680	.4318	34 (55%)	28 (45%)	1.44	.3265
Mujer	47 (60.3%)	7 (14.9%)	29 (61.7%)	11 (23.4%)			43 (46%)	51 (54%)		

Tabla 8. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs2070699

6. SNP rs1149048

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39%)	5 (16.1%)	11 (35.5%)	15 (48.4%)	8.314	.0157	21 (33%)	41 (66%)	1.455	.370
Mujer	48 (61%)	2 (4.2%)	21 (43.8%)	25 (52.1%)			25 (26%)	71 (74%)		

Tabla 9. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs1149048



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

7. SNP rs1815739

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	30 (39%)	2 (6.7%)	12 (40%)	16 (53.3%)	4.18	.123	16 (27%)	44 (73%)	.6417	289
Mujer	47 (61%)	6 (12.8%)	22 (46.8%)	19 (40.4%)			34 (36%)	60 (64%)		

Tabla 10. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs1815739

8. SNP rs7924176

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39%)	21 (67.7%)	9 (29%)	1 (3.2%)	.8701	.6472	51 (82%)	11 (18%)	1.397	5482
Mujer	47 (61%)	30 (63.8%)	13 (27.7%)	4 (8.5%)			73 (77%)	22 (23%)		

Tabla 11. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs7924176

9. SNP rs9594738

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39%)	12 (38.7%)	12 (38.7%)	7 (22.6%)	1.551	.4606	36 (58%)	26 (42%)	1.22	6238
Mujer	48 (61%)	13 (27.1%)	25 (52.1%)	10 (20.8%)			51 (53%)	45 (47%)		

Tabla 12. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs9594738

10. SNP rs731236

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39%)	1 (3.2%)	10 (32.3%)	20 (64.5%)	.3979	.8196	12 (19%)	50 (81%)	.8073	6932
Mujer	48 (61%)	3 (6.3%)	16 (33.3%)	29 (60.4%)			22 (23%)	74 (77%)		

Tabla 13. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs731236



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

11. SNP rs2981579

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39%)	7 (22.6%)	13 (41.6%)	11 (35.5%)	11.04	.004	27 (43%)	35 (57%)	.4426	.0148
Mujer	48 (61%)	16 (33.3%)	29 (60.4%)	3 (6.5%)			61 (64%)	35 (36%)		

Tabla 14. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs2981579

12. SNP rs3738880

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>AA</i>	<i>AC</i>	<i>CC</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39%)	7 (22.6%)	20 (64.5%)	4 (12.9%)	4.69	.0958	34 (55%)	28 (45%)	.9052	8696
Mujer	48 (61%)	18 (37.5%)	19 (39.6%)	11 (22.9%)			55 (57%)	41 (43%)		

Tabla 15. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs3738880

13. SNP rs13317

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	30 (38.5%)	1 (3.3%)	12 (40%)	17 (56.7%)	.726	.695	14 (23%)	46 (77%)	.7391	4629
Mujer	48 (61.5%)	3 (6.3%)	22 (45.8%)	23 (47.9%)			28 (29%)	68 (71%)		

Tabla 16. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs13317

14. rs2470144

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas			
	<i>N</i>	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>
Hombre	31 (39%)	2 (6.5%)	15 (48.4%)	14 (45.2%)	.1055	.9486	19 (31%)	43 (69%)	.9265	8625
Mujer	48 (61%)	3 (6.3%)	25 (52.1%)	20 (41.7%)			31 (32%)	65 (68%)		

Tabla 17. Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs2470144



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

No se encontró riesgo por sexo de la población de la Comarca Lagunera (hombres 39% y mujeres 61%) en ninguno de los SNPs estudiados. Los polimorfismos rs11200014, rs1149048 y rs2981579 presentaron diferencias estadísticamente significativas en frecuencias genotípicas de .0060, .0157, .004 respectivamente con un *OR* de 2.1, 1.45, .446 respectivamente y diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias alélicas con valor *P* de .0296 para rs11200014 y de .0146 para rs2981579.

Tabla 18. Frecuencias genotípicas ambos sexos de los polimorfismos estudiados

rs17576			rs1800629			rs7041		
Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje
AA	44	55.7%	AA	0	0.0%	CC	19	24.4%
AG	29	36.7%	AG	10	12.8%	CT	37	47.4%
GG	6	7.6%	GG	68	87.2%	TT	22	28.2%
Numero de sujetos portadores del alelo de	35		Numero de sujetos portadores del alelo de	78		Numero de sujetos portadores del alelo de	59	
riesgo (T)		44.30%	riesgo (T)		100.00%	riesgo (T)		75.64%

rs11200014			rs2070699			rs1149048		
Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje
AA	11	14.1%	GG	15	19.2%	AA	7	8.9%
AG	43	55.1%	GT	47	60.3%	AG	32	40.5%
GG	24	30.8%	TT	16	20.5%	GG	40	50.6%
Numero de sujetos portadores del alelo de	67		Numero de sujetos portadores del alelo de	63		Numero de sujetos portadores del alelo de	72	
riesgo (T)		85.90%	riesgo (T)		80.77%	riesgo (T)		91.14 %



