



Polimorfismo -308 G>A del gen TNF- α y su papel en la periodontitis

Nicole Görnemann Chávez,^{*,**} Juan Ramón Gómez Sandoval,^{**} Martha Graciela Fuentes-Lerma,^{**,***}
Martha Patricia Gallegos Arreola,^{****} Rocío Patricia Mariaud Schmidt^{**}

RESUMEN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria que se distingue por la presencia de pérdida de inserción y hueso como resultado de las interacciones entre las especies microbianas subgingivales específicas y el huésped susceptible. Esta interacción conduce a la liberación de mediadores inflamatorios como las citocinas proinflamatorias, que intervienen en la destrucción del tejido con la intención de controlar a los microorganismos presentes en el surco gingival. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) pertenece a este grupo de citocinas, por lo que su presencia podría representar un factor de riesgo en el mantenimiento y progresión de la enfermedad periodontal. Se ha descrito que la heterogeneidad alélica en los genes de las citocinas y los factores que regulan su expresión pueden influir en las manifestaciones clínicas y progresión de la enfermedad periodontal. Diversos estudios han demostrado que los polimorfismos ubicados en el promotor del gen de TNF- α tienen un aumento significativo en su actividad transcripcional. A pesar de que el polimorfismo -308 G>A se encuentra en el promotor de dicho gen y hay un cambio de un alelo G por un alelo A, los cambios funcionales a causa del polimorfismo no son claros. Se han realizado diversos estudios en diferentes poblaciones del mundo en los que se han encontrado resultados controversiales respecto a la asociación de dicho polimorfismo con la enfermedad periodontal. Los polimorfismos de TNF- α pueden aparecer con patrones alélicos variables en distintas poblaciones. El uso de las técnicas moleculares y su aplicación diagnóstica en el área odontológica, particularmente en la enfermedad periodontal, ha permitido integrar más conocimientos sobre esta y su evolución; explorar estas herramientas nos permitirá dilucidar si en nuestra población existe o no asociación del polimorfismo -308G>A del gen TNF- α con la progresión o severidad de dicha enfermedad.

Palabras clave: Periodontitis, TNF- α , polimorfismo -308 G>A.

ABSTRACT

Periodontitis is an inflammatory disease characterized by attachment and bone loss because of the interactions between specific subgingival bacteria species and the susceptible host. These interactions lead to the release of inflammatory mediators, such as cytokines, that intervene in the destruction of periodontal tissues in an attempt to control the microorganisms in the gingival sulcus. The tumor necrosis factor alpha (TNF- α) belongs to this group of cytokines; this is why its presence represents a risk factor in the progression and maintenance of periodontal disease. Allelic variations in the cytokine genes and factors that regulate their expression have been found to influence the clinical manifestations and progression of periodontal disease. Several studies have shown that polymorphisms located at the TNF- α gene promoter have a significant effect on its transcriptional activity. Although the -308 polymorphism is located at the promoter of the mentioned gene, and there is a change of alleles (G>A), the functional changes caused by the gene are not clear. Several studies have been made in different populations across the world, resulting in controversial results regarding the association of the -308 polymorphism and periodontal disease. TNF- α polymorphisms can appear with alternative allelic patterns in different populations. The use of molecular techniques and their diagnostic application in dentistry, particularly in periodontal disease, has made it possible to learn about this disease and its evolution. Exploring these tools will allow us to elucidate if there is an association between the -308G>A polymorphism of the TNF- α gene and the progression and severity of periodontal disease in our population.

Key words: Periodontitis, TNF- α , -308 G>A polymorphism.

www.medigraphic.org.mx

* Especialidad en Periodoncia, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, División de Disciplinas Clínicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

** Instituto de Investigación en Odontología, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, División de Disciplinas Clínicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

*** Departamento de Clínicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Tapatitlán de Morelos, Jalisco.

**** Laboratorio de Genética Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

INTRODUCCIÓN

En el presente artículo de revisión se realizó la búsqueda actualizada de literatura sobre el papel que desempeña el polimorfismo -308 G/A del gen *TNF- α* en la periodontitis.

ANTECEDENTES

Las enfermedades periodontales son el resultado de interacciones entre las especies microbianas específicas subgingivales y el huésped susceptible,¹ que conduce a la liberación de mediadores inflamatorios que intervienen en la destrucción del tejido con la intención de controlar a los microorganismos presentes en el surco gingival.² El carácter y la intensidad de la respuesta del huésped determinan si la lesión inicial se resuelve con rapidez, como sería en el caso de la gingivitis, con restitución del tejido a su estado normal, o si se convierte en una lesión inflamatoria crónica. Si esto último ocurre, al cabo de unos días aparece un infiltrado de macrófagos y células linfoides.³ Existen factores de riesgo ambientales tales como fumar, así como variaciones genéticas, que modifican la respuesta del huésped, lo que conduce a una alteración en la expresión de la enfermedad periodontal.²

Diversos mediadores inflamatorios, entre ellos las citocinas proinflamatorias, están involucrados en la destrucción del tejido periodontal durante el proceso de inflamación.⁴ Cuando hay una infección o lesión de los tejidos, éstas son producidas por una variedad de células, después de la identificación del patógeno.⁵ Las citocinas proinflamatorias juegan un papel significativo en el establecimiento y progresión de la inflamación a nivel sistémico. En la primera etapa del proceso inflamatorio, regulan la adhesión de moléculas a los leucocitos y las células endoteliales, lo que les permite salir de los vasos sanguíneos e infiltrarse en los tejidos circundantes.⁴ Además, estas citocinas, junto con las metaloproteinas de la matriz, se activan a través de la respuesta del huésped a los microorganismos y dañan al tejido conectivo y hueso, lo que resulta en la presentación clínica de la enfermedad.⁶ El *TNF- α* pertenece a este grupo de citocinas, por lo que su presencia podría representar un factor de riesgo en el mantenimiento y progresión de la enfermedad periodontal.^{7,8}

La genética juega un papel importante en la enfermedad periodontal al ser un factor de riesgo

que modifica la respuesta inmune del paciente ante las bacterias. Los cambios genéticos pueden resultar en una presentación clínica alterada o en una progresión más severa de la enfermedad.² H Tai, W Yang y sus respectivos colaboradores han descrito que variaciones alélicas en los genes de las citocinas, así como en los factores que regulan su expresión, pueden influir en las manifestaciones clínicas y en la progresión de la enfermedad periodontal.^{9,10} La capacidad de respuesta del huésped y la expresión clínica de la enfermedad no son siempre iguales y son determinadas principalmente por factores genéticos y ambientales. Cada combinación de estas variaciones define un patrón específico en la expresión de un gen.² Se ha propuesto que patrones diferentes en la expresión de genes definen la enfermedad periodontal, con diversas implicaciones clínicas.^{9,11}

RELACIÓN DE *TNF- α* Y PERIODONTITIS

Las citocinas proinflamatorias, entre ellas el *TNF- α* , participan en el establecimiento y progresión de la inflamación sistémica y lesiones inflamatorias como las que se presentan en la periodontitis.⁹ Estas citocinas son liberadas por una variedad de células del tejido periodontal en respuesta a una infección bacteriana.¹² Después de una infección o lesión de los tejidos, éstas son producidas por una variedad de células, entre ellas los macrófagos, y en concentraciones altas estimulan la producción y liberación de segundos mediadores inflamatorios, como quimiocinas y prostaglandinas,⁵ que aumentan la respuesta inflamatoria e inducen enzimas a la degradación de tejido conectivo y la reabsorción ósea.⁴

El *TNF- α* incrementa la permeabilidad y adhesión a otras moléculas presentes en la superficie endotelial.^{13,14} De esta forma, permite la migración de leucocitos a los tejidos periodontales circundantes, donde estas células juegan un papel importante en la destrucción patógena al liberar mediadores en la respuesta local inflamatoria.^{7,8} El *TNF- α* estimula la reabsorción ósea al participar en la activación de los osteoclastos.⁴ La reabsorción y la formación ósea están reguladas por las concentraciones del ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). Mientras que RANKL se une al receptor activador para el factor nuclear κ B (RANK), induciendo la diferenciación de osteoclastos, OPG inhibe la unión de RANKL al receptor RANK. Por lo tanto, la reabsor-

ción ósea es dependiente de la expresión de RANKL y OPG al controlar la activación de RANK en los osteoclastos.¹⁵ Durante la respuesta inflamatoria, el TNF- α , junto con otros mediadores inflamatorios, estimula a las células madre mesenquimales y osteoblastos a formar RANKL, y el incremento en la concentración de RANKL puede provocar una reabsorción ósea patológica.^{16,17} Además, el TNF- α tiene la capacidad de interactuar directamente con los precursores de osteoclastos para promover su diferenciación.¹⁷ Otra de sus funciones es provocar la destrucción tisular al inducir la liberación de metaloproteinasas de la matriz (MMP), las cuales destruyen la matriz extracelular de la encía, ligamento periodontal y hueso alveolar,^{18,19} además de estimular la apoptosis de células de la matriz extracelular, por lo que la reparación del tejido periodontal se ve comprometida.²⁰

El TNF- α es un mediador clave del proceso inflamatorio, y los daños que se presentan en la enfermedad periodontal pueden aumentar por la producción de esta citocina. Se han observado niveles elevados de TNF- α en pacientes con periodontitis versus sujetos sin la enfermedad.²¹⁻²³

POLIMORFISMO -308 G>A DEL GEN TNF- α

El TNF- α es una citocina proinflamatoria multifuncional. Se deriva de monocitos activados y tiene 157 aminoácidos.²⁴ El gen TNF- α codifica para la citocina del mismo nombre y se localiza en la región cromosómica 6p21.3. El gen TNF- α está constituido por 2.76 kb distribuidas a través de su región promotora, cuatro exones y tres intrones.²⁵ Esta citocina provee una forma rápida de defensa al huésped contra infecciones, pero es fatal en exceso.²⁶

Diversos estudios han demostrado que polimorfismos ubicados en el promotor del gen de TNF- α tienen un aumento significativo en su actividad transcripcional.^{27,28} Los polimorfismos del gen de TNF- α asociados a niveles elevados de TNF- α pueden ser importantes en la susceptibilidad o severidad de enfermedades y condiciones inflamatorias.²⁹

El cambio polimórfico en la posición -308 del gen de TNF- α provoca una activación transcripcional más potente que el silvestre, por lo que tiene un efecto directo en la regulación del gen TNF- α y puede estar asociado con niveles mayores, constitutivos e inducibles de TNF- α .^{30,31}

Apesar de que el polimorfismo -308 G>A de dicho gen se encuentra en el promotor y hay un cambio de un alelo silvestre (G) por un alelo polimórfico (A), los cambios funcionales a causa del polimorfismo no son claros.^{32,33}

RELACIÓN DEL POLIMORFISMO -308 G>A DEL GEN TNF- α CON LA PERIODONTITIS

Las investigaciones genéticas de enfermedades bucales están enfocadas a polimorfismos que juegan un papel en la respuesta inmunológica, proceso de destrucción tisular o procesos metabólicos.³³ La enfermedad periodontal es considerada un padecimiento complejo, asociado a múltiples factores ambientales, conductuales, microbianos y genéticos.³⁴

El TNF- α ha sido identificado como un regulador proinflamatorio importante que participa en la vía de transducción de señales y en la activación de las cascadas de señalización de respuesta celular, apoptosis, proliferación, diferenciación, migración celular y angiogénesis.^{35,36} Durante la inflamación crónica puede promover la estimulación del endotelio vascular, provocando el reclutamiento de leucocitos y la inducción de la angiogénesis, la estimulación mitogénica, quimiotaxis y la proteólisis.^{35,37}

Se ha sugerido que cambios de un solo nucleótido en las regiones codificantes del promotor del gen TNF- α pueden modificar los sitios de unión con factores específicos de transcripción y, por lo tanto, afectar la regulación transcripcional, modulando la respuesta secretora.³⁵

Tai, Qing y sus respectivos grupos describieron de manera independiente que la heterogeneidad alélica en los genes de citocinas y factores que regulan su expresión pueden influir en las manifestaciones clínicas y progresión de la enfermedad periodontal, por lo que un polimorfismo en estos genes puede considerarse como un factor prometedor en su inducción.^{9,38}

De acuerdo con T Álvarez y sus colegas, el aumento en los niveles de RNA mensajero de TNF- α en pacientes con periodontitis actúa como factor osteoclastogénico, provocando resorción ósea,³⁹ pero los cambios funcionales a causa del polimorfismo no son claros aún.^{32,40,41}

Aunado a esto, Y Özer y su equipo encontraron asociación del polimorfismo -308 del gen TNF- α y la periodontitis agresiva, y observaron que la expresión de dicho polimorfismo podría agravar la rápida destrucción del tejido periodontal al inducir células implicadas en la resorción de la matriz extracelular y el hueso.⁴¹

Por su parte, Song y sus colaboradores describieron que el polimorfismo -308 G>A del gen *TNF-α* puede influir en la susceptibilidad a la enfermedad periodontal, de acuerdo con el grupo étnico en el que se manifieste.⁴² Así mismo, Chen y su grupo encontraron asociación entre el polimorfismo -308 G>A del gen *TNF-α* y el riesgo de presentar periodontitis crónica y agresiva, tanto en asiáticos como en caucásicos.³⁵ Esto concuerda con los resultados de Ding y sus colegas sobre la relación del polimorfismo y la enfermedad periodontal en las mismas poblaciones.⁴³

D'Auto y su grupo encontraron que la presencia del alelo polimórfico -308 del gen de *TNF-α* está asociado con niveles elevados de IL-6 en suero ($p < 0.05$), y que las respuestas inflamatorias sistemáticas son mayores en pacientes con periodontitis crónica severa que tienen alelos polimórficos para genes inflamatorios.⁴³ Contrario a lo anteriormente mencionado, Galbraith y sus colaboradores describieron que el genotipo homocigoto silvestre del polimorfismo -308 del gen de *TNF-α* fue más frecuente en los pacientes con periodontitis avanzada que en los que tenían gingivitis.⁴⁴

Respecto a la amplia controversia que se muestra en la literatura sobre la presencia del polimorfismo en los pacientes con periodontitis, es importante hacer notar que la susceptibilidad del huésped es un factor importante en el desarrollo de la patología, ya que es de esperarse que la presencia del polimorfismo provoque mayor predisposición genética del portador del alelo o genotipo polimórfico al desarrollo de la enfermedad; en este caso, de la periodontitis. En la descripción previa, realizada por Galbraith y su grupo, el genotipo homocigoto silvestre (genotipo sin alelo polimórfico) fue más frecuente en los pacientes con periodontitis versus los de gingivitis. Este hallazgo debe tomarse con cautela según comentan los autores, ya que puede deberse al tamaño de muestra de este estudio en particular (40 pacientes y 45 controles), así como a la amplitud del intervalo de confianza que manejaron.⁴⁴

Los diversos factores de riesgo que participan en el desarrollo de la periodontitis, entre ellos el componente racial, el estilo de vida, factores microbianos y hábitos de higiene particulares de cada paciente, pueden prevalecer sobre el componente genético. Por lo tanto, la asociación entre el polimorfismo -308 G>A del gen de *TNF-α* y la progresión y/o severidad de la periodontitis continúa siendo controversial hasta nuestros días.^{10,35,42,43,45}

Los nativos americanos presentan la diversidad genética más pequeña de cualquier grupo continental, pero hay una gran divergencia entre las subpoblaciones,⁴⁶ y como resultado, estas tienen alelos locales característicos, raros o ausentes en otras etnias.^{47,48}

En México se ha estudiado la relación de este polimorfismo con otras enfermedades inflamatorias como osteoartritis y enfermedad renal crónica, y se ha demostrado que aumenta la transcripción de *TNF-α*, mas no se ha encontrado como marcador de susceptibilidad para ninguno de estos padecimientos.⁴⁹ Debido a la gran diversidad cultural y étnica de nuestro país, existen patrones de baja escala de variaciones en el genoma humano que permanecen sin ser caracterizadas aún.⁵⁰

CONCLUSIONES

Una vez finalizada la revisión de la literatura, nos percatamos de la clara controversia que existe respecto a la presencia del polimorfismo -308 G>A del gen de *TNF-α* y la predisposición para el desarrollo de la periodontitis. Se evidenció la amplia variabilidad poblacional del polimorfismo, así como la participación de factores de riesgo asociados, lo que repercute en la evolución, pronóstico y plan de tratamiento de los pacientes afectados. Por lo tanto, en la actualidad, conocer el componente genético de nuestros pacientes resulta de suma importancia.

