



LA GENÓMICA Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE LA ODONTOLOGÍA: UNA REVISIÓN

Genomics and its role in the development of Dentistry: A Review

Araujo - Blanco José Amable^{*1,2}; Coral - Córdoba Ángela Edih^{t1,3}; Araujo - María de los Ángeles^{1,4}

¹ Universidad del Magdalena, Ciencias de la Salud, C.P. 470003 Santa Marta, Colombia

² <https://orcid.org/0000-0002-7247-901X>

³ <https://orcid.org/0000-0002-6676-7736>

⁴ <https://orcid.org/0009-0009-9162-6335>

*jaraujo@unimagdalena.edu.com

RESUMEN

Objetivo: Esta investigación examina el impacto de las tecnologías 'genómicas' en odontología mediante una revisión bibliográfica en Google Académico, PubMed y Scopus. Se busca identificar los avances cronológicos en la genómica y su influencia en la exploración, diagnóstico e identificación de marcadores moleculares de enfermedades de la cavidad oral y de interés odontológico. **Materiales y Métodos:** Se emplearon estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para comprender la base genómica de la formación dental. Se exploraron variantes genéticas relacionadas con maloclusión, alineación dental y su conexión con la respuesta inmune local, así como marcadores genómicos asociados con la regeneración ósea y biomarcadores en saliva. **Conclusiones:** El estudio concluye destacando la relevancia de la genómica bacteriana en caries y la nueva era de los estudios ómicos en periodontología. Se ofrece una comprensión completa del impacto de las ómicas en odontología, resaltando sus implicaciones para el diagnóstico y tratamiento personalizado.

Palabras clave: Caries dental, Genética, Genómica, Tecnologías "omics", Odontología personalizada.

ABSTRACT

Objective: This research examines the impact of 'genomic' technologies in dentistry through a literature review in Google Scholar, PubMed, and Scopus. It aims to identify chronological advances in genomics and their influence on the exploration, diagnosis, and identification of molecular markers for oral diseases and dental-related interests. **Materials and Methods:** Genome-wide association studies (GWAS) were employed to understand the genomic basis of dental formation. Genetic variants related to malocclusion, dental alignment, and their connection to local immune response were explored, as well as genomic markers associated with bone regeneration and biomarkers in saliva. **Conclusions:** The study concludes by highlighting the relevance of bacterial genomics in caries and the new era of omics studies in periodontology. It provides a comprehensive understanding of the impact of omics in dentistry, emphasizing its implications for personalized diagnosis and treatment.

Keywords: Dental caries, Genetics, Genomics, Omics technologies, Personalized dentistry.

INTRODUCCIÓN

El término "ómico" se deriva del sufijo latino "ome", que indica una abundancia o pluralidad. Esta noción se refleja en las investigaciones "ómicas", las cuales se distinguen por abarcar un amplio conjunto de mediciones finales en lugar de un número limitado¹, similar a otros estudios, pero con un enfoque más exhaustivo. Durante este siglo, han surgido varias ramas "ómicas", cada una con características y objetivos específicos.² Entre estas, destaca la genómica, que se centra en el estudio de los genes y su funcionamiento.³ Las tecnologías genómicas han avanzado rápidamente, permitiendo la detección de diversas alteraciones biológicas y sus implicaciones en la biomedicina.⁴ Estas tecnologías se utilizan para analizar variaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN), así como para investigar alteraciones en la expresión génica, lo que permite una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares relacionados con diversas condiciones biológicas y patológicas. Además, se utilizan para estudiar la dinámica de proteínas y sus modificaciones postraduccionales, lo que contribuye a mejorar la comprensión molecular de los procesos biológicos.⁵ En el campo de la odontología, las técnicas genómicas representan una nueva frontera en la investigación oral. Al combinar la genómica con otras técnicas "ómicas" como la epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica; se busca comprender y abordar los problemas de salud oral a nivel molecular, incluyendo el estudio del microbioma oral y su influencia en la salud bucal.⁶ La creciente complejidad de las enfermedades periodontales, como la periodontitis crónica, exige un enfoque que integre la genética y las tecnologías "ómicas". A pesar de los avances en la comprensión de los factores que contribuyen a estas enfermedades, existe una brecha en la aplicación de esta información para el desarrollo de terapias personalizadas. Esta revisión es crucial para consolidar el conocimiento existente sobre cómo las interacciones entre los factores genéticos, epigenéticos y ambientales afectan la salud bucal. Al abordar esta necesidad, se espera fomentar una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes y mejorar las estrategias de tratamiento. Los objetivos de esta revisión comprendieron en analizar la influencia de los factores genéticos y epigenéticos en la susceptibilidad y respuesta a las enfermedades periodontales, de igual manera evaluar el impacto de las tecnologías ómicas en la investigación odontológica y

así mismo examinar cómo la integración de estas disciplinas puede transformar el enfoque hacia la prevención y tratamiento de las enfermedades periodontales y por último investigar la relación entre el microbioma oral y la salud periodontal desde una perspectiva personalizada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información científica en las principales bases de datos académicas, incluyendo Google Académico, PubMed y Scopus, con un enfoque específico en el papel de la genómica en la odontología. Se realizó un análisis detallado de los estudios seleccionados que abordaban específicamente la genómica en el contexto de la odontología. Se priorizaron aquellos que ofrecían información relevante sobre variantes genéticas asociadas con la salud y la enfermedad oral, así como avances tecnológicos en el campo de la genómica aplicados a la odontología. La estrategia de búsqueda incluyó términos clave como "genómica", "enfermedades periodontales", "microbioma oral" y "tecnologías ómicas". Los criterios de inclusión para esta revisión fueron estudios que abordaran la relación entre la genómica y la salud bucal, publicaciones en inglés y español, y artículos de investigación originales y revisiones publicadas en los últimos diez años. Se excluyeron aquellos estudios que no se centraran en la odontología o la salud bucal, artículos no revisados por pares y publicaciones que no aportaran datos relevantes sobre variantes genéticas o tecnologías ómicas aplicadas a la odontología. Se realizó un análisis detallado de los estudios seleccionados que abordaban específicamente la genómica en el contexto odontológico, priorizando aquellos que ofrecieran información significativa sobre variantes genéticas asociadas con la salud y la enfermedad oral, así como avances tecnológicos en el campo de la genómica aplicados a la odontología.

RESULTADOS

Tras examinar 310 artículos en bases de datos sobre genómica y odontología, seleccionamos cuidadosamente 79 que se centran en la genómica odontológica. Estos estudios ofrecen una visión detallada de cómo la genómica influye en la predisposición genética a enfermedades bucodentales y en el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas en odontología, establecidos en 14 ítems:

