

Biotipos, fenotipos y genotipos. ¿De qué tipo somos?

(Primera parte)

Agustín Zerón*

Resumen

La evolución es un proceso continuo donde se aprecia la transformación de las distintas especies de seres vivos. Los cambios evolutivos se desarrollan a través de cambios paulatinos en sucesivas generaciones. El fenotipo está determinado inicialmente por el genotipo, y los genotipos de susceptibilidad pueden expresar fenotipos de vulnerabilidad cuando el hospedero interactúa con la virulencia de fenotipos de bacterias patógenas.

Palabras clave: Fenotipo, genotipo, biotipo, genómica, genoma, fenoma.

Abstract

Evolution is a continuous process in which we can observe the transformation of the different species of living beings. Evolutionary change comes about through gradual changes in successive generations. Phenotype is determined initially by genotype, and susceptible genotypes can express vulnerable phenotypes when the host interacts with the virulence of phenotypes in pathogenic bacteria.

Key words: Phenotype, genotype, biotype, genomic, genome.

*Antes pensábamos que nuestro futuro estaba en las estrellas.
Ahora sabemos que está en nuestros genes.*
James Watson

Existe una amplia utilidad del genoma para identificar las variantes genéticas que confieren susceptibilidad a las enfermedades, al igual que los fenotipos y los rasgos fisiológicos. Algunos estudios brindan bases sólidas para el estudio de la arquitectura genética del desarrollo dentario, que además de su importancia en la organogénesis para la

medicina y la odontología, puede tener implicaciones en la biología evolutiva, ya que los dientes representan importantes marcadores de la evolución.¹

El dogma central de la biología molecular es un concepto que ilustra los mecanismos de transmisión y expresión de la herencia genética tras el descubrimiento de la codificación de la doble hélice del DNA. El dogma propone que existe una expresión unidireccional de la información contenida en los genes de una célula, es decir, que el DNA es transcrito a RNA mensajero y que éste es traducido a proteína, elemento que finalmente realiza cada acción celular. El

* Coordinador del Postgrado de Periodoncia, Universidad Intercontinental y Profesor por oposición en la UNAM.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/periodontologia>

dogma postula que sólo el DNA puede replicarse y, por tanto, reproducirse y transmitir la información genética a la descendencia.²

Una generación es más que la producción de una nueva camada, es más que sólo engendrar, procrear o generar. Es la sucesión de descendientes en línea directa. Cada generación es un conjunto de personas que por diversos influjos biológicos, culturales y sociales semejantes se comportan de manera afín o por características comparables en algunos sentidos entre lo innato y lo adquirido «Nature-nurture».

La generación espontánea es sólo una creencia antigua que podía imaginar la aparición de un ser vivo sin progenitores físicos, pero como todo proceso evolutivo una generación requiere una descendencia genética de dos tipos originales «gene-gene».

Un tipo no es sólo la referencia simple de un individuo, el tipo (del latín *typus*, y éste del griego *τύπος*) es un modelo representativo que la naturaleza forma en una especie de ser vivo con características distinguibles entre otros miembros de la misma especie, y en su diversidad se clasifican o agrupan: filotipos, serotipos, genotipos, haplotipos, fenotipos, biotipos, arquetipos, prototipos, estereotipos, etcétera.

En este ensayo presentaremos sólo tres «tipos» diferentes de abordar diferencias biológicas en base a los fenotipos (características específicas), los genotipos (marcadores genéticos) y a los biotipos (apariencia general).

La diferencia entre dos o más tipos puede ser observable de diferente manera. En biología se denomina fenotipo a la manifestación específica y visible en determinado rasgo, tal como el color de ojos, cabello o constitución de una persona. En un fenotipo está determinado un genotipo. El genotipo y el fenotipo expresan en general un biotipo.

Durante las etapas del desarrollo dental, algunos factores genéticos afectan a los fenotipos, y algunas moléculas de señalización expresadas en los componentes epiteliales y mesenquimales de los dientes en desarrollo. Si bien la mayoría de los dientes presentan genes relacionados, en general presentan patrones de expresión similares en los dientes en desarrollo de humanos y ratones, y sólo algunos genes, incluyendo *MSX1*, *Fgf8*, *PAX9* y *SHOX2*, muestran una ligera y diferente expresión³ (Figura 1).

GENOMA, PROTEOMA Y FENOMA

Genoma es el conjunto de todo el DNA contenido en un organismo o célula, que incluye tanto el DNA que constituye los cromosomas del núcleo y el DNA mitocondrial. El genoma humano es la información genética y constituye el sustrato de un Proyecto de Investigación Internacional cuyo objetivo inicial fue completar la secuenciación del DNA que lo constituye. El Proyecto Genoma fue el paso

inicial para mapear la función e interacción de todos los genes, y ahora el «Proyecto Proteoma» investiga la función de las proteínas que son la verdadera expresión funcional del genoma.

El fenoma es el conjunto de todos los fenotipos expresados por una especie que van desde las características de una célula, tejido, órgano, organismo, o toda la especie misma. El fenoma incluye los rasgos fenotípicos (observables) derivados de los factores genéticos y las influencias de su ambiente. El fenoma es el conjunto de características morfológicas de un ser vivo.

El término genotipo y fenotipo fue creado en 1911 por Wilhelm Johannsen, un genetista danés. El fenotipo está determinado inicialmente por el genotipo, o por la identidad de los alelos, los cuales, individualmente, cargan una o más posiciones en los cromosomas. Algunos fenotipos están determinados por los múltiples genes, y además influenciados por factores del medio ambiente. De esta manera, la identidad de uno, o de unos pocos alelos conocidos, no siempre permite la predicción del fenotipo.

Los fenotipos son mucho más fáciles de observar que los genotipos, las características físicas son expresiones de los genes. Aunque los humanos compartimos un 99.9% del genoma, las diferencias entre nosotros están dadas por múltiples genes. La genética clásica ha usado los fenotipos para determinar las características de la herencia. La genómica precisamente estudia la función de los genes. Simplemente, el color de los ojos es el fenotipo, el gen que da el determinado color de los ojos es un genotipo.

Experimentos de reproducción pueden probar estas interferencias. De esta forma, estudios genéticos tempranos son capaces de rastrear los patrones hereditarios sin ningún tipo de conocimiento de la biología molecular.

La interacción entre el genotipo y el fenotipo a menudo ha sido descrita usando una simple ecuación:

$$\text{Fenotipo} = \text{Genotipo} + \text{Ambiente}$$

Por tanto, el fenotipo es cualquier característica no sólo física detectable de un organismo (por ejemplo, lo estructural, bioquímico, fisiológico y lo relativo a la conducta); éstas están determinadas por una interacción entre su genotipo y su medio.

La selección natural actúa sobre los genes y las propiedades que dan lugar. Los genes están indefensos frente a la selección natural. En el reino animal representan variedades en tipo de piel, orejas, músculos; la capacidad de correr con rapidez, de camuflarse, de atraer a la hembra, de construir un buen nido. Todas estas propiedades son los fenotipos o el efecto fenotípico de los genes. Las diferencias respecto a los genes dan lugar a diferencias en los efectos fenotípicos.^{4,5}

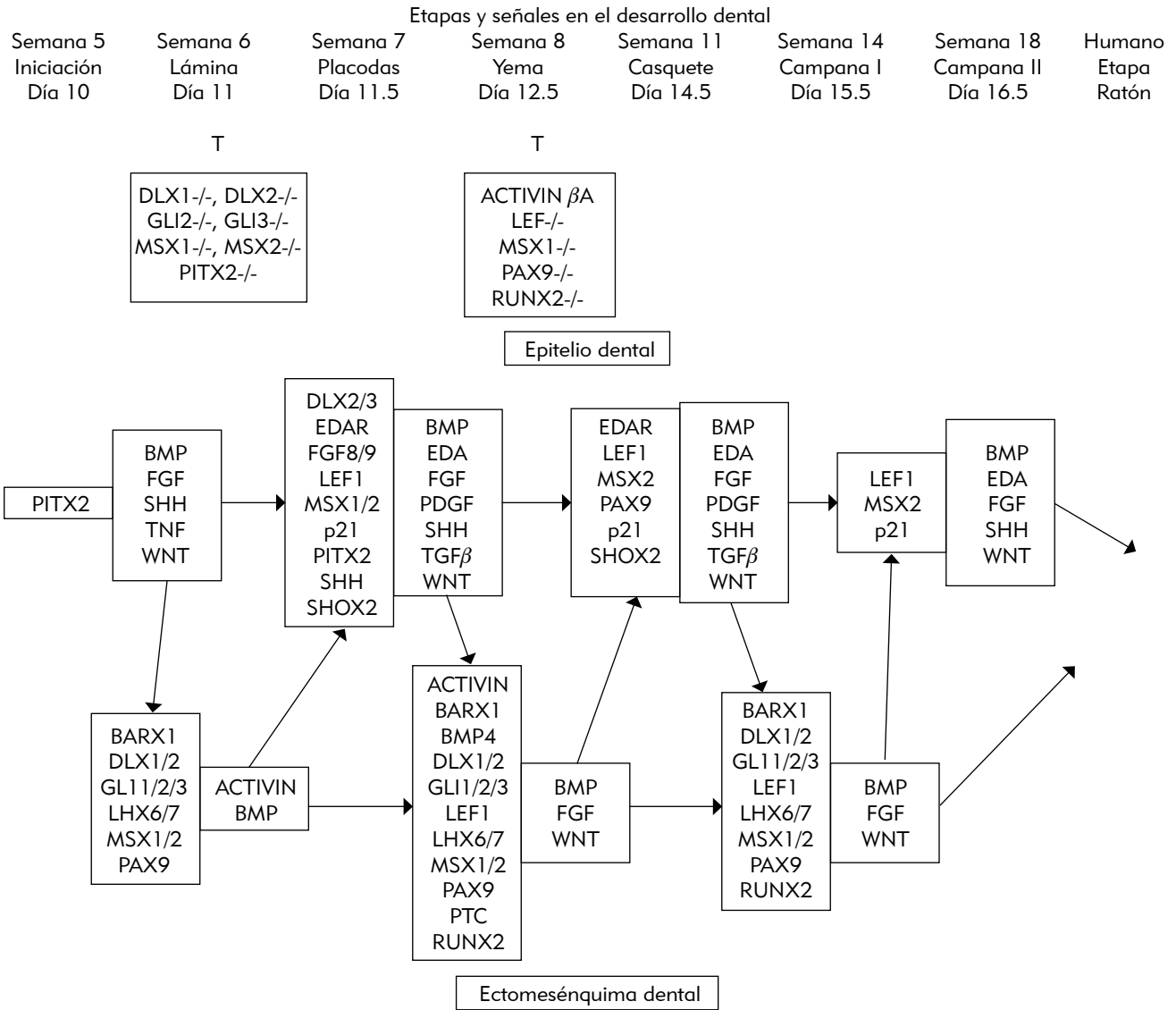


Figura 1. Los componentes epiteliales y ectomesenquimales de los dientes en desarrollo presentan genes relacionados en la morfogénesis en diversas especies.

La selección natural actúa sobre los genes a través de los fenotipos: los genes se perpetúan en la medida en que dan lugar a fenotipos que presentan ventajas selectivas sobre otros fenotipos competidores. Estos genes se mantendrán en las generaciones sucesivas en proporción al valor selectivo de sus efectos fenotípicos. De modo que las adaptaciones fenotípicas ante un medio favorecen la replicación de los genes que dan lugar a las características de mayor dominio, es decir, son los mecanismos que resuelven problemas específicos de adaptación, razón por la que aumenta la replicación de los genes responsables de la modificación fenotípica.

FENOTIPOS AMPLIADOS

Los efectos fenotípicos de los genes pueden extenderse más allá del cuerpo que alberga sus propias células. Pensemos en los genes de cada ser vivo que hace la diferencia no sólo en su cuerpo, sino en sus hábitos o costumbres que determinan un entorno en el medio ambiente donde vive. Tal es el caso de una célula troncal trasplantada, un implante dental colocado en un alvéolo, o una bacteria colonizando un complejo biofilm microbiano. Así es la interacción de un genotipo, fenotipo y un medio ambiente que cambia de manera ampliada.

FENOTIPOS CLÍNICOS AMPLIADOS EN PACIENTES DESDENTADOS

La extracción de un diente es un procedimiento traumático que ofrece resultados mediatos e inmediatos como la destrucción y pérdida del hueso alveolar, hueso esponjoso, y algunas veces tablas corticales, evidenciando alteraciones en la arquitectura de los tejidos blandos que lo rodean. Durante el proceso de cicatrización se desarrolla una cascada compleja de eventos bioquímicos e histológicos que determinan algunas alteraciones morfológicas o colapsos en los fenotipos osteogénicos que deben evaluarse y prevenirse cuando se planea la colocación de uno o más implantes. La colocación de implantes en espacios desdentados permiten recuperar fenotipos donde permanecen los genotipos.

GENOTIPOS DE SUSCEPTIBILIDAD Y FENOTIPOS DE RESISTENCIA

Susceptibilidad (del latín *susceptibilis*) es la capacidad de recibir un efecto, alteración o modificación. La susceptibilidad a las enfermedades depende en gran parte de la dotación genética de un individuo. Esta susceptibilidad viene determinada principalmente por los genotipos o las secuencias de un gen que codifican una proteína determinada, y al existir diferentes polimorfismos en dicha secuencia, pueden afectar la conversión de la proteína y derivar en un defecto celular. Estos defectos pueden derivar distintos tipos de alteraciones en la respuesta del huésped y manifestarse en grados diversos en patologías o tipos de enfermedades. Para asignar un pronóstico periodontal debemos estar atentos cuando una dentición ha perdido inserción, pierde hueso o pierde uno o más dientes; este solo hecho clínico está expresando la susceptibilidad genética.

