



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Variantes génicas en el sistema del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) y TNF alfa en fenotipos de periodontitis crónica y agresiva: una revisión sistemática.

Adriana Zuleny Romero Fonseca

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de microbiología
Bogotá D.C, Colombia

2023

Variantes génicas en el sistema del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) y TNF alfa en fenotipos de periodontitis crónica y agresiva: una revisión sistemática

Adriana Zuleny Romero Fonseca

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Inmunología

Director (a):

M.sc. Mauricio Rey Buitrago

Grupo de Investigación: Genética clínica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de microbiología
Bogotá D.C, Colombia

2023

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Nombre Adriana Zuleny Romero Fonseca

Fecha 11/04/2023

Fecha

Resumen

Variantes génicas en el sistema del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) y TNF alfa en fenotipos de periodontitis crónica y agresiva: una revisión sistemática

La periodontitis es una enfermedad infecciosa que afecta los tejidos de soporte del diente (hueso y encía), dentro de sus presentaciones más comunes se encuentran la periodontitis crónica y la periodontitis agresiva. El TNF- α es una citoquina involucrada en el desarrollo y progresión de la enfermedad periodontal tanto crónica como agresiva; el gen del TNF- α se encuentra dentro de los genes HLA III en el cromosoma 6, dichos genes son heredados en bloque junto con HLA I y HLA II (desequilibrio de ligamiento). Debido a su papel en el desarrollo de la enfermedad periodontal las variantes de TNF- α , HLA I y II pueden llegar a ser indicativos de susceptibilidad a padecer enfermedad periodontal.

Objetivo: Reportar el resultado de la búsqueda de variantes en genes del Sistema Antígeno Leucocitario Humano y TNF- α asociadas a los fenotipos periodontitis crónica y agresiva, y su posible desequilibrio de ligamiento. **Métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos (Pubmed, Wiley online library, Web of science); se tuvo como criterio de inclusión el uso de criterios para el diagnóstico de enfermedad periodontal según la clasificación de 1999 y la determinación y/o análisis de variantes en genes HLA, TNF o en todo el grupo de genes MHC evaluando su asociación con enfermedad periodontal; se excluyeron artículos que no estuviesen escritos en inglés o español, revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, estudios en animales, evaluación de periodontitis apical o enfermedad peri-implantar, workshops o abstracts. La determinación del riesgo de sesgo se realizó a través de New Castle Ottawa Scale. Para la determinación de la asociación se tomó como variable independiente el polimorfismo estudiado en cada uno de los estudios, la variable dependiente es el estado de salud periodontal. Las medidas de asociación debieron determinarse por pruebas estadísticas validadas para dicho fin (chi cuadrado, prueba de Fisher) y se reconoció entonces el valor p , en adición el valor de OR/RR: mayor a 1 se consideró como una asociación positiva y los valores menores a 1 con asociación negativa. La síntesis de datos se realizó basado en la presentación o no

de la variante de TNF-A o de HLA, según esta variante se examinó la relación con los fenotipos de enfermedad periodontal (crónica y agresiva), para el desequilibrio de ligamiento se revisaron las asociaciones múltiples.

Resultados: Se incluyeron un total de 38 artículos, todos con un diseño de casos y controles comprendidos entre 1994 hasta 2022, con un total de 7247 pacientes. En periodontitis crónica la variante -308 GG y -1031 CC de TNF- α representaron mayor susceptibilidad; respecto a HLA I el genotipo HLA-A * 01, A * 03 presento una menor frecuencia, y en HLA II los haplotipos que se encontraron en mayor frecuencia fueron HLA DRB1 * 04: 01 / HLADQA1 * 03: 01 / HLA-DQB1 * 03: 02 HLA-DRB1 * 16: 01 / HLA-DQA1 * 01: 03 / HLA DQB1 * 05: 01. En periodontitis agresiva se encontró para TNF- α 1031C y 863A mostraron un incremento, por otro lado, HLA-A * 02, A * 03 presentaron una aparición menor de HLA-A * 02, A * 03 y frecuencias ligeramente más altas de homocigotos HLA-DRB1 * 15, -DRB5 * 51 (DR51) y -DQB1 * 06, mientras en heterocigotos se encontró una frecuencia mayor en HLADQB1 * 06, DQB1 * 0303. Para desequilibrio de ligamiento no se encontró ningún artículo que relacionara HLA y TNF- α , pero se evidenció desequilibrio de ligamiento entre dos SNVs de TNF- α (G-238A y G-308A) en pacientes con periodontitis agresiva y SNV G-308A y T-1031C en periodontitis crónica, igualmente en otro artículo se encontró relación entre TNF- α y LT- α

Conclusión: No se encontró asociación concreta con polimorfismos de TNF o HLA, sin embargo los SNV-308, -1031, -863 y -857 de TNF- α han demostrado relación con enfermedad periodontal, para HLA I y II los resultados siguen siendo diversos y no se ha encontrado una o varias variantes que pueden estar asociadas con periodontitis tanto para crónica como agresiva. El desequilibrio de ligamiento es un fenómeno que relaciona los genes de TNF- α y HLA , sin embargo no existen estudios que investiguen TNF- α /HLA y la posible asociación con enfermedad periodontal, pero se encontró relación de SNVs TNF- α G-238A/G-308A en periodontitis agresiva, TNF- α /LT- α y TNF- α G-308A/ T-1031C en periodontitis crónica

Palabras clave: TNF- α , HLA, periodontitis cronica, periodontitis agresiva, desequilibrio de ligamiento, SNV

Abstract

Gene variants in the Human Leukocyte Antigen (HLA) system and TNF alpha in chronic and aggressive periodontitis phenotypes: a systematic review

Periodontitis is an infectious disease that affects the tissues that support the tooth (bone and gum), among its most common presentations are chronic periodontitis and aggressive periodontitis. TNF- α is a cytokine involved in the development and progression of both chronic and aggressive periodontal disease; the TNF- α gene is found within the HLA III genes on chromosome 6, these genes are inherited en bloc along with HLA I and HLA II (linkage disequilibrium). Due to their role in the development of periodontal disease, TNF- α , HLA I and II variants may become indicative of susceptibility to periodontal disease.

Objective: To report the results of the search for variants in genes of the Human Leukocyte Antigen System and TNF- α associated with the phenotypes of chronic periodontitis and aggression, and their possible linkage disequilibrium. **Methods:** A search for articles was carried out (Pubmed, Wiley online library, Web of science); The inclusion criteria were the use of criteria for the diagnosis of periodontal disease according to the 1999 classification and the determination and/or analysis of variants in HLA genes, TNF or in the entire group of MHC genes, evaluating their association with periodontal disease; Articles that were not written in English or Spanish, systematic reviews and/or meta-analyses, animal studies, evaluation of apical periodontitis or peri-implant disease, workshops or abstracts were excluded. The determination of the risk of bias was carried out using the New Castle Ottawa Scale. To determine the association, the polymorphism studied in each of the studies was taken as the independent variable; the dependent variable is the state of periodontal health. The association measures had to be determined by validated statistical tests for this purpose (chi square, Fisher's test) and the p value was then recognized, adding the OR/RR value: greater than 1 was exposed as a positive association and the values less than 1 with negative association. The data synthesis was performed based on the presentation or not of the TNF-A or HLA variant, according to this variant the relationship with periodontal disease phenotypes (chronic and

aggression) was found, for linkage disequilibrium they were reviewed. multiple associations.

Results: A total of 38 articles were included, all with a case-control design between 1994 and 2022, with a total of 7247 patients. In chronic periodontitis, the variant -308 GG and -1031 CC of TNF- α represented greater susceptibility; Regarding HLA I, the HLA-A * 01, A * 03 genotype presented a lower frequency, and in HLA II the haplotypes that were found in higher frequency were HLA DRB1 * 04: 01 / HLADQA1 * 03: 01 / HLA-DQB1 * 03:02 HLA-DRB1*16:01/HLA-DQA1*01:03/HLA DQB1*05:01. In periodontitis aggression it was found for TNF- α 1031C and 863A showed an increase, on the other hand, HLA-A* 02, A*03 there was a lower occurrence of HLA-A*02, A*03 and slightly higher frequencies of HLA-DRB1*15, -DRB5*51 (DR51) and -DQB1*06 homozygotes, whereas in heterozygotes it was found a higher frequency in HLADQB1 * 06, DQB1 * 0303. For linkage disequilibrium, no article relating HLA and TNF- α was found, but linkage disequilibrium was found between two TNF- α SNVs (G-238A and G- 308A) in patients with aggressive periodontitis and SNV G-308A and T-1031C in chronic periodontitis, also in another article a relationship was found between TNF- α and LT- α

Conclusion: No specific association with TNF or HLA polymorphisms was found, however the SNV-308, -1031, -863 and -857 of TNF- α have shown a relationship with periodontal disease, for HLA I and II the results are still diverse. and one or several variants that may be associated with both chronic and aggressive periodontitis have not been found. Linkage disequilibrium is a phenomenon that relates the TNF- α and HLA genes, however there are no studies that investigate TNF- α /HLA and the possible association with periodontal disease, but a relationship of SNVs TNF- α G-238A was found. /G-308A in aggressive periodontitis, TNF- α /LT- α and TNF- α G-308A/ T-1031C in chronic periodontitis.

Keywords: TNF- α , HLA, chronic periodontitis, aggressive periodontitis, linkage disequilibrium, SNV

Contenido

Resumen	VII
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de anexos	XV
Introducción.....	1
1. Objetivo	3
1.1 Primario	3
1.2 Secundario	4
2. Metodología	4
3. Resultados.....	7
3.1 Variantes TNF-A y enfermedad periodontal.....	8
3.1.1 Periodontitis crónica.	8
3.1.2 Periodontitis agresiva.....	10
3.2 Polimorfismos HLA y enfermedad periodontal	12
3.3 Desequilibrio de ligamiento	14
4. Discusión	14
5. Conclusión.....	19
Bibliografía.....	20

Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos	6
Figura 2. Análisis de riesgo de sesgo	8

Lista de tablas

Tabla 1. Artículos donde se evaluaron polimorfismos de TNF- α	27
Tabla 2. Artículos donde se evaluaron polimorfismos de HLA I y/o II	32

Lista de anexos

Anexo 1 . Artículos excluidos por evaluación de texto completo	33
---	----

Introducción

La periodontitis es una enfermedad infecciosa crónica de los tejidos de soporte de los dientes, los cuales se inflaman y destruyen lentamente por la acción del proceso inflamatorio (Loos, John, & Laine, 2005). Según la clasificación de enfermedades periodontales existen más de 40 enfermedades gingivales diferentes, inducidas por la placa dental o no asociadas con la placa dental, se encuentran también las enfermedades periodontales destructivas como lo son la periodontitis crónica y la periodontitis agresiva (Cardoso et al., 2018); el diagnóstico de periodontitis se da en pacientes con profundidad de sondaje > 3 mm e inflamación gingival (Cardoso et al., 2018), la distinción entre periodontitis crónica y agresiva se basa en varias características clínicas: la edad de inicio, las tasas de progresión, los patrones de destrucción, y las cantidades relativas de placa y cálculo (Kumar, 2019).

La patogenia de la enfermedad periodontal es multifactorial compuesta por una interacción compleja entre aspectos genéticos, agentes bacterianos y respuestas inmunoinflamatorias del huésped, junto con factores de riesgo de tipo ambiental como fumar, diabetes no controlada y deficiencia de vitamina D (Khammissa, y otros, 2018).

El inicio de la periodontitis se genera cuando la biopelícula (placa dental), se acumula cerca de la encía (Lundmark, y otros, 2019), la biopelícula contiene componentes bacterianos como lipopolisacáridos (LPS), peptidoglucanos, ácidos lipoteicoicos, proteasas y toxinas (Yucel-Lindberg & Båge, 2015) permitiendo la activación de la respuesta inmune del huésped y conduciendo a la liberación de varios mediadores inflamatorios (como la prostaglandina E2), citocinas como las interleucinas (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23, IL-22) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), así como enzimas proteolíticas, incluidas las metaloproteinasas de matriz (MMP) (Lundmark, y otros, 2019); posteriormente se genera gran infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo, los polimorfo nucleares (PMN) y los macrófagos son abundantes en esta primera etapa de la enfermedad (gingivitis) (Figueredo, Lira-Junior, & Love, 2019) y a través de una cascada de eventos, los mastocitos son estimulados para liberar aminas vaso activas y TNF- α , aumentando la permeabilidad vascular y la expresión de moléculas de adhesión; los PMN liberan enzimas lisosomales, que contribuyen a la degradación del tejido, aproximadamente entre el 60-70% del colágeno

en el tejido conectivo gingival se degrada en el sitio de la lesión, pero el hueso todavía está intacto, lo que significa que todavía es posible que los tejidos gingivales se reparen y se remodelen sin daño permanente (Yucel-Lindberg & Båge, 2015). Sin embargo, en algunos individuos, debido a la susceptibilidad innata y/o factores ambientales, la inflamación no se resuelve lo que permite la interacción de las células presentadoras con linfocitos T vírgenes, conduciendo a su diferenciación en varios subconjuntos, como Th1, Th2, Th9, Th17, T-folicular auxiliar (Tfh) y células T reguladoras (Treg) (Figueredo, Lira-Junior, & Love, 2019).