Tabla 1. Genómica y Odontología

Item de la Publicación	Autor de la Publicación	Tópico
1.- Identificación de variantes genómicas asociadas con predisposición a enfermedades periodontales	Rhodin, K. <i>et al.</i> (2014)	Variantes genómicas
	Armitage, G.C. (1999)	Predisposición periodontal
	Uffelmann, E. <i>et al.</i> (2021)	GWAS en AgP
	Fujihara, C. <i>et al.</i> (2023)	Enfermedades asociadas
2.- Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para comprender la base genética de la formación de la mandíbula y la dentición	Johannsdottir B. <i>et al.</i> (2005)	Genómica facial
	Liu F. <i>et al.</i> (2012)	Morfología genética
	Savoye I. <i>et al.</i> (1998)	Proporciones faciales:
	King L. <i>et al.</i> (1993)	Heredabilidad craneofacial
	Carson E.A. (2006)	Heredabilidad cefalométrica
	Von Cramon-Taubadel N. (2011)	Variación mandibular
3.- Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) en Anomalías Dentales Congénitas	Suri M. (2005)	Síndromes craneofaciales
	Fujihara C. <i>et al.</i> (2023)	Periodontitis Agresiva
	Alotaibi RN. <i>et al.</i> (2021)	GWAS Anomalías Dentales
	Vieira AR. <i>et al.</i> (2008)	Labio Leporino Genética
	Cao H. <i>et al.</i> (2016)	Odontogénesis
	Lupo PJ. <i>et al.</i> (2019)	Etiología Congénita Genética
	Zeng Z. <i>et al.</i> (2013)	Caries en Dentición Permanente
	Mitchell LE. <i>et al.</i> (2015)	Malformaciones Cardíacas
4.- Investigaciones sobre la influencia genómica en la maloclusión y la alineación dental	Geller F. <i>et al.</i> (2011)	Erupción de Dientes Permanentes
	da Fontoura CSG. <i>et al.</i> (2015)	Maloclusión Genómica
	Zebrick B. <i>et al.</i> (2014)	Genética de la Mordida Profunda
	Neela PK. <i>et al.</i> (2020)	Maloclusión
	Soni R. <i>et al.</i> (2012)	Maloclusión
	Lone IM. <i>et al.</i> (2023)	Maloclusión
	Zohud O. <i>et al.</i> (2023)	Maloclusión
	Hartsfield JK. <i>et al.</i> (2017)	Maloclusión
	Moreno Uribe LM. <i>et al.</i> (2015)	Maloclusión
	Gershater E. <i>et al.</i> (2021)	Genómica de Maloclusión
Zhao Y. <i>et al.</i> (2023)	Maloclusión	
5.- Identificación de polimorfismos genéticos asociados con la susceptibilidad a la enfermedad periodontal crónica	Croucher PJP. <i>et al.</i> (2003)	Polimorfismos Periodontales
	Laine ML. <i>et al.</i> (2012)	Biomarcadores Salivales
	Ghallab NA. (2018)	Susceptibilidad Periodontal

6.- Investigación de variantes genómicas que influyen en la expresión de genes asociados con la mineralización del esmalte dental	Lacruz RS. <i>et al.</i> (2012)	Mineralización del Esmalte
	Farrow E. <i>et al.</i> (2019)	Variantes Genómicas
	Jeremias F. <i>et al.</i> (2013)	Genes del Esmalte
	Chisini LA. <i>et al.</i> (2023)	Expresión Génica
	Shaffer JR. <i>et al.</i> (2015)	Influencia Genómica
	Zou T. <i>et al.</i> (2023)	Esmalte Dental
	Vieira AR. <i>et al.</i> (2017)	Esmalte
	Randazzo AC. <i>et al.</i> (2020)	Variantes Esmalte
Ajith A. <i>et al.</i> (2023)	Genes y Esmalte	
7.- Investigación de la genómica en la predisposición genética a la periodontitis agresiva y su relación con la respuesta inmune local	Ajith A. <i>et al.</i> (2023)	Predisposición Periodontitis Agresiva
8.- Identificación de marcadores genéticos relacionados con la regeneración ósea en procedimientos de cirugía oral y maxilofacial	Fliefel <i>et al.</i> (2017)	Terapia Genómica Ósea
	Steinhardt <i>et al.</i> (2008)	Marcadores Regeneración Ósea
	Matichescu <i>et al.</i> (2020)	Células Madre Maxilofaciales
	Smeets <i>et al.</i> (2022)	Biomateriales Regenerativos
	Meyer <i>et al.</i> (2006)	Ingeniería de Tejidos Óseos
	Araújo <i>et al.</i> (2020)	Regeneración Periodontal
	Seo <i>et al.</i> (2023)	Terapias Biológicas
	Kim <i>et al.</i> (2013)	Microinjertos en Cirugía Oral
Jee <i>et al.</i> (2019)	Factores de Crecimiento Óseo	
Varghese <i>et al.</i> (2017)	Regeneración Guiada	
9.- Regulación Epigenética en Enfermedades Periodontales	Divaris <i>et al.</i> (2013)	Genómica en Odontología
10.- Genómica de Patógenos Periodontales: Interacciones a Nivel Genómico	Shungin <i>et al.</i> (2019)	Diversidad Genómica Periodontitis
11.- Perspectivas Actuales en Genómica y Transcriptómica para la Periodontitis	Zhu <i>et al.</i> (2022)	Perspectivas Genómicas Periodontitis
12.- Nueva Era en Estudios Genéticos Periodontales: Enfoque en Fenotipos Severos	Vaithilingam <i>et al.</i> (2014)	Estudios Genéticos Periodontales
	Schaefer <i>et al.</i> (2015)	Genética Compartida EAC y Periodontitis
13.- Genómica de la Periodontitis en Diferentes Poblaciones: Una Perspectiva Global y Específica	Teumer <i>et al.</i> (2013)	Diversidad Genómica Periodontitis
	Offenbacher <i>et al.</i> (2016)	Genómica en Odontología
14.- Diversidad genómica en Contexto Global y Características Específicas de la Periodontitis	Agler <i>et al.</i> (2019)	Protocolos GWAS
	Kim <i>et al.</i> (2013)	Enfoques GWAS
	Duquette (2020)	Implementación Salud Pública Genómica
	Araujo <i>et al.</i> (2023)	Nueva Era Estudios Genéticos Periodontales

14 Items relacionados con genómica y odontología, considerando los autores y los tópicos tratados con base a las referencias evaluadas, **Fuente:** Araujo J, *et al*, 2024.

DISCUSIÓN

El Oxford English Dictionary (OED) atribuye el término genoma a Hans Winkler en 1920; la referencia completa está en su libro "Verbreitung und Ursache der Parthenogenesis im Pflanzen- und Tierreiche" (Editorial Fischer, Jena).⁷ Por su parte la palabra "genómica" fue acuñada por Thomas H. Roderick, genetista del Jackson Laboratory, en 1986 durante una reunión en Bethesda este propuso el término para una nueva revista.⁸ Esta fue introducida hace 24 años por Victor McKusick y Frank Ruddle, utilizando el término "Genomics" como la palabra clave de la revista que acababan de fundar, y que abordaría el estudio y comparación de genomas.⁹ La propuesta fue aceptada, y se convirtió en un término esencial en biología.⁸ Los avances genómicos demandan colaboración multidisciplinaria, prediciendo cambios en biología hacia integración de datos, destacando desafíos y necesidad de habilidades bioinformáticas.¹⁰ La odontología moderna ha experimentado una fascinante transformación gracias a los avances en la investigación de las ómicas, que han permitido explorar las complejas bases genéticas y moleculares de las enfermedades periodontales. Diversos estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han desempeñado un papel crucial en este contexto.¹¹ Es por eso en lo actual lo referente a la salud bucal generado a partir de la ómicas puede ser considerado como ómica oral u "oral omics" así mismo lo relacionado con la odontología podría describirse el desarrollo de las ómicas en la odontología como odontómica.⁶

- Identificación de variantes genómicas asociadas con predisposición a enfermedades periodontales.