Los fenotipos biológicos en las enfermedades periodontales pueden variar en base a las características patogénicas relacionadas principalmente a fenotipos microbiológicos, fenotipos celulares y fenotipos moleculares.

Cuando un paciente pierde un diente por caries o periodontitis, está evidenciando el efecto o defecto de un gen; el genotipo de susceptibilidad positivo está expresado en un fenotipo vulnerado. El fenotipo clínico de resistencia baja puede ser señalado por las características o expresiones típicas de cada enfermedad: bolsas, recesiones, eritema, etc.

- Genotipo de susceptibilidad positivo ► Fenotipo de resistencia bajo = Vulnerabilidad
- Genotipo de susceptibilidad negativo ► Fenotipo de resistencia alto = Estabilidad

FENOTIPOS BACTERIANOS

Las bacterias poseen diversos genes que les permiten codificar resistencia en su estructura, y a través de transposones (segmentos móviles del DNA) tienen comunicación horizontal dentro de su colonia o biofilm para cambiar sus fenotipos y hacerse más resistentes ante determinados mecanismos de defensa hospedera o ante la acción de antimicrobianos. El transposon confiere a la bacteria una mutación con un fenotipo seleccionable.⁶

Los fenotipos de bacterias patógenas pueden relacionarse también a genes de unidades proteicas que contienen en las fimbrias. Las fimbrias son apéndices semejantes a pelos en la superficie bacteriana, y con ellos las bacterias interactúan de manera virulenta con los mecanismos de defensa y la capacidad de invasión tisular (Figura 2). Basados en la diversidad de genes que codifican las fimbrias, se han clasificado en seis tipos diferentes (IA, IB, II al V).⁸ Las clonas bacterianas con fimbrias tipo II son significativamente más virulentas, y las fimbrias (*fimA*) de las *Porphyromonas gingivalis* pueden estar relacionados a periodontitis asociadas a diabetes tipo II.⁷⁻¹¹

POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO (SNPs)

Dentro de la secuencia de un gen que codifica una proteína determinada, existen numerosas variaciones o polimorfismos. Un polimorfismo o «snip» (SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms) es la variación en una posición o región específica en la secuencia del DNA que puede hacer variar características propias en cada individuo.

- El gen es la unidad de herencia que ocupa una posición determinada (locus) en el genoma y está constituido por una secuencia de nucleótidos.
- Se ha podido secuenciar cerca de un millón, de los 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en humanos.
- Los SNP dan la variabilidad de las características individuales de cada individuo, y en algunos les confieren el riesgo genético para ciertas enfermedades.
- El alelo es la forma alternativa de un gen, y un grupo de alelos forman un genotipo.
- La prevalencia de un alelo en una población puede hacerla altamente susceptible a determinada enfermedad.

Las proteínas son un grupo de moléculas constituidas por una o más cadenas peptídicas ante determinada secuencia de aminoácidos; con ello se realizan la mayor parte de las funciones celulares. Por tanto, la producción de ciertas proteínas deriva en la adecuada señalización, comunica-

