

Correlación del polimorfismo rs1815739 del gen *ACTNIII* con el resultado de dos tratamientos ortopédicos en maloclusión clase II

Correlation of the rs1815739 polymorphism of the *ACTNIII* gene with the result of two orthopedic treatments in class II malocclusion

Thalía Daniela Vargas Reyes¹, María Leticia Badillo Sánchez¹, Manuel de Jesús Muñoz Hernández¹,
Francisco German Villanueva Sánchez¹, Lilia Haidