

Asociación entre el polimorfismo FCYRIIIA-158V-F y periodontitis

Association Between the FCYRIIIA-158V-F Polymorphism and Periodontitis

Jorge González Quesada DDS, MSc¹; Rodrigo Vidal Soto Phd²; Patricio Fuentes Zuleta DDS, MSc³

1. Profesor, Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
2. Profesor Catedrático, Departamento de Biología, Universidad de Santiago de Chile, Chile.
3. Profesor Catedrático, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Andrés Bello, Chile.

Autor para correspondencia: Dr. Jorge González Quesada - jorge.gonzalezquesada@ucr.ac.cr

Recibido: 1-IV-2017

Aceptado: 28-IV-2017

Publicado Online First: 12-V-2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.28915>

RESUMEN

Es reconocida la etiología multifactorial de la periodontitis, donde factores genéticos y ambientales interactúan para producir la enfermedad y modificar su expresión clínica. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la presencia del polimorfismo para el receptor de IgG subclase III A (FCYRIIIA-158V-F) y la periodontitis severa. Se estudiaron 150 pacientes: 32 pacientes con periodontitis agresiva, 71 pacientes con periodontitis crónica, y 47 voluntarios clínicamente sanos sin periodontitis. Se obtuvieron muestras de sangre periférica, aproximadamente 20µl. La extracción de ADN se llevó a cabo desde las microtarjetas FTAelute. Los polimorfismos seleccionados fueron amplificados por PCR. Resultados: Las frecuencias genotípicas de los tres grupos evaluados cumplieron con el equilibrio Hardy-Weinberg (Test Chi cuadrado, valor- $p > 0.05$, IC 95 %). La diferencia entre la condición de enfermo (periodontitis crónica y agresiva) y el grupo de individuos sanos fue estadísticamente significativa para la presencia del alelo T ($p \leq 0,004$), con un OR de 4,03 (IC 95%), la sensibilidad correspondió al 93% y la especificidad al 23%, con un valor predictivo positivo del 72% y un valor predictivo negativo del 61%. Conclusiones: Se determinó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del alelo T en el polimorfismo de FCYRIIIA-158V-F y la condición de enfermo, de manera que el poseer el alelo T presenta una mayor probabilidad de desarrollar periodontitis severa. Debido a la importancia de identificar sujetos susceptibles a la periodontitis recomendamos realizar más estudios.

PALABRAS CLAVE

Polimorfismo genético; Periodontitis crónica; Periodontitis agresiva.

ABSTRACT

The multifactorial etiology of periodontitis is recognized, where genetic and environmental factors interact to produce the disease and modify its clinical expression. The aim of this study is to determine the association between the presence of the polymorphism for IgG subclass III A receptor (FCYRIIIA-158V-F) and severe periodontitis. **Materials and Methods:** The study sample was composed of 150 patients: 32 patients with aggressive periodontitis, 71 patients with chronic periodontitis, and 47 clinically healthy volunteers without periodontitis. Peripheral blood samples, approximately 20µl, were obtained. DNA extraction was carried out from the FTAelute micro-cards. The selected polymorphisms were amplified by PCR. **Results:** The genotypic frequencies of the three groups evaluated met the Hardy-Weinberg equilibrium (Chi-square test, p -value > 0.05, 95% CI). The difference between the periodontitis (chronic and aggressive periodontitis) group and the group of healthy individuals was statistically significant for the presence of the T allele ($p \leq 0.004$), with an OR of 4.03 (95% CI), the sensitivity to 93% and specificity to 23%, with a positive predictive value of 72% and a negative predictive value of 61%. **Conclusions:** A statistically significant association was found between the presence of the T allele in the polymorphism of FCYRIIIA-158V-F and the diseased condition (periodontitis group), suggesting that the T allele possesses a higher probability of developing severe periodontitis. Due to the importance of identifying subjects susceptible to periodontitis we recommend further studies.

KEYWORDS

Genetic polymorphism; Chronic periodontitis; Aggressive periodontitis.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa de características inflamatorias, la cual se caracteriza por la destrucción de los tejidos de soporte del diente: cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar (1). Es reconocida la etiología multifactorial de la periodontitis, donde factores genéticos y ambientales interactúan para producir la enfermedad y modificar su expresión clínica (2). Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo para desarrollar periodontitis no es igual para todos los individuos (3). Las bacterias y otros factores ambientales inician y modulan la enfermedad periodontal, se sabe que cada individuo responde de forma diferente a los retos comunes del entorno, y que esta respuesta diferencial está influida por el perfil genético del individuo (4).