REFERENCIAS

1. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 33-53.
2. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*. 2008; 79 (8 Suppl): 1560-1568.
3. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Periodontología clínica*. 12.^a ed. Canadá: Elsevier; 2015.
4. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003; 74 (3): 391-401.
5. Zucali JR, Elfenbein GJ, Barth KC, Dinarello CA. Effects of human interleukin 1 and human tumor necrosis factor on human T lymphocyte colony formation. *J Clin Invest*. 1987; 80 (3): 772-777.
6. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 9-11.
7. Graves DT. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis*. 1999; 28 (3): 482-490.
8. Silva MJ, Sousa LM, Lara VP, Cardoso FP, Junior GM, Totola AH et al. The role of iNOS and PHOX in periapical bone resorption. *J Dent Res*. 2011; 90 (4): 495-500.

9. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol*. 2002; 29 (10): 882-888.
10. Yang W, Jia Y, Wu H. Four tumor necrosis factor alpha genes polymorphisms and periodontitis risk in a Chinese population. *Hum Immunol*. 2013; 74 (12): 1684-1687.
11. Taubman MA, Kawai T, Han X. The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies. *J Clin Periodontol*. 2007; 34 (5): 367-369.
12. Kanakdande V, Patil KP, Nayyar AS. Comparative evaluation of clinical, hematological and systemic inflammatory markers in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Contemp Clin Dent*. 2015; 6 (3): 348-357.
13. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 (6): 57-71.
14. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009; 54 (Suppl 1): S2-10.
15. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423 (6937): 337-342.
16. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008; 79 (8 Suppl): 1569-1576.
17. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 2005; 115 (2): 282-290.
18. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 (Suppl 6): 159-179.
19. Brenner DA, O'Hara M, Angel P, Chojkier M, Karin M. Prolonged activation of jun and collagenase genes by tumour necrosis factor-alpha. *Nature*. 1989; 337 (6208): 661-663.
20. Graves DT, Oskoui M, Volejnikova S, Naguib G, Cai S, Desta T et al. Tumor necrosis factor modulates fibroblast apoptosis, PMN recruitment, and osteoclast formation in response to *P. gingivalis* infection. *J Dent Res*. 2001; 80 (10): 1875-1879.
21. Correa FO, Gonçalves G, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*. 2010; 37 (1): 53-58.
22. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson III DR, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol*. 2011; 38 (5): 434-441.
23. Kejriwal S, Bhandary R, Thomas B, Kumari S. Estimation of levels of salivary mucin, amylase and total protein in gingivitis and chronic periodontitis patients. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8 (10): ZC56-60.
24. Pennica, D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*. 1984; 312: 724-729.
25. Nedwin GE, Svedersky LP, Bringman TS, Palladino MA Jr, Goeddel DV. Effect of interleukin 2, interferon-gamma, and mitogens on the production of tumor necrosis factors alpha and beta. *J Immunol*. 1985; 135 (4): 2492-2497.
26. Herrmann SM, Ricard S, Nicaud V, Mallet C, Arveiler D, Evans A et al. Polymorphisms of the tumour necrosis factor-alpha gene, coronary heart disease and obesity. *Eur J Clin Invest*. 1998; 28 (1): 59-66.
27. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol*. 1997; 34 (5): 391-399.
28. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94 (7): 3195-3199.
29. Elahi MM, Asotra K, Matata BM, Mastana SS. Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: An analysis of association with health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2009; 1792 (3): 163-172.
30. Chen D, Liu JL, Liu Y, Zhu J, Wang SW. Lack of an association between -308G>A polymorphism of the TNF-alpha gene and liver cirrhosis risk based on a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2011; 10: 2765-2774.
31. Matthews N. Anti-tumour cytotoxin produced by human monocytes: studies on its mode of action. *Br J Cancer*. 1983; 48 (3): 405-410.
32. Skoog T, van't Hooft FM, Kallin B, Jovinge S, Boquist S, Nilsson J et al. A common functional polymorphism (C>A substitution at position -863) in the promoter region of the tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene associated with reduced circulating levels of TNF-alpha. *Hum Mol Genet*. 1999; 8: 1443-1449.
33. Karthikeyan R, Peeran SW, Murugan M, Awidat K, Basheer O, Al Mugrabi MH. Single nucleotide polymorphisms and periodontitis. *Dent Med Res*. 2014; 2 (1): 3-7.
34. Khosropanah H, Sarvestani EK, Mahmoodi A, Golshah N. Association of IL-8 (-251 A/T) gene polymorphism with clinical parameters and chronic periodontitis. *J Dent (Tehran)*. 2013; 10 (4): 312-318.
35. Ni XB, Jia C, Yu HD, Li YQ, Zeng XT, Leng WD. Comprehensive analysis of interleukin-8 gene polymorphisms and periodontitis susceptibility. *Oncotarget*. 2017; 8 (30): 48996-49004.
36. Cereda C, Cova E, Diamanti L, Ceroni M, Gagliardi S. The role of TNF-alpha in ALS: New hypotheses for future therapeutic approaches. *Amyotrophic-lateral-sclerosis. In Tech*. 2012: 413-435.
37. Guadagni F, Ferroni P, Palmirotta R, Portarena I, Formica V, Roselli M. Review TNF/VEGF cross-talk in chronic inflammation related cancer initiation and progression: an early target in anticancer therapeutic strategy. *In Vivo*. 2007; 21 (2): 147-161.
38. Qing H, Guo-Guang L, Ying-Chao L, LeQian, Bo-Dong L. The tumor necrosis factor α -308 and -238 polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma for Asian populations: a meta-analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014; (76): 70-75.
39. Da Costa TA, Silva MJ, Alves PM, Chica JE, Barcelos EZ, Giani MA et al. Inflammation biomarkers of advanced disease in nongingival tissues of chronic periodontitis patients. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 983782.
40. Pociot F, D'Alfonso S, Compasso S, Scorza R, Richiardi PM. Functional analysis of a new polymorphism in the human TNF-alpha gene promoter. *Scand J Immunol*. 1995; 42 (4): 501-504.
41. Özer Yücel Ö, Berker E, Mesci L, Eratalay K, Tepe E, Tezcan İ. Analysis of TNF- α (-308) polymorphism and gingival crevicular fluid TNF- α levels in aggressive and chronic periodontitis: a preliminary report. *Cytokine*. 2015; 72 (2): 173-177.
42. Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee JH. Association between tumor necrosis factor-a promoter -308 A/G, -238 A/G, interleukin-6