Virulencia de *P.g.*

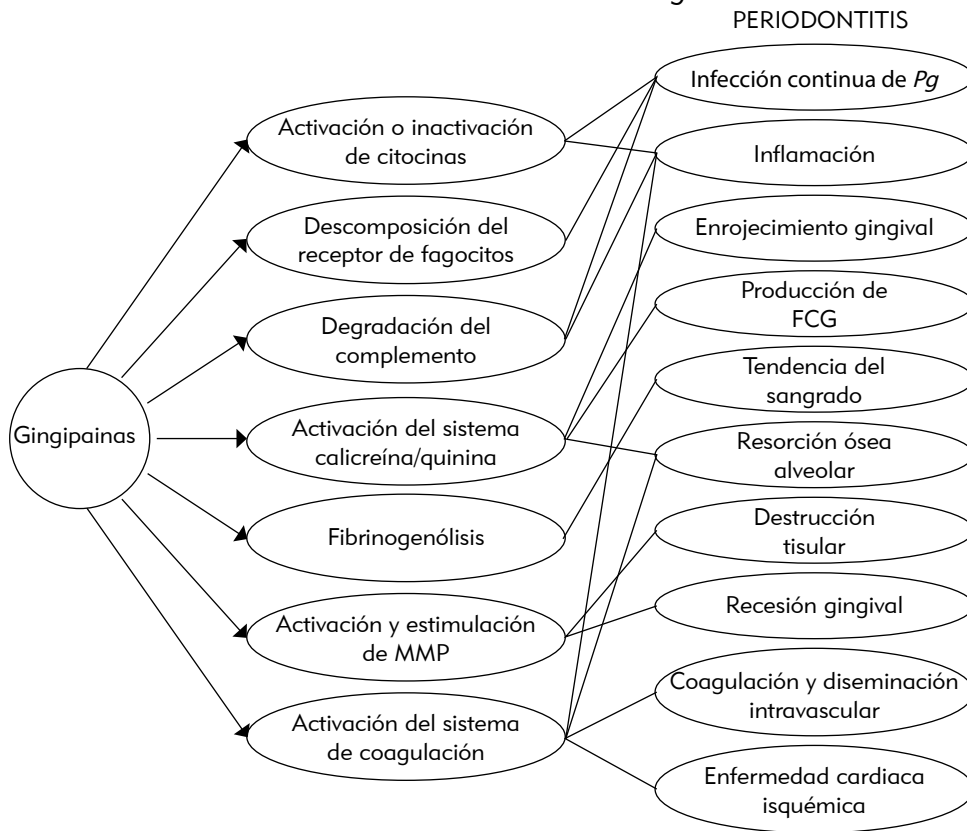


Figura 2. Las fimbrias o pelos de la *Porphyromonas gingivalis* actúan de manera virulenta con los mecanismos de defensa.

ción y determinada acción de las células de un órgano o estructura biológica.

La variación que presentan los aminoácidos en la posición de un gen ha demostrado que afecta directamente a la susceptibilidad o resistencia a determinadas enfermedades. Existen genotipos de baja o intermedia susceptibilidad, por lo tanto se expresará en personas con fenotipos de resistencia alta o baja. Por otra parte, cuando los genotipos de susceptibilidad son altos, los fenotipos de vulnerabilidad pueden hacerse más evidentes y una persona podrá desarrollar una enfermedad de tipo más severo (periodontitis agresiva o crónica severa). Al menos la mitad de las variables de una enfermedad son genéticas, y por tanto son determinantes en la extensión y severidad de la enfermedad.

- Genotipo de susceptibilidad positivo ► Fenotipo de vulnerabilidad alto = Mayor progresión ↔ Mayor destrucción
- Genotipo de susceptibilidad negativo ► Fenotipo de vulnerabilidad bajo = Menor progresión ↔ Menor destrucción

Puede decirse que la susceptibilidad se produce en personas que tienen modificada una secuencia genética y que en de-

terminado momento, cuando entran en contacto con una bacteria virulenta o un complejo microbiano patógeno, los microorganismos agresores tendrán más oportunidades para sobrevivir y proliferar ante las defensas incompetentes del hospedero. La suma de factores de riesgo incrementa las probabilidades de que la enfermedad inicie y progrese (Figura 3).

- Genotipo positivo ► Fenotipo vulnerable = Alto riesgo
- Genotipo negativo ► Fenotipo resistente = Bajo riesgo

Las personas «inmunes» a ciertas enfermedades como caries o enfermedades periodontales, por lo general son portadoras de un haplotipo que les confiere cierta resistencia, su presencia reduce la susceptibilidad frente a un eventual ataque de microorganismos patógenos. Por lo tanto, la susceptibilidad varía del alelo que lo acompaña en su paquete genético.

Los haplotipos son un grupo de alelos cercanos que se heredan de manera conjunta o ligada. Y puesto que un alelo es la forma o variante de un mismo gen que da las características del color del cabello, grupo sanguíneo, tipo de piel, igualmente da la susceptibilidad a ciertas enfermedades. Un alelo puede igualmente ser dominante o recesivo.



Figura 3. La mayoría de los signos clínicos de las enfermedades periodontales están asociados a biomarcadores en los niveles inflamatorios y microbianos.

GENOTIPOS ASOCIADOS A PERIODONTITIS

A la fecha, al menos 7 diferentes genotipos pueden estar relacionados con periodontitis:

1. Factor de necrosis tumoral- α -1031T/C.
2. Interleucina-1 β -511C/T.
3. Interleucina-1 (receptor antagonista variable intron 2).
4. Interleucina-6-634C/G.
5. Factor inhibidor de la migración de macrófagos -173G/C.
6. Matriz de metaloproteínasa-1-16071G/2G.
7. Oxoguanina glucosilasa 1 (OGG1) Ser326Cys (1245C/G).