Uno de los campos de investigación más destacados es el estudio de la asociación del genoma completo en pacientes con periodontitis crónica. Investigaciones centradas en genes específicos y análisis de enriquecimiento de conjuntos génicos han arrojado luz sobre las variantes genéticas asociadas con la susceptibilidad a esta enfermedad (tabla 1). Estos estudios no solo han identificado genes específicos vinculados a la periodontitis crónica, sino que también han revelado vías genéticas clave involucradas en su desarrollo.¹² Los investigadores han creado puntajes de riesgo poligénico para estimar la predisposición genética de un individuo a ciertas condiciones dentales. Estos modelos de predicción de riesgos tienen el potencial de mejorar la atención dental personalizada y facilitar la detección temprana. La periodontitis agresiva (AgP), en etapas III o IV y Grado C según la nueva clasificación de periodontitis,

se caracteriza por la rápida destrucción de los tejidos periodontales en la población sistemáticamente sana y a menudo provoca la pérdida prematura de dientes.¹³ En los últimos años, varios estudios han aplicado GWAS para analizar enfermedades complicadas, como AgP, y han buscado exhaustivamente marcadores que afecten a estas enfermedades.¹⁴ En primer lugar, se presenta la relación entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y la susceptibilidad a enfermedades en donde se han identificado genes como MMD2, NOD2, GLT6D1, DEFA1A3 y SIGLEC5, asociados con la enfermedad en poblaciones japonesas y no japonesas.¹⁵

- Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para comprender la base genética de la formación de la mandíbula y la dentición.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han emergido como herramientas poderosas para desentrañar la complejidad de la base genética relacionada con la formación de la mandíbula y la dentición (tabla 1).¹⁶ Estos análisis exhaustivos no solo han permitido identificar genes específicos vinculados a estas características, sino también han arrojado luz sobre las vías genéticas fundamentales que participan en la formación de la estructura dental.¹⁷ Por ejemplo, los rasgos craneofaciales, como la altura facial y la posición de la mandíbula inferior, muestran una heredabilidad más marcada en comparación con otros¹⁸, siendo transmitidos de padres a hijos¹⁶ y corroborados por enfermedades asociadas a ciertos marcadores genéticos.¹⁹ No obstante, la morfología general de los huesos craneofaciales está fuertemente influenciada por factores genéticos²⁰ y, en parte, atribuible a elementos ambientales.²¹ Aunque se han identificado genes vinculados a diversos síndromes craneofaciales raros con patrones de herencia mendeliana²², aún persiste una comprensión limitada de la base genética que subyace a la variación normal en la forma facial humana. La genómica juega un papel crucial en la investigación del desarrollo y las enfermedades craneofaciales. Actualmente, se han identificado cinco loci genéticos independientes asociados con diversos fenotipos faciales, sugiriendo la implicación de cinco genes candidatos: PRDM16, PAX3, TP63, C5orf50 y COL17A1 en la determinación de las características faciales humanas. De estos, TP63, PAX3 y COL17A1 han demostrado previamente su participación en los procesos de desarrollo y en la patología craneofacial de vertebrados. Los genes restantes, C5orf50 y PRDM16, emergen como posibles nuevos actores en las redes moleculares que regulan la morfogénesis facial, lo que abre nuevas vías para investigar sus funciones y mecanismos en la ontogenia y la patología craneofacial.¹⁷

- Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) en Anomalías Dentales Congénitas

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han destacado como herramientas fundamentales para comprender las bases genéticas de las anomalías dentales congénitas (tabla 1). Al examinar el genoma completo de individuos con estas anomalías, se ha logrado identificar variantes genéticas específicas vinculadas a su desarrollo. Estos estudios no solo permiten la identificación de genes clave asociados con las anomalías dentales, sino que también ofrecen una visión profunda de las vías genéticas subyacentes.²³ Esta información es esencial para el diagnóstico temprano y la intervención personalizada en casos de anomalías dentales congénitas, abriendo posibilidades para tratamientos más precisos.

Un estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS) multivariado realizado en una cohorte multiétnica ha profundizado en la comprensión de las bases genéticas de anomalías dentales estructurales y la caries, resaltando la destacada influencia de factores genéticos en la etiología de estas condiciones, en el estudio se identificaron varios genes con posibles roles en el desarrollo y la caries dentales. Algunos de los genes nominados con roles conocidos durante el desarrollo dental incluyen ADAMTS9, PRICKLE2, GLIS3, WDR72, ROR2, ROBO2, BMP7, ROBO1, SMAD2, MSX2, ARNT2, WNT2B, OMD, REL, IL1A e IL1B. Además, se identificaron variantes sugestivas cerca de genes como SMAD2 y WDR72 que podrían estar asociados con anomalías dentales, estos hallazgos sugieren la importancia de estos genes en el desarrollo dental y la susceptibilidad a la caries dental, lo que destaca la complejidad genética a estas condiciones.²³ Otro estudio, centrado en el enlace genómico para labio leporino, paladar hendido y anomalías dentales, sugiere la posible contribución de loci comunes a estas condiciones, enfatizando la necesidad de considerar minuciosamente información detallada sobre anomalías dentales en futuras investigaciones sobre labio leporino y paladar hendido²⁴. El análisis de datos ha facilitado la evaluación de la expresión génica durante la odontogénesis, proporcionando valiosas perspectivas sobre la regulación genética en este proceso crítico. Este estudio identificó 743 grupos génicos basados en la similitud de sus patrones de expresión durante el desarrollo dental. Se observó que estos tres grupos de genes presentan distintos patrones de expresión a lo largo de la odontogénesis, lo que sugiere roles funcionales diferenciados en este proceso.²⁵

En el ámbito de los estudios GWAS de defectos congénitos estructurales, aunque la evidencia respalda la implicación de factores genéticos en la etiología de estos defectos como afecciones congénitas, incluyendo fisuras orales, defectos cardíacos congénitos, atresia biliar, estenosis pilórica, hipospadias, craneosinostosis y pie zambo. Algunos de los genes y regiones genómicas identificados en estos estudios incluyen GPR98 para la tetralogía de Fallot en personas con el síndrome de delección 22q11, EOGT para la fisura labial y palatina, y GPC1 para la atresia biliar, se ha señalado la necesidad de una mayor investigación en comparación con otras enfermedades.²⁶ Estudios GWAS separados para caries en las superficies de fisuras y superficies lisas de la dentición permanente han proporcionado una visión detallada de los factores genéticos asociados con la susceptibilidad a diferentes tipos de caries en el estudio se identificó genes asociados a caries en superficies dentales específicas, incluyendo BCOR y BCORL1, relacionados con morfología y desarrollo dental. La investigación sugiere influencia genética compartida entre superficies, pero revela genes distintos.²⁷ Un nuevo estudio ha identificado cuatro loci asociados, resaltando la complejidad genética en el desarrollo cardíaco.²⁸ Además, se han identificado cuatro loci asociados con la erupción de dientes permanentes mediante GWAS, demostrando la utilidad de este enfoque no solo para enfermedades específicas, sino también para rasgos secundarios relacionados.²⁸ Otro estudio reciente ha identificado variantes asociadas a la periodontitis agresiva mediante GWAS, donde el análisis de una amplia cohorte permitió la identificación de variantes genéticas comunes relacionadas con el riesgo de esta enfermedad periodontal.²⁹ Estos estudios conjuntos proporcionan una visión integral de la genética asociada con diversas condiciones dentales y anomalías congénitas, destacando la importancia de los estudios de asociación a nivel genómico en la comprensión de la variabilidad genética y sus implicaciones clínicas.^{15,26}

- Investigaciones sobre la influencia genómica en la maloclusión y la alineación dental.

