

## Revisión de tema

# Variaciones genéticas, polimorfismos y reabsorción radicular externa asociada a tratamientos ortodóncicos. Revisión de literatura

*Genetic Variations, Polymorphisms and external apical root resorption associated with orthodontic treatments. Literature review*

Hector Paulo Sandoval-Vidal<sup>1</sup>✉, Liliana Elizabeth Rivera-Molina<sup>2</sup>✉

1. Ortodoncista, Magíster en Educación, Universidad de La Frontera. Chile.

2. Ortodoncista, Universidad de La Frontera, Chile.

## Fecha correspondencia:

Recibido: marzo de 2017.

Aceptado: febrero de 2018.

## Forma de citar:

Sandoval-Vidal HP. Variaciones genéticas, polimorfismos y reabsorción radicular externa asociada a tratamientos ortodóncicos. Revisión de la literatura. Rev. CES Odont 2018; 31(1): 47-56.

## Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesodon.31.1.5)

cesodon.31.1.5

ISSN 0120-971X

e-ISSN 2215-9185

## Resumen

Aunque la reabsorción radicular apical externa (RRAE) es una secuela común y poco deseable de los tratamientos ortodóncicos, esta puede ocurrir también en ausencia de éste. El origen, grado y severidad de la RRAE durante el tratamiento de ortodoncia es multifactorial, involucrando tanto a factores biológicos como ambientales. Dentro de los factores biológicos, los factores genéticos representan al menos el 50% de la variación en la RRAE. La variación genética en pacientes sometidos a tratamientos de ortodoncia ha sido reportada en estudios de heredabilidad, in vitro, retrospectivos y metanálisis, entre otros, con el fin de dar a conocer las variables genéticas y polimorfismos y pueden ayudar a explicar las diferentes respuestas al tratamiento ortodóncico en los pacientes. El estudio de los polimorfismos genéticos se ha convertido en tema de gran interés y debate, debido a la importancia que parecen tener como moduladores de los procesos de reabsorción ósea. Por esta razón el objetivo de este artículo fue hacer una revisión acerca de las principales variaciones genéticas y polimorfismos que se relacionan con la RRAE en pacientes tratados ortodóncicamente.

**Palabras Clave:** reabsorción radicular, predisposición genética, polimorfismo genético.

## Abstract

External Apical Root Reabsorption (EARR) is a common and undesirable orthodontic treatments sequel, but it may also occur in absence of orthodontic treatment. The origin, extent and severity of EARR during orthodontic treatment are multifactorial, involving both biologic and environmental factors. Genetic factors represent at least 50% of the variation in EARR. The genetic variation in patients undergoing orthodontic treatments has been reported in studies of heritability, in vitro, retrospective and meta-analysis, among others, in order to introduce the genetic variables and polymor-

phisms, helping to explain the different responses to orthodontic treatment. Genetic polymorphisms may explaining different responses to orthodontic treatment in patients. The study of genetic polymorphisms has become a topic of great interest and debate, because of the importance they seem to have as modulators of bone reabsorption processes. For this reason, the objective of this article is to make a review about the main genetic variables and polymorphisms in association with EARR in patients treated orthodontically.

**Keywords:** root resorption, genetic predisposition, polymorphism, genetic.

## Introducción

La Reabsorción radicular externa apical (RREA) es una reducción de la estructura de la raíz con la participación de los ápices. Se inicia por un estímulo externo en el ligamento periodontal y avanza desde el cemento hasta la dentina. La ocurrencia de RREA ha sido reportada con y sin tratamiento de ortodoncia y puede ser detectada por los ortodoncistas en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento mediante con radiografías de rutina (1).

La RREA que ocurre durante el movimiento ortodóncico, frecuentemente es precedida por la hialinización del tejido periodontal. La hialinización ocurre cuando la fuerza aplicada durante el movimiento ortodóncico es suficientemente grande para ocluir todos los vasos sanguíneos, al punto de eliminar la vascularidad en el área del ligamento periodontal (2).

Un diente que se mueve distancias mayores a través del hueso, se somete a aplicación de fuerza y activaciones más largas. No hay manera de mover un diente entre dos puntos con aparatos fijos, sin causar hialinización. Tal vez, es por eso que los incisivos superiores son más propensos a exhibir niveles severos de RREA (3).

Para describir el acortamiento de la raíz y los cambios en longitud, la literatura utiliza principalmente el índice diseñado originalmente para radiografía intraoral por Malmgren y col (4, 5). Para este artículo se ejemplifica este índice con situaciones recogidas mediante Cone-Beam en imágenes obtenidas a partir de pacientes del Policlínico de Ortodoncia de la Universidad de la Frontera pre y post tratamiento (Figura 1).



**Figura 1.** Imágenes obtenidas a partir de CBCT (Pax Zenit 3D 2011, Vatech, Yogin, Korea) de pacientes del Policlínico de Ortodoncia de la Universidad de la Frontera pre y post tratamiento, con el fin de ejemplificar el Índice de Malmgren. **(a):** raíz sin reabsorción radicular, **(b):** reabsorción radicular leve, **(c):** reabsorción radicular moderada, **(d):** reabsorción radicular severa, **(e):** reabsorción radicular extrema.

Segal y col indican que, entre los pacientes tratados, la incidencia de RREA va desde el 1- 100% (3). Esta gran variación depende de varios factores incluyendo, métodos de examen, definición de la reabsorción radicular, tipo de aparato y las fuerzas utilizadas.

Aunque la radiografía periapical es la herramienta más utilizada para el diagnóstico de la RREA, este método diagnóstico no alcanza los niveles de sensibilidad para la detección del acortamiento radicular en comparación al CBCT (6, 7).

Otra técnica radiográfica utilizada para evaluar acortamiento radicular es la radiografía panorámica. Se ha demostrado que la exactitud de la radiografía panorámica en la detección de la RREA es menor en comparación con exámenes CBCT y radiografías periapicales (8, 9).

Los factores que están asociados con la aparición y extensión de la RRAE no se entienden claramente. Estos factores pueden estar relacionados con el paciente o con el tratamiento. Se ha relacionado a varios factores biológicos como: genéticos, nutrición, edad cronológica, edad dental, hábitos, enfermedades sistémicas como hipotiroidismo, asma, fármacos como el antiinflamatorio nabumetona, bruxismo, quistes o tumores, severidad de la maloclusión y densidad del hueso de soporte (10). Como factores relacionados con el tratamiento se encuentran la frecuencia o magnitud de aplicación de la fuerza, la duración del tratamiento, tipos de dientes, dirección del movimiento de los dientes, la densidad del hueso entre otros (11).

Se ha informado que 5 mm o más de reabsorción apical de la raíz puede producirse en el 5% de los pacientes que recibieron tratamiento de ortodoncia. Aunque la reabsorción radicular puede inducir la movilidad de los dientes afectados en los casos más avanzados, por lo general no tiene un impacto significativo en la longevidad de los dientes (12).

Aunque el movimiento dental ortodóncico se ha encontrado que representa aproximadamente un décimo a un tercio de la variación total en RRAE, Owman y col. demostraron que la variación individual podría ser mayor que una posible asociación a la magnitud de la fuerza (13).

Debido a que la gravedad de la RRAE no puede ser explicado solo por factores biomecánicos relacionados con el tratamiento, se iniciaron estudios para investigar la asociación con otros factores, siendo uno de los principales la variación genética a través de un estudio de heredabilidad (14). Así Al-Qawasmi y col. (2004) encontraron que la variación genética se asoció entre el 50 al 66% con la RRAE y los tratamientos de ortodoncia (15).

El propósito de este artículo fue hacer una revisión de los principales polimorfismos genéticos que se relacionan con la RRAE en pacientes tratados ortodóncicamente.

## Interleuquina-1

Existen mediadores inflamatorios que se encuentran implicados en el proceso de reabsorción ósea, entre ellos se encuentran unas proteínas con propiedades anti-inflamatorias o pro-inflamatorias conocidas como citoquinas. Entre las citoquinas pro-inflamatorias está la IL-1. Se ha demostrado que juega un papel importante en enfermedades de tipo crónico como artritis reumatoidea, alzheimer y periodontitis marginal, además estimula la secreción de metaloproteinasas, Ig G2, Pg E2, la actividad osteoclástica, la proliferación celular y destrucción de tejido. Esta citoquina es producida principalmente por monocitos y macrófagos, aunque también se ha relacionado su producción con neutrófilos, queratinocitos y células endoteliales (16).

Se conocen cuatro isoformas de la IL-1, tres agonistas con función pro-inflamatoria, que son la IL-1 $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-18 y un antagonista con función anti-inflamatoria conocida como IL-1RN (17). La IL-1 $\beta$  es la más activa de las citoquinas para estimular la reabsorción ósea, se caracteriza por ser un potente activador de la actividad osteoclástica, lo cual explicaría su responsabilidad en el 60% o más de la actividad de reabsorción ósea total (18 - 20).

Algunas variaciones genéticas pueden generar cambios funcionales de las moléculas codificadas, haciendo al individuo más susceptible a una enfermedad o al aumento de la severidad de alguna patología. Entre estas variaciones genéticas se encuentran los polimorfismos, los cuales son producidos por un cambio en la secuencia de un lugar determinado del ADN.

Al-Qawasmi y col (2003) sugiere diferencias entre sujetos homocigotos y heterocigotos para el polimorfismo de IL-1 $\beta$  (alelo +3954), en el que asocia un mayor grado de RRAE en sujetos homocigotos (21).

La variante genética IL-1  $\beta$  +3954 se compone de individuos que tienen bases de ácidos nucleicos: dos argininas (AA), dos guaninas (GG); o una combinación de dos (GA) en esa ubicación genética particular. Aunque la presencia de un polimorfismo no desencadena de manera directa el proceso patológico, sí puede llegar a aumentar la respuesta inflamatoria generada frente a un estímulo antigénico de origen microbiano.

La IL-1 $\beta$  es la que más se ha relacionado con los casos de reabsorción ósea periapical. A partir de estudios in vitro, se ha afirmado que la IL-1 $\beta$  es 500 veces más potente que otras citoquinas como mediador de la reabsorción ósea. (22, 23) No obstante, un meta-análisis realizado por Wu y col., no encontró ninguna asociación significativa entre este alelo en particular, IL-1 $\beta$  +3954 polimorfismo y la susceptibilidad entre los pacientes de sufrir RRAE en el tratamiento de ortodoncia (24).

### **Receptor purinérgico-P2X, Canal iónico ligando-cerrado 7 (P2RX7; rs208294), caspasa-1 (CASP1)**

Cuando se produce una compresión del ligamento periodontal (LP) al realizar el movimiento dentario, el ATP se libera de las células adyacentes. Durante el proceso de unión de este ATP extracelular liberado, el receptor purinérgico-P2X, el canal de iones ligando-cerrado 7 (P2RX7) en la superficie celular de macrófagos y / o monocitos confirman la creación de canales dentro de la membrana celular que facilitan el intercambio de potasio (K), sodio (Na), y / o calcio (Ca) iones desde el interior / exterior de la célula.

Durante este proceso de intercambio iónico, los iones K se pierden desde la célula mientras que los iones Ca intracelular aumentan. Esto conduce a la activación del complejo inflamatorio dentro de la célula que contiene la enzima caspasa-1, también conocida como enzima ICE interleucina-conversión, que está codificada por el gen CASP1. Caspasa-1 es activado mediante la maduración IL-1 $\beta$  y la liberación de IL-1 $\beta$  activa (25).

Una gran duración del tratamiento de ortodoncia y la presencia de genotipos específicos para P2RX7 SNP rs208294 están significativamente asociados con RRAE (26, 27).

## Gen para Osteopontin SNPs

Investigaciones recientes han proporcionado importantes conocimientos sobre el papel decisivo desempeñado por el osteopontin (OPN) en la activación de odontoclastos durante el proceso de reabsorción radicular (28). OPN es una glicoproteína fosforilada ácida que contiene una Arg-Gly-Asp (RGD), que es capaz de interactuar con diversos receptores, incluyendo av-SS3 y otras integrinas y así hacer que el odontoclasto se adhiera a la superficie de la raíz en el inicio de la resorción fisiológica o patológica. Algunos estudios han mostrado recientemente un aumento determinado genéticamente en los niveles de OPN en las personas que llevan las variantes en su secuencia de ADN que se asignan en el cromosoma 4q21-q25 (28). Sin embargo, aún no ha sido clarificado si las variaciones en secuencia genética OPN (rs9138 y rs11730582) -que han demostrado afectar el nivel de transcripción de OPN son positiva o negativamente asociados a la patología RRAE.

Un estudio realizado por Iglesias-Linares et al (29) demostró una asociación significativamente alta en el análisis comparativo de los sujetos homocigotos [2/2 (CC)] para el gen de la Osteopontina (rs9138), lo que resulta en un mayor riesgo de sufrir RRAE en asociación a Ortodondia. Los sujetos que eran homocigotos [2/2 (CC)] para el gen de la Osteopontina (rs11730582) tenían incluso más probabilidades a ser afectados con RRAE en comparación con otros genotipos.

## Interleuquina IL-6

En 2013, Kunii et al sugirieron una relación entre la IL-6 y RRAE (30). Guo et al (31), el año 2016, estudiaron factores de riesgo genéticos y clínicos de reabsorción radicular asociados a tratamientos de ortodondia. Su objetivo fue explorar las relaciones entre movimiento radicular, Polimorfismo de nucleótido simple (SNP) IL-1RN, rs419598, IL-6 SPN rs1800796 y sexo.

En total se seleccionaron 174 pacientes (174 mediciones en incisivo central superior izquierdo) para este estudio. En total fueron 68 hombres y 106 mujeres, con rango de edad de 12 a 34 años. Se utilizó tomografía computarizada CBCT antes del inicio y al final del tratamiento solo en el área maxilar anterior. Los datos del CBCT se utilizaron para reconstruir una imagen de 3 dimensiones de cada diente. Se realizó el cálculo del volumen radicular y el volumen de reabsorción radicular apical externa (RRAE) de la raíz de cada diente. A través de una superposición tridimensional se midió la cantidad de movimiento de cada raíz. ADN genómico fue extraído mediante un hisopo bucal, y los genotipos de SNP rs419598 y rs1800796 SNP de cada sujeto se determinaron utilizando TaqMan reacción de polimerasa en cadena (Applied Biosystems, Foster City, CA).

El análisis estadístico indicó que no había relación entre el sexo, cantidad de movimiento dental y IL-1RN SNP rs419598 con RRAE. Sin embargo, la IL-6 SNP rs1800796 GC se asoció con RRAE. La IL-6 es una citoquina multifuncional ya que es pro-inflamatoria y anti-inflamatoria, mediante dos vías: proteína quinasa activada por mitógenos (MPKA) y la JANUS quinasa (TAT). Aún no se conoce cuál de las dos es la responsable de la asociación con RRAE.

## Gen receptor TaqI de la vitamina D

La vitamina D es el principal regulador de la homeostasis del calcio y protege al organismo de la deficiencia de calcio a través de los efectos sobre los intestinos, los riñones y los huesos (32).

La vitamina D en humanos se sintetiza en la piel a partir de ergosterol, con la intervención de la luz UV. La hormona paratiroidea (PTH) tiene un rol importante en la expresión de la forma activa de la vitamina D. La PTH, que estimula la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos, es secretada por las células principales de la glándula paratiroides y estimula la reabsorción de calcio por los riñones, generando a través de una cascada la formación de 1,25(OH)2D3 o calcitriol, el cual es el metabolito activo de la vitamina D (33) que es responsable de la regulación de ciertos genes a nivel de transcripción, a través de la interacción con el receptor de vitamina D, e influye en respuestas inmunitarias del huésped y aspectos del desarrollo, crecimiento y homeostasis óseos.

En un estudio de Fontana y col. (34) se evaluaron factores clínicos y genéticos, obteniendo como resultado que el polimorfismo TaqI del receptor de la vitamina D se asoció con la resorción radicular apical externa en pacientes ortodónticos. También se encontró una débil relación entre la existencia del alelo C en el mismo polimorfismo que indicaría protección contra la RRAE. El receptor humano de la vitamina D es un producto de un gen, que se encuentra en el cromosoma 12q13-14. La Guía Genómica Humana ha identificado más de 100 polimorfismos en el gen del receptor de la vitamina D, siendo el receptor enzima TaqI vitamina D polimorfismo (rs731236, exón 9) el más relacionado con pacientes en tratamiento Ortodónticos. El mecanismo por el cual este polimorfismo podría afectar la RRAE tiene relación con la estabilidad del RNA mensajero y diferencias en la eficacia transicional, lo cual ha sido relacionado con pérdida mineral y enfermedades como osteoartritis y enfermedad periodontal.

## IRAK1

La quinasa 1 asociada a receptor de interleucina-1 es una enzima que en seres humanos está codificada por el gen IRAK1. El gen IRAK1 se compone de 14 exones y se localiza en el cromosoma X (35-37). Este gen es parcialmente responsable de la regulación positiva inducida por IL1 del factor de transcripción NF-kappa B. Alternativamente, se han encontrado para este gen diversas variantes de transcripción empalmadas que codifican diferentes isoformas.

En los seres humanos, dos variantes de empalme, IRAK1b e IRAK1c, respectivamente, surgen de la delección de aminoácidos (514-543 o 460-538). La expresión de estas isoformas parece tener un papel regulador en la respuesta celular dependiente de IRAK1, siendo IRAK1b resistente a la fosforilación y la degradación del proteasoma, prolongando así el efecto de activación de la vía y con IRAK1c funcionando como un regulador dominante negativo de IL1R1 inducida por la inflamación (35).

Un estudio retrospectivo evaluó 195 pacientes en Portugal (37) que habían sido sometidos a tratamiento ortodóntico, considerándose factores clínicos y genéticos asociados con la RRAE. El estudio consideró 4 variables clínicas de las cuales cuatro, más un Polimorfismo, se asociaron a un 30% de la variabilidad de la RRAE en estos pacientes. Las contribuciones más significativas fueron: sexo, duración del tratamiento, extracciones de premolares, uso de Hyrax y homocigosidad/ hemicigosidad de la variante C del gen IRAK1, el que finalmente resultó ser un factor de protección.

## Comentarios Finales

Al igual que en otros campos biomédicos, sería de utilidad construir un mapa genético que indique un alto riesgo de sufrir RRAE antes de comenzar el tratamiento. Esto podría ayudar al clínico a enfocar con precaución el tratamiento de su paciente e

informar con anticipación los riesgos del tratamiento ortodóncico. Un inconveniente para realizar esta acción de manera rutinaria, sería el aumento del costo económico para el paciente y tiempo clínico para el profesional.

A pesar de la naturaleza impredecible de RRAE, aún existe la creencia de que la aparición de ésta es solamente atribuida al Ortodoncista. Un estudio demostró que muchos dentistas generales y otros especialistas perciben RRAE como un fenómeno evitable (9).

Por tanto, es deseable una información clara y razonable al paciente, por parte del Ortodoncista acerca de las posibles complicaciones en el tratamiento ortodóncico, así como controles periódicos de pacientes con predisposición genética el fin de evitar las pérdidas dentarias, discomfort del paciente y problemas judiciales.

## Conclusión

Algunas variaciones genéticas pueden generar cambios funcionales de las moléculas codificadas, haciendo al individuo más susceptible a una enfermedad o al aumento de la severidad de alguna patología. Entre estas variaciones genéticas se encuentran los polimorfismos, los cuales son producidos por un cambio en la secuencia de un lugar determinado del ADN y pueden ayudar a explicar por qué el desarrollo la RRAE, secundaria al tratamiento de ortodoncia, se puede manifestar de manera diferente ante tratamientos similares en los pacientes.

La presencia de genotipos específicos está siendo estudiada pero aún no se ha determinado con certeza si tienen una asociación de causalidad con la RRAE. La principal debilidad de varios de los artículos encontrados es la falta de reproductibilidad en su metodología.

Es importante realizar estudios en distintas poblaciones humanas, debido a las diversas variables genéticas y otros factores biológicos. De esta manera se podría comprender mejor los procesos de la RRAE en diversas etnias.

## Referencias

1. Uribe G. Ortodoncia Teoría y Clínica. 2<sup>da</sup> Ed. Cap 59: 1017-1049. Medellín, Colombia, Cib; 2010.
2. Cardoso R, Goncalves E. Actualización en Ortodoncia y Ortopedia Funcional de los Maxilares. 1<sup>er</sup> Ed. Cap 12: 179-184. Sao Paulo, Brasil, Ed. Médica Panamericana; 2002.
3. Segal R, Schiffman H, Tuncay C. Meta-analysis of the treatment-related factors of external apical root resorption. *Orthod Craniofacial Res*, 2004; 7(2):71-78.
4. Malmgren O, Goldson L, Hill C, Orwin A, Petrini L, Lundberg M. Root resorption after orthodontic treatment of traumatized teeth. *Am J Orthod*, 1982; 82(6):487-491.
5. Levander E, Malmgren O. Evaluation of the risk of root resorption during orthodontic treatment. A study of upper incisors. *Eur J Orthod*, 1988;10(1):30-38.
6. Dudic A, Giannopoulou C, Martinez M, Montet X, Kiliaridis S. Diagnostic accuracy of digitized periapical radiographs validated against micro-computed tomogra-

- phy scanning in evaluating orthodontically induced apical root resorption. *Eur J Oral Sci* 2008; 116(5): 467–472.
7. Rena H, Chenb J, Dengc F, Zhengd L, Liue X, Donga Y. Comparison of cone-beam computed tomography and periapical radiography for detecting simulated apical root resorption. *Angle Orthod.* 2013; 83(2):189–195.
  8. Dudic A, Giannopoulou C, Leuzinger M, Kiliaridis S. Detection of apical root resorption after orthodontic treatment by using panoramic radiography and cone-beam computed tomography of super-high resolution. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2009; 135(4):434–437.
  9. Makedonas D, Lund H, Gröndahl K, Hansen K. Root resorption diagnosed with cone beam computed tomography after 6 months of orthodontic treatment with fixed appliance and the relation to risk factors. *Angle Orthod.* 2012; 82(2):196–201.
  10. Troncoso P, Bravo D, Sandoval P. Reabsorción radicular externa producida por fuerzas ortodóncicas. *Rev Chil Ortod.* 2013; 30(1):20–32.
  11. Lozano A, Ruiz L. Reabsorción radicular en ortodoncia: revisión de la literatura. *Univ Odontol.* 2009; 28(60):45–51.
  12. Killiany M. Root resorption caused by orthodontic treatment: an evidence-based review of literature. *Semin Orthod.* 1999; 5(2):128–133.
  13. Owman P, Kurol J, Lundgren D. Continuous versus interrupted continuous orthodontic force related to early tooth movement and root resorption. *Angle orthod.* 1995; 65(6):395–402.
  14. Harris F, Kineret E, Tolley A. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997; 111(3):301–309.
  15. Al-Qawasmi A, Hartsfield K, Everett T. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15(2):115–122.
  16. Vélez S, Camargo J, Correa P, Anaya J. Bases Moleculares de la familia de la Interleuquina 1. *Revista colombiana de Reumatología.* 2004; 11(1):11–39.
  17. Fernández R, Tobón D, Osorno K, Zuluaga O. Polimorfismo Genético para la interleukina-1 $\beta$  como modulador de los procesos de reabsorción ósea. *Rev CES Odonto.* 2012; 25(1): 92–101.
  18. Iglesias A, Yañez R, Ballesta S, Ortiz E, Ortega H, Mendoza A. Postorthodontic external root resorption is associated with IL1 receptor antagonist gene variations. *Oral Dis.* 2012; 18(2):198–205.
  19. Iglesias A, Yañez R, Ballesta S, Ortiz E, Mendoza A, Perea E. 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):1018–1026.