- 174 G/C and -572 G/C polymorphisms and periodontal disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013; 40: 5191-5203.
43. D'Aiuto F, Parkar M, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Gene polymorphisms in pro-inflammatory cytokines are associated with systemic inflammation in patients with severe periodontal infections. *Cytokine*. 2004; 28 (1): 29-34.
44. Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1999; 26 (11): 705-709.
45. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol*. 2014; 41: 748-759.
46. Wang S, Lewis CM Jr., Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, Bedoya G et al. Genetic variation and population structure in Native Americans. *PLoS Genet*. 2007; 3 (11): e185.
47. Acuña AV, Flores DT, Kruit JK, Villareal MT, Arellano O, Hünemeier T et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet*. 2010; 19 (14): 2877-2885.
48. Williams AL, Jacobs SB, Moreno MH, Huerta CA, Churchhouse C, Márquez LC et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014; 506: 97-101.
49. Vázquez-Huerta DI, Alvarez-Rodríguez BA, Topete-Reyes JF, Muñoz-Valle JF, Parra-Michel R, Fuentes-Ramírez F et al. Tumor necrosis factor alpha -238 G/A and -308 G/A polymorphisms and soluble TNF- α levels in chronic kidney disease: correlation with clinical variables. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 (8): 2111-2119.
50. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*. 2014; 344 (6189): 1280-1285.

Correspondencia:

Rocio Patricia Mariaud Schmidt

Río Santiago Núm. 5846,

Col. Pinar de la Calma, 45080,

Zapopan, Jalisco, México.

Cel: +52 (33) 1095 5491

E-mail: rpmariaud@gmail.com