Th1 produce IFN- γ , TGF- β , IL-2 y TNF- α ; Th2 media la respuesta inmune humoral y produce IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 y TGF- β . Th17 secreta IL-17, IL-23, IL-22, IL-6 y TNF- α ; la IL-17 estimula la producción de varios mediadores inflamatorios, incluyendo TNF- α , prostaglandina E2 (PGE2), IL-6 e IL-1 β , mediando la resorción ósea a través de la activación de osteoclastos (Yucel-Lindberg & Båge, 2015); Moutsopoulos y colaboradores concluyeron que Th17 puede ejercer efecto osteoclasto a través de IL-17 ya que estimula la expresión de RANKL (Moutsopoulos, y otros, 2012). Tregs surgen en presencia de TGF- β y secretan las citocinas inmunosupresoras IL-10 y TGF- β . (Yucel-Lindberg & Båge, 2015).

TNF- α media la apoptosis de los fibroblastos gingivales y las células epiteliales e inhibe la producción de matriz extracelular en los fibroblastos gingivales, por lo cual se considera que está involucrado en el inicio de la periodontitis al dañar la barrera de la mucosa oral (Pan et al., 2019), adicionalmente aumenta la expresión de RANKL en células epiteliales gingivales, células T y osteoblastos lo demuestra su papel en la reabsorción ósea. (Pan et al., 2019)

En humanos el gen de TNF- α está ubicado en la región cromosómica 6p21 dentro de la familia de genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) que se divide en tres clases; específicamente TNF- α se encuentra en la región de clase III que está ubicada entre los genes que codifican las moléculas de superficie celular del antígeno leucocitario humano (HLA) MHC clase II (HLA-DP, DQ y DR), y los antígenos MHC clase I (HLA-A, B y C) (Hajeer & Hutchinson, 2000). La distancia entre los genes HLA-DR y HLA-A es de 2.000 kb, distancia que es relativamente corta, por lo cual todos los genes en este intervalo tienden a heredarse en bloque como un haplotipo (desequilibrio de ligamiento), es decir que los genes en esta región no se segregan de forma independiente (Hajeer & Hutchinson, 2000); se logró evidenciar que este desequilibrio de ligamiento generó asociaciones entre TNF- α y haplotipos HLA-A-B- DR-DQ en diabetes tipo 1 en un estudio realizado por Kumar y col.

en pacientes del norte de la india en quienes se evaluaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNV) en el gen de TNF- α ubicados en las posiciones -308 G/A y -238 G/A en la región no traducida 5' (Kumar, Kaur, Tandon, & Mehra, 2012), esto conduce a pensar que dicho fenómeno puede contribuir a la aparición y desarrollo de algunas enfermedades que poseen un componente genético e inflamatorio dentro de su etiopatogenia, como es el caso de la enfermedad periodontal.

Específicamente para la periodontitis agresiva se ha reconocido que posee una gran susceptibilidad genética, sin embargo, se ha logrado identificar que la descendencia de los sujetos con periodontitis crónica exhibe una prevalencia relativamente alta de crisis periodontal cuando es menor de 15 años; lo que demuestra que para ambos tipos de enfermedad periodontal el factor genético juega un papel fundamental. La mayoría de los genes que se consideran responsables del desarrollo de la periodontitis también están relacionados con la respuesta inmune; en un metaanálisis realizado en el 2005 se concluyó que había indicios de algunos polimorfismos en el grupo de genes de IL1, IL-10 y Fc γ R que se asociaban con periodontitis (Loos, John, & Laine, 2005). Por otro lado, pacientes con periodontitis agresiva han mostrado asociación positiva con HLA-A, asociación negativa con HLA-A2 y HLA-B5 (Stabholz, Aubrey Soskolne, & Shapira, 2010). Centrándose en el TNF- α , la cercanía a los genes de HLA, la búsqueda de variantes génicas en TNF- α y HLA en los fenotipos en periodontitis crónica y agresiva, podría ampliar la visión que se posee acerca de la susceptibilidad a padecer la enfermedad, además de vislumbrar el desequilibrio de enlace génico entre TNF- α y HLA. Por esta razón, la presente revisión sistemática pretende reportar el resultado de la búsqueda de variantes en genes del sistema Antígeno Leucocitario Humano y TNF- α asociadas a los fenotipos periodontitis crónica y agresiva, y su posible desequilibrio de ligamiento.

1. Objetivo

1.1 Primario

Reportar el resultado de la búsqueda de variantes en genes del Sistema Antígeno Leucocitario Humano y TNF- α asociadas a los fenotipos periodontitis crónica y agresiva, y su posible desequilibrio de ligamiento.

1.2 Secundario

Identificar asociación de variantes génicas de TNF alfa en la enfermedad periodontal.

Identificar asociación de variantes génicas de HLA en la enfermedad periodontal

Identificar el posible desequilibrio de ligamiento entre variantes de estos genes y la enfermedad periodontal.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Wiley online library y Web of science, hasta mayo de 2022, en adición se realizó una revisión de la bibliografía de los estudios seleccionados para identificar potenciales artículos elegibles. Se aplicaron las siguientes estrategias de búsqueda:

PubMed: (((("polymorphism*" OR "polymorphism, single nucleotide"[Mesh] OR "mutation" OR "SNP*") AND ("tumor necrosis factor-alpha" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNFalpha" OR "TNF-alpha")) OR ((("polymorphism*" OR "polymorphism, single nucleotide"[Mesh] OR "mutation" OR "SNP*") AND ("HLA I" OR "HLA1" OR "HLA Class I genes" OR "HLA Class I" OR "MHC Class I")) OR ((("polymorphism*" OR "polymorphism, single nucleotide"[Mesh] OR "mutation" OR "SNP*") AND ("HLA II" OR "HLA2" OR "HLA Class II genes" OR "Genes, HLA class II" OR "HLA class II" OR "MHC class II")))) AND ("periodontitis" OR "chronic periodontitis" OR "aggressive periodontitis"))

Wiley online library:

"Periodontitis"+OR+"chronic+periodontitis"+OR+"aggressive+periodontitis" anywhere and "tumor necrosis factor-alpha" anywhere and "HLA I" OR "HLA1" OR "HLA Class I genes" OR "HLA Class I" OR "MHC Class I"

"Periodontitis" anywhere and "TNF-alpha" anywhere and "HLA Class II genes" OR "HLA Class II"

Web of science:

Periodontitis AND Polymorphism, Single Nucleotide AND HLA I

Periodontitis AND Tumor Necrosis Factor-alpha AND Polymorphism, Single Nucleotide

Los criterios de inclusión de los artículos fueron: evaluación de enfermedad periodontal según criterios de clasificación de 1999 (profundidad de bolsa, pérdida de inserción y sangrado al sondaje) (Armitage, 1989); determinación y/o análisis de variantes en genes

HLA, TNF o en todo el grupo de genes MHC detectadas por cualquier método; los criterios de exclusión fueron artículos que no estuviesen escritos en inglés o español, revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, estudios en animales, evaluación de periodontitis apical o enfermedad peri-implar, workshops o abstracts. Dos evaluadores (AZ y FS) analizaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados para su posterior selección, en caso de discordancia un tercer evaluador (MR) contribuyó a su resolución.

Posterior a la selección por título y resumen se analizó el texto completo de los estudios seleccionados, y se excluyeron aquellos donde solo se evaluaron niveles de citoquinas sin relación con variantes en los genes de interés y artículos donde los pacientes poseían alguna enfermedad sistémica.

La determinación del riesgo de sesgo se realizó a través de New Castle Ottawa Scale, que se basa en tres criterios para su evaluación: selección, comparación y exposición.

Para la determinación de la asociación se tomó como variable independiente el polimorfismo evaluado en cada uno de los estudios, la variable dependiente fue el estado de salud periodontal (periodontalmente sano, gingivitis o periodontitis), el diagnóstico debió realizarse por medidas de profundidad al sondaje, pérdida de nivel de inserción y sangrado. En adición las medidas de asociación debieron determinarse por pruebas estadísticas validadas para dicho fin (chi cuadrado, prueba de Fisher) y se reconoció el valor p ; al ser variables de carácter dicotómico (tener o no el polimorfismo y presentar o no la periodontitis) se extrajo el OR o RR de los artículos que lo reportaron: el valor de OR/RR mayor a 1 se consideró como una asociación positiva y los valores menores a 1 con asociación negativa.

La síntesis de datos se realizó basada en la presentación o no de la variante de TNF-A o de HLA, según esta variante se examinó la relación con los fenotipos de enfermedad periodontal (crónica y agresiva); para el desequilibrio de ligamiento se revisaron las asociaciones múltiples.

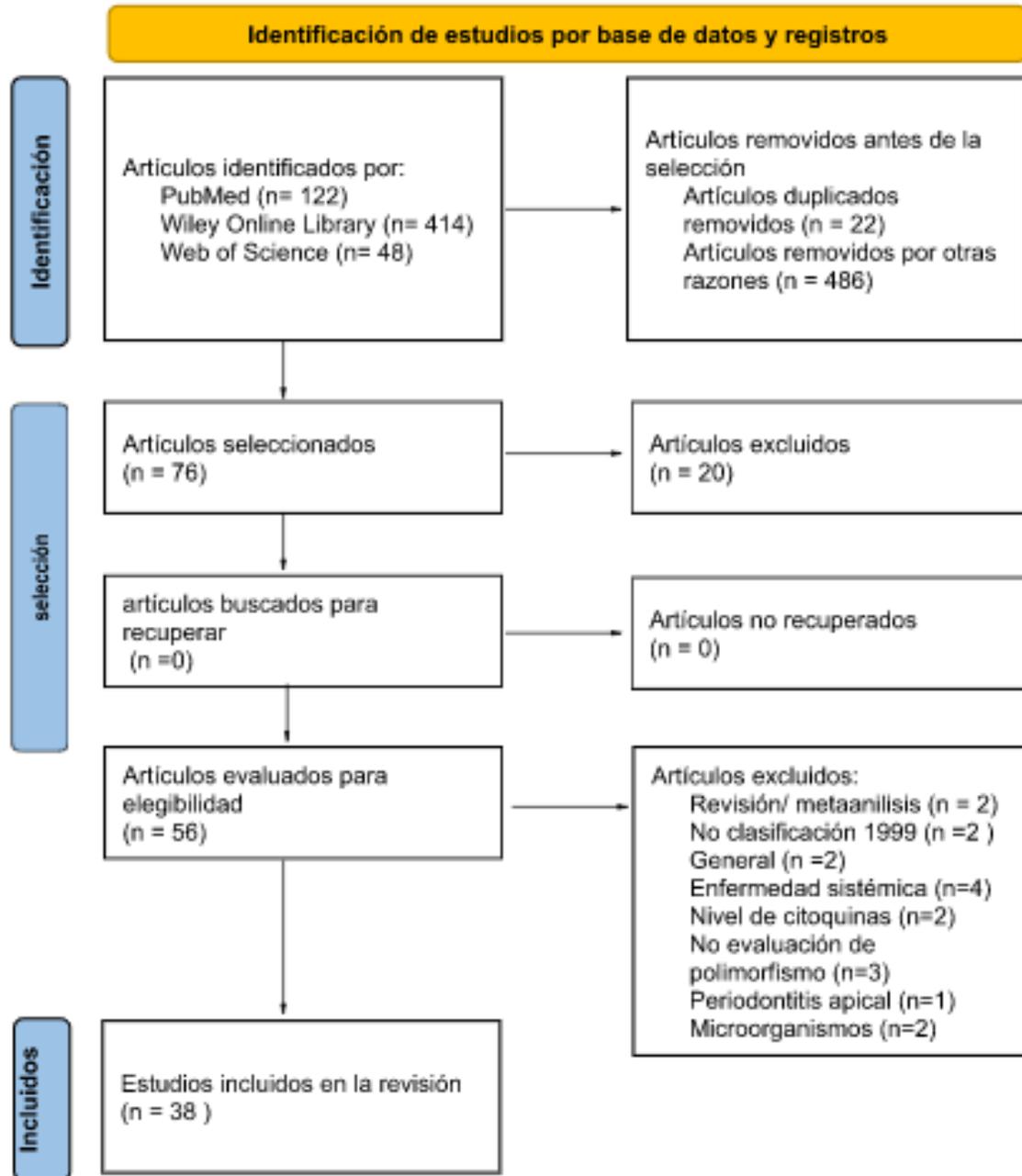


Figura 1. diagrama de flujo de la selección de los artículos

3. Resultados

Se incluyeron un total de 38 artículos (**figura 1**) todos con un diseño de casos y controles comprendidos entre 1994 hasta mayo 2022, la búsqueda inicial produjo un total de 584 de