La influencia genómica en la maloclusión y la alineación dental ha sido objeto de investigaciones minuciosas mediante GWAS, proporcionando conocimientos cruciales para comprender las variaciones genéticas que contribuyen a estas condiciones (tabla 1). Un estudio realizado en 269 adultos, detectó asociaciones entre genes craneofaciales y variaciones esqueléticas mediante coordenadas cefalométricas y genotipos de 198 polimorfismos en 71 genes. Cuatro componentes principales (PC) explicaron el 69% de la variación facial esquelética, mostrando

asociaciones significativas con SNPs cercanos a PAX5, SNAI3, MYO1H, TWIST1 y PAX7. Además, ciertos SNPs en FGFR2, EDN1, TBX5 y COL1A1 se vincularon con tipos específicos de maloclusión esquelética. Estos resultados subrayan la influencia genética en las variaciones craneofaciales y la predisposición genética a formas particulares de maloclusión.³⁰

Otro ejemplo de maloclusión es la mordida profunda, cuyos causantes incluyen factores genéticos, ambientales y de comportamiento³¹. Aunque hábitos como chuparse el dedo y el uso prolongado del chupete pueden influir en su desarrollo, la genética también parece tener un papel relevante.³¹ Estudios han identificado genes asociados, como IRF6 y BMP4^{32,33}; mientras que variaciones en genes vinculados al crecimiento óseo, como RUNX2 y COL1A1, podrían también contribuir.⁶ Aunque los factores ambientales influyen, la evidencia respalda la importancia genética en la mordida profunda, requiriendo más investigación para identificar genes y vías específicas involucradas.³¹ Siguiendo en el contexto de la maloclusión, en lo actual se abordan diversas perspectivas. Un estudio propone investigaciones en humanos con modelos de ratón, anticipando la realización de un GWAS para identificar genes y modificadores de relevancia.³⁴ Por otro lado, se analiza la maloclusión esquelética de Clase III, explorando variaciones genéticas subyacentes y promoviendo la colaboración para obtener muestras humanas.³⁵ Un enfoque crítico examina la contribución de la genética y la ortodoncia, planteando cuestionamientos sobre la efectividad de los tratamientos.³⁶ La variación dentofacial revela asociaciones genéticas significativas, destacando la relevancia de genes como PRDM16, PAX3 y TP63.³⁷ Además, se identifican genes asociados a maloclusiones sagitales mediante GWAS.³⁸ GwasWA emerge como una plataforma integral para el análisis de GWAS.³⁹ Asimismo, los estudios de asociación del genoma completo han revelado las bases genéticas de las anomalías dentales congénitas, proporcionando una visión más profunda de los factores genéticos involucrados en el desarrollo dental desde las primeras etapas.

- Identificación de polimorfismos genéticos asociados con la susceptibilidad a la enfermedad periodontal crónica.

En el ámbito de la enfermedad periodontal crónica, la identificación de polimorfismos genéticos ha sido un avance significativo (tabla 1). Estos polimorfismos, identificados a través de estudios genómicos, están estrechamente asociados con la susceptibilidad a la enfermedad periodontal crónica, brindando una comprensión

más precisa de los factores genómicos que influyen en la salud periodontal. Los estudios muestran que los genotipos y alelos pueden variar entre diferentes poblaciones étnicas, y un factor de riesgo genético para la susceptibilidad a una enfermedad en una población puede no serlo en otra. Por ejemplo, los polimorfismos en el gen NOD2 son causativos para la enfermedad de Crohn en poblaciones caucásicas, pero no desempeñan un papel en asiáticos, aunque la presentación clínica de la enfermedad sea idéntica.⁴⁰ De igual forma los resultados sobre la periodontitis crónica y agresiva, se han observado diferencias en las tasas de portadores del alelo R para varios polimorfismos en genes como IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, IL10, VDR, TLR4, entre poblaciones asiáticas y caucásicas lo que sugiere la importancia de una definición precisa del origen étnico de las cohortes de estudio.⁴¹ Los biomarcadores en saliva que han mostrado potencial para el diagnóstico de enfermedades periodontales abarcan una variedad de moléculas, entre ellas la Proteína C-reactiva (PCR), las Metaloproteinasas de matriz (MMPs), la Resistina, la Melatonina, la Alcalina fosfatasa, la Aspartato aminotransferasa, el sistema RANKL/OPG, la Visfatina, la Quemerina y el CD44 soluble. Estos biomarcadores han demostrado tener asociaciones con la destrucción periodontal y ofrecen un potencial significativo para su aplicación en el diagnóstico y pronóstico para enfermedades periodontales.⁴²

- Investigación de variantes genómicas que influyen en la expresión de genes asociados con la mineralización del esmalte dental.

La identificación de genes clave en la mineralización del esmalte destaca la importancia de los enfoques genómicos (tabla 1).⁴³ Genes como SLC24a4 regulan el manejo del calcio, influyendo en la maduración del esmalte.⁴³ Variantes en AMTN, AMLEX y ENAM⁴⁴ se asocian con amelogenénesis imperfecta⁴⁵, revelando diversidad genética. Marcadores en ENAM y genes como TFIP11 y AMELX muestran complejas interacciones genéticas relacionadas con MIH y caries.⁴⁵ TUFT1 y TFIP11 se vinculan con caries y resistencia en ambientes no fluorados.^{46,47} Loci como IGFBP7 y SLC5A8 indican riesgo de caries en entornos desfavorables.⁴⁸ AQP5 y BTF3 revelan resistencia a caries y desmineralización.⁴⁹ Genes como tuftelina y amelogenina afectan la resistencia ortodóncica.⁵⁰ Ocho variantes perjudiciales en TUFT1 podrían ser marcadores diagnósticos y terapéuticos.⁵¹ En conjunto, estos hallazgos resaltan la relevancia de las variantes genéticas en la mineralización del esmalte, informando estrategias personalizadas en la atención dental y destacando objetivos terapéuticos emergentes.

- Investigación de la genómica en la predisposición genética a la periodontitis agresiva y su relación con la respuesta inmune local.

A medida que avanzamos en la era de la genómica odontológica, la investigación se ha ampliado para abordar aspectos específicos, como la predisposición genética a la periodontitis agresiva y su relación con la respuesta inmune local (tabla 1). Estudios genómicos han desentrañado las bases genéticas que subyacen a la variabilidad en la forma y tamaño de los dientes, proporcionando información esencial para comprender la diversidad en la dentición humana. Los factores genéticos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la periodontitis agresiva, involucrando múltiples genes identificados mediante estudios de casos y controles, así como estudios a nivel genómico. Estas investigaciones enfatizan los polimorfismos genéticos, revelando un componente genético significativo. Los hallazgos resaltan la participación de genes importantes o aquellos con efectos pequeños, junto con evidencia de interacciones gen-gen y gen-ambiente complejas. Los genes cruciales en la periodontitis agresiva incluyen FAM5C, COX2, GLT6D1, receptores de interleucina (IL-1, IL-4, IL-17A, RANKL), receptores de tipo toll (TLR2, TLR4), funciones de neutrófilos y proteína de unión a la vitamina D (GC). En general, los estudios genómicos en este contexto ofrecen valiosas perspectivas para el cribado y tratamiento, abriendo potencialmente el camino para intervenciones de terapia génica.⁵²

Un estudio de correlación centrado en los polimorfismos del ADN mitocondrial (mtDNA) en la periodontitis agresiva ha explorado los aspectos genéticos de esta condición. A través de la secuenciación de próxima generación en la población china de la etnia Han, se encontró que polimorfismos mitocondriales específicos estaban asociados con la periodontitis agresiva, esto sugiere que las variaciones en el ADN mitocondrial contribuyen a la susceptibilidad de los individuos a la periodontitis agresiva dentro de la población china de la etnia Han.⁵³ Los avances en la inmunología de las enfermedades periodontales han arrojado luz sobre la compleja interacción entre las respuestas locales crónicas, los desafíos microbianos y los factores genéticos. La comprensión en evolución de la inmunología periodontal mejora la comprensión de la iniciación, progresión y resolución de la enfermedad. Esta perspectiva multifacética proporciona una visión integral de los intrincados mecanismos involucrados en el desarrollo de la periodontitis.⁵⁴ Las investigaciones sobre la variabilidad genética de interleucina y su impacto en la periodontitis agresiva generalizada han

revelado conexiones intrigantes. A través del análisis de múltiples lugares de variantes funcionales en genes de interleucina, el polimorfismo IL-10-1087 A/G se asoció con la periodontitis agresiva. Este hallazgo subraya la intrincada relación entre la predisposición genética, bacterias específicas y el desequilibrio Th1/Th2 que contribuye al desarrollo de la periodontitis.⁵⁵ En un estudio de casos y controles centrado en los polimorfismos de un solo nucleótido en el conglomerado de genes de la interleucina-1, se descubrieron asociaciones intrigantes con la colonización subgingival en la periodontitis severa.⁵⁶ Notablemente, no hubo un indicador de riesgo independiente para la periodontitis, pero el conglomerado de genes de la interleucina-1 se asoció con la colonización por *A. actinomycetemcomitans*.⁵⁶ El cual se considera un patógeno clave colonizador específico de la periodontitis.⁵⁷ Además, se han planteado preguntas sobre posibles defectos quimiotácticos. Esta comprensión matizada de las respuestas del hospedador abre caminos para considerar moléculas clave que podrían ayudar potencialmente en el diagnóstico y la toma de decisiones sobre estrategias de tratamiento.⁵⁷