Los genes desempeñan un papel en la predisposición y en la progresión de las enfermedades periodontales (5). La variación genética es un determinante principal del riesgo diferencial para muchas enfermedades humanas (6).

La periodontitis agresiva es un tipo específico de periodontitis con características clínicas identificables claramente. Dentro de las características comunes de las periodontitis agresivas se encuentran que el individuo es desde un punto de vista sistémico sano, con presencia de una rápida pérdida de inserción y destrucción ósea alveolar y agregación familiar (7).

La agregación familiar de un rasgo o una enfermedad puede sugerir una etiología genética. Sin embargo, las familias también comparten muchos aspectos de un entorno común, incluyendo

la dieta, las exposiciones a contaminantes y comportamientos como el consumo del tabaco, además, ciertos agentes infecciosos pueden agruparse en familias. Así, la agregación familiar puede deberse a los genes compartidos, a la exposición a un ambiente también compartido o a similares influencias socioeconómicas. Diversos reportes de agregación familiar han sugerido un componente genético para la periodontitis agresiva (4). Marazita y colaboradores (8) detectaron un patrón de transmisión autosómica dominante para la periodontitis de inicio precoz.

Por otro lado, la periodontitis crónica es la forma más común de periodontitis que afecta a los adultos y se caracteriza por una tasa de progresión de leve a moderada, aunque puede tener períodos de rápida progresión (9). Los genes han sido implicados en participar en la periodontitis crónica, pero a diferencia de la periodontitis agresiva, esta no sigue un patrón simple de transmisión familiar o de distribución.

En las enfermedades complejas, las variantes genéticas en múltiples loci genéticos contribuyen a la predisposición global a la enfermedad. Por lo que no es posible una simple relación causa-efecto entre un alelo genético particular y una enfermedad (10). Los polimorfismos genéticos históricamente han sido utilizados como marcadores genéticos para localizar genes causantes de la enfermedad mediante estudios de linkage (11-13). Sin embargo, también se ha podido comprender que los polimorfismos pueden influir sobre complejas enfermedades comunes vía efecto directo sobre la función del gen (14).

Los genes para FCYR están asociados con riesgo por varios tipos de periodontitis como la periodontitis agresiva, periodontitis crónica y periodontitis crónica recurrente (10-15). Fu Y y colaboradores (16) mostrarán una mayor prevalencia para el genotipo FCYRIIB-NA2 en el grupo con periodontitis juvenil localizada que

en el grupo control sano ($p= 0,024$) y concluyen que este tipo de polimorfismo podría representar un marcador de riesgo para susceptibilidad a periodontitis juvenil localizada en la población afroamericana. Por otro parte, Yakamoto y colaboradores (17) observaron que los sujetos con un genotipo FCYRIIA-H131 presentaban una mayor producción de IL-1 β cuando se comparan con sujetos con el genotipo FCYRIIA-R131 ($p<0,05$), lo que apoya el concepto de que el polimorfismo FCYRIIA-H131 puede afectar la producción de IL-1 β , conduciendo a diferencias interindividuales en el riesgo para periodontitis. En otro estudio se mostró que el polimorfismo FCYRIIA-H131 puede estar asociado con riesgo de periodontitis crónica y con severidad de la enfermedad en fumadores caucásicos (18).

Actualmente es reconocida la etiología multifactorial de la periodontitis, donde factores genéticos y ambientales interactúan para producir la enfermedad y modificar su expresión clínica. De esta forma el objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la presencia del polimorfismo para el receptor de IgG subclase III A (FCYRIIIA-158V-F) y la periodontitis severa.

MATERIALES Y MÉTODOS

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se estudiaron 150 pacientes, seleccionados en la Clínica de Periodoncia de la Universidad Nacional Andrés Bello. Todos los participantes fueron clínicamente evaluados, diagnosticados y clasificados en tres grupos de la siguiente manera: 32 pacientes con periodontitis agresiva, 71 pacientes con periodontitis crónica, y 47 voluntarios clínicamente sanos sin periodontitis.

Los sujetos completaron los cuestionarios de historia médica y dental personal y familiar y fue requerido que tuvieran padres y abuelos chilenos, con el fin de reducir la heterogeneidad genética en los cohortes.

La selección de los pacientes se basó en los grados de destrucción de los tejidos periodontales, evaluados por los parámetros clínicos de profundidad de sondaje, pérdida de inserción clínica, grado de movilidad dental y evidencia radiográfica de pérdida de hueso alveolar.

Todos los sujetos recibieron una clara explicación del protocolo de investigación y firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Andrés Bello.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS, EXTRACCIÓN DE ADN Y DETERMINACIÓN DE GENOTIPOS

Las muestras consistieron en muestras de sangre periférica, aproximadamente 20µl, obtenidas a partir del dedo medio de la mano menos utilizada por el individuo. La sangre se depositó en microtarjetas FTAelute (Merck) y estas fueron almacenadas en un lugar seco con sílica gel.

La extracción de ADN se llevó a cabo desde las microtarjetas FTAelute según las indicaciones del fabricante. La extracción consistió en cortar círculos de 3 mm de diámetro, traspasar a un tubo Eppendorf y agregar 500 uL de agua mili Q estéril, con posterior agitación en vórtex, centrifugación a máxima velocidad, retirar y descartar el sobrenadante, recuperar los círculos secos (centrifugar nuevamente si es necesario) para traspasarlos a un tubo Eppendorf nuevo y agregar 50 uL de agua mili Q estéril. Posteriormente se somete a un ciclo termal de 95 °C por 30 min y centrifugación por 1 min a máxima velocidad para recuperar todo el volumen, eliminando los círculos.

Los polimorfismos seleccionados fueron amplificados por PCR, para lo cual se diseñaron partidores específicos de acuerdo a los programas dCAPS Finder 2.0 y Primer3. El diseño de los partidores contempló en la totalidad de los casos la inclusión de un sitio restricción.

Para un volumen de reacción final de 25 µL, se agregará en un tubo Eppendorf de 0,6 µL 2,5 µL de Buffer de PCR 10X, 1 µL de cloruro de magnesio 50 mM, 4µL de mix de dNTPs 200 uM, 0,375 µL de cada uno de los partidores (Forward: 5'GGAAGTATTTTCATCATAATTCTGACTTG3'; Reverse: 5'AACTCAACTTCCCAGTGTGATTGCAG 3') para una concentración final de 0,3 uM, 0,2 µL de DNA Taq polimerasa 5 U/µL, 2,5µL de BSA 10 µg/µL, 2 µL de ADN (según lo indicado por el fabricante de microtarjetas FTAelute Merck) y luego con agua mili Q estéril se completó el volumen final de reacción. El programa consiste en un ciclo de desnaturación de 3 min a 94 °C, posteriormente 30 ciclos que comprendían 50 s a 94 °C, 30 s a 50,5 °C y 1 min a 72 °C, finalmente un ciclo de extensión final de 10 min a 72 °C.

Tras las amplificaciones se llevó a cabo un corte con enzimas de restricción (RsaI) para todos los casos, las digestiones se realizaron en un volumen final de 20µL, que consiste en 10 µL del producto de PCR, 5 µL de la enzima de restricción, 2 µL del buffer correspondiente en cada caso y se completa el volumen final con agua mili Q estéril.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis multivariable utilizando el programa estadístico STATA, para evaluar el efecto de variables múltiples como sexo, edad, y hábito de fumar en el total de muestras. A continuación se determinó el Equilibrio de Hardy-Weinberg en las frecuencias alélicas y genotípicas para el número total de muestras y para cada grupo utilizando los programas Hardy-Weinberg equilibrium.

Finalmente se determinó la asociación variable-fenotipo. Para esto se seleccionó el Test de Chi cuadrado y Test de Fisher para realizar una comparación de las distribuciones de las frecuencias alélicas y genotípicas entre las tres poblaciones de sujetos seleccionados (sanos, periodontitis crónica y periodontitis agresiva). Para determinar

la fuerza de las asociaciones se estimó la razón de disparidad Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (CI) de 95%.

RESULTADOS

Se seleccionaron muestras de sangre periférica de 150 pacientes, de las cuales 47 correspondieron a individuos clínicamente sanos, 71 a pacientes con periodontitis crónica y 32 con periodontitis agresiva. Las características clínicas

de los sujetos estudiados se muestran en la Tabla 1.

Un análisis de multivariable mostró que las variables sexo y hábito de fumar no se relacionaron significativamente con ninguno de los grupos en estudio ($p > 0,05$). Sin embargo, la variable edad se asoció significativamente ($p < 0,0001$; Test Chi cuadrado, CI 95%), al grupo de estudio con periodontitis crónica. Las frecuencias genotípicas de los tres grupos evaluados cumplieron con el equilibrio Hardy-Weinberg (Test Chi cuadrado, valor- $p > 0,05$, IC 95 %).

Tabla 1. Características clínicas de los sujetos estudiados.

Características	P. crónica n= 71	P. agresiva n=32	Sanos n= 47
Edad (años)	53,4 ± 10,6*!	33,5 ± 6,5!	39,9 ± 10,5*
Mujeres %	30,6	34,7	34,7
Hombres %	44,8	31,02	24,1
Fuma (46,75%)	33,33	30,56	36,11
Nº de dientes X	25	27	29
I. placa (%)	70**	80**	12
S.S (%)	35**	55**	8
P.S (mm)	4,46 ± 1,71**	5,12 ± 2,14**	1,68 ± 0,76
N.I.C (mm)	4,09 ± 1,58**	4,24 ± 2,03**	1,4 ± 0,63

* La variable edad en el grupo de enfermos crónicos es significativamente diferente al grupo de sujetos sanos (pvalue=0,0001) y ! significativamente diferente del grupo de enfermos agresivos. Las variables clínicas Índice de placa (I.P) pvalue=0,0001, Sangramiento al sondaje (S.S) pvalue=0,0001, Profundidad al sondaje (P.S) pvalue=0,0001, Nivel de inserción clínico (N.I.C) pvalue=0,0001 son significativamente diferentes **entre los grupos de enfermos crónicos y agresivos y los pacientes sanos.

FRECUENCIAS ALÉLICAS

Las frecuencias alélicas para el polimorfismo del FCYRIIIA-158V-F en las tres poblaciones en estudio se muestran en la Tabla 2 y Figura 1.

Tabla 2. Frecuencia alélica (%) para el FCYRIIIA-158 V-F.

Alelo	P. Agresiva n= 32	P. Crónica n= 71	Sanos n= 47
T	30 (93,75)*	66 (92,96)**	36 (76,60)
C	10 (31,25)	46 (64,79)	34 (72,34)

* p≤0,004 ** p≤0,011.

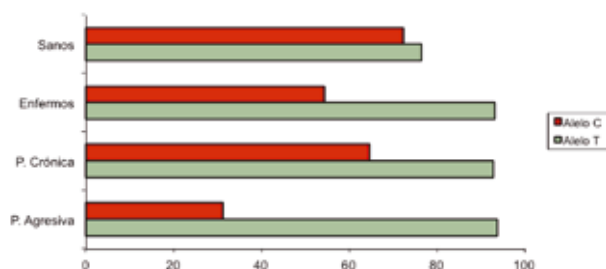


Figura 1. Frecuencia alélica (%) para el polimorfismo de FCYRIIIA-158 V-F.

Al evaluar la distribución de las frecuencias alélicas en los tres grupos, se determinó una asociación estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con periodontitis agresiva y la presencia del alelo T (p≤0,004), con un Odds ratio (OR) de 4,5 (IC 95%), la sensibilidad correspondió al 94% y la especificidad al 23%, con un valor predictivo positivo del 45% y un valor predictivo negativo del 85%.

Al comparar el grupo de pacientes crónicos con el grupo de individuos sanos, se encontró también una diferencia estadísticamente significativa para la presencia del alelo T (p≤0,01), con un OR de 4,03 (IC 95%), la sensibilidad correspondió al 93% y la especificidad al 23%, con un valor predictivo positivo de 64% y un valor predictivo negativo del 68%.

La diferencia entre la condición de enfermo (periodontitis crónica y agresiva) y el grupo de individuos sanos fue estadísticamente significativa para la presencia del alelo T (p≤0,004), con un OR de 4,03 (IC 95%), la sensibilidad correspondió al 93% y la especificidad al 23%, con un valor predictivo positivo del 72% y un valor predictivo negativo del 61%.