	Selección	Comparación	Exposición
Babel 2006	+	+	+
Barnea 2015	+	+	+
Batool 2017	+	+	+
Berker 2015	+	+	+
Brett 2005	+	+	+
Costa 2010	+	+	+
Craandijk 2002	+	+	+
Darvishi 2016	+	+	+
Donati 2005	+	+	+
Dosseva-Panova 2015	+	+	+
Ebadian 2013	+	+	+
Endo 2001	+	+	+
Fassmann 2003	+	+	+
Folwaczny 2004	+	+	+
Galbraith 1998	+	+	+
Galbraith 1999	+	+	+
Giovannetti de Menezes 2008	+	+	+
Ho 2015	+	+	+
Ianni 2013	+	+	+
Kazazoglu 2011	+	+	+
Kim 2020	+	+	+
Laine 2013	+	+	+
Lavu 2016	+	+	+
Lavu 2017	+	+	+
Loo 2012	+	+	+
Majumder 2018	+	+	+
Moreira 2009	+	+	+
Mousavi 2013	+	+	+
Ohyama 1996	+	+	+
Reichert 2013	+	+	+
Sakellari 2006	+	+	+
Schulz 2008	+	+	+
Shapira 2001	+	+	+
Soga 2003	+	+	+
Stein 2003	+	+	+
Takashiba 1994	+	+	+
Trevilatto 2002	+	+	+
Yang 2013	+	+	+

las 3 bases de datos utilizadas, 22 fueron eliminados por ser duplicados y 484 por otras razones, quedaron 78 artículos de estos 20 se excluyeron por metodología y finalmente 58 artículos fueron evaluados por texto completo donde se excluyeron 20 artículos (**anexo1**); 32 artículos evaluaron TNF- α (**tabla 1**): 15 periodontitis crónica, 10 periodontitis crónica y agresiva, 6 periodontitis agresiva y 1 gingivitis / periodontitis crónica, y 6 evaluaron HLA (**tabla 2**): 1 periodontitis crónica, 3 periodontitis crónica y agresiva, 3 periodontitis agresiva. Con un total de 7.247 pacientes, la población con mayor representación fue la población caucásica, seguido de poblaciones asiáticas, medio oriente, población latina (Brazil) con 4 artículos y población india con 3 artículos. En el análisis de riesgo de sesgo para cada artículo de evaluaron los tres parámetros: selección, comparación y exposición (**figura 2**), el parámetro que mostró mayor riesgo de sesgo fue el de comparación, esto se atribuye a que la mayoría de los artículos no manejaba controles para factores adicionales y/o de confusión, seguido de esto se encuentra el parámetro de selección, en este parámetro algunos de los artículos no manifestaron explícitamente que no existía historial de la enfermedad en los controles y otros no especificaban un área o lugar específico para el reclutamiento de la población estudio. Siete de los artículos (Batool et al., 2017a; Brett et

reclutamiento de la población estudio. Siete de los artículos (Batool et al., 2017a; Brett et

al., 2005; Craandijk, van Krugten, Verweij, van der Velden, et al., 2002; Darvishi et al., 2016; Dosseva-Panova et al., 2015; Galbraith et al., 1999; Ohyama et al., 1996) tenían en dos de sus categorías un alto riesgo de sesgo, dichos artículos se consideraron con alto riesgo de sesgo. Debido a que los artículos con alto riesgo de sesgo representan el 18%, que en la ponderación general de los 38 artículos se muestra que los tres parámetros están por encima del 50%, pero el parámetro de comparación no alcanza en 75% se considera que la calidad de la evidencia disponible es moderada.

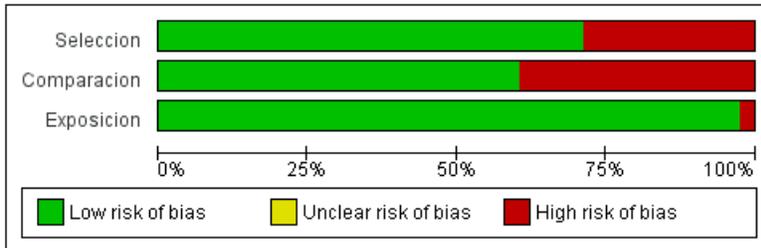


Figura 2. Análisis de riesgo de sesgo

3.1 Variantes TNF-A y enfermedad periodontal

3.1.1 Periodontitis crónica.

En el estudio de Laine ninguno de los SNV reveló asociación significativa, como agentes únicos, sin embargo mediante un algoritmo que selecciono variables microbiológicas, genéticas y epidemiológicas que se encuentran asociadas con la enfermedad periodontal crónica, se concluyó que la presencia simultánea de *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* junto con los SNVs TNF -857 e IL-1A -889 puede verse como un discriminador entre periodontitis y salud periodontal, ayudando a reconocer personas con riesgo de periodontitis (Laine et al., 2013).

Para población caucásica la variante en la posición -308 no mostró relación significativa Babel et al., 2006 (122 pacientes periodontitis y 114 controles, no presenta valores estadísticos), Donati et al., 2005 (60 pacientes con enfermedad periodontal crónica severa generalizada y 39 controles, $p=0.799$ prueba exacta de Fisher), Folwaczny et al., 2004 (80 pacientes con periodontitis crónica generalizada y 80 controles, $p=0.193$ prueba exacta de Fisher) ; sin embargo en un estudio en el que se dividieron a los sujetos en tres grupos: 45 sanos, 20 gingivitis inducida por placa y 20 periodontitis avanzada; se encontró que el alelo G (fragmentos de 97 pb y 20 pb producidos por digestión con enzima de restricción NlaIV) se presentaba en mayor proporción en pacientes con enfermedad avanzada en

comparación con aquellos con gingivitis asociada a placa (95% vs 65% respectivamente; $p=0.044$ prueba exacta de Fisher; $OR=10.20$ 95% CI 1.12, 90.9) (Galbraith et al., 1999), en otro estudio el genotipo TNF-308 GA se asoció con una mayor producción de TNF- α por PMN en todos los sujetos, pero sólo en pacientes con periodontitis mostró una asociación en la prueba t-student $p=0.037$ en T2 que correspondía al fragmento 117 pb en comparación con la producción de TNF- α por células de genotipo T1, este estudio contó con 32 casos y 32 controles (Galbraith et al., 1998).

Referente a otras poblaciones, un estudio realizado en población turca 22 con periodontitis crónica y 34 controles; buscaba relación entre los polimorfismos en TNF- α (-308), IL-1, y la susceptibilidad a enfermedad periodontal o la tendencia perder implantes, no encontró diferencias significativas evaluadas por pruebas de chi cuadrado y Fisher (Kazazoglu & Korachi, 2011). En contraste en población china donde se incluyeron 1290 participantes: 440 con periodontitis y 850 control sanos, se encontró que el grupo de pacientes con periodontitis tuvo una frecuencia de detección del alelo G en TNF- α del 57% en comparación con el grupo control que fue de un 34%, lo que llevo a la conclusión de que los pacientes con el alelo G tienen el doble de riesgo de contraer la enfermedad (Loo et al., 2012), así mismo el genotipo de G/G fue significativamente mayor en el grupo con periodontitis con un $OR = 3.716$ (95% CI = 1.943 - 7.104, $p < 0,001$), permitiendo demostrar que el riesgo a padecer periodontitis crónica, moderada o severa, es casi cuatro veces mayor que en las personas con genotipos A/A y A/G (Loo et al., 2012); igualmente en población del norte de Italia que constaba de 77 pacientes con periodontitis y 452 controles, específicamente para el TNF- α encontraron que el porcentaje genotipo G/G en TNF- α -308 fue mayor en pacientes con periodontitis comparado con los pacientes control (90,7% vs 79,3%; $X^2 p = 0,025$; $OR = 2.463$ CI = 1.094-5.548), además que los "portadores triples de SNV" (presencia concomitante del alelo C de VEGF, el alelo A de IL-10 y el genotipo G/G de TNF- α) fueron más frecuentes en los pacientes con periodontitis ($OR = 7.375$, CI = 3.973-13.68)(Ianni et al., 2013). Sin embargo, aunque el genotipo G/G se presentó en con mayor frecuencia en pacientes con periodontitis crónica en población búlgara pero no fue significativo ($p= 0,20$) (Dosseva-Panova et al., 2015) y de igual modo, en población geriátrica brasilera, haciendo distinción entre el grupo de enfermedad periodontal crónica moderada ($n^{\circ}:17$) y el grupo de enfermedad periodontal crónica severa ($n^{\circ}:21$) y sanos ($n^{\circ}: 27$), no encontraron relación con la susceptibilidad a periodontitis crónica (Costa et al., 2010); otro estudio en población brasilera con 51 paciente sanos, 71 con periodontitis crónica y 38 con agresiva, tampoco encontró relación para alelo G ($\chi^2 = 1.01$, $p = 0.604$)

o A ($\chi^2 = 2.12$, $p = 0.345$), ni para genotipos G/G, G/A, y A/A ($\chi^2 = 2.547$, $p = 0.636$) (Giovannetti de Menezes & Colombo Vieira, 2008).

En población china se evaluaron 180 pacientes sanos y 180 pacientes con periodontitis crónica, encontrando que -1031 CC era un factor de riesgo para enfermedad periodontal crónica OR = 2.36, 95% CI = 1.03, 5.43; (Yang et al., 2013); en población india (41 sujetos con periodontitis y 40 sujetos sanos) determinaron los niveles de TNF- α en pacientes con enfermedad periodontal, buscaron una asociación entre dichos niveles y polimorfismos en el gen (SNP -1031 y -863), y aunque los niveles de citoquinas eran más elevados en pacientes con enfermedad periodontal no hallaron relación entre los polimorfismos evaluados del gen de TNF- α y los niveles de dicha citoquina (Lavu et al., 2017); en otro estudio en población del sur de India (177 pacientes con periodontitis y 176 controles) tampoco encontraron asociación entre TNF- α -863C /A y susceptibilidad a periodontitis crónica (Lavu et al., 2016).

Por otro lado, en 128 japoneses, 64 con enfermedad periodontal /64 controles sanos evaluaron la producción de TNF- α , hallaron que la productividad en variantes 1031C / 863A o -857T tendía a ser elevada en comparación con los dominantes, aunque las diferencias no fueron significativas, además la frecuencia de sujetos que portaban al menos un alelo variante (TNF- α 1031, 863 y -857 SNV) fue significativamente mayor en los pacientes con periodontitis en comparación con los controles ($p = 0,012$; OR=2.52, CI 51.23–5.18), lo dicho anteriormente lleva a los autores a suponer que dichos SNV podrían estar asociados con la periodontitis grave en japoneses (Soga et al., 2003).

En otro estudio realizado en 90 pacientes que asistieron al Centro Académico de Odontología de Ámsterdam se evaluaron los SNP -376, -308, -238 y +489 pero los resultados no arrojaron datos significativos, por lo cual los polimorfismos estudiados no se identificaron como factores de susceptibilidad o gravedad para la periodontitis (Craandijk, van Krugten, Verweij, & van der Velden U and Loos, 2002)

3.1.2 Periodontitis agresiva.

En un estudio realizado en población turca, donde se comparaba periodontitis agresiva (38 pacientes), periodontitis crónica (29 pacientes) y pacientes sanos (26 controles) y la frecuencia de G -308, no se hallaron diferencias entre enfermedad y sujetos controles, se determinó que el alelo A en la posición -308, mostró ser más prevalente en pacientes con

periodontitis agresiva (26.3%); de estos pacientes se realizó estratificación según la pérdida de inserción clínica en donde se encontró una diferencia significativa por test de Fisher $p=0,04$ (Berker et al., 2015); en una familia brasilera, se produjo un perfil clínico, microbiológico y genético, se identificó en uno de 14 sujetos, alelo G del gen TNF- α (-308), sin embargo no mostro ser un predictor importante para la enfermedad periodontal agresiva (Trevilatto et al., 2002). En población del norte de Irán tampoco se encontró relación con los SNV estudiados (IL-1 β +3954 y TNF- α -308) y la enfermedad periodontal agresiva evaluada en 118 pacientes versus 60 sujetos sanos (Ebadian et al., 2013). En pacientes con periodontitis de aparición temprana (posteriormente re nombrada como periodontitis agresiva), se evaluó el polimorfismo G/A en la posición -308 de la región promotora de TNF- α en 64 sujetos de 11 familias, no se encontró relación (Shapira et al., 2001). Por otro lado en población china con una representación de 180 sujetos por cada grupo (periodontitis crónica, agresiva y controles) el polimorfismo -308 demostró ser un factor de riesgo para presentar enfermedad periodontal agresiva, OR = 2.71, 95%CI = 1.09, 6.73; P= 0.03 (Yang et al., 2013), al igual, en población japonesa donde se evaluaron SNV en la región 5' UTR, identificando 5 SNVs: -1031 (T/C), -863 (C/A), -857 (C/T), -308 (G/A), y -238 (G/A), en 46 sujetos con periodontitis agresiva generalizada y 104 controles sanos, se resalta que las frecuencias genotípicas y alélicas en las posiciones -1031C y 863A están incrementadas en pacientes con enfermedad periodontal agresiva en comparación con individuos sanos; mientras que la frecuencia en la posición -857T está disminuida, sin embargo no presentaron diferencias significativas (Endo et al., 2001)

El SNV-857, evaluado en población rumana: 67 con enfermedad periodontal agresiva y 31 controles, no se vio asociado con susceptibilidad (Barnea et al., 2015) y en 31 sujetos iraníes la variante T-1031C en el gen TNF- α no mostró asociación con enfermedad periodontal agresiva comparado con 54 sujetos control (Darvishi et al., 2016).