Los polimorfismos genéticos funcionales tanto en la periodontitis agresiva como en la crónica han sido investigados mediante la genotipificación de polimorfismos funcionales en genes candidatos. La investigación identificó diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias genotípicas entre los tipos de periodontitis y los controles. Esto sugiere que existen asociaciones genéticas tanto compartidas como únicas, enfatizando la necesidad de una comprensión matizada de las bases genéticas de la periodontitis.⁵⁸ Una comparación de los perfiles de expresión de miARN en la periodontitis crónica y agresiva ha proporcionado perspectivas sobre las bases moleculares de ambas formas de la enfermedad. El análisis de PCR de miARN realizado en tejidos gingivales de no fumadores no reveló diferencias significativas en los perfiles de expresión de miARN entre las formas crónica y agresiva. Sin embargo, la sobreexpresión de miARN específicos sugiere un posible enfoque para comprender la patogénesis de ambas formas de periodontitis.⁵⁹

- Identificación de marcadores genéticos relacionados con la regeneración ósea en procedimientos de cirugía oral y maxilofacial.

La identificación de marcadores genéticos relacionados con la regeneración ósea en procedimientos de cirugía oral y maxilofacial ha impulsado avances significativos en la terapia regenerativa (tabla 1). Asimismo, el análisis genómico de poblaciones específicas ha permitido iden-

tificar variantes genéticas asociadas con la respuesta a la ortodoncia, marcando un hito en la personalización de tratamientos ortodónticos. La terapia génica aplicada a defectos óseos en cirugía oral y maxilofacial ha avanzado significativamente, con estudios que han enfocado en desarrollar protocolos clínicos simples que combinen mejoras en la entrega génica con el conocimiento molecular de las estructuras orales y maxilofaciales.⁶⁰ Se destaca la importancia de la identificación y utilización de células madre derivadas de maxilofaciales (MSCs) para regenerar defectos críticos en el hueso mandibular, respaldada por análisis de citometría de flujo.⁶¹

El impulso hacia la regeneración ósea se apoya también en biomateriales y técnicas avanzadas para la ingeniería y regeneración de tejidos orales, como la aplicación clínica de células madre dentales y biocomplejos en la reparación mandibular.⁶² Además, la biologización en cirugía maxilofacial y oral ha introducido biomateriales novedosos y terapias basadas en componentes biológicos como PRF, PRGF y PRP, ofreciendo oportunidades prometedoras para mejorar la eficacia de los procedimientos regenerativos.⁶³ La genómica y otras "ómicas" desempeñan un papel crucial en estos avances, siendo fundamentales para el desarrollo de opciones clínicas más avanzadas en terapias de reconstrucción ósea basadas en células (64). La capacidad de entender y manipular a nivel genético ha llevado a enfoques más complejos, como la terapia génica y la ingeniería tisular extracorpórea.⁶⁴

La aplicación clínica de microinjertos autólogos y xenoinjertos en regeneración ósea ha demostrado su eficacia en estimular la regeneración periodontal y en la reparación de hueso maxilar atrófico, alveolos y elevación de seno maxilar.⁶⁵ Así mismo, la evaluación de los efectos de rhBMP-2 en la regeneración ósea maxilofacial, con diversos portadores, destaca la superioridad de la tasa de regeneración ósea al utilizar rhBMP-2 después de cirugía oral, siendo la eficacia dependiente del portador utilizado.⁶⁶ Un estudio presenta una serie de casos sobre regeneración ósea guiada con matriz ósea alógena desmineralizada y sulfato de calcio, evidenciando su aplicabilidad clínica en cirugía oral y maxilofacial.⁶⁷ Además, el uso de fibrina rica en plaquetas (PRF) en cirugía regenerativa, destaca su potencial en la regeneración ósea y cicatrización de tejidos blandos, sugiriendo su aplicación más amplia en cirugía oral y maxilofacial.⁶⁸ En un estudio comparativo sobre encajes de terceros molares mandibulares, se explora el potencial de regeneración ósea con PRF, destacando la necesidad de investigar aún más la aplicación de PRF en otras áreas de cirugía oral y maxilofacial.⁶⁹

- Regulación Epigenética en Enfermedades Periodontales

En paralelo, se ha explorado el impacto de mecanismos epigenéticos en las enfermedades periodontales (tabla 1). La focalización en estos procesos ha abierto nuevas perspectivas para comprender la regulación génica en el contexto de las afecciones periodontales. Los cambios epigenéticos, como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la regulación de microARN, son relevantes para el desarrollo de enfoques terapéuticos más específicos y personalizados, ya que influyen en la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN, lo que permite identificar biomarcadores que pueden predecir la respuesta a tratamientos específicos. Estos cambios pueden ser modulados por factores ambientales, como la dieta y el estilo de vida, lo que sugiere que las intervenciones terapéuticas pueden ser diseñadas para revertir o modificar estas alteraciones epigenéticas. Además, la comprensión de las vías de señalización afectadas por estas modificaciones epigenéticas puede facilitar el desarrollo de fármacos dirigidos que aborden las causas de enfermedades, permitiendo así una medicina más personalizada que tenga en cuenta las características epigenéticas individuales de los pacientes. Así mismo la identificación de loci genéticos asociados con la periodontitis crónica revela su influencia en la respuesta inflamatoria y la composición del microbioma oral. Comprender cómo la genética interactúa con factores ambientales es fundamental para desarrollar terapias personalizadas en el futuro.⁷⁰

- Genómica de Patógenos Periodontales: Interacciones a Nivel Genómico

La genómica de patógenos periodontales ha sido objeto de numerosos estudios que examinan la colonización de estos microorganismos a nivel genómico (tabla 1). Estos estudios han permitido identificar factores genéticos específicos, como variantes en los genes SIGLEC5 y DEFA1A3, que están directamente relacionados con la colonización de bacterias específicas en la cavidad oral. Esta información proporciona una comprensión más profunda de las interacciones entre el huésped y los microorganismos, revelando cómo estos factores genéticos contribuyen al desarrollo de la enfermedad periodontal. Al identificar estos marcadores genéticos, se abre la puerta a nuevas estrategias para la prevención y tratamiento de las enfermedades periodontales, enfocándose en la modulación de la respuesta del huésped a la colonización bacteriana.⁷¹

- Perspectivas Actuales en Genómica y Transcriptómica para la Periodontitis

Los avances recientes en genómica y transcriptómica han llevado a la identificación de genes y vías de susceptibilidad para la periodontitis, proporcionando nuevas perspectivas sobre las bases genéticas de estas enfermedades (tabla 1). La aplicación de enfoques biológicamente informados ha demostrado ser esencial para desentrañar la complejidad de las características periodontales y ha llevado a la identificación de nuevos blancos terapéuticos potenciales.⁷²

- Nueva Era en Estudios Genéticos Periodontales: Enfoque en Fenotipos Severos

Este cambio hacia grandes muestras de casos y controles con fenotipos severos ha marcado una nueva era en los estudios genéticos periodontales (tabla 1). La relevancia de utilizar muestras más amplias y la inclusión de fenotipos más graves en los estudios de asociación del genoma completo ha mejorado la capacidad de identificar de manera precisa y fiable las variantes genéticas asociadas con la periodontitis⁷³, así como los estudios genéticos que demuestran la presencia de alelos de riesgo en los genes ANRIL y CAMTA1/VAMP3 que se comparan entre la enfermedad de las arterias coronarias (EAC) y la periodontitis.⁷⁴

- Genómica de la Periodontitis en Diferentes Poblaciones: Una Perspectiva Global y Específica

La investigación también se ha extendido a poblaciones específicas, como la población general alemana, con el objetivo de comprender las bases genéticas de la periodontitis crónica en contextos más amplios (tabla 1). Estos estudios han contribuido significativamente a la comprensión de la variabilidad genética en diferentes poblaciones y sus implicaciones en la predisposición a la enfermedad periodontal.⁷⁵ Así como también se ha abordado características específicas de la periodontitis, como el ensanchamiento de los bolsillos periodontales, en los adultos finlandeses. Estudios de asociación del genoma completo han permitido identificar variantes genéticas asociadas con esta característica particular, brindando una comprensión más profunda de los factores genéticos que contribuyen a la severidad de la enfermedad periodontal.⁷⁶

- Diversidad genómica en Contexto Global y Características Específicas de la Periodontitis

En el ámbito metodológico, se han desarrollado protocolos, métodos y herramientas específicas para los estudios de asociación del genoma completo de rasgos dentales (tabla 1). Estas herramientas están facilitando la investigación y el descubrimiento de nuevas asociaciones genéticas en el contexto de la salud bucal.⁷⁷ Los estudios genómicos y ómicas están llevando a la odontología a una nueva era de comprensión de las enfermedades periodontales.⁷⁸ Desde la identificación de variantes genéticas hasta la exploración de mecanismos epigenéticos y la aplicación de enfoques biológicamente informados, estos avances están transformando nuestra comprensión de las bases moleculares de las afecciones orales y ofreciendo perspectivas emocionantes para el desarrollo de enfoques terapéuticos más precisos y personalizados.⁶ La odontología podría desempeñar un papel crucial al identificar individuos en riesgo a través de características orales y antecedentes, facilitando derivaciones para evaluaciones genéticas de diversos tipos de cáncer de interés. Desde la poliposis coli adenomatosa, caracterizada por la formación de pólipos en el colon, hasta el Síndrome de QT largo, asociado con trastornos del ritmo cardíaco, y el Síndrome de Peutz-Jegher, que se manifiesta con poliposis intestinal y signos bucales distintivos. Además, el Síndrome de tumor hamartoma PTEN (síndrome de Cowden) presenta una predisposición a varios tipos de cáncer, mientras que la Hipertermia maligna, el Síndrome de Loeys-Dietz y el Síndrome de Brugada 1 involucran respuestas anómalas a estímulos específicos, malformaciones vasculares y trastornos cardíacos, respectivamente. Esta integración estratégica de la genómica en la odontología no solo mejora la identificación temprana de condiciones hereditarias, como el cáncer, sino que también permite intervenciones preventivas más efectivas.⁷⁹

A pesar de la exhaustiva revisión realizada, se identificaron varias limitaciones en la evidencia incluida. En primer lugar, la mayoría de los estudios seleccionados se centraron en poblaciones específicas, lo que puede limitar la generalizabilidad de los resultados a otras poblaciones o contextos clínicos. Además, la heterogeneidad en los métodos de análisis y la variabilidad en los criterios de inclusión entre estudios dificultan la comparación directa de resultados. Muchos estudios también presentaron tamaños de muestra pequeños, lo que puede comprometer la robustez estadística de las conclusiones. Asimismo, la mayoría de los artículos revisados provienen de contextos geográficos limitados, lo que podría no reflejar adecua-

damente la diversidad de la población global. Por último, existe una escasez de investigaciones que integren múltiples tecnologías ómicas, lo que limita la comprensión holística de la interacción entre genética y microbioma en la salud bucal. Los hallazgos de esta revisión tienen importantes implicaciones para la práctica clínica, la formulación de políticas y la investigación futura. Desde el punto de vista práctico, la incorporación de la genómica y las tecnologías ómicas en la odontología podría permitir un enfoque más personalizado en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades periodontales, lo que podría mejorar los resultados de salud bucal. Para los responsables de políticas, estos resultados subrayan la necesidad de fomentar la investigación en genómica y microbioma oral, así como de desarrollar programas de educación que capaciten a los profesionales de la salud en el uso de estas tecnologías. En cuanto a la investigación futura, es fundamental llevar a cabo estudios multicéntricos que incluyan poblaciones diversas y más amplias. Además, se recomienda el desarrollo de investigaciones que integren enfoques ómicos y clínicos para entender mejor la compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y microbiológicos en la salud bucal. Este enfoque integrado no solo enriquecería la base de evidencia científica, sino que también facilitaría la traducción de los descubrimientos genómicos a aplicaciones clínicas efectivas.

CONCLUSIONES

La investigación en genómica ha sido fundamental para comprender la base genética de enfermedades periodontales, como la periodontitis, así como para abordar aspectos específicos como la maloclusión y la regeneración ósea en cirugía oral. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado variantes genéticas asociadas con la predisposición a enfermedades periodontales y anomalías dentales, mientras que la regulación epigenética ha proporcionado nuevas perspectivas terapéuticas. Además, la genómica de patógenos periodontales ha revelado interacciones genómicas entre microorganismos y el huésped, destacando la importancia de enfoques holísticos en la investigación periodontal.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado

Contribución de los autores:

Concepción de la idea de la revisión literaria, búsqueda de literatura científica, redacción del artículo, levantamiento de observaciones.

Búsqueda de literatura científica, redacción del artículo, levantamiento de observaciones. Angela Edih Coral Cor-doba y María de los Ángeles Araujo

Referencias Bibliográficas.

1. Lay J, Liyanage R, Borgmann S, Wilkins C. Problems with the "omics". *TrAC Trends Anal Chem.* 2006 Dic;25(11): 1046-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2006.10.007>
2. Pirih N, Kunej T. Toward a Taxonomy for Multi-Omics Science? Terminology Development for Whole Genome Study Approaches by Omics Technology and Hierarchy. *OMICS J Integr Biol.* 2017 Ene;21(1): 1-16. DOI: <https://doi.org/10.1089/omi.2016.0144>
3. Dai X, Shen L. Advances and Trends in Omics Technology Development. *Front Med.* 2022 Jun;30(9): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.911861>
4. Manzoni C, Kia D, Vandrovцова J, Hardy J, Wood N, Lewis P, et al. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. *Brief Bioinform.* 2018 Mar;19(2): :286-302. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbw114>
5. Chakraborty S, Hosen I, Ahmed M, Shekhar U. Onco-Multi-OMICS Approach: A New Frontier in Cancer Research. *BioMed Res Int.* 2018 Oct;3(2018):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9836256>
6. Araujo J, Castillo M, Wilches J. Tecnologías emergentes en odontología. *Ustasalud.* 2023 [Citado: 28/1/2024];22:1-2. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/375796476_Tecnologias_emergentes_en_odontologia
7. Lederberg J, McCray A. 'Ome Sweet 'Omics— A Genealogical Treasury of Words. 2001 [citado: 10/02/2024];15(7):8. Disponible en: <https://lhncbc.nlm.nih.gov/LHC-publications/pubs/OmeSweetOmicsAGenealogicalTreasuryofWords.html>
8. B K. Beer, Bethesda, and biology: how «genomics» came into being. *J Natl Cancer Inst.* 1998 [citado