FRECUENCIAS GENOTÍPICAS

Las frecuencias genotípicas del polimorfismo del FCYRIIIA-158V-F en las tres poblaciones de estudio se indican en la Tabla 3 y Figura 2.

Tabla 3. Frecuencia genotípica (%) para el FCYRIIIA-158 V-F.

Genotipo FCYRIIIA	P. Agresiva n= 32	P. Crónica n= 71	Sanos n= 47
T/T	21 (65,63)*	25 (35,21)	13 (27,66)
C/T	8 (25)	41 (57,75)	23 (48,94)
C/C	2 (6,25)	5 (7,04)	11 (23,4)**

* p≤0,001 ** p≤0,004.

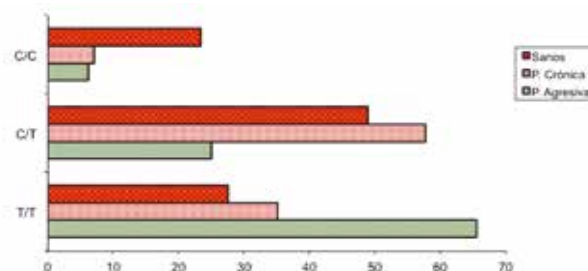


Figura 2. Frecuencia genotípica (%) para el FCYRIIIA-158 V-F.

Al evaluar la distribución de las frecuencias genotípicas en los tres grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con periodontitis agresiva y la presencia del genotipo homocigoto TT ((p≤0,001), un OR de 4,99 (IC 95%), la sensibilidad correspondió al 65% y la especificidad fue del 72%, con un valor predictivo positivo de 62% y un valor predictivo negativo del 76%.

La condición de enfermo (periodontitis crónica y agresiva) fue estadísticamente significativa para la presencia del genotipo homocigoto TT ($p \leq 0,04$), con un OR de 2,11 (IC 95%), la sensibilidad correspondió al 45% y la especificidad al 72%, con un valor predictivo positivo de 78% y un valor predictivo negativo de 37%.

En el grupo de individuos sanos se observó una asociación estadísticamente significativa con la presencia del genotipo homocigoto CC cuando se compara:

- Con el grupo de pacientes con periodontitis agresiva ($p \leq 0,044$), con un OR de 0,218 (IC 95%), donde la sensibilidad correspondió al 6% y la especificidad al 77%, con un valor predictivo positivo del 15% y un valor predictivo negativo del 55%.
- Con el grupo de pacientes con periodontitis crónica ($p \leq 0,011$) con un OR de 0,248 (IC 95%), la sensibilidad correspondió al 7% y la especificidad al 77%, con un valor predictivo positivo del 31% y un valor predictivo negativo del 35%.
- Con la condición de enfermo ($p \leq 0,044$), con un OR de 0,239 (IC 95%), la sensibilidad correspondió al 7% y la especificidad al 77%, con un valor predictivo positivo del 38% y un valor predictivo negativo del 27%.

DISCUSIÓN

El receptor para la fracción constante de la IgG (FCYR) une las ramas celular y humoral del sistema inmune, lo que es considerado esencial para la defensa del hospedero contra las bacterias. (10). Diferentes estudios han asociado los polimorfismos de dicho receptor con la periodontitis (18,19, 20, 21, 22).

El presente estudio investigó si existía alguna asociación entre la presencia del polimorfismo FCYRIIIA-158V-F y la periodontitis

severa en una población de pacientes chilenos. Este gen candidato cumple con el Equilibrio de Hardy- Weinberg.

Chung y colaboradores (21) mostraron que el polimorfismo para el FCYRIIA-R131 fue encontrado más frecuentemente en el grupo con periodontitis agresiva que en el grupo control sano. Igualmente Loos y colaboradores (22) encontraron que los pacientes con periodontitis agresiva presentaban una mayor frecuencia de los polimorfismos para FCYRIIA-H131 y FCYRIIIA-158V cuando se comparaban con controles sanos.