Se encontraron estudios en donde se evaluó periodontitis agresiva y crónica, los resultados son igualmente diversos: en población caucásica en la evaluación de -308 no se encontró relación (Brett et al., 2005) (Schulz et al., 2008); de la misma manera en población griega (Sakellari et al., 2006), al igual que en población taiwanesa (Ho et al., 2015); TNF- α (-889) tampoco se observó relación entre dicho polimorfismo y la periodontitis crónica o agresiva en población brasileña (Moreira et al., 2009); pero en población coreana donde se contó con 135 controles, 387 sujetos con periodontitis crónica y 26 con agresiva, se demostró, tras el manejo estadísticos de posibles factores de confusión, que el genotipo heterocigótico

u homocigoto con alelo menor (CA y AA) de TNF- α -863 SNV (rs1800630) mostró un mayor riesgo de susceptibilidad a periodontitis en comparación con el genotipo homocigótico con el alelo mayor (CC), OR= 11.7, CI 95 1.72-154.5, p= 0.028 (Kim et al., 2020).

3.2 Polimorfismos HLA y enfermedad periodontal

Los genes de MHC clase I clásicos son HLA-A, B y -C, los no clásicos son HLA-E, -F y -G, ambos son glucoproteínas que se expresan en prácticamente todas las células nucleadas. Las proteínas derivadas de patógenos intracelulares se degradan en el citosol generando fragmentos peptídicos que se unirán a moléculas de MHC clase I y se presentan en la superficie celular, permitiendo que células T citotóxicas reconozcan este complejo MCH-péptido y destruyan la célula infectada (Havlíček, Winternitz, & Craig Roberts, 2020). En pacientes caucásicos alemanes existe una aparición significativamente menor de HLA-A * 02, A * 03 en periodontitis agresiva (correlación de Fisher o Yates p=0.040) y para periodontitis crónica el genotipo heterocigoto tiene una frecuencia significativamente menor de la combinación HLA-A * 01, A * 03 en comparación con los controles (correlación de Fisher o Yates p=0.032) (Stein et al., 2003). De igual forma, en un estudio en 85 sujetos alemanes con periodontitis agresiva, 71 con periodontitis crónica y 88 controles, se presentaban frecuencias disminuidas de HLA A * 02:B * 57 en periodontitis crónica y agresiva OR=0.150 95% CI 0.031-0.740; con el ajuste de factores de confusión (edad, índice de placa o habito de fumar) solo B * 57 mostró relación OR=0.259 95% CI 0.086-0.782 (Reichert et al., 2013).

Las moléculas MHC de clase II (HLA-DR, -DQ y -DP) se expresan solo por las células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas). Los patógenos extracelulares son fagocitados por la célula presentadora de antígeno, degradados en el lisosoma, los fragmentos de péptidos derivados se unen al MHC clase II y se presentan en la superficie celular, donde son reconocidos por las células T-helper, estimulando respuestas inmunes por parte de las células B (Havlíček, Winternitz, & Craig Roberts, 2020). En periodontitis agresiva, se evaluaron posibles polimorfismos en los genes de HLA II y su relación con dicha enfermedad en población japonesa. El estudio no mostro asociación, sin embargo al realizar digestión de ADN con BamHI, se encontró un sitio atípico en HLA-DQB1 que se detectó en 7 pacientes con periodontitis agresiva (35%), y 3 sujetos sanos (7,5%), prueba exacta de Fisher p= 0.002; siendo esta una asociación positiva para

susceptibilidad a periodontitis (Takashiba et al., 1994); los polimorfismos DRB y DQB mostraron diferencias entre los 24 casos y 47 controles pero no fueron significativas como para asociarlos con la enfermedad periodontal agresiva (Ohyama et al., 1996).

En población iraní, 50 sujetos con periodontitis agresiva comparados con 130 sujetos sanos, se encontró una asociación positiva con HLA DRB1 * 04: 01, DQA1 * 03: 01, DQB1 * 03: 02 y DQB1 * 03: 05, ($p=0.04$, OR=2.17, CI:1.02–4.58; $p=0.01$, OR=2.56, CI: 1.18–5.55; $p=0.04$, OR= 2.17, CI:1.02–4.58; $p=0.05$, OR=5.38, CI: 0.83–42.96, respectivamente) y una asociación negativa con HLADQB1 * 06: 03 ($p=0.006$; OR=0.20, 95% CI: 0.05–0.7)(**tabla 2**), además de esto encontraron dos haplotipos que se encontraban en mayor frecuencia en pacientes con periodontitis: HLA DRB1 * 04: 01 / HLADQA1 * 03: 01 / HLA-DQB1 * 03: 02 ($p=0.01$, OR=2.56, 95% CI: 1.18–5.55) y HLA-DRB1 * 16: 01 / HLA-DQA1 * 01: 03 / HLA DQB1 * 05: 01 ($p=0.05$, OR=5.38, 95% CI: 0.83–42.96) (Mousavi Jazi et al., 2013).

Un estudio realizado en población caucásica, que buscaba encontrar asociación entre variantes en el gen HLA y la enfermedad periodontal tanto crónica como agresiva, encontró en periodontitis agresiva: frecuencias ligeramente más altas de homocigotos HLA-DRB1 * 15, -DRB5 * 51 (DR51) y -DQB1 * 06 (RR=3.48;3.49 y 2.65 respectivamente), mientras en heterocigotos se encontró una frecuencia mayor en HLADQB1 * 06, DQB1 * 0303 (RR: 4.86; $p=0.039$); para la periodontitis crónica: frecuencia significativamente menor de homocigotos para HLA-DRB blank * (Stein et al., 2003). Igualmente se encontró frecuencias disminuidas de HLA-DQB1 * 0302 (OR = 0,428) y HLA-DRB1 * 4:DRB4 *; DQB1 * 0302 (OR= 0.403, 95% CI 0.164-0.944) en pacientes con periodontitis crónica y agresiva (Reichert et al., 2013), también se halló asociación negativa de HLA-DRB1 * 04, HLA-DQB1 * 0302 y HLA-DRB1 * 04; DRB4 *; DQB1 * 0302 con la colonización subgingival de *A. actinomycetemcomitans*, un patógeno altamente relacionado con enfermedad periodontal agresiva (OR= 0.285, 95% CI 0,092-0.884, $p=0.030$) (Reichert et al., 2013).

La frecuencia del alelo HLA-DQB1 * 05: 02 (OR= 4.11, 95% CI 1.04 - 16.30, $p=0.04$) fue significativamente mayor en pacientes pertenecientes a población iraquí con periodontitis crónica (n° :40) en comparación con el grupo de control (n° :40), lo que demuestra que en este tipo de población si existe una susceptibilidad genética en sujetos que poseen dicho alelo (Batool et al., 2017b) .

3.3 Desequilibrio de ligamiento

En población de la India en donde había 40 sujetos con periodontitis agresiva, 157 con periodontitis crónica y 200 controles, lograron relacionar el polimorfismo -308G/A del gen TNF- α con periodontitis crónica y agresiva, A/A (P=0.002, OR = 3.06, 95% CI = 1.42–6.59) y G/A (OR= 2.98; P= 0.0001; , 95% CI = 1.896–4.696); la variante T-1031C (periodontitis crónica OR=2.81, 95% CI = 1.633–4.8;agresiva OR=3.02, 95% CI = 1.391–6.578; p= <0.0001) se asociaron solo con una mayor susceptibilidad a la periodontitis crónica; además de esto se evidenció desequilibrio de ligamiento entre dos SNVs (G-238A y G-308A) en pacientes con periodontitis agresiva y SNV G-308A y T-1031C se asociaron en pacientes con periodontitis crónica (Majumder et al., 2018), en población de la república Checa al evaluar variantes de TNF - α y LT- α en 132 sujetos con periodontitis crónica versus 114 controles, encontraron diferencias significativas, según el modelo estadístico de Montecarlo, cuando las variantes de dichas citoquinas se encuentran simultáneamente: TNF- α GA + LT- α 1/1 y TNF- α GG +LT- α 1/1 (p=0.0043; (Fassmann et al., 2003)

Las combinaciones de HLA, partiendo del sustento teórico del desequilibrio de ligamiento, en población caucásica se encontró que para periodontitis agresiva aparencia predominante de HLA-A * 68/69 (A28) en las combinaciones HLAA * 68/69: Cw * 07 y B* 18 (RR:3.77, p=0.031;RR=15.11 p=0.034 respectivamente) y para periodontitis una disminución de HLA-B * 14 en combinación con HLA-Cw * 08 (RR=13.81, p= 0.014) entre los controles sin periodontitis. Lo anterior demuestra que la susceptibilidad genética a la enfermedad periodontal (crónica y agresiva) puede estar vinculada con haplotipos asociados (Stein et al., 2003).

4. Discusión

El componente genético de la enfermedad periodontal ha sido ampliamente estudiado, en 1999 Galbraith encontró que alelo G del TNF- α -308 era mayor en pacientes con enfermedad avanzada en comparación con aquellos con gingivitis asociada a placa, esto puede conducir a pensar que dicho alelo puede ser un marcador para susceptibilidad a la progresión de la enfermedad y no estrictamente para su aparición, lo que podría explicar que en otros estudios que buscaban asociación causal no encuentren resultados positivos

con enfermedad crónica o agresiva y SNV -308 de TNF- α (Babel et al., 2006) (Donati et al., 2005) (Folwaczny et al., 2004) (Berker et al., 2015) (Sakellari et al., 2006) (Ho et al., 2015) (Brett et al., 2005) (Schulz et al., 2008) (Kazazoglu & Korachi, 2011); sin embargo en poblaciones chinas e italianas se encontró que la presencia del genotipo GG se asoció con mayor susceptibilidad a padecer enfermedad periodontal crónica (Loo et al., 2012) (Ianni et al., 2013), específicamente para población italiana se describe que la combinación de polimorfismos en genes de diferentes citoquinas aumenta la susceptibilidad a enfermedad periodontal crónica, es así como se puede suponer que la relación de causalidad por polimorfismos y enfermedad periodontal involucra más de una variante génica, nuevamente podría explicar el hecho de que algunos de los estudios no encuentran resultados significativos. En Sudamérica solo se encontraron estudios en población brasileña, pero ninguno de los estudios arrojó relación entre SNVs y enfermedad periodontal; otras poblaciones suramericanas no se ven representadas en ningún estudio.

En cuanto a otros polimorfismos de TNF- α se encontraron varios estudios en población asiática, por ejemplo SNV en la posición -1031 fue asociada con enfermedad periodontal crónica en población china (Yang et al., 2013), en población japonesa las frecuencias alélicas de -863A y -1031C estaban aumentadas en pacientes con enfermedad periodontal agresiva (Soga et al., 2003); en población Coreana la presencia de SNV -863 CA y AA aumentaba la susceptibilidad a enfermedad periodontal (Kim et al., 2020); sin embargo en otras poblaciones donde se evalúan otros polimorfismos: brasilera (-889) (Moreira et al., 2009), Iraní (-376,-308, -238, +489) (Craandijk, van Krugten, Verweij, & van der Velden U and Loos, 2002), rumana (-857) (Barnea et al., 2015) no se encontró asociación, no obstante se encontró que cuando un paciente posee SNV -857 en TNF- α en combinación con el SNV en IL-1 -889 y simultáneamente existe la presencia de *T. forsythia*, *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* existe un mayor riesgo de padecer enfermedad periodontal. Se sabe que *P. gingivalis* induce altos niveles de citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β e IL-6 por parte de células LT CD4+ periféricas, los serotipos K1 y K2 están asociados con una mayor producción del factor RANKL y con una fuerte respuesta Th1-Th17 (Mysak et al., 2014); la periodontitis implica la formación de una lesión osteolítica en la que hay tanto reabsorción ósea como supresión de la formación de hueso, la activación de la respuesta inmunitaria juega un papel importante en la reducción de la formación de hueso (Zhou & Graves, 2022), el remodelado óseo se genera a partir de los dos linajes de células (osteoblastos y osteoclastos) que generan y reabsorben tejido conectivo mineralizado del hueso (Sodek & Mckee 2000); el RANKL se encuentra en los osteoblastos y el RANK es un receptor

transmembranal en las células precursoras de osteoclastos. Es así que la unión del RANKL con el RANK, permite la diferenciación de osteoclastos y el inicio de la resorción ósea (Cao 2005); con lo anterior se refuerza el hecho de que la enfermedad periodontal es multifactorial, señalando que no se puede buscar causalidad en un solo elemento, pues es la convergencia de diversas situaciones lo que lleva a la aparición y progresión de la enfermedad periodontal.