Información reciente en muestras de DNA también sugieren un polimorfismo OGG1 Ser326Cys que puede estar asociado con la pérdida de dientes en su base genética de susceptibilidad.¹²

El ALHD2 (aldehyde dehydrogenase 2) es una proteína del gen humano del cromosoma 12 que metaboliza el alcohol en el organismo y elimina radicales libres o moléculas que dañan a las células. La deficiencia de esta enzima puede estar asociada a daños cardiovasculares; la acumulación de acetaldehídos en plasma produce daño celular. Se sugiere que el consumo de alcohol, así como la sensibilidad de alcohol puede ser un factor de riesgo para la progresión de la periodontitis.¹³

En múltiples estudios se ha reportado una asociación epidemiológica entre la periodontitis y enfermedades cardiovasculares. Diversos mecanismos se han propuesto como posibles explicaciones para esta asociación, incluido un factor común que predispone a ciertos individuos a una respuesta hipersensible. Las variaciones en los genes que regulan la

interleucina-1(IL-1) se han asociado tanto con la presencia de enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Los nuevos datos indican que un patrón de polimorfismos genéticos de IL-1, que se caracteriza por la IL-1 A (+ 4845) y la IL-1 B (+ 3954) son marcadores que se asocian con periodontitis, pero no a determinadas medidas de la aterosclerosis. Otro patrón genético de IL-1 caracterizado por la IL-1 B (-511) y la IL-1RN (+ 2018) son marcadores que se asocian con la formación de placa aterosclerótica (medida por angiografía y espesor de la pared arterial), pero no con periodontitis. Estos dos modelos también tienen diferentes implicaciones funcionales en la actividad biológica relacionada con la IL-1. Actualmente continúan los estudios clínicos de polimorfismos del gen IL-1, ante la formación de la placa aterosclerótica y los eventos cardiovasculares. Los modelos hipotéticos que se presentan para explicar los genotipos asociados a la IL-1 pueden estar implicados en las enfermedades cardiovasculares y enfermedades periodontales; existen otros genotipos que aún no han sido aclarados.^{14,15}

Gen FAM5C

El gen FAM5C fue involucrado recientemente en la enfermedad cardiovascular, en el que la inflamación desempeña un papel preponderante, al igual que en la periodontitis. Son necesarias más investigaciones para ver si la variación en uno o varios genes se asocia con diferentes perfiles de actividad física. Los alelos del FAM5C pueden llegar a ser genotipos marcadores de riesgo a la aterosclerosis. Estudios previos identificaron que genes de la región 40Mb en el cromosoma 1q podrían ser marcadores de riesgo de enfermedad coronaria¹⁶ (Figuras 4 y 5).

CONCLUSIONES

La genómica es una disciplina ampliamente relacionada con la periodontología contemporánea que permitirá identificar y clasificar las enfermedades periodontales y los procesos patogénicos modificados por diversos factores inflamatorios y microbiológicos. Los genotipos de susceptibilidad permitirán desarrollar acciones estratégicas de control de periodontitis en las personas portadoras. La genómica es parte de la medicina del siglo XXI que correlaciona daños colaterales asociados a otras enfermedades. La medicina predictiva permitirá tratamientos más específicos y personalizados ante el perfil de riesgo y el fenotipo microbiano de cada persona. Los odontólogos y particularmente los periodontólogos deben abrir sus canales de comunicación interdisciplinaria con los médicos especialistas de cada paciente.

En este nuevo campo de la medicina oral, la odontología genómica tiene amplios horizontes además de la salud, ya que con el desarrollo tecnológico y el conocimiento científico irán comprendiendo cómo las variaciones genéticas confieren

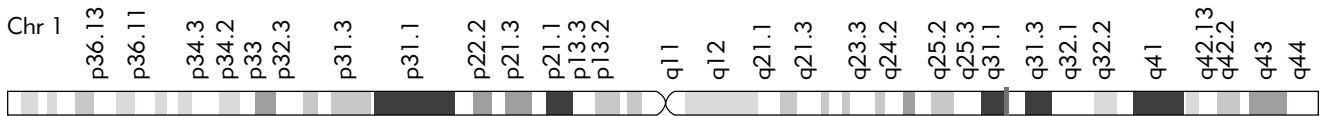


Figura 4. Marcador genético en la región q del cromosoma 1 (1q31.1) de acuerdo al GeneLoc.