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

rs1815739			rs7924176			rs9594738		
Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje
CC	8	10.4%	AA	51	65.4%	CC	25	31.6%
CT	34	44.2%	AG	22	28.2%	CT	37	46.8%
TT	35	45.5%	GG	5	6.4%	TT	17	21.5%
Numero de sujetos portadores del alelo de	69		Numero de sujetos portadores del alelo de	27		Numero de sujetos portadores del alelo de	54	
riesgo (T)		89.61%	riesgo (T)		34.62%	riesgo (T)		68.35%

rs731236			rs2981579			rs3738880		
Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje
CC	4	5.1%	CC	23	29.1%	AA	25	31.6%
CT	26	32.9%	CT	42	53.2%	AC	39	49.4%
TT	49	62.0%	TT	14	17.7%	CC	15	19.0%
Numero de sujetos portadores del alelo de	75		Numero de sujetos portadores del alelo de	56		Numero de sujetos portadores del alelo de	54	
riesgo (T)		94.94 %	riesgo (T)		70.9%	riesgo (T)		68.4%

rs13317			rs2470144		
Genotipo	Resultado	Porcentaje	Genotipo	Resultado	Porcentaje
CC	4	5.1%	AA	5	6.3%
CT	34	43.6%	AG	40	50.6%
TT	40	51.3%	GG	34	43.0%
Numero de sujetos portadores del alelo de	74		Numero de sujetos portadores del alelo de	74	
riesgo (T)		94.87%	riesgo (T)		93.67%



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

En la tabla #5 se muestran las frecuencias genotípicas de la base de datos lagmap, encontrando un porcentaje de los alelos de riesgo mayor al 75% en los sujetos de la población de la Comarca Lagunera correspondiente a los SNP rs1800629, rs7041, rs11200014, rs2070699, rs1149048, rs1815739, rs731236, rs13317 y rs2470144; al igual que se representa un porcentaje de los alelos de riesgo medio (50%-75%) en los sujetos de la población de la Comarca Lagunera correspondiente a los SNP rs9594738, rs2981579, rs3738880, y finalmente se presenta un porcentaje menor al 50% de presentar el alelo de riesgo en los SNPs rs17576 y rs7924176.

Se realizó una comparación con otras poblaciones utilizando los SNPs reportados en SNPedia, las comparaciones se muestran en la tabla 5, donde encontramos que la población de la base de datos lag-map en relación con el polimorfismo rs17576, rs17576, rs11200014, rs1815739, rs7924176, rs731236, rs2470144, muestra diferencias estadísticamente significativa en comparación con poblaciones japonesa y europea con un valor de $P < 0.05$. No obstante, se comparte una similitud para este SNP con la población mexicana en Los Ángeles, compartiendo un riesgo de presentar alelos mutados con ésta última en la mayoría de los polimorfismos estudiados.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Tabla 19. Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos en comparación distintas poblaciones reportadas en SNPedia Lag Map (L-M), mexicano en Los Ángeles (MEX LA), europeo (EUR), y japonés (JAP).

rs17576												rs17576													
Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas					p	Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas					p
	N	AA	AG	GG	X2	P	A	G	X2	OR	N			AA	AG	GG	X2	P	A	G	X2	OR			
L-M	77	44	29	6			117	41				L-M	78	0	10	68			10	146					
		55.7%	36.7%	7.6%			75.97%	26.62%						0	12.8%	87.2%			6.41%	93.59%					
JAP	91	13	43	35	39.4	0.0001	69	113	44.5	4.67	0.0001	JAP	91	4	87	0	132	0.0001	95	87	82.9	0.062	0.0001		
		14.2%	47.8%	38.1%			38.10%	62.00%						4.4%	95.6%	0		52.20%	47.80%						
EUR	180	69	92	19	6.73	0.0346	230	130	5.127	1.61	0.0236	EUR	180	3	56	121	11	0.0034	62	298	10.6	0.329	0.0011		
		38.1%	51.3%	10.6%			63.89%	36.11%						1.8%	31%	67.3%		17.30%	82.80%						
MEX-LA	90	42	33	15	3.46	0.1772	116	64	3.62	1.57	0.0569	MEX-LA	90	0	11	79	0.1	0.906	11	169	0.01	1.052	0.91		
		46.6%	36.2%	17.2%			64.70%	35.30%						0	12.1%	87.9%		6.05%	93.95%						

Estadístico X₂ de homogeneidad y X₂ de independendencia para calcular riesgo. Valor P <0.05. C: alelo wild type; G: alelo mutado. Lag Map (L-M), mexicano en Los Ángeles (MEX LA), europeo (EUR), japonés (JAP).