Sugita y colaboradores (23) observaron que los sujetos con periodontitis recurrente presentaban una mayor frecuencia del polimorfismo FCYRIIIA-158F en comparación con aquellos sujetos sin recurrencia de la enfermedad, postulando al FCYRIIIA como un gen candidato para el riesgo de recurrencia de la periodontitis del adulto. Sugieren también que los bajos niveles de IgG1 e IgG3 que une a las células NK, macrófagos y linfocitos en sujetos portadores del FCYRIIIA-158F, podría ser el mecanismo responsable de la disminución en la función de estas células de estos individuos.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Sugita y colaboradores (23) en una población japonesa, donde se determinó que el polimorfismo FCYRIIIA-158F estaba asociado significativamente con la periodontitis crónica. Por otro lado Meisel y colaboradores (19) encontraron una asociación estadísticamente significativa para la presencia del FCYRIIIA-158V en la periodontitis crónica severa, este estudio también encontró una asociación significativa para el grupo con periodontitis crónica, pero esta asociación se dio solamente con el alelo FCYRIIIA-158F.

En nuestro estudio encontramos una asociación significativa con la periodontitis agresiva, sin embargo esta frecuencia significativamente mayor correspondió al alelo T (FCYRIIIA-158F),

del gen polimórfico FCYRIIIA-158V-F. El alelo C (FCYRIIIA-158V), se mostró en nuestro estudio como un factor protector.

En nuestra investigación el alelo T aparece firmemente asociado a la periodontitis severa, la fuerza de esta asociación determina que el riesgo de desarrollar periodontitis agresiva es 4,5 veces mayor cuando se es portador del alelo T y la probabilidad de desarrollar periodontitis crónica es 4 veces mayor cuando se porta el alelo T.

También encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del genotipo homocigoto TT para el gen FCYRIIIA-158V-F y la presencia de periodontitis agresiva. Al comparar la condición de enfermo (individuos con periodontitis crónica y agresiva) con el grupo de individuos sanos también observamos una mayor prevalencia del genotipo TT en los sujetos con la condición de enfermo. Estos resultados podrían indicar que los sujetos con un genotipo homocigoto TT para el gen FCYRIIIA-158V-F tendrían una mayor susceptibilidad o un riesgo de 4,9 veces mayor para desarrollar periodontitis agresiva y un riesgo de 2,11 veces para desarrollar periodontitis severa.

La presencia del genotipo homocigoto CC para el gen polimórfico FCYRIIIA-158V-F se encontró con una mayor prevalencia en el grupo de sujetos sanos que en el grupo de periodontitis agresiva y en el grupo de periodontitis crónica, por

lo que se podría pensar en un posible rol protector para la presencia de ese genotipo.

Wang y colaboradores (24) consideran que el valor de la asociación estadística usando X^2 en poblaciones pequeñas se incrementa notoriamente si se considera el valor del OR. Si el OR es mayor de 1.3, el poder estadístico de la fuerza de asociación obtenida valida los resultados obtenidos, mientras que si el OR es menor de 1.3, se necesitara muestras poblacionales de mayores de 100000 sujetos de tamaño). Aunque nuestra población de estudio es relativamente pequeña, la fuerza de la asociación obtenida es muy alta, los OR van de 2 a 4.9, lo que permite validar de alguna manera nuestros resultados.

CONCLUSIONES

El presente estudio sugiere una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del alelo T en el gen polimórfico del receptor FCYRIIIA-158V-F y la condición de enfermo periodontal severo, de tal manera que el ser portador del alelo T determina una mayor probabilidad de desarrollar periodontitis severa. La presencia del alelo T en el gen candidato del receptor FCYRIIIA-158V-F indica una mayor probabilidad de desarrollar periodontitis agresiva y crónica. La presencia del alelo T y el genotipo TT en FCYRIIIA-158V-F podrían considerarse como marcadores de susceptibilidad de periodontitis severa. Debido a la importancia de identificar sujetos susceptibles a la periodontitis recomendamos realizar más estudios.