20. Linhartova P, Cernochova P, Izakovicova Holla L. IL1 gene polymorphisms in relation to external apical root resorption concurrent with orthodontia. *Oral Dis*, 2013; 19(3): 262–270.
21. Al-Qawasmi A, Hartsfield K, Everett T, Flury L, Liu L, Foroud M. Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2003; 123(3):242–252.
22. Stashenko P, Obernesser MS, Dewhirst FE. Effect of immune cytokines on bone. *Immunol. Invest*. 1989; 18(1-4):239-249.
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):1464-1468.
24. Wu L, Wang Y, Huang Q, Guo B, Liu D, Li G. Interleukin-1 $\beta$  +3954 polymorphisms and risk of external apical root resorption in orthodontic treatment: A meta-analysis. *Genet Mol Res*, 2013; 12(4):4678–4686.
25. Sharab Y, Morford A, Dempsey J, Falcão G, Mason A, Jacobson E. Genetic and treatment-related risk factors associated with external apical root resorption (EARR) concurrent with orthodontia. *Orthod Craniofac Res*, 2015; 18(1):71–82.
26. Linhartova P, Cernochova P, Kastovsky J, Vrankova Z, Sirotkova M, Izakovicova Holla L. Genetic determinants and postorthodontic external apical root resorption in Czech children. *Oral Dis*. 2017; 23(1):29-35.
27. Pereira S, Lavado N, Nogueira L, Lopez M, Abreu J, Silva H. Polymorphisms of genes encoding P2X7R, IL-1B, OPG and RANK in orthodontic-induced apical root resorption. *Oral Dis*, 2014; 20(7):659–667.
28. Giacobelli F, Marciano R, Pistorio. Polymorphisms in the osteopontin promoter affect its transcriptional activity. *Physiol Genomics*, 2004; 20(1): 87-96.
29. Iglesias A, Yañez M, Moreno M, Mendoza A, Orce A, Solano E. Osteopontin gene SNPs (rs9138, rs11730582) mediate susceptibility to external root resorption in orthodontic patients. *Oral Dis*, 2014; 20(3):307–312.
30. Kunii R, Yamaguchi M, Tanimoto Y, Asano M, Yamada K, Goseki T, Kasai K. Role of interleukin-6 in orthodontically induced inflammatory root resorption in humans. *KJOD*, 2013; 43(6):294–301.
31. Guo Y, He S, Gu T, Liu Y, Chen S. Genetic and clinical risk factors of root resorption associated with orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2016; 150(2):283–289.
32. Fleet C. Molecular regulation of calcium and bone metabolism through the vitamin D receptor. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2006; 6(4):336–337.
33. Benavides S, Rivera J. Reabsorción radicular en tratamientos de Ortodoncia. *Revista Odontología Vital*, 2013; 19(2):47–56.

34. Fontana N, De Souza M, Bernardino F, Hoette F, Hoette L, Thum L. Association analysis of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with external apical root resorption in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2012; 142(3):339–347.
35. Pereira S, Lavado N, Nogueira L, Lopez M, Abreu J, Silva H. Polymorphisms of genes encoding P2X7R, IL-1B, OPG and RANK in orthodontic-induced apical root resorption. *Oral Dis*, 2014; 20(7): 659–667.
36. Jensen E, Whitehead S. IRAK1b, a novel alternative splice variant of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK), mediates interleukin-1 signaling and has prolonged stability. *J Biol Chem*, 2001; 276(31): 29037–29044.
37. Pereira A, Lopez L, Lavado N, Abreu M, Silva H. A clinical risk prediction model of orthodontic-induced external apical root resorption. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*, 2014; 55(2): 66-72.