rs2070699											rs1149048												
Población	Frecuencias genotípicas					Frecuencias alélicas					p	Población	Frecuencias genotípicas					Frecuencias alélicas					
	N	GG	GT	TT	X2	P	G	T	X2	OR			N	AA	AG	GG	X2	P	A	G	X2	OR	p
L-M	78	15	47	16			77	79			L-M	78	7	32	40			46	112				
		19.2%	60.3%	20.5%			49.36%	50.64%					8.9%	40.5%	50.6%			29.49%	71.79%				
JAP	91	18	45	28	2.604	0.2719	81	102	0.879	1.227	0.3485	JAP	91	8	43	40	0.8	0.658	59	123	0.43	0.856	0.5108
		19.5%	49.6%	31%			44.30%	55.80%					9%	46.8%	44.1%			32.40%	67.50%				
EUR	180	56	70	54	10.08	0.0065	182	178	0.062	0.9533	0.8028	EUR	180	53	86	41	24	0.001	193	167	26.5	0.355	0.0001
		31%	38.9%	30.1%			50.45%	49.55%					29.7%	47.7%	22.5%			53.55%	46.35%				
MEX-LA	90	20	42	28	3.428	0.1901	82	98	0.485	1.165	0.4862	MEX-LA	90	11	47	32	3.9	0.1404	69	111	3.19	0.667	0.0743
		22.4%	46.6%	31%			45.70%	54.30%					12.3%	52.6%	35.1%			38.60%	61.40%				

Estadístico X₂ de homogeneidad y X₂ de independencia para calcular riesgo. Valor P <0.05. C: alelo wild type; T y G: alelo mutado. Lag Map (L-M), mexicano en Los Ángeles (MEX LA), europeo (EUR, japonés (JAP).



rs9594738

rs731236

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas				
	N	CC	CT	TT	X2	P	C	T	X2	OR	p
L-M	79	25 10.4%	37 44.2%	17 45.5%			87 55.06%	71 44.94%			
JAP	91	79 86.6%	11 12.5%	1 0.9%	55.77	0.0001	169 92.85%	13 7.15%	64.9	0.094	0.0001
EUR	180	35 19.5%	105 58.4%	40 22.1%	4.864	0.0878	175 48.70%	185 51.30%	1.829	1.295	0.1763
MEX-LA	90	39 43.1%	37 41.4%	14 15.5%	2.648	0.2661	115 63.80%	65 36.20%	2.725	0.6926	0.0988

Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas				
	N	CC	CT	TT	X2	P	C	T	X2	OR	p
L-M	79	4 5.1	26 32.9%	49 62.0%			34 21.52%	124 78.48%			
JAP	91	0	19 20.5%	72 79.5%	8.7	0.0132	19 10.25%	163 89.75%	7.89	2.352	0.005
EUR	180	40 22.1%	78 43.4%	62 34.5%	21	0.0001	158 43.80%	202 56.20%	23.5	0.351	0.0001
MEX-LA	90	3 3.5%	35 38.6%	52 57.9%	0.8	0.6546	41 22.80%	139 77.20%	0.08	0.93	0.7811

Estadístico X₂ de homogeneidad y X₂ de independencia para calcular riesgo. Valor P < 0.05. C: alelo wild type; T: alelo mutado. Lag Map (L-M), mexicano en Los Ángeles (MEX LA), europeo (EUR, japonés (JAP).



rs2981579											rs3738880												
Población	Frecuencias genotípicas					Frecuencias alélicas					p	Población	Frecuencias genotípicas					Frecuencias alélicas					p
	N	CC	CT	TT	X ²	P	C	T	X ²	OR			N	AA	AC	CC	X ²	P	A	C	X ²	OR	
L-M	79	23 0.3%	42 53.2%	14 17.7%			88 55.70%	70 44.30%				L-M	79	25 31.6%	39 49.4%	15 19.0%			89 56.33%	69 43.67%			
JAP	91	32 35.4%	43 47.8%	15 16.8%	0.806	0.6682	108 59.30%	74 40.70%	0.46	0.8614	0.4976	JAP	91	24 26.5%	48 53.1%	19 20.4%	0.6	0.7491	97 53.05%	85 46.95%	0.31	1.13	0.5753
EUR	180	62 34.5%	69 38.1%	49 27.4%	5.331	0.0696	193 53.55%	167 46.45%	0.192	1.088	0.661	EUR	180	97 54%	64 35.4%	19 10.6%	11	0.0034	258 71.70%	102 28.30%	11.7	0.51	0.0006
MEX-LA	90	26 29.3%	45 50%	19 20.7%	0.33	0.8478	98 54.30%	82 45.70%	0.053	1.052	0.8175	MEX-LA	90	37 41.4%	34 37.9%	19 20.7%	2.4	0.2967	109 60.35%	71 39.65%	0.62	0.84	0.4313

Estadístico X² de homogeneidad y X² de independencia para calcular riesgo. Valor P <0.05. C: alelo wild type; T y C: alelo mutado. Lag Map (L-M), mexicano en Los Ángeles (MEX LA), europeo (EUR, japonés (JAP).