Desde una perspectiva racial, los estudios realizados en población asiática en su mayoría reportaron asociación con el polimorfismo estudiado y enfermedad periodontal, podría atribuirse esto al poco mestizaje que ha sufrido dicha población y por tanto al mantenimiento de variantes genéticas durante generaciones. Sin embargo situándonos en latinoamérica, la población es genéticamente más diversa, lo que puede llevar a diferencias en las frecuencias en los polimorfismos en comparación con población europea tal como reportó en la revisión realizada por Aguillon (Aguillón et al.,2002); no existen estudios que evalúen las frecuencias alélicas de TNF- α . En Colombia se encontró que SNVs -1031 y -308 podían incluir en la susceptibilidad de desarrollar miocardiopatía chagásica (Libeth et al, 2012), de esta manera podemos asumir que -1031 y -398 son SNVs que se presentan en población colombiana y por tanto pueden estar sujetos a estudios futuros para su relación con enfermedad periodontal en colombianos.

En Colombia el último Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB IV), reportó que la mayor parte de la población (61.8%) evidencia periodontitis crónica en sus diferentes grados de severidad, siendo la más frecuente la periodontitis moderada presente en el 43.46% de los sujetos, seguida por 10.62% con periodontitis avanzada, y con un 38,20% de los sujetos que se clasificaban sin periodontitis. (ministerio de salud , 2012), debido a que más de la mitad de la población colombiana presenta periodontitis, se hace necesaria evaluación de polimorfismos y la susceptibilidad a la enfermedad periodontal, dicha implicación o asociación podría influenciar en decisiones clínicas como el uso o no de antibióticos, antisépticos en la terapia periodontal o incluso el manejo de prevención en familiares, así como el establecimiento del pronóstico de los dientes afectados.

En resumen, los SNV que han demostrado tener potencial para seguir futuras investigaciones serían: -308, -1031, -863 y -857, cabe aclarar que dichos estudios deberían

buscar asociaciones múltiples entre dichos polimorfismos, otros polimorfismos en genes de citoquinas pro- inflamatorias y bacterias periodontopatógenas.

Por otro lado, HLA A*02 fue encontrado en menor frecuencia en pacientes alemanes tanto en periodontitis crónica como en periodontitis agresiva (Stein et al., 2003) (Reichert et al., 2013), B*57 también fue hallado en menor frecuencia; si se considera que los genes MHC I se encuentran en la mayoría de células nucleadas, podrían jugar un papel importante en inicio de la enfermedad periodontal puesto que al presentarse en las células que conforman el tejido periodontal marcarían el inicio o no de la enfermedad, siendo ese el caso en población alemana, en donde HLA A*02 juega un papel protector para la enfermedad periodontal; si nos situamos en un contexto de linfocitos CD8+, para su activación es necesaria su interacción con las moléculas de MHC I, por tanto también se puede llegar a pensar que el papel protector que presenta HLA A*2 puede relacionarse con menor afinidad en la presentación del antígeno a CD8+ lo que puede generar respuestas más disminuidas y por tanto un desarrollo menor de la enfermedad periodontal. Es importante resaltar que las interacciones de CD4+ con MCH II son igualmente importantes para su activación, sumado al ambiente de citoquinas para su diferenciación, por lo cual la medición del nivel de citoquinas es un recurso importante para comprender la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad periodontal.

Con respecto a los genes de MHC II la información es más variada tanto en las posibles asociaciones negativas y positivas como en las poblaciones estudiadas, sin embargo, no se ha encontrado un polimorfismo que pueda asociarse con la enfermedad. El aspecto más interesante fue destacado por el estudio de Reich quien halló asociación negativa de HLA-DRB1 * 04, HLA-DQB1 * 0302 y HLA-DRB1 * 04; DRB4 *; DQB1 * 0302 con la colonización subgingival de *A. actinomycetemcomitans* (Reichert et al., 2013), patógeno altamente relacionado con enfermedad periodontal agresiva; este hallazgo refuerza el hecho que los polimorfismos influyen en la susceptibilidad del huésped a ser colonizado por las bacterias causantes de la enfermedad periodontal.

Para población colombiana se han realizado algunos estudios para identificar la representación alélica de HLA, se encontró en mayor frecuencia HLA-B*35, B*40, and B*44 y los alelos más comunes fueron HLA-B*35:01 y B*40:02 (Romero-Sánchez et al., 2021); específicamente para Bogotá se encontró que A*24:02, B*35:43, C*01:02, DRB1*04:07, DQB1*03:02 eran más frecuentes (Gutierrez et al., 2019) y en el suroccidente A*02, B*35 y DRB1*04 y los haplotipos más frecuentes fueron A*24B*35, B*35DRB*04 y

A*24DRB*04, y A*24B*35DRB1*04 y A*24B*40DRB1*04 (Arrunategui et al., 2023). De lo encontrado en esta revisión HLA-DQB1*0302 se encontraba en frecuencias disminuida en pacientes con periodontitis y HLA-DRB1*04 presentó una asociación negativa con la colonización subgingival de *A. actinomycetemcomitans*; estos dos polimorfismos se han encontrado en población colombiana por tanto pueden ser objetivo de estudio en futuras investigaciones.

Los microorganismos son causas necesaria para el desarrollo de la enfermedad periodontal, los llamados periodontopatógenos son fuente de antígenos, se han identificado varios epítomos centrales dominantes compartidos por estos antígenos y que la respuesta de anticuerpos a los antígenos de *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* fue la más alta en comparación con otros microorganismos también asociados a enfermedad periodontal (Jaago et al., 2022); en dos de los estudio encontrados en esta revisión se observó relación entre polimorfismos y periodontopatógenos; esto conduce a pensar que los diferentes polimorfismo de HLA pueden tener mayor o menor afinidad a dichos epítomos y por lo tanto asociarse con una mayor y/o menor susceptibilidad a desarrollar enfermedad periodontal.

Cuando hablamos de desequilibrio de ligamiento, los artículos incluidos estudiaron dicha condición solo TNF- α o solo en MHC I y II, sin embargo se halló que cuando los genotipos de TNF - α y LT- α se encuentran combinados existe una diferencia significativa entre pacientes y controles (Fassmann et al., 2003), partiendo del hecho que el gen de LT- α se encuentra también en el cromosoma 6, hace parte de los genes de MHC III, codifica para TNF- β que participa en proceso inflamatorios como lo es la enfermedad periodontal, se puede llegar a pensar que las mismas situación puede darse también con las genes MHC I y II.

Con la revisión realizada se puede decir que los SNVs que pudieran evaluarse en población Colombiana y su asociación con enfermedad periodontal son SNV-308, -1031, -863 y -857, además cada futuro estudio debería evaluar cada uno de los factores involucrados en la fisiopatogenia de la periodontitis (genéticos, ambientales, epidemiológicos y comportamentales).

Para la revisión se encontraron algunas limitantes : todos los estudios seleccionados, fueron estudio de casos y controles, lo que no permite la evaluación de progresión de la enfermedad, esto es debido a que la enfermedad periodontal debe ser tratada

inmediatamente sea diagnosticada para evitar pérdidas dentales, no existen estudios para determinar qué tan lenta o rápida puede ser la progresión de la enfermedad. Con respecto a la evaluación del sesgo algunos de los artículos en la selección de los controles no especificaron si dichos controles poseían o no historial de enfermedad periodontal, en el momento de la comparación la mayoría de los artículos no realizaron el manejo de factores de confusión u otros factores que podrían afectar la aparición y desarrollo de la enfermedad periodontal. Las poblaciones estudiadas eran diversas por lo cual la localización de polimorfismo específicos en HLA clase I y clase II eran igual de diversas y sin resultados concluyentes para esta revisión.

Una de las limitaciones en el desarrollo de esta revisión fue la elección de las fórmulas de búsqueda que se basó en palabras clave que abarcaran el contenido que respondería a la pregunta de investigación, cada una debió adaptarse a la base de datos, aun así, no pudieron encontrarse artículos que relacionaran polimorfismos de TNF y HLA.

5. Conclusión

No se encontró asociación concreta con polimorfismos de TNF o HLA, sin embargo los SNV-308, -1031, -863 y -857 de TNF- α han demostrado relación con enfermedad periodontal, para HLA I y II los resultados siguen siendo diversos y no se ha encontrado una o varias variantes que pueden estar asociadas con periodontitis tanto para crónica como agresiva. El desequilibrio de ligamiento es un fenómeno que relaciona los genes de TNF- α y HLA, sin embargo no existen estudios que investiguen TNF- α /HLA y la posible asociación con enfermedad periodontal, pero se encontró relación de SNVs TNF- α G-238A/G-308A en periodontitis agresiva, TNF- α /LT- α y TNF- α G-308A/ T-1031C en periodontitis crónica

Bibliografía

- Aguillón G, Juan C, Cruzat C, Andrea, Cuenca M, Jimena, & Cuchacovich T, Miguel. (2002). El polimorfismo genético del factor de necrosis tumoral alfa como factor de riesgo en patología. *Revista médica de Chile*, 130(9), 1043-1050.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872002000900013>
- Arrunategui, Ana María, Villegas, Adriana, Ocampo, Luz Ángela, Rodríguez, Libia María, & Badih, Abdelmounim. (2013). Frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas del sistema HLA clase I y II en donantes de una población del suroccidente colombiano. *Acta Medica Colombiana*, 38(1), 16-21. Retrieved March 30, 2023, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482013000100006&lng=en&tlng=es.
- Babel, N., Cherepnev, G., Babel, D., Tropmann Alla and Hammer, M., Volk, H.-D., & Reinke, P. (2006). Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *JOURNAL OF PERIODONTOLOGY*, 77(12), 1978–1983. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050315>
- Barnea, T. V., Sava, A., Gentimir, C., Goriuc, A., Boisteanu, O., Chelaru, L., Iancu, R. I., Avram, C. A., Acatrinei, D. D., Bogza, E. G., Raducanu, O. C., Cioloca, D. P., Vasincu, D., & Costuleanu, M. (2015). Genetic polymorphisms of TNFA and IL-1A and generalized aggressive periodontitis. *ROMANIAN JOURNAL OF MORPHOLOGY AND EMBRYOLOGY*, 56(2), 459–464.
- Batool, A.-G. H., Saif, S. S., Raad, A.-A. S., & Ahmed, A. A. (2017a). Analysis of HLA-DQB1 Alleles Frequency in Patients with Chronic Periodontitis. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 6(8), 12–16.
- Batool, A.-G. H., Saif, S. S., Raad, A.-A. S., & Ahmed, A. A. (2017b). Analysis of HLA-DQB1 Alleles Frequency in Patients with Chronic Periodontitis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH & HEALTH SCIENCES*, 6(8), 12–16.
- Berker, E., Eratalay, K., & Tepe, E. (2015). Analysis of TNF- a (-308) polymorphism and gingival crevicular fluid TNF- a levels in aggressive and chronic periodontitis : A preliminary report. *Cytokine*, 72, 173–177.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.001>
- Brett, P. M., Zygogianni, P., Griffiths, G. S., Tomaz, M., Parkar, M., D’Aiuto, F., & Tonetti, M. (2005). Functional Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis. *JOURNAL OF DENTAL RESEARCH*, 12, 1149–1153.
<https://doi.org/10.1177/154405910508401211>
- Cardoso, E. M., Reis, C., & Manzanares-Céspedes, M. C. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. In

Postgraduate Medicine (Vol. 130, Issue 1, pp. 98–104). Taylor and Francis Inc.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876>

Cao Jea. Hyaluronan Increases RANKL Expression in Bone Marrow Stromal Cells

Through CD44. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(1)

Costa, A. M., Guimaraes, M. C. M., Souza, E. R. de, & Nobrega, O. T. (2010). Interleukin-6 (G-174C) and tumour necrosis factor-alpha (G-308A) gene polymorphisms in geriatric patients with chronic periodontitis. *Gerodontology*, 27, 70–75. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2009.00291.x>

Craandijk, J., van Krugten, M. v, Verweij, C. L., van der Velden, U., & Loos, B. G. (2002). Tumor necrosis factor- a gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29, 28–34.