- 24/01/2024];90(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9450566/>
9. Petsko GA. No place like Ome. *Genome Biol.* 2002 Jun;3(7):comment1010.1-comment1010.2. DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-7-comment1010>
 10. Butler D. Are you ready for the revolution? *Nature.* 2001 Feb; 15 (6822):758-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/35057400>
 11. Schaefer A, Richter G, Nothnagel M, Manke T, Domisch H, Jacobs G, et al. A genome-wide association study identifies GLT6D1 as a susceptibility locus for periodontitis. *Hum Mol Genet.* 2010 Feb;19(3):553-62. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp508>
 12. Rhodin K, Divaris K, North KE, Barros S, Moss K, Beck J, et al. Chronic periodontitis genome-wide association studies: gene-centric and gene set enrichment analyses. *J Dent Res.* 2014 Sep;93(9):882-90. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034514544506>
 13. Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999 Dic;4(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
 14. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primer.* 2021 Ago;1(1):1-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
 15. Fujihara C, Hafiyah A, Murakami S. Identification of disease-associate variants of aggressive periodontitis using genome-wide association studies. *Jpn Dent Sci Rev.* 2023 Dic;59:357-364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.09.001>
 16. Johannsdottir B, Thorarinsson F, Thordarson A, Magnusson T. Heritability of craniofacial characteristics between parents and offspring estimated from lateral cephalograms. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005 Feb;127(2):200-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2004.07.033>
 17. Liu F, Lijn F van der, Schurmann C, Zhu G, Chakravarty M, Hysi P, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies Five Loci Influencing Facial Morphology in Europeans. *PLOS Genet.* 2012 Sep;8(9):e1002932. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002932>
 18. Savoye I, Loos R, Carels C, Derom C, Vlietinck R. A genetic study of anteroposterior and vertical facial proportions using model-fitting. *Angle Orthod.* 1 de octubre de 1998 [citado: 13/01/2024];68(5):467-70. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article/68/5/467/57290/A-genetic-study-of-anteroposterior-and-vertical>
 19. King L, Harris E, Tolley E. Heritability of cephalometric and occlusal variables as assessed from siblings with overt malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993 Ago;104(2):121-31. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(05\)81001-7](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(05)81001-7)
 20. Carson A. Maximum likelihood estimation of human craniometric heritabilities. *Am J Phys Anthropol.* 2006 Mar;131(2):169-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajpa.20424>
 21. von Cramon N. Global human mandibular variation reflects differences in agricultural and hunter-gatherer subsistence strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Dic;108(49):19546-51. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1113050108>
 22. Suri M. Craniofacial syndromes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Jun;10(3):243-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.12.002>
 23. Alotaibi R, Howe B, Moreno U, Ramirez C, Restrepo C, Deleyiannis F, et al. Multivariate GWAS of Structural Dental Anomalies and Dental Caries in a Multi-Ethnic Cohort. *Front Dent Med.* 2021 Jun;2:771116. DOI: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2021.771116>
 24. Vieira AR, McHenry TG, Daack-Hirsch S, Murray JC, Marazita ML. A genome wide linkage scan for cleft lip and palate and dental anomalies. *Am J Med Genet A.* 2008 [citado: 3/01/2024];146A(11):1406-13. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2570346/>
 25. Cao H, Amendt B. pySAPC, a python package for sparse affinity propagation clustering: Application to odontogenesis whole genome time series gene-expression data. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Nov;1860(11 Pt B):2613-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.06.008>
 26. Lupo P, Mitchell L, Jenkins M. Genome-wide association studies of structural birth defects: A review and commentary. *Birth Defects Res.* 2019 Nov;111(18):1329-42. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1606>

27. Zeng Z, Shaffer J, Wang X, Feingold E, Weeks D, Lee M, et al. Genome-wide Association Studies of Pit-and-Fissure- and Smooth-surface Caries in Permanent Dentition. *J Dent Res*. 2013 May;92(5):432-7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034513481976>
28. Mitchell L, Agopian A, Bhalla A, Glessner J, Kim C, Swartz M, et al. Genome-wide association study of maternal and inherited effects on left-sided cardiac malformations. *Hum Mol Genet*. 2015 Ene;24(1):265-73. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu420>
29. Geller F, Feenstra B, Zhang H, Shaffer JR, Hansen T, Esserlind AL, et al. Genome-wide association study identifies four loci associated with eruption of permanent teeth. *PLoS Genet*. 2011 Sep;7(9):e1002275. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002275>
30. Fontoura C, Miller S, Wehby G, Amendt B, Holton N, Southard T, et al. Candidate Gene Analyses of Skeletal Variation in Malocclusion. *J Dent Res*. 2015 Jul;94(7):913-20. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034515581643>
31. Zebrick B, Teeramongkolgul T, Nicot R, Horton MJ, Raoul G, Ferri J, et al. ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2014 Nov;146(5):603-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.07.021>
32. Neela P, Atteeri A, Mamillapalli P, Sesham V, Keesara S, Chandra J, et al. Genetics of Dentofacial and Orthodontic Abnormalities. *Glob Med Genet*. 2020 Dic;07(4):95-100. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722303>
33. Soni R, Vivek R, Srivastava A, Singh A, Srivastava S, Chaturvedi T. Van der Woude Syndrome Associated with Hypodontia: A Rare Clinical Entity. *Case Rep Dent*. 2012 Dic. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/283946>
34. Lone I, Zohud O, Midlej K, Paddenberg E, Krohn S, Kirschneck C, et al. Anterior Open Bite Malocclusion: From Clinical Treatment Strategies towards the Dissection of the Genetic Bases of the Disease Using Human and Collaborative Cross Mice Cohorts. *J Pers Med*. 2023 Nov;13(11):1617. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13111617>
35. Zohud O, Lone I, Midlej K, Obaida A, Masarwa S, Schröder A, et al. Towards Genetic Dissection of Skeletal Class III Malocclusion: A Review of Genetic Variations Underlying the Phenotype in Humans and Future Directions. *J Clin Med*. 2023 Abr;12(9). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12093212>
36. Hartsfield J, Jacob G, Morford L. Heredity, Genetics and Orthodontics - How Much Has This Research Really Helped? *Semin Orthod*. 2017 Dic;23(4):336-47. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2017.07.003>
37. Moreno Uribe L, Miller S. Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. *Orthod Craniofac Res*. 2015 Abr;18 Suppl 1(0 1):91-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/ocr.12083>
38. Gershater E, Li C, Ha P, Chung C, Tanna N, Zou M, et al. Genes and Pathways Associated with Skeletal Sagittal Malocclusions: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Dic;22(23). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222313037>
39. Zhao Y, Gui L, Hou C, Zhang D, Sun S. GwasWA: A GWAS one-stop analysis platform from WGS data to variant effect assessment. *Comput Biol Med*. 2023 Dic;169(107820):107820 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2023.107820>
40. Croucher P, Mascheretti S, Hampe J, Huse K, Frenzel H, Stoll M, et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2003 Ene;11(1):6-16. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200897>
41. Laine L, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol 2000*. 2012 Feb;58(1):37-68. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00415.x>
42. Ghallab A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch Oral Biol*. 2018 Mar;87:115-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.12.022>
43. Lacruz R, Smith C, Bringas P, Chen YB, Smith S, Snead M, et al. Identification of novel candidate genes involved in mineralization of dental enamel by genome-wide transcript profiling. *J Cell Physiol*. 2012 May;227(5):2264-75. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.22965>
44. Farrow E, Rengasamy S, Thiffault I, Saunders C. Examination of rare genetic variants in dental enamel genes: The potential role of next-generation sequencing in primary dental care. *Orthod Craniofac Res*.