REFERENCIAS

1. Listgarten M.A. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 418-425.
2. Page R. C., Offenbacher S., Schroeder H. E., Seymour G. J., Kornman K. S. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000. 1997 Jun;14: 216-48. Review.
3. Griffiths G. S., Wilton J. M., Curtis M. A, Maiden MF, Gillett IR, Wilson DT, Sterne JA, Johnson NW. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. *J Clin Periodontol*. 1988 Aug;15 (7): 403-10.
4. Kinane D. F., Shiba H., Hart T. C. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2005; 39: 91-117.
5. Hart T. C. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Curr Opin Periodontol*. 1994; 3-11.
6. Collins F. S., McKusick V. A. Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA*. 2001 Feb 7; 285 (5): 540-4.
7. Lang N., Bartold P. M., Cullinan M., Jeffcoat M., Mombelli A., Murakami S., Page R., Papananou P., Tonetti M., Van Dyke T. Consensus report: Aggressive Periodontitis. *Annals of Periodontol*. December 1999; 4: 53-53.
8. Marazita M. L., Burmeister J. A., Gunsolley J. C., Koertge T. E., Lake K., Schenkein H. A. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. 1994; 65 (6): 623-30.
9. Lindhe J., Lamster I., Charles A., Chung C., Flemmig T., Kinane D. M., Loe H., Schoor R., Seymour G., Somerman M. Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Annals of Periodontology* December 1999, 4: 38-38.
10. Yoshie H., Kobayashi T., Tai H., Galicia J. C. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol* 2000. 2007;43:102-32.
11. Michalowicz B. S., Aeppli D., Virag J. G., Klump D. G., Hinrichs J. E., Segal N. L., Bouchard T. J. Jr, Pihlstrom B. L. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol*. 1991 May; 62 (5): 293-9.
12. Michalowicz B. S., Aeppli D. P., Kuba R. K., Bereuter J. E., Conry J. P., Segal N. L., Bouchard T. J. Jr, Pihlstrom B. L. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res*. 1991 Nov; 70 (11): 1431-5.
13. Corey L. A., Nance W. E., Hofstede P., Schenkein H. A. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol*. 1993 Dec; 64 (12): 1205-8.
14. Taylor J. J., Preshaw P. M., Donaldson P. T. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2004; 35:158-82.
15. Abbas K, Lichtman A. *Cellular and Molecular Immunology*. 2004. 5ed.
16. Fu Y., Korostoff J. M., Fine D. H., Wilson M. E. Fc gamma receptor genes as risk markers for localized aggressive periodontitis in African-Americans. *J Periodontol*. 2002 May; 73 (5): 517-23.
17. Yamamoto K., Kobayashi T., Sugita N., Tai H., Yoshie H. The Fc gamma RIIa polymorphism influences production of interleukin-1 by mononuclear cells. *Int J Immunogenet*. 2007 Oct; 34 (5): 369-72.
18. Yamamoto K., Kobayashi T., Grossi S., Ho A. W., Genco R. J., Yoshie H., De Nardin E. Association of Fc gamma receptor IIa genotype with chronic periodontitis in Caucasians. *J Periodontol*. 2004 Apr; 75 (4): 517-22.

19. Meisel P., Carlsson L. E., Sawaf H., Fanghaenel J., Greinacher A., Kocher T. Polymorphisms of Fc gamma-receptors RIIa, RIIIa, and RIIIb in patients with adult periodontal diseases. *Genes Immun.* 2001 Aug; 2 (5): 258-62.
20. Kobayashi T., Westerdaal N. A., Miyazaki A., van der Pol W. L., Suzuki T., Yoshie H., van de Winkel J. G., Hara K. Relevance of immunoglobulin G Fc receptor polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. *Infect Immun.* 1997 Sep; 65 (9): 3556-60.
21. Chung H. Y., Lu H. C., Chen W. L., Lu C. T., Yang Y. H., Tsai C. C. Gm (23) allotypes and Fc gamma receptor genotypes as risk factors for various forms of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003 Nov; 30 (11): 954-60.
22. Loos B. G. 1, Leppers-Van de Straat F. G., Van de Winkel J. G., Van der Velden U. Fc gamma receptor polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003 Jul; 30 (7): 595-602.
23. Sugita N., Yamamoto K., Kobayashi T., Van Der Pol W, Horigome T, Yoshie H, Van De Winkel JG, Hara K. Relevance of Fc gamma RIIIa-158V-F polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. *Clin Exp Immunol.* 1999 Aug; 117 (2): 350-4.
24. Wang W. Y., Barratt B. J., Clayton DG, Todd JA. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns *Nat Rev Genet.* 2005 Feb; 6 (2): 109-18.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.