Craandijk, J., van Krugten, M. v, Verweij, C. L., & van der Velden U and Loos, B. G. (2002). Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY*, 29(1), 28–34. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290105.x>

Darvishi, E., Yari, K., Kahrizi, D., & Karim, H. A. (2016). Lack of association between the TNF- α -1031 genotypes and generalized aggressive periodontitis disease. *Cell. Mol. Biol*, 62(11), 62–65. <https://doi.org/10.14715/cmb/>

Donati, M., Berglundh, T., Hytonen, A. M., Hahn-Zoric, M., Hanson, L., & Padyukov, L. (2005). Association of the-159 CD14 gene polymorphism and lack of association of the-308 TNFA and Q551R IL-4RA polymorphisms with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY*, 32(5), 474–479. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00697.x>

Dosseva-Panova, V., Mlachkova, A., Popova, C., & Kicheva, M. (2015). Evaluation of Interleukin-6, Lymphotoxin-A and Tnf-A Gene Polymorphisms in Chronic Periodontitis. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 21(3), 868–875. <https://doi.org/10.5272/jimab.2015213.868>

Ebadian, A. R., Radvar, M., Afshari, J. T., Sargolzaee, N., Brook, A., Ganjali, R., Tamizi, M., & Arab, H. R. (2013). Gene Polymorphisms of TNF-alpha and IL-1 beta Are Not Associated with Generalized Aggressive Periodontitis in an Iranian Subpopulation. *IRANIAN JOURNAL OF ALLERGY ASTHMA AND IMMUNOLOGY*, 12(4), 345–351.

Endo, M., Tai, H., Tabeta, K., Kobayashi, T., Yamazaki, K., & Yoshie, H. (2001). Analysis of single nucleotide polymorphisms in the 5'-flanking region of tumor necrosis factor-alpha gene in Japanese patients with early-onset periodontitis. *JOURNAL OF PERIODONTOLOGY*, 72(11), 1554–1559. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.11.1554>

- Fassmann, A., Holla, L. I., Buckova, D., Vasku, A., Znojil, V., & Vanek, J. (2003). Polymorphisms in the+252(A/G) lymphotoxin-alpha and the-308(A/G) tumor necrosis factor-alpha genes and susceptibility to chronic periodontitis in a Czech population. *JOURNAL OF PERIODONTAL RESEARCH*, 38(4), 394–399. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00661.x>
- Feuk, L., Carson, A., & Scherer, S. (2006). Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet.*, 7(2), 85-97.
- Figueredo, C. M., Lira-Junior, R., & Love, R. M. (2019). T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. . *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3949. doi:doi:10.3390/ijms20163949
- Folwaczny, M., Glas, J., Torok, H. P., Mende, M., & Folwaczny, C. (2004). Lack of association between the TNF alpha G-308 A promoter polymorphism and periodontal disease. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY*, 31(6), 449–453. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00499.x>
- Galbraith, G. M. P., Hendley, T. M., Sanders, J. J., Palesch, Y., & Pandey, J. P. (1999). Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY*, 26(11), 705–709.
- Galbraith, G. M. P., Steed, R. B., Sanders, J. J., & Pandey, J. P. (1998). Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: Influence of tumor necrosis factor genotype. *JOURNAL OF PERIODONTOLOGY*, 69(4), 428–433. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.4.428>
- Giovannetti de Menezes, N., & Colombo Vieira, A. P. (2008). Lack of association between the TNF- α -308 (G / A) genetic polymorphism and periodontal disease in Brazilians. *Braz Oral Res*, 22(4), 322–327.
- Gutiérrez, Iván Aurelio Páez; Hernández, David; Lozano, Diana María Vanegas; Rodríguez, Bernardo Armando Camacho; Arciniegas, Ana María Perdomo (2019). *HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies of 1463 umbilical cord blood units typed in high resolution from Bogotá, Colombia. Human Immunology*, (), S0198885918309960–. doi:10.1016/j.humimm.2019.03.006
- Hajeer, A., & Hutchinson, I. (2000). TNF-a Gene Polymorphism: Clinical and Biological Implications. *Microsc. Res. Tech.*, 50 , 216-228.
- Hajeer, H., & Hutchinson, I. (2001). *Human Immunology*, 62, 1191-1199.
- Havlíček, J., Winternitz, J., & Craig Roberts. (2020). Jan Havlíček, JamieMajor histocompatibility complex-associated odour preferences and human mate choice: near and far horizons. *Phil. Trans. R. Soc.*
- Highfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, S11-S26.

- Ho, Y.-P., Lin, Y.-C., Yang, Y.-H., Chou, Y.-H., Ho, K.-Y., Wu, Y.-M., & Tsai, C.-C. (2015). Analysis of tumor necrosis factor-alpha(-308) and lymphotoxin-alpha(+252) gene polymorphisms in Taiwanese patients with periodontitis. *JOURNAL OF DENTAL SCIENCES*, 10(3), 316–322. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2015.03.003>
- Ianni, M., Bruzzesi, G., Pugliese, D., Porcellini, E., Carbone, I., Schiavone, A., & Licastro, F. (2013). Variations in inflammatory genes are associated with periodontitis. *IMMUNITY & AGEING*, 10(39). <https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-39>
- Jaago M, Pupina N, Rähni A, Pihlak A, Sadam H, Vrana NE, Sinisalo J, Pussinen P, Palm K. Antibody response to oral biofilm is a biomarker for acute coronary syndrome in periodontal disease. *Commun Biol*. 2022 Mar 4;5(1):205. doi: 10.1038/s42003-022-03122-4. PMID: 35246599; PMCID: PMC8897497.
- Kazazoglu, E., & Korachi, M. (2011). A Comparative Study of the Role of Cytokine Polymorphisms Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Susceptibility to Implant Failure and Chronic Periodontitis. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 26(5), 955–960.
- Khammissa, R., Ballyram, R., Jadwat, Y., Fourie, J., Lemmer, J., & Feller, F. (octubre de 2018). Vitamin D Deficiency as It Relates to Oral Immunity and Chronic Periodontitis. *Int J Dent*.
- Kim, H., Ae, E. K., Park, K., Shin, Y., Kang, J., Lim, J., Bhak, J., Lee, J., Chul, B., & Joo, K. J. (2020). Detection of association between periodontitis and polymorphisms of IL-1 β + 3954 and TNF- α -863 in the Korean population after controlling for confounding risk factors. *J Periodont Res*. 2020, 55, 905–917. <https://doi.org/10.1111/jre.12783>
- Kumar, N., Kaur, G., Tandon, N., & Mehra, N. (2012). Tumor necrosis factor–associated susceptibility to type 1 diabetes is caused by linkage disequilibrium with HLA-DR3 haplotypes. *Human Immunology*, 566-573.
- Kumar, S. (2019). Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. In *Dental Clinics of North America* (Vol. 63, Issue 1, pp. 69–81). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.08.005>
- Laine, M. L., Moustakis, V., Koumakis, L., Potamias, G., & Loos, B. G. (2013). Modeling Susceptibility to Periodontitis. *J DENT RES*, 92(1), 45–50. <https://doi.org/10.1177/0022034512465435>
- Lavu, V., Venkatesan, V., Bhaskar, L., Priyanka, V., Durairaj Pau, S. F., & Rao, S. R. (2016). Polymorphic Regions in Fcgr and Tnf Alpha Genes and Susceptibility to

Chronic Periodontitis in a Cohort From South India. *JOURNAL OF PERIODONTOLOGY*, 1–15. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150743>

- Lavu, V., Venkatesan, V., Venugopal, P., Lakkakula, B. V. K. S., Paul, S. F. D., Peria, K., & Rao, S. R. (2017). Clinical Relevance of Cytokines Gene Polymorphisms and Protein Levels in Gingival Cervical Fluid from Chronic Periodontitis Patients. *IRANIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, 14(1), 51–58.
- Libeth Criado; Oscar Flórez; Javier Martín; Clara Isabel González (2012). *Genetic polymorphisms in TNFA/TNFR2 genes and Chagas disease in a Colombian endemic population.* , 57(3), 0–401. doi:10.1016/j.cyto.2011.12.007
- Loo, W. T. Y., Fan, C., Bai, L., Yue, Y., Dou, Y., Wang, M., Liang, H., Cheung, M. N. B., Chow, L. W. C., Li, J., Tian, Y., & Qing, L. (2012). Gene polymorphism and protein of human pro- and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients. *Journal of Translational Medicine*, 10(suppl 1), S8. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-S1-S8>
- Loos, B. G., John, R. P., & Laine, M. L. (2005). Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 159–179.
- Lundmark, A., Hu, Y., Huss, M., Johannsen, G., Andersson, A. F., & Yucel-Lindberg, T. (2019). Identification of Salivary Microbiota and Its Association With Host Inflammatory Mediators in Periodontitis. 9(216).
- Majumder, P., Thou, K., Bhattacharya, M., Nair, V., Ghosh, S., & Dey, S. K. (2018). Association of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene promoter polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the eastern Indian population. *BIOSCIENCE REPORTS*, 38(4), 1–14. <https://doi.org/10.1042/BSR20171212>
- ministerio de salud . (2012). Obtenido de ministerio de salud : <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
- Moreira, P. R., Costa, J. E., Gomez, R. S., Gollob, K. J., & Dutra, W. O. (2009). TNFA and IL10 Gene Polymorphisms are not Associated with Periodontitis in Brazilians. *The Open Dentistry Journal*, 3, 184–190.
- Mousavi Jazi, M., Solgi, G., Asl Roosta, H., Noshad, S., Moslemi, N., Sadrimanesh, R., Moradi, B., & Amirzargar, A. (2013). HLA-DRB and HLA-DQA / HLA-DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with aggressive periodontitis. *J Periodont Res*, 48, 533–539. <https://doi.org/10.1111/jre.12043>
- Moutsopoulos, N. M., Kling, H. M., Angelov, N., Jin, W., Palmer, R. J., Nares, S., . . . Wahl, S. M. (diciembre de 2012). P. gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun.*, 39(4), 294–303

- Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., Prochazkova, J., & Duskova, J. (2014). Porphyromonas gingivalis: Major periodontopathic pathogen overview. In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2014). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>
- Ohyama, H., Takashiba, S., Oyaizu, K., Nagai, A., Naruse, T., Inoko, H., Kurihara, H., & Murayama, Y. (1996). HLA class II genotypes associated with early-onset periodontitis: DQB1 molecule primarily confers susceptibility to the disease. *JOURNAL OF PERIODONTOLOGY*, 67(9), 888–894. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.9.888>
- Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. In *International Journal of Oral Science* (Vol. 11, Issue 3). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>
- Reichert, S., Altermann, W., Stein, J. M., Schaller, H.-G., Machulla, H. K. G., & Schulz, S. (2013). Individual Composition of Human Leukocyte Antigens and Periodontopathogens in the Background of Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 84(1), 100–109. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110545>
- Romero-Sánchez C, Hernández N, Chila-Moreno L, Jiménez K, Padilla D, Bello-Gualtero JM, Bautista-Molano W. HLA-B Allele, Genotype, and Haplotype Frequencies in a Group of Healthy Individuals in Colombia. *J Clin Rheumatol*. 2021 Sep 1;27(6S):S148-S152. doi: 10.1097/RHU.0000000000001671. PMID: 33790206.
- Sakellari, D., Katsares, V., Georgiadou, M., Kouvatsi, A., Arsenakis, M., & Konstantinidis, A. (2006). No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY*, 33(11), 765–770. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00983.x>
- Schulz, S., Machulla, H., Altermann, W., Klapproth, J., Zimmermann, U., Glaser, C., Kluttig, A., Stein, J., Schaller, H.-G., & Reichert, S. G. (2008). Genetic markers of tumour necrosis factor a in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35, 493–500. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01226.x>
- Shapira, L., Stabholz, A., Rieckmann, P., & Kruse, N. (2001). Genetic polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF) - a promoter region in families with localized early-onset periodontitis. *J Periodont Res*, 36(3), 183–186.
- Soga, Y., Nishimura, F., Ohyama, H., Maeda, H., Takashiba, S., & Murayama, Y. (2003). Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha)-1031/-863,-857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY*, 30(6), 524–531. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.00287.x>

- Sodek J, Mckee M. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *periodontology* 2000. 2000; 24(2): p. 99-126.
- Stabholz, A., aubrey soskolne, W., & shapira, .. (2010). Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53, 138-153.
- Stein, J., Reichert, S., Gautsch, A., & Machulla, H. K. G. (2003). Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? *Journal of Periodontal Research*, 38(5), 508–517.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00683.x>
- Takashiba, S., Noji, S., Nishimura, F., Ohyama, H., Kurihara, H., Nomura, Y., Taniguchi, S., & Murayama, Y. (1994). Unique Intronic Variations of HLA- DQB Gene in Early-Onset Periodontitis. *J Periodontol*, 65(5), 379–386.
- Trevilatto, P., Tramontina, V., Machado, M., Gonzalves, R., & Sallum, A. (2002). Clinical , genetic and microbiological findings in a Brazilian family with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29, 233–239.
- Yang, W., Jia, Y., & Wu, H. (2013). Four tumor necrosis factor alpha genes polymorphisms and periodontitis risk in a Chinese population. *HUMAN IMMUNOLOGY*, 74(12), 1684–1687.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.08.009>
- Yucel-Lindberg, T., & Båge, T. (2015). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 15.
- Zhou M, Graves DT. Impact of the host response and osteoblast lineage cells on periodontal disease. *Front Immunol*. 2022 Oct 11;13:998244. doi: 10.3389/fimmu.2022.998244. PMID: 36304447; PMCID: PMC9592920.