- 2019 May;22(S1):49-55. DOI: <https://doi.org/10.1111/ocr.12266>
45. Jeremias F, Koruyucu M, Kuchler E, Bayram M, Tuna E, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol.* 2013 Oct;58(10):1434-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.05.005>
46. Chisini L, Santos F, Carvalho R, Horta B, Tovo-Rodrigues L, Demarco F, et al. Impact of tooth mineral tissues genes on dental caries: A birth-cohort study. *J Dent.* 2023 Jun; 133(104505):104505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2023.104505>
47. Shaffer J, Carlson J, Stanley B, Feingold E, Cooper M, Vanyukov M, et al. Effects of enamel matrix genes on dental caries are moderated by fluoride exposures. *Hum Genet.* 2015 Feb;134(2). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1504-7>
48. Zou T, Foxman B, McNeil D, Weinberg S, Marazita M, Shaffer J. Genome-Wide Analysis of Dental Caries Variability Reveals Genotype-by-Environment Interactions. *Genes.* 2023 Mar;14(3):736. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14030736>
49. Vieira A, Bayram M, Seymen F, Sencak R, Lippert F, Modesto A. In Vitro Acid-Mediated Initial Dental Enamel Loss Is Associated with Genetic Variants Previously Linked to Caries Experience. *Front Physiol.* 2017 Jun;8:104. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00104>
50. Randazzo A, Burnheimer J, Bayram M, Seymen F, Vieira A. Genetic polymorphisms influence shear bond resistance of orthodontic brackets. *J World Fed Orthod.* 2020 Sep;9(3):101-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejwf.2020.06.001>
51. Ajith A, Subbiah U. In silico screening of non-synonymous SNPs in human TUFT1 gene. *J Genet Eng Biotechnol.* 2023 Oct;21(1):95. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00551-4>
52. Vieira A, Albandar J. Role of genetic factors in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2014 Jun;65(1):92-106. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12021>
53. Shi Q, Luan Q, Wang X, Cai Y. Correlation study on mtDNA polymorphisms as potential risk factors in aggressive periodontitis by NGS. *Oral Dis.* 2020 mar;26(2):401-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.13231>
54. Ebersole J, Dawson D, Morford L, Peyyala R, Miller C, González O. Periodontal disease immunology: «double indemnity» in protecting the host. *Periodontol 2000.* 2013 Jun;62(1):163-202. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12005>
55. Borilova P, Danek Z, Deissova T, Hromcik F, Lipovy B, Szaraz D, et al. Interleukin Gene Variability and Periodontal Bacteria in Patients with Generalized Aggressive Form of Periodontitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul;21(13):4728. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21134728>
56. Brett P, Zygianni P, Griffiths G, Tomaz M, Parkar M, D'Aiuto F, et al. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2005 Dic;84(12):1149-53. DOI: <https://doi.org/10.1177/154405910508401211>
57. Meng H, Ren X, Tian Y, Feng X, Xu L, Zhang L, et al. Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2011 Jun;56(1):87-101. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00367.x>
58. Kulkarni C, Kinane D. Host response in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2014 Jun;65(1):79-91. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12017>
59. Schulz S, Stein J, Altermann W, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in interleukin-1 gene cluster and subgingival colonization with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with aggressive periodontitis. *Hum Immunol.* 2011 Oct;72(10):940-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.05.009>
60. Fliefel R, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Gene Therapy for Bone Defects in Oral and Maxillofacial Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. *Stem Cells Dev.* 2017 Feb;26(4):215-30. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0172>
61. Steinhardt Y, Aslan H, Regev E, Zilberman Y, Kallai I, Gazit D, et al. Maxillofacial-derived stem cells regenerate critical mandibular bone defect. *Tissue Eng Part A.* 2008 Nov;14(11):1763-73. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2008.0007>
62. Maticescu A, Ardelean L, Rusu L, Craciun D, Bratu E, Babucea M, et al. Advanced Biomaterials and Techni-

- ques for Oral Tissue Engineering and Regeneration-A Review. *Mater Basel Switz.* 2020 Nov;13(22):5303. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma13225303>
63. Smeets R, Henningsen A, Zernial O, Stürmer E, Fiedler I, : Biologization in maxillofacial surgery, oral surgery and dentistry is in full swing. PRF, PRGF, PRP, blood plasma-stabilized augmentations, supplementation of micronutrients and vitamins - what opportunities do such «biological» approaches actually offer? We introduce them here. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW Schäfer S, et al. New and innovative biomaterials, techniques and therapy concepts.* 2022 Jul;11:Doc05. DOI: <https://doi.org/10.3205/iprs000166>
 64. Meyer U, Wiesmann H, Berr K, Kübler N, Handschel J. Cell-based bone reconstruction therapies-principles of clinical approaches. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006 [citado: 02/02/2024];21(6): [aprox. 906 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17190299/>
 65. Araújo C, Astarita C, D'Aquino R, Pelegrine A. Evaluation of Bone Regeneration in Rat Calvaria Using Bone Autologous Micrografts and Xenografts: Histological and Histomorphometric Analysis. *Mater Basel Switz.* 2020 Sep;13(19):4284. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma13194284>
 66. Seo J, Lim J, Jo W, Lee J, Song S. Effects of rhBMP-2 with various carriers on maxillofacial bone regeneration through computed tomography evaluation. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2023 Oct;45(1):40. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40902-023-00405-6>
 67. Kim Y, Lee J, Kim S, Lim S. Guided bone regeneration using demineralized allogenic bone matrix with calcium sulfate: case series. *J Adv Prosthodont.* 2013 May;5(2):167-71. DOI: <https://doi.org/10.4047/jap.2013.5.2.167>
 68. Jee Y. Use of platelet-rich fibrin and natural bone regeneration in regenerative surgery. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2019 Jun;45(3):121-2. DOI: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2019.45.3.121>
 69. Varghese M, Manuel S, Kumar L. Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jul;75(7):1322-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.035>
 70. Divaris K, Monda K, North K, Olshan A, Reynolds L, Hsueh W, et al. Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study. *Hum Mol Genet.* 2013 Jun;22(11):2312-24. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt065>
 71. Shungin D, Haworth S, Divaris K, Agler C, Kamatani Y, Keun Lee M, et al. Genome-wide analysis of dental caries and periodontitis combining clinical and self-reported data. *Nat Commun.* 2019 Jun;10(1):2773. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10630-1>
 72. Zhu G, Cui X, Fan L, Pan Y, Wang L. Genome- and Transcriptome-Wide Association Studies Identify Susceptibility Genes and Pathways for Periodontitis. *Cells.* 2022 Dic;12(1):70. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12010070>
 73. Vaithilingam R, Safii S, Baharuddin N, Ng C, Cheong S, Bartold P, et al. Moving into a new era of periodontal genetic studies: relevance of large case-control samples using severe phenotypes for genome-wide association studies. *J Periodontol Res.* Dic;49(6):683-95. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12167>
 74. Schaefer A, Bochenek G, Jochens A, Ellinghaus D, Dommisch H, Güzeldemir-Akçakanat E, et al. Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015 Feb;8(1):159-67. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000554>
 75. Teumer A, Holtfreter B, Völker U, Petersmann A, Nauck M, Biffar R, et al. Genome-wide association study of chronic periodontitis in a general German population. *J Clin Periodontol.* 2013 Nov;40(11):977-85. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12154>
 76. Offenbacher S, Divaris K, Barros S, Moss K, Marchesan J, Morelli T, et al. Genome-wide association study of biologically informed periodontal complex traits offers novel insights into the genetic basis of periodontal disease. *Hum Mol Genet.* 2016 May;25(10):2113-29. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw069>
 77. Agler C, Shungin D, Ferreira Zandoná A, Schmadeke P, Basta P, Luo J, et al. Protocols, Methods, and Tools for Genome-Wide Association Studies (GWAS) of Dental Traits. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2019 Mar;1922:493-509. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9012-2_38

78. Kim H, Gordon S, Dionne R. Genome-wide approaches (GWA) in oral and craniofacial diseases research. *Oral Dis.* 2013 Mar;19(2):111-20. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01962.x>
79. Duquette D. Implementation of public health genomics and applications to public health dentistry. *J Public Health Dent.* 2020 Mar;80(S1):37-42. DOI: <https://doi.org/10.1111/jphd.12307>

Recibido: 15 de marzo del 2024

Aceptado: 15 de mayo del 2024

Publicado: 02 de septiembre del 2024