rs13317												rs2470144												
Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas					p	Población	Frecuencias genotípicas						Frecuencias alélicas				p
	N	CC	CT	TT	X2	P	C	T	X2	OR	N			AA	AC	CC	X2	P	A	C	X2	OR		
L-M	78	4	34	40			42	114				L-M	79	5	40	34			50	108				
		5.1%	43.6%	51.3%			26.92%	73.08%						6.3%	50.6%	43.0%			31.65%	68.35%				
JAP	91	14	42	35	5.827	0.0543	71	111	5.515	0.576	0.0189	JAP	91	15	47	29	5.1	0.0766	77	105	4.11	0.631	0.0427	
		15.9%	46%	38.1%			38.90%	61.10%						16.8%	51.3%	31.9%			42.45%	57.55%				
EUR	180	13	75	92	0.41	0.8146	100	260	0.04	0.9579	0.8418	EUR	180	38	86	56	9.6	0.0084	162	198	8.1	0.566	0.0044	
		7.1%	41.6%	51.3%			27.90%	72.10%						21.2%	47.8%	31%			45.10%	54.90%				
MEX-LA	90	0	42	42	0.436	0.8041	42	126	0.388	0.8596	0.5335	MEX-LA	90	14	40	36	3.6	0.1637	68	112	1.39	0.763	0.238	
		6.90%	46.6%	46.6%			23.37%	69.90%						15.5%	44.8%	39.7%			37.90%	62.10%				

Estadístico X₂ de homogeneidad y X₂ de independencia para calcular riesgo. Valor P <0.05. C: alelo wild type; T y C: alelo mutado. Lag Map (L-M), mexicano en Los Ángeles (MEX LA), europeo (EUR, japonés (JAP).



15. DISCUSIÓN

Los estudios genéticos orientados a expresión de condiciones en ortodoncia han sido un tema de investigación propuesto sobre todo por los países más desarrollados a nivel mundial; este tema ha cobrado mayor importancia en las últimas décadas. En nuestro estudio pudimos encontrar asociación estadísticamente significativa en algunos de los polimorfismos estudiados de acuerdo con las poblaciones, resultados que soportan el estudio de Da Fontoura donde se evaluó las asociaciones entre los genes candidatos a asociaciones de crecimiento craneofacial y la variación esquelética en pacientes con maloclusiones esqueléticas; ellos trataron con una muestra de 269 adultos no tratados con maloclusión de las clases esqueléticas I, II y III y se demostró que el SNP rs11200014, asociado al gen FGFR2 presenta un riesgo aumentado de presentar clase II y III esquelética (31) al igual que en el estudio de Jiang y cols. Donde se trató con 895 pacientes y de igual forma se encontró asociación significativa con el mismo polimorfismo y gen.(29) En el estudio de Restrepo donde amplificaron por la reacción en cadena de polimerasa (PCR) los genotipos para 20 Marcadores Informativos de Ancestralidad (AIMs) en una población mestiza, los polimorfismos rs1800629, rs7041 se reportaron con alto riesgo de presentar la maloclusión clase II esquelética, al igual que en nuestro estudio estos polimorfismos mostraron alto riesgo de presentarse en la población de la base de datos lagmap. (29) En otro estudio ucraniano se demostró que el polimorfismo rs2981579 en el gen FGFR2 es un marcador de mayor predisposición al desarrollo de clase III esquelética, resultados que tienen contundencia con nuestra población debido al alto riesgo de presentarse en la población de la comarca lagunera. (32)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la búsqueda por género de los polimorfismos estudiados, lo cual se comparte con otros estudios como el estudio brasileño de Levy y Cols. (19) donde además



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

encontraron evidencia de asociación aparente entre los polimorfismos genéticos que involucran TNF-a y la maloclusión esquelética de clase II, al igual que el estudio de Kùchler (28) donde el mismo gen refirió evidencia significativa con la clase II esquelética; estos resultados fueron base de nuestra investigación para decidir estudiar el polimorfismo rs17576. Otro estudio que realizo Mohktar en la población de Malasia encontró asociación significativa del SNP rs6930053 del gen RUNX2 con la clase II esquelética. (22) Sin embargo, valdría la pena seguir analizando las poblaciones de acuerdo al sexo ya que en un estudio realizado en niños y niñas, se presume que el crecimiento sagital de la mandíbula está influenciado durante la pubertad por la proporción de andrógenos y estrógenos secretados por el cuerpo, se evidenció que un rasgo cuantitativo que influye en el crecimiento puberal de la mandíbula en sentido sagital en los hombres podría existir en el gen CYP19A1, y los polimorfismos rs2470144 y rs2445761, sin embargo el primero en nuestro estudio no mostro diferencias significativas por sexo. (45) Al identificar los factores asociados al crecimiento también podemos mencionar el estudio de Gupta donde se relacionó el ancho facial de la nariz y cara con el crecimiento sagital de la mandíbula con 98 sujetos de la India donde se revela una relación importante entre el gen MSX1 y la maloclusión Clase II división 1, sin embargo, el polimorfismo específico de su estudio no se presentó en nuestra población. (42) Continuando con el estudio de los polimorfismos de acuerdo a la forma de la cara, un estudio de Moreno y cols. (43) trabajó con la correlación de 3 genes específicos en relación a los tejidos blandos, haciendo evaluaciones en fotografías 2D de 330 adultos caucásicos, mostrando un aumento de la altura y prominencia media de la ceja en las asociaciones al gen ADK, al igual que se relacionó el ancho interno del canto de los ojos, ancho interno de las comisuras labiales y la altura del 1/3 inferior de la cara con el gen AJUBA, y el gen PAX9, se sugiere a la posible asociación con la clase II esquelética, sin embargo hay necesidad de explorar en muestra más grande.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