Autor	Año	Población	Tipo de estudio	Muestra	SNP evaluado(s)	metodología	OR (95%IC)/ RR	EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG	conclusión
Galbraith, G M P, R B Steed, J J Sanders, and J P Pandey.	1998	caucasica	casos y controles	10 pacientes PC temprana; 10 pacientes PC moderada y 12 pacientes PC	TNF- α -308, TNF- α -238 y TNF- β + 252	Las células mononucleares se separaron de la sangre venosa heparinizada mediante centrifugación por densidad.	No reporta	no reporta	Aunque el tipo de gen TNF parece estar asociado con la susceptibilidad genética a la periodontitis adulta, puede ser un marcador de susceptibilidad a la enfermedad grave.
Galbraith, G M P et al.	1999	Caucasica	casos y controles	20 pacientes gingivitis asociada a placa sin pérdida de inserción 20 pacientes PC	IL-1b +3953 y TNF α -308	PMN orales enjuague bucal PMN: sangre venosa periférica Genotipado por PCR	OR=10.20 (1.12, 90.9)	no reporta	La frecuencia del alelo 1 del TNF- α 308 fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad avanzada en comparación con aquellos con gingivitis asociada a placa.
Endo, M et al.	2001	Japonesa	casos y controles	46 pacientes AgP 104 pacientes sanos	UTR 5' de TNF- α : -1031, -863, (C/A), -309 (g/a) y -238 (G/A)	DNA genómico tomado de sangre periférica Genotipificación por PCR-SSOP	No reporta	prueba de χ^2 con 1 grado de libertad.	Frecuencias genotípicas y alélicas en las posiciones -1031C y 863 ^a están incrementadas en pacientes con enfermedad periodontal agresiva en comparación con las pacientes sanos; mientras que la frecuencia en la posición 857T está disminuida.
Shapira, Lior, Ayala Stabholz, Peter Rieckmann, and Niels Kruse	2001		Casos y controles	Un total de 64 individuos fueron tipificados en 11 familias nucleares. • 21 eran los padres • 43 sus hijos mayores de 11 años	TNF- α 7308	muestra de sangre, gnotipado por PCR	No reporta	no reporta	los presentes resultados no pudieron demostrar ningún vínculo entre EOP y polimorfismo genético en la posición 7308 del promotor de TNF- α .
Trevilatto, P et al.	2002	Brasileña	casos y controles	La familia de 2 generaciones estuvo formada por 14 personas: 8 mujeres y 6 hombres.	genes IL-1a (*889), IL-1b (*511), IL-1b (π 3953), TNF- α (*308) e IL-RN (intrón 2)	Muestras microbiológicas de la placa subgingival de los sitios afectados. puntas de papel en bolsas periodontales utilizó posteriormente para el análisis por PCR.	no reporta	no reporta	los parámetros microbiológicos y genéticos actuales no fueron relevantes para la predicción de la susceptibilidad a la periodontitis en esta familia.
Craandijk, J, M V van Krugten, C L Verweij, and B G van der Velden Uand Loos..	2002	Holandesa	casos y controles	90 pacientes PC	TNF- α -376 -308, -238 y +489	sangre venosa Genotipado por PCR	no reporta	se cumplieron los criterios de equilibrio de Hardy-Weinberg.	Los polimorfismos genéticos en el gen TNF- α en las posiciones -376-308, -238 y +489 no pudieron identificarse como factores de susceptibilidad o gravedad en la periodontitis, independientemente del estado de tabaquismo de los pacientes.
Fassmann, A et al.	2003	Cechea	casos y controles	35 pacientes PC moderada; 97 pacientes PC severa; 114 controles	TNF- α G-308A y LT- α A + 252G	ADN genómico se aisló de leucocitos de sangre periférica Genotipado por PCR	No reporta para TNF	Chi-cuadrado fue utilizado para probar una desviación del genotipo distribución de Hardy-Weinberg equilibrio	los genotipos combinados compuestos por los polimorfismos de los genes TNF- α y LT- α pueden influir en la susceptibilidad a la periodontitis crónica.

Autor	Año	Poblacion	Tipo de estudio	Muestra	SNP evaluado(s)	metodologia	OR (95%IC)/RR	EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG	conclusión
Soga, Y et al.	2003	Japonesa	casos y controles	64 pacientes PC 64 controles	TNF- α 1031T / C, 863C / A, 857C / T, 308G / A, 238G / A IL-1 β 511T / C, 31C / T, 13953C / T	Detección de SNP: PCR-RFLP	OR=2.52, (51.23-5.18)	no reporta	TNF- α 1031, 863 y 857 asociados con periodontitis adulta grave
Folwaczny, M et al.	2004	caucasica	casos y controles	81 pacientes PC, 80 controles	TNF- α :- 308 G / A	Muestras de sangre venosa periférica Genotipificación del polimorfismo por PCR	No reporta	No reporta	El presente estudio no reveló asociación entre el polimorfismo del gen 308TNF- α y la enfermedad periodontal.
Donati, M et al. 2005.	2005	caucasica	casos y controles	60 pacientes PC, 39 controles	CD14: C-159T ; IL-4RA: Q551R y V75I; TNF- α :- 308.	sangre periférica por venopunción genotipado mediante mapeo de endonucleasas de restricción	No reporta	todos los marcadores genéticos estaban en equilibrio Hardy-Weinberg	Se sugiere que el polimorfismo del gen 159CD14 está asociado con periodontitis crónica en sujetos caucásicos de origen norteeuropeo.
Brett, P.M et al	2005	Caucasica	casos y controles	51 pacientes AgP; 57 pacientes PC 100 controles	• IL-1A: -889; IL-1B: -511 y +3953; IL-6: -174; IL10: -627 y -1082; Taq I del gen del receptor de vitamina D (VDR); TNF- α :- 308; TLR-4: -299 y -399.	10 ml de sangre Análisis de genotipado: PCR-RFLP	No reporta para TNF	No reporta	Existen asociaciones genéticas compartidas y únicas en la periodontitis crónica y aguda.
Babel, Nina et al.	2006	Caucasica	casos y controles	122 pacientes PC, 114 Controles	IL-10: -1082 TNF- α :- 308 TGF- β 1: (codón 25) IL-6 -174 IFN- γ : +874	células bucales epiteliales por hisopado. PCR	No reporta	La distribución del genotipo cumplió con los criterios de Hardy-Weinberg.	Los polimorfismos de un solo nucleótido -174IL-6 y TGF- β 1 (codón 25) se asocian con susceptibilidad a periodontitis crónica en la población estudiada.
Sakellari, D et al.	2006	Griega	casos y controles	56 pacientes PC, 46 pacientes AgP; 90 controles	IL1A +3954; IL1B +4845; TNFA -308; COL1A1 Sp1	sangre del dedo mediante punción con una lanceta Genotipado por PCR	No reporta	Prueba χ^2 , df=1 p>0.05	Estos polimorfismos no pueden discriminar entre casos de periodontitis (crónica o aguda) y no periodontitis.
Schulz, S et al.	2008	Caucasica	casos y controles	54 pacientes PC 69 pacientes con AgP. 52 controles.	TNF- α :- 308G-A y -238G-A	muestras microbianas se recogieron de la bolsa más profunda con una punta de papel sangre venosa, CTS-PCR-SSP	OR 1.02 (1.02-1.03)	Las distribuciones de genotipos de los polimorfismos se probaron de acuerdo con el equilibrio de Hardy-Weinberg	Aunque podría demostrarse que los antecedentes genéticos de TNF α se asocian con la colonización subgingival por P. Intermédia, no hay evidencia de que sea un factor de riesgo independiente para periodontitis en modelos multivariados
Giovannetti de Menezes, Natascha, and Ana Paula Colombo Vieira	2008	Brasileña	casos y controles	51 controles ; 74 pacientes PC; 38 pacientes CAgP	TNF- α -308 (G / A)	Muestras de enjuague bucal Genotipificación por PCR	CP OR=0.616 (0.34-1.11) AgP OR=0.596 (0.29-1.23)	se supuso que la distribución de alelos estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg.	Los datos sugieren que el polimorfismo TNF- α -308 G / A no está asociado con periodontitis en esta población brasileña

Autor	Año	Población	Tipo de estudio	Muestra	SNP evaluado(s)	metodología	OR (95%IC)/RR	EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG	conclusión
Moreira, P R et al.	2009	Brasileña	casos y controles	55 pacientes AgP; 67 paciente PC; 43 controles.	IL-10 (-1082) y TNFA (-889)	Las células epiteliales por hisopo oral. PCR-RFLP	No reporta	Los grupos de estudio se probaron para el equilibrio de Hardy-Weinberg comparando las frecuencias de genotipos	Los polimorfismos del promotor de genes de IL10 y TNFA investigados no están asociados con diferentes formas clínicas de periodontitis o con la gravedad de la enfermedad en los polimorfismos de la población brasileña.
Costa, A M et al.	2010	brasileña	casos y controles	17 pacientes PC moderada; 21 pacientes PC severa; 27 controles	IL-6: -174 G/C TNF-α: -308 G/A	ADN total se aisló de leucocitos de sangre periférica. Determinación de genotipo por PCR	No reporta	No reporta	polimorfismo del gen TNF-α puede no estar involucrado en la progresión de la periodontitis crónica en la población de mujeres brasileñas ancianas.
Kazazoglu, Ender, and May Korachi	2011	Turca	casos y controles	22 pacientes PC 34 controles sanos.	IL-10 (-1082 A o G y -819 C o T) TNF-α (-308 A o G)	aislamiento de ADN de hisopos bucales genotipado de ADN por sistema de mutación refractaria de amplificación (ARMS-PCR)	No reporta	no reporta	no encontró una asociación significativa de los genes de IL-10 o TNF-α en la susceptibilidad al desarrollo de periodontitis crónica o falla del implante.
Loo, Wings T Y et al.	2012	China	casos y controles	850 controles; 440 pacientes PC.	• IL-1α, IL-1b; IL-6; IFN-γ; IL-10; TNFα; IL-4.	sangre periférica. El ADN genómico se extrajo de muestras de sangre siguiendo los protocolos de sangre del QIAamp DNA Blood Mini Kit; PCR	G/G OR= 3.716 (1.943-7.104)	no reporta	los pacientes con el alelo G tienen el doble de riesgo de contraer la enfermedad. El riesgo padecer periodontitis crónica, moderada o severa, es casi cuatro veces mayor que las personas con genotipos A/A y A/G.
Yang, Wenwei, Yue Jia, and Hongkun Wu	2013	China	casos y controles	180 Pacientes PC; 180 pacientes AgP; 180 controles	TNF-α (1031T/C, 857C/T, 308G/A y 238G/A)	muestra 10 ml de sangre PCR-RFLP PCR se verificaron en un gel de agarosa al 1%,	OR = 2.36, 95% CI = 1.03, 5.43	La prueba x2 se usó para probar la desviación de las frecuencias del genotipo	Nuestros datos demostraron que el genotipo TNF-α 1031CC era un factor de riesgo para CP, y que el genotipo TNF-α 308AA era un factor de riesgo para AgP.
Ebadian, Ahmad Reza et al.	2013	irani	casos y controles	58 pacientes AgP; 60 controles	Interleucina 1 beta (IL-1β) +3954 C/T y factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) -308 G/A.	muestras de sangre, genotipado por PCR-RFLP	no reporta	La frecuencia de alelos y genotipos estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg.	papel de los polimorfismos IL-1β +3954 y TNF-α -308, por separado, como determinantes del riesgo de AgP en la población iraní.
Laine, M L et al.	2013	caucasica	casos y controles	155 controles, 230 pacientes PC	• IL-1A -889) • IL-1B -31 y +3954 • IL-1RN +2018 • IL-10-1082 y -819 • CD14 -260 • LTA +252 y +368 • TNF -308, -857 y -863	muestras de bolsa periodontal procesaron para el cultivo anaeróbico dentro de las 6 h posteriores al muestreo. Detección de SNP: PCR (TaqMan)	no reporta para SNP	11 SNP estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo de control.	La presencia simultánea de T. forsythia, P. gingivalis y A. actinomycetemcomitans, y SNPs TNF-857 e IL-1A -889 como discriminadores entre periodontitis y salud periodontal.
Ianni, Manuela et al.	2013	italiana	casos y controles	• 58 pacientes PC generalizada • 19 pacientes PC localizada. 452 controles	SNP en las regiones promotoras de los genes VEGF (-2578 C/A.), ACT (-51 G/T.), HMG-CR (-911 C/A.) e IL-6 (-174 G/C.). SNP en IL-1β (-511 C/T.), IL-10 (-1082 G/A.), IFN-γ (+874 T/A.) y TNF-α (-308 G/A.)	Muestras de células epiteliales de la cavidad oral mediante hisopos bucales. Detección de SNP: PCR	OR = 2.463 (1.094-5.548) "portadores triples de SNP": OR = 7.375 (3.973-13.68)	no reporta	TNF-α encuentran que el porcentaje genotipo GG en TNF-α -308, fue mayor en pacientes con periodontitis; "portadores triples de SNP" (presencia concomitante del alelo C de VEGF, el alelo A de IL-10 y el genotipo GG de TNF-α) fueron más frecuentes en los pacientes con periodontitis