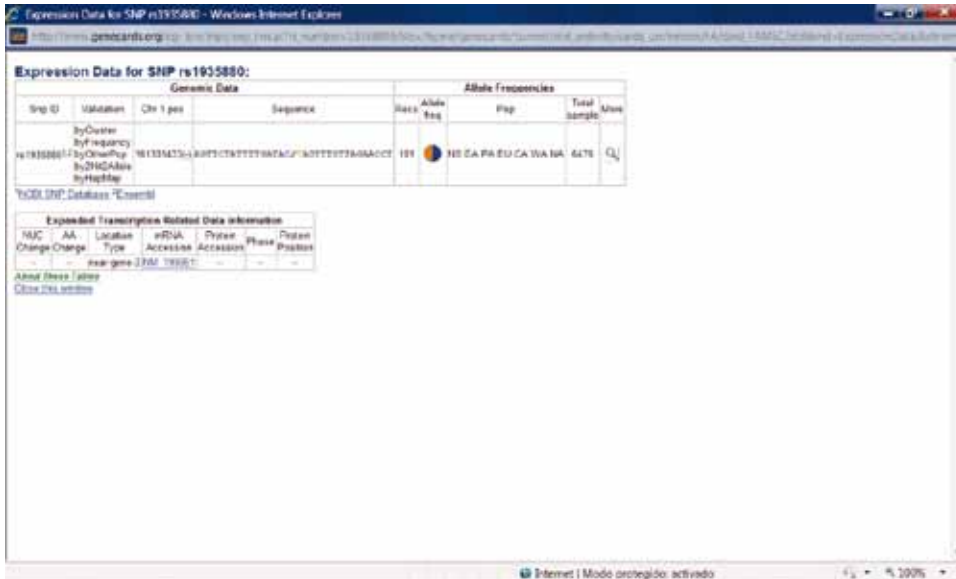


Figura 5. Información de un SNP es observada (TAC/TAG) en la secuencia del cromosoma 1.

el riesgo a padecer las enfermedades bucales más comunes, y cómo podremos predecir su probabilidad o riesgo antes de que aparezcan los típicos signos o síntomas para evitarle secuelas o complicaciones. La odontología genómica se encamina en dos objetivos: Ser preventiva y ser predictiva.¹⁷

GLOSARIO

Epicogenética: Rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo. Todos aquellos factores causales no genéticos que intervienen en la ontogenia (morfogénesis).

Fenotipo: Fenotipo es la manifestación y expresión del genotipo (de la información dominante), que sí se puede observar. En biología y ciencias de la salud, se denomina fenotipo a la manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente. El fenotipo de un organismo individual es cualquier total de la apariencia física y constitución, o una manifestación específica de un determinado rasgo, como el tamaño o el color de ojos; esto varía entre los diferentes individuos.

Filogenia: (Del griego *φύλον*, raza, y *-genia*). Es una parte de la biología que estudia las relaciones evolutivas y de parentesco entre las distintas especies o estirpes de los seres vivos, reconstruyendo la historia de su diversificación

(filogénesis) desde el origen de la vida en la Tierra hasta la actualidad. La filogenia proporciona el fundamento para la clasificación de los organismos.

Filotipo: Características filogenéticas de un organismo que requiere únicamente la secuencia de uno o más genes. En consecuencia, los diferentes tipos y números de organismos en comunidades naturales pueden ser estudiados por secuenciación de genes del RNAr, obtenidos de DNA aislado directamente de células en su medio ambiente ordinario. La utilidad del estudio y análisis de comunidades microbianas por estos métodos va mucho más allá del ejercicio taxonómico, ya que permiten: 1. Inferir propiedades de los microorganismos no cultivables; 2. Realizar modelos de medios de cultivo; 3. Sintetizar sondas de oligonucleótidos para la detección e identificación de crecimiento específico en cultivos mixtos, monitorear la distribución en la naturaleza, y evaluar tasas relativas de crecimiento *in situ*; 4. Identificar fuentes o nichos de otros géneros; y 5. Estudiar la biodiversidad de forma rápida y comprensiva.

Genotipo: (Del griego: *gen-/gon-* (gr.) [generación (gon-modern. para órganos sexuales)] + *typos* (gr.) [golpe, marca, forma]: Conjunto o parte de la constitución genética de un individuo. Información genética que define una o varias características de un ser vivo. Conjunto de los alelos

de un individuo en un locus, o varios de sus loci. Conjunto de los genes existentes en cada uno de los núcleos celulares de los individuos pertenecientes a una determinada especie vegetal o animal. El genotipo describe un grupo de miembros que tienen los mismos genes.

Fenotipo: La manifestación de este genotipo es denominada «fenotipo». El fenotipo puede ser una característica bioquímica, fisiológica, o bien un rasgo físico específico. Así pues, todo fenotipo siempre es el resultado de una expresión genotípica. En biología es la representación a través de fórmulas sobre la cantidad y calidad de los genes; no puede observarse.

Metilación: Es la adición bioquímica de un grupo metilo (-CH₃) a una molécula. La metilación es el principal mecanismo epigenético, ya que implica la transferencia de algunos grupos metilos a algunas bases citosinas (C del DNA) situadas previa y contiguamente a una guanina (G). La metilación es una forma de regulación del silenciamiento de ciertos genes durante la transcripción genética produciendo ciertos cambios en la plasticidad fenotípica.

Tipo: (Del lat. *typus*, y este del gr. *τύπος*) Modelo, ejemplar. Símbolo representativo de algo figurado. Clase, índole, naturaleza de las cosas. Ejemplo característico de una especie, de un género, etc. figura o talla de una persona.

Serotipo: Se refiere a un grupo de microorganismos o virus que se distinguen por sus antígenos y la respuesta que producen. Algunos serotipos están relacionados a los lipopolisacáridos en la superficie de ciertas subpoblaciones de bacterias Gram-negativas. Una población antigénicamente distinta de una especie de microorganismo infeccioso que se diferencia de otras subpoblaciones por medio de pruebas serológicas. La respuesta inmunitaria de un organismo frente a un microorganismo (p.e. la gripe) puede no proteger frente a otro serotipo. Los serotipos fueron descubiertos por Rebecca Lancefield en 1933.

Biotipo: (De bio- y el gr. *τύπος*, tipo). Forma típica de un organismo (persona, animal o planta) que puede considerarse un modelo de su especie, variedad o raza. El biotipo son las características de un organismo que comparte un fenotipo o las particularidades de los bioelementos que comparte un genotipo.

Referencias

1. Pillas D et al. Genome-Wide Association Study Reveals Multiple Loci Associated with Primary Tooth Development during Infancy. *PLoS Genet* 2010; 6 (2).
2. Crick F. Central Dogma of Molecular Biology. *Nature* 1970; 227: 561-563.
3. Koussoulakou DS, Margaritis LH, Koussoulakos SL. A Curriculum Vitae of Teeth: Evolution, Generation, Rege-

- neration. Published online 2009 February 24. *Int J Biol Sci* 2009; 5/3: 226-243.
4. Primrose SB, Twyman RM. Principles of genome analysis and genomics. 3^{er} ed. Blackwell Publishing. 2003.
5. Pierce BA. Genética, un enfoque conceptual. 3^{er}ed. Editorial Médica Panamericana. 2009.
6. Kidwell MG. Transposable elements. (ed. T.R. Gregory). *The Evolution of the Genome*, San Diego: Elsevier, 2005: 165-221.
7. Amano A, Nakagawa I, Okahashi N, Hamada N. Variations of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae in relation to microbial pathogenesis. *J Periodontol Res* 2004; 39: 136-142.
8. Amano A. Molecular interaction of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implication for the microbial pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 2003; 74: 90-96.
9. Amano A, Kuboniwa M, Nakagawa I, Akiyama S, Morisaki I, Hamada S. Prevalence of specific genotypes of *Porphyromonas gingivalis* fimA and periodontal health status. *J Dent Res* 2000; 79: 1664-1668.
10. Ojima M, Takeda M, Yoshioka H, Nomura M, Tanaka N, Kato T, Shizukuishi S, Amano A. Relationship of periodontal bacterium genotypic variations with periodontitis in type 2 diabetic patients diabetes care. 2005: 433-434.
11. Dávila-Pérez C, Amano A, Alpuche-Solís AG, Patiño-Marrín N, Pontigo-Loyola AP, Hamada S, Loyola-Rodríguez JP. Distribution of genotypes of *Porphyromonas gingivalis* in type 2 diabetic patients with periodontitis in Mexico. *Journal of Clinical Periodontology* 2006; 34 (Issue 1): 25-30.
12. Hasui Y, Hamanaka Y, Okayama N, Suehiro Y, Shinozaki F, Ueyama Y, Hinoda Y. Association of the OGG1 Ser326-Cys polymorphism with tooth loss. *Journal of Clinical Lab Analysis* 2006; 20 (Issue 2): 47-51.
13. Nishida et al. Association of ALDH2 genotypes with periodontitis progression. *J Dent Res* 2010; 89: 138-142.
14. Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, Giovine F, Duff GW. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *Journal Periodontal Research* 1999; 34 (Issue 7): 353-357.
15. Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS Salvi GE. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *Journal Periodontal Research*. 2007; 34 (Issue 4): 271-366, 305-317.
16. Connolly JJ, Shah SH, Doss JF. Genetic and functional association of FAM5C with myocardial Infarction *BMC Medical Genetics* 2008; 9: 33.
17. Zerón A. Odontología Genómica: La Medicina Oral del Siglo XXI. *Rev ADM* 2006; LXIII (2): 52-61.

Correspondencia:

Agustín Zerón

E-mail: zeron@periodontologia.com