El tamaño mandibular de acuerdo con la forma en que se presente el crecimiento puede variar a cambiar la etiología de clases esqueléticas. Por ejemplo, clase II puede ser por un maxilar grande, una mandíbula pequeña o una combinación de ambas, por lo que será de suma importancia tener en cuenta los factores que desencadenan este crecimiento balanceado o anormal. En otro estudio de Kùchler (20) se relacionó el crecimiento de la mandíbula con el sistema de metabolismo RANK/RANKL mencionando que el desencadenamiento de este factor metabólico puede dar lugar a el crecimiento excesivo de la mandíbula y por ende a presentar una clase III esquelética. El estudio de Guan (34) propuso para la validación de la mutación, examinar 15 polimorfismos de un solo nucleótido en la secuencia de codificación del gen ADAMTS1 entre 230 casos no relacionados y 196 controles no relacionados, sus resultados finales sugirieron que 2 polimorfismos de un solo nucleótido (rs2738, rs229038) de ADAMTS1 estaban significativamente asociados con el prognatismo mandibular. Al igual que el estudio de Xiong y cols. (52) quienes identificaron sistemáticamente variantes de los genes en la vía de señalización de los factores de crecimiento de fibroblastos/receptores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF/FGFR) que predisponen al prognatismo mandibular en la población general china. Identificaron 3 variantes: rs13317 en FGFR1, rs149242678 en FGF20 y rs79176051 FGF12 asociado a la clase III esquelética. Sus resultados proporcionan nuevas claves sobre los mecanismos genéticos de la maloclusión clase III. Sus resultados sugieren aplicar sus métodos en otra población para replicar los hallazgos propuestos. Las maloclusiones son una condición desencadenada de forma multifactorial y depende de la regulación del crecimiento óseo la cual involucra una interacción compleja entre hormonas, estímulos mecánicos, mediadores producidos sistémicamente y además factores ambientales de los sujetos, aún se necesitan más estudios en la población mexicana para seguir clarificando las conexiones entre varios genotipos que afectan el crecimiento sagital de los maxilares.



16. CONCLUSIÓN

La etiología de las maloclusiones depende de la interacción de múltiples factores y componentes craneofaciales, cuya variación debe interpretarse meticulosamente para un diagnóstico de ortodoncia y una planificación del tratamiento exitoso.

Se demostró que la muestra de la base de datos lagmap es una muestra significativa de la población mexicana ya que presenta similitudes con la base de datos de mexicanos con residencia en Los Ángeles.

Se encontró que la población de lagmap presenta el riesgo alto de contener los alelos silvestres en su código genético, correspondiente a los polimorfismos rs1800629, rs7041, rs11200014, rs2070699, rs1149048, rs1815739, rs731236, rs13317 y rs2470144 al igual que se encontraron diferencias estadísticamente significativas por poblaciones, mas no por sexo.

Aunque no se pueda atribuir la causa absoluta de presentar el desarrollo de una maloclusión de acuerdo con los antecedentes reportados por otros autores, podemos asumir que estos polimorfismos tienen repercusión en el desarrollo de estas.

Finalmente, concluimos que la susceptibilidad genética y el riesgo que existe entre la población mexicana a diferencia de otras poblaciones es mayor para desarrollar maloclusiones. Esta investigación es un precursor para ampliar el estudio de genética en ortodoncia en México, se requiere mayores estudios para encontrar los polimorfismos exactos asociados a clase II y III esquelética.

Comprender la etiología genética y ambiental del crecimiento craneofacial tendrá un gran impacto en la atención de los pacientes de ortodoncia en todo el mundo a través de enfoques terapéuticos y de prevención nuevos y mejorados.



17. BIBLIOGRAFÍA

1. Scitable Nature Education. Single nucleotide polymorphism / SNP | Learn Science at Scitable [Internet]. Nature Education. 2014 [citado el 22 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/scitable/definition/snp-295/>
2. Nie X. Cranial base in craniofacial development: Developmental features, influence on facial growth, anomaly, and molecular basis [Internet]. Vol. 63, Acta Odontologica Scandinavica. Acta Odontol Scand; 2005 [citado el 3 de junio de 2021]. p. 127–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16191905/>
3. Yahya SN, Dentistry KO, Dentistry KO. Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X <http://www.jidmr.com> MYO1H Single Nucleotide Polymorphism Siti Nazirah Yahya, and et al.
4. Restrepo Escobar JD, Herrera Sánchez C, Sánchez Garzón J, Franco Aguirre JQ, Duque Vélez CE. Estudio retrospectivo de asociación entre la variación craneofacial y el componente genético ancestral en una población mestiza. 2019; Disponible en: <https://repository.ucc.edu.co/handle/20.500.12494/15269>
5. Institute. NHGR. ADN (Ácido Desoxirribonucleico) | NHGRI [Internet]. [citado el 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-acido-Desoxirribonucleico>
6. Lisker Y., Rubén, Zentella D. Alejandro, Grether G. P. Introducción a la genética humana. Editorial El Manual Moderno; 2013.
7. WATSON JD, CRICK FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nat 1953 1714356 [Internet]. el 25 de abril de 1953 [citado el 20 de julio de 2021];171(4356):737–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/171737a0>
8. Moreno Uribe LM, Howe SC, Kummet C, Vela KC, Dawson D V., Southard TE. Phenotypic diversity in white adults with moderate to severe Class II malocclusion. Am J Orthod Dentofac Orthop [Internet]. 2014;145(3):305–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.11.013>
9. Laviana A, Thahar B, Melani A, Mardiaty E, Putri L, Zakyah AD. Role of matrilin-1 (MATN1) polymorphism in class III skeletal malocclusion with mandibular prognathism in Deutero-Malay race: a case-control study. Egypt J Med Hum Genet. 2021;22(1).
10. Muñoz M, Rodríguez M, Rodríguez ME, Rodríguez S. Genetic evaluation of



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

the class III dentofacial in rural and urban Spanish population by AI techniques. *Adv Intell Soft Comput.* 2012;151 AISC:411–9.

11. McNamara JA, Carlson DS. Quantitative analysis of temporomandibular joint adaptations to protrusive function. *Am J Orthod [Internet]*. 1979 [citado el 3 de junio de 2021];76(6):593–611. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/117715/>
12. Li Q, Zhang F, Li X, Chen F. Genome scan for locus involved in mandibular prognathism in pedigrees from China. *PLoS One [Internet]*. 2010 [citado el 23 de junio de 2021];5(9):1–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20844756/>
13. Xue F, Wong RWK, Rabie ABM. Genes, genetics, and Class III malocclusion. *Orthod Craniofac Res.* 2010;13(2):69–74.
14. Moreno Uribe LM, Miller SF. Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. *Orthod Craniofac Res.* 2015;18(S1):91–9.
15. EC K, CLB R, J C, R S, P N-F, RD C, et al. Potential interactions among single nucleotide polymorphisms in bone- and cartilage-related genes in skeletal malocclusions. *Orthod Craniofac Res [Internet]*. el 1 de mayo de 2021 [citado el 20 de julio de 2021];24(2):277–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068497/>
16. Bui C, King T, Proffit W, Frazier-Bowers S. Phenotypic characterization of Class III patients: A necessary background for genetic analysis. *Angle Orthod [Internet]*. 2006 [citado el 23 de junio de 2021];76(4):564–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16808560/>
17. Otero L, Quintero L, Champsaur D, Simanca E. Inheritance of craniofacial features in Colombian families with class III malocclusion. *Appl Clin Genet [Internet]*. 2010 [citado el 23 de junio de 2021];3:1–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23776347/>
18. Nicot R, Chung K, Vieira A, Raoul G, Ferri J, Sciote J. Condyle modeling stability, craniofacial asymmetry and ACTN3 genotypes: Contribution to TMD prevalence in a cohort of dentofacial deformities. *PLoS One [Internet]*. el 1 de julio de 2020 [citado el 20 de julio de 2021];15(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726330/>
19. Levy SC, Azeredo L, Antunes A, Guimaraes J, Abreu B De, Assis J, et al. Determination of TNF- α Gene Polymorphisms on Skeletal Pattern in Class II Malocclusion. 2019;30:152–6.
20. K uchler EC, Nascimento MA do, Matsumoto MAN, Romano FL, da Silva