Autor	Año	Poblacion	Tipo de estudio	Muestra	SNP evaluado(s)	metodología	OR (95%CI)/ RR	EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG	conclusión
Berker, Ezel, Kenan Eratalay, and Eser Tepe	2015	Turca	casos y controles	38 pacientes AgP, 29 pacientes PC, 26 controles.	TNF- α -308	sangre venosa periférica para extracción de ADN, PCR-RFLP muestras de fluido crevicular para medición de TNF por ELISA	no reporta	Las frecuencias genotípicas estuvieron de acuerdo con el equilibrio de Hardy-Weinberg ($P > 0.01$ para todos los análisis).	Asociación entre la frecuencia del alelo 2 (nucleotido A) del TNF- α (-308) y los pacientes con periodontitis agresiva con nivel de inserción clínica mayor a 4 mm en la población estudiada.
Barnea, Teodora Virginia et al.	2015	Rumana	casos y controles	polimorfismo TNFA o 22 con AgP o 10 controles polimorfismo de IL-1A o 66 con AgP o 31 controles	o C > T (-857) para el gen TNFA o C > T (-889) para el gen IL1A.	Muestras de saliva Determinación del genotipo por RT-PCR	No reporta	no reporta	Los datos sugieren que los polimorfismos TNFA (-857) C/T e IL-1A (-889) C/T no están asociados con la susceptibilidad a AgP
Ho, Ya-Ping et al	2015	Taiwanesa	casos y controles	90 pacientes AgP 369 pacientes PC 161 controles	TNF- α -308 y LT- α +252	ADN genómico se extrajo de los leucocitos de sangre periférica. Genotipado por PCR	No reporta para TNF	p=0.23	sugiere que los polimorfismos genéticos LT- α +252 y TNA- α -308, no son un factor de riesgo para AgP o PC.
Dosseva-Panova et al	2015	Bulgara	casos y controles	• 30 pacientes PC • 10 controles.	TNF- α (G-308A), IL-6 (G-174C), IL-6 (G-597A) y LT- α (A +252G)	Se extrajo el ADN genómico total de las células epiteliales bucales; PCR	No reporta	No reporta	La evaluación de IL-6 (G-597A) e IL6 (G-174C) y TNF- α (G-308A) reveló que el genotipo GG se asoció moderadamente con periodontitis crónica en individuos búlgaros. .
Darvishi, Erika, Kheirollah Yari, Danial Kahrizi, and Hariz Aafa Karim	2016	Irani	casos y controles	54 controles 31 pacientes AgP	TNF- α -1031	Extracción de ADN de células sanguíneas Genotipado PCR- CTPP	No reporta	no reporta	no había una asociación significativa entre los polimorfismos del gen TNF- α (promotor -1031 T / C) y el riesgo de enfermedad periodontitis agresiva generalizada.
Lavu, Vamsi et al.	2016	India	casos y controles	176 controles ; 177 pacientes PC	FCGR2A (131 His / Arg); FCGR2B (232 Ile / Thr); TNFA -1031T / C y -863C / A	sangre periférica Genotipado por PCR	TNFA-1031 OR=154.29 (0.219-108915.0) TNFA-863 OR=0.372 (0.003-45.15)	TNFA-1031 controles=0.328 CP=0.320 TNF-863 controles=<0.001 CP=0.011	Los SNP no están asociados con la susceptibilidad a periodontitis crónica en la cohorte seleccionada del sur de la India.

Autor	Año	Poblacion	Tipo de estudio	Muestra	SNP evaluado(s)	metodología	OR (95%IC)/ RR	EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG	conclusión
Lavu, Vamsi et al.	2017	India	casos y controles	40 controles 41 pacientes PC	IL1B: +3954C/T e IL1B-511G/A TNFA -1031T/C y TNFA -863C/A	cinco microlitros de líquido crevicular gingival análisis de las muestras se realizó usando el software FCAP Genotipado: sangre periférica, TaqMan	No reporta	no reporta	Los resultados de este estudio revelaron la presencia de niveles más altos de IL1β y TNF-α en sujetos con periodontitis y control genético de los niveles de IL-1β en nuestras muestras de indios.
Majumder, Poulami et al.	2018	India	casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> • 40 pacientes AgP • 157 pacientes PC • 200 controles 	TNF-α diferentes: -238G/A, -308G/A, -857C/T, -863C/A y -1031T/C	Sangre periférica Genotipado por PCR	A/A OR = 3.06 (1.42–6.59) y G/A OR = 2.98 (1.896–4.696) 1031C PC OR=2.81 (1.633–4.8) AgP OR=3.02 (1.391–6.57)	P>0.001, χ ² <10.83	Los hallazgos sugieren que el polimorfismo (-308G/A) del gen TNF-α está asociado con periodontitis crónica y agresiva, mientras que -857C/T y -1031T/C del gen TNF-α se asocia solo con una mayor susceptibilidad a la periodontitis crónica
Kim, Hyun-joo et al.	2020	coreana	casos y controles	135 controles, 387 pacientes PC generalizada y 26 pacientes AgP	IL-1α + 4845 G/T IL-1β + 3954 C/T TNF-α -863 C/A	Se extrajo el ADN genómico de las muestras de enjuague bucal La detección de polimorfismo por PCR	OR= 11.7 (1.72-154.5)	Se evaluó mediante una prueba de chi-cuadrado para cada SNP entre los controles y los casos por separado.	Las variaciones genéticas de IL-1β + 3954 y TNF-α -863 están asociadas con un mayor riesgo de periodontitis en los coreanos.

Tabla 1. Artículos donde se evaluaron polimorfismos de TNF-α. PC: periodontitis crónica. AgP: Periodontitis agresiva.

Autor	Año	poblacion	Tipo de estudio	Muestra	SNP evaluado(s)	metodologia	OR (95% IC)/RR	EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG	conclusión
Takashiba, Shogo et al.	1994	Japonesa	casos y controles	70 pacientes AgP 26 controles	HLA II	La tipificación serológica de HLA se realizó mediante el método de microcitotoxicidad dependiente del complemento utilizando la bandeja Terasaki DRw	No registra	No registra	variaciones genéticas intrónicas pueden ser útiles como marcadores genéticos para una subpoblación de periodontitis de inicio temprano.
Ohyama, H et al.	1996	japonesa	casos y controles	24 pacientes AgP. 47 controles	HLA de clase II (DRB1, DQA1 y DQB1)	ADN genómico se aisló de células mononucleares periféricas. Genotipado PCR-RFLP	DRB1*1403 RR=3.53 DQA1*0101 RR=2.82	No registra	No se pudo detectar un vínculo fuerte entre los alelos de HLA de clase II
Stein, J., S. Reichert, A. Gautsch, and H. K.G. Machulla	2003	Caucasica	casos y controles	50 pacientes AgP; 102 pacientes PC; 102 controles	HLA	muestras de sangre anti coagulada separaron de la sangre periférica mediante centrifugación en gradiente de densidad tipificaron mediante la prueba de microinfocitotoxicidad estándar del NIH PCR-SSP	HLA-A * 68/69 (A28) -HLAA * 68/69: Cw * 07 RR:3.77, p=0.031 -B* 18 RR=15.11 p=0.034 HLA-B * 14 -HLA- Cw * 08 RR=13.81, p= 0.014	No registra	La susceptibilidad / resistencia de la periodontitis tanto agresiva como crónica puede verse influida por combinaciones particulares de marcadores HLA.
Mousavi Jazi, M et al.	2013	Irani	casos y controles	50 pacientes AgP 130 controles	Hla de clase II	muestras de sangre periférica tipificación de HLA se realizó utilizando la PCR	HLA- DRB1 * 13: 01 y HLADQB1 * 06: 03 (p=0.006; OR=0.20, 95% CI: 0.05–0.7) HLA DRB1 * 04: 01 / HLADQA1 * 03: 01 / HLA-DQB1 * 03: 02 (p=0.01,OR=2.56, 95% CI: 1.18–5.55) HLA- DRB1 * 16: 01 / HLA- DQA1 * 01: 03 / HLA DQB1 * 05: 01 (p=0.05, OR=5.38, 95% CI: 0.83–42.96)	No registra	locus DQ: están asociados con la protección y la susceptibilidad a la periodontitis agresiva
Reichert, Stefan et al.	2013	Caucasica	casos y controles	• 85 pacientes AgP • 71 pacientes PC 88 controles.	HLA	raspado subgingival para identificación de periodopatógenos. preparación de ADN genómico a partir de sangre y tipificación HLA por PCR	HLA- DQB1 * 0302 (OR = 0,428) y HLA- DRB1 * 4; DRB4 *; DQB1 * 0302 (OR= 0.403, 95% CI 0.164-0.944)	No registra	Aso ciación negativa para la enfermedad periodontal; se presentaban frecuencias disminuidas de HLAA * 02; B * 57, HLA-DQB1 * 0302 y HLA- DRB1 * 4; DRB4 *; DQB1 * 0302. Además encontraron asociación negativa de HLA- DRB1 * 04 , HLA- DQB1 * 0302 y HLA-DRB1 * 04; DRB4 *; DQB1 * 0302 con la colonización subgingival de A. actinomycetemcomitans.
Batool, Al-Ghurabi H, Saliem S Saif, Al-Ani S Raad, and Abbas A Ahmed.	2017	Iraqui	casos y controles	40 pacientes PC; 40 controles	HLA-DQB1	Muestra de sangre genotipado HLA- DQ fue realizado por el PCR-SSO	HLA-DQB1 * 05: 02 (OR= 4.11, 95% CI 1.04 - 16.30, P p=0.04)	No registra	correlación entre el locus HLA- DQB1 y la aparición de periodontitis en Irak, apoyando a DQB1 * 05: 02 como un alelo predisponente para esta enfermedad.

Tabla 2. Artículos donde se evaluaron polimorfismos de HLA I y/o II: periodontitis crónica. AgP: Periodontitis agresiva.

Título del artículo	Razón de exclusión
Searches for the genes associated with periodontitis with gene polymorphisms	Revisión, artículo en chino
TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies.	Meta-análisis
Epithelial expression of HLA class II antigens and Fc gamma receptors in patients with adult periodontitis	No se usó la clasificación de 1999
Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis	No se usó la clasificación de 1999
Variations in inflammatory genes are associated with periodontitis.	Evaluación general no se centra en polimorfismos de interés
Association between genetic risk score and periodontitis onset and progression: a pilot study.	Evaluación general no se centra en polimorfismos de interés
Are there common human leucocyte antigen associations in juvenile idiopathic arthritis and periodontitis?	Relación con enfermedad sistémica
Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis	Relación con una condición sistémica
The -308 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene and ex vivo lipopolysaccharide-induced TNF-alpha expression in patients with aggressive periodontitis and/or type 1 diabetes mellitus.	Evaluación con enfermedad sistémica (diabetes)
Gene polymorphisms in periodontitis and hypodontia: methodological basis of investigations.	Relación Enfermedad Sistémica
The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid.	solo evalúan niveles de citoquinas

Clinical Relevance of Cytokines Gene Polymorphisms and Protein Levels in Gingival Cervical Fluid from Chronic Periodontitis Patients.	Solo se evalúan niveles de citoquinas no polimorfismos
Study on the correlation of cytokine gene polymorphism with chronic periodontitis.	No evaluación de TNF o HLA I/II
Association of LTA gene haploblock with periodontal disease in Italian adults	No evaluación de TNF o HLA I/II
Chronic Periodontitis and Immunity, Towards the Implementation of a Personalized Medicine: A Translational Research on Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Linked to Chronic Oral Dysbiosis in 96 Caucasian Patients.	Evaluación solo de IL-10
Polymorphisms of pro-inflammatory cytokine genes and the risk for acute suppurative or chronic nonsuppurative apical periodontitis in a Colombian population.	Evaluación de periodontitis apical
Chronic Periodontitis and Immunity, Towards the Implementation of a Personalized Medicine: A Translational Research on Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Linked to Chronic Oral Dysbiosis in 96 Caucasian Patients.	relación microorganismos e IL-10
Tumor necrosis factor-alpha -308G/A single nucleotide polymorphism and red-complex periodontopathogens are independently associated with increased levels of tumor necrosis factor-alpha in diseased periodontal tissues.	microorganismos

Anexo 1. Artículos excluidos por evaluación de texto completo