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

- RAB, Ayumi Omori M, et al. Genetic polymorphism in RANK is associated with mandibular size. *J Orthod* [Internet]. el 3 de julio de 2018 [citado el 3 de junio de 2021];45(3):157–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29798716/>
21. KÜchler EC, Reis CLB, Carelli J, Scariot R, Nelson-Filho P, Coletta RD, et al. Potential interactions among single nucleotide polymorphisms in bone- and cartilage-related genes in skeletal malocclusions. *Orthod Craniofacial Res.* 2021;24(2):277–87.
 22. Mokhtar KI, Bakar NA, Kharuddin AF. Determination Of RUNX2 Single Nucleotide Polymorphism rs6930053 In Class I, II And III Malocclusions. *IJUM Med J Malaysia* [Internet]. el 1 de diciembre de 2017 [citado el 23 de julio de 2021];16(2). Disponible en: <https://journals.iium.edu.my/kom/index.php/imjm/article/view/1060>
 23. Tobón-Arroyave SI, Jiménez-Arbeláez GA, Alvarado-Gómez VA, Isaza-Guzmán DM, Flórez-Moreno GA, Pérez-Cano MI. Association analysis between rs6184 and rs6180 polymorphisms of growth hormone receptor gene regarding skeletal-facial profile in a Colombian population. *Eur J Orthod* [Internet]. el 27 de julio de 2018 [citado el 22 de julio de 2021];40(4):378–86. Disponible en: <https://academic.oup.com/ejo/article/40/4/378/4558706>
 24. Cruz CV, Mattos CT, Maia JC, Granjeiro JM, Reis MF, Mucha JN, et al. Genetic polymorphisms underlying the skeletal Class III phenotype. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2017;151(4):700–7.
 25. Ghergie M, Feștilă D, Lupan I, Popescu O, Kelemen B. Testing the association between orthodontic classes I, II, III and SNPs (rs731236, rs8004560, rs731236) in a Romanian clinical sample. *Ann Rom Soc Cell Biol.* 2013;18(2):43–51.
 26. M T-F, K D, EM H, J S, AR V. Genetic variation in myosin 1H contributes to mandibular prognathism. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* [Internet]. enero de 2012 [citado el 20 de julio de 2021];141(1):51–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22196185/>
 27. Cunha A, Nelson-Filho P, Marañón-Vásquez GA, Ramos AG de C, Dantas B, Sebastiani AM, et al. Genetic variants in ACTN3 and MYO1H are associated with sagittal and vertical craniofacial skeletal patterns. *Arch Oral Biol* [Internet]. el 1 de enero de 2019 [citado el 20 de julio de 2021];97:85–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366217/>
 28. KÜchler EC, Barreiros D, Da Silva RO, De Abreu JGB, Teixeira EC, Da Silva RAB, et al. Genetic polymorphism in MMP9 may be associated with anterior



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

open bite in children. *Braz Dent J.* 2017;28(3):277–80.

29. Jiang Q, Mei L, Zou Y, Ding Q, Cannon RD, Chen H, et al. Genetic Polymorphisms in FGFR2 Underlie Skeletal Malocclusion. *J Dent Res.* 2019;98(12):1340–7.
30. Rodrigues AS, Teixeira EC, Antunes LS, Nelson-Filho P, Cunha AS, Levy SC, et al. Association between craniofacial morphological patterns and tooth agenesis-related genes. *Prog Orthod [Internet].* el 1 de diciembre de 2020 [citado el 22 de junio de 2021];21(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249341/>
31. Da Fontoura CSG, Miller SF, Wehby GL, Amendt BA, Holton NE, Southard TE, et al. Candidate gene analyses of skeletal variation in malocclusion. *J Dent Res.* 2015;94(7):913–20.
32. Storozhenko K V., Shkarupa VM. Association of FGFR2 (rs2981579) gene polymorphism with the risk of mesial occlusion. *Cytol Genet.* 2017;51(5):361–4.
33. Cai Y, Ni Z, Chen W, Zhou Y. The ADAMTS9 gene is associated with mandibular retrusion in a Chinese population. *Gene [Internet].* 2020;749(February):144701. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144701>
34. Guan X, Song Y, Ott J, Zhang J, Li C, T X, et al. The ADAMTS1 Gene Is Associated with Familial Mandibular Prognathism. *J Dent Res [Internet].* el 24 de septiembre de 2015 [citado el 20 de julio de 2021];94(9):1196–201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26124221/>
35. Ardani IGAW, Aulanni'am, Diyatri I. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of COL1A1 and COL11A1 in class ii skeletal malocclusion of ethnic Javanese patient. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2020;12:173–9.
36. Balkhande PB, Lakkakula BVKS, Chitharanjan AB. Relationship between matrilin-1 gene polymorphisms and mandibular retrognathism. *Am J Orthod Dentofac Orthop [Internet].* 2018;153(2):255-261.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.06.023>
37. Ghergie M, Ȃ DFEȘTIL, Kelemen B, Lupan I. Myo1H GENE SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM rs10850110 AND THE RISK OF MALOCCLUSION IN THE ROMANIAN POPULATION. *Amt.* 2013;2(42):281–4.
38. Saad MM, Rahman NAA, Mokhtar KI, Abu Bakar N, Kharuddin AF, Taib WRW. Preliminary study of PAX9 single nucleotide polymorphism



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

(rs8004560) in patients with Class II skeletal base malocclusion contributed by mandibular retrognathism. *Arch Ofac Sci*. 2018;13(2):112–8.

39. Nishio C, Huynh N. Skeletal Malocclusion and Genetic Expression: An Evidence-Based Review. *J Dent Sleep Med*. 2016;03(02):57–63.
40. Bayram S, Basciftci FA, Kurar E. Relationship between P561T and C422F polymorphisms in growth hormone receptor gene and mandibular prognathism. *Angle Orthod* [Internet]. 2014;84(5):803–9. Disponible en: http://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-pdf/84/5/803/1394481/091713-680_1.pdf
41. Wang C, Ni Z, Cai Y, Zhou Y, Chen W. Association of polymorphism rs67920064 in ADAMTS9 gene with mandibular retrognathism in a Chinese population. *Med Sci Monit*. 2020;26:1–5.
42. Gupta P, Chaturvedi TP, Sharma V. Expressional analysis of MSX1 (Human) revealed its role in sagittal jaw relationship. *J Clin Diagnostic Res* [Internet]. el 1 de agosto de 2017 [citado el 15 de junio de 2021];11(8):ZC71–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969278/>
43. Moreno Uribe LM, Ray A, Blanchette DR, Dawson D V., Southard TE. Phenotype-genotype correlations of facial width and height proportions in patients with Class II malocclusion. *Orthod Craniofacial Res*. 2015;18(S1):100–8.
44. Fernandez CCA, Pereira CVCA, Ferreira FFCF, Maciel JVB, Modesto A, Costa MC, et al. IRF6 , MSX1 , TGFA , dental anomalies, and skeletal malocclusion. *Eur J Orthod* [Internet]. el 17 de noviembre de 2020 [citado el 22 de julio de 2021]; Disponible en: <https://academic.oup.com/ejo/advance-article/doi/10.1093/ejo/cjaa064/5984143>
45. He S, Hartsfield JK, Guo Y, Cao Y, Wang S, Chen S. Association between CYP19A1 genotype and pubertal sagittal jaw growth. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. el 1 de noviembre de 2012;142(5):662–70.
46. Constant M, Nicot R, Vieira AR, Raoul G, Sciote JJ, Ferri J. Condylar geometry variation is associated with ENPP1 variant in a population of patients with dento-facial deformities. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. el 1 de junio de 2017 [citado el 21 de julio de 2021];45(6):826–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381371/>
47. Marañón-Vásquez G et al. Tooth agenesis-related GLI2 and GLI3 genes may contribute to craniofacial skeletal morphology in humans. *Arch Oral Biol* [Internet]. el 1 de julio de 2019 [citado el 20 de julio de 2021];103:12–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112935/>



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

48. Yamaguchi T, Kawaguchi A, Kim Y Il, Haga S, Katayama K, Ishida H, et al. The role of polymorphisms associated with early tooth eruption in dental and occlusal traits in East Asian populations. *Korean J Orthod*. 2014;44(2):96–102.
49. Arun RM, Bhaskar V. K. S Lakkakula, Arun B. Chitharanjanc. Role of myosin 1H gene polymorphisms in mandibular retrognathism. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2019;145(2):277–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.10.028>
50. Zebrick B, Teeramongkolgul T, Nicot R, Horton MJ, Raoul G, Ferri J, et al. ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2014;146(5):603–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.07.021>
51. Dalaie K, Yassaee V, Behnaz M, Yazdanian M, Jafari F, Farimani R. Relationship of the rs10850110 and rs11611277 polymorphisms of the MYO1H gene with non-syndromic mandibular prognathism in the Iranian population. *Dent Med Probl* [Internet]. 2020 [citado el 20 de julio de 2021];57(4):433–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448167/>
52. Xiong X, Li S, Cai Y, Chen F, Liu J. Targeted sequencing in FGF/FGFR genes and association analysis of variants for mandibular prognathism. *Med (United States)* [Internet]. el 1 de junio de 2017 [citado el 21 de julio de 2021];96(25). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28640125/>



18. ANEXOS

1. SNPs reportados en la literatura científica con asociación significativa a clase II y III esquelética

rs1005464	rs985328	rs708111	rs2162540	rs79176051	rs1800404
rs235768	rs2189000	rs3934908	rs2189000	rs3738880	rs1610902
rs59983488	rs11200014	rs10850110	rs985246	rs2278741	rs285
rs17576	rs2070699	rs3826620	rs2981578	rs229038	rs1800498
rs1799724	rs2162540	rs9594738	rs1078806	rs2738	rs3138522
rs1800629	rs2162540	rs2073618	rs10736303	rs13317	rs186881426
rs2307948	rs1014640	rs6778192	rs2249138	rs149242678	rs2252544
rs2814778	rs4605539	rs2249492	rs2254241	rs10850110	rs9373000
rs3138521	rs7648540	rs766325	rs2788890	rs11611277	rs2981579
rs2307582	rs75839462	rs1248046	rs2788888	rs3825393	rs2445761
rs7041	rs9985304	rs4287555	rs731236	rs67920064	rs678397
rs1610901	rs76346246	rs11066446	rs10850110	rs12532	rs2067155
rs2067128	rs2249492	rs7315991	rs593307	rs6184	rs7924176
rs2307554	rs1149048	rs99714	rs2973015	rs3138524	rs875864
rs1610941	rs1149042	rs8004560	rs1893047	rs16434	rs2470144
rs1611027	rs1065755	rs6930053	rs20566	rs17101923	rs1815739
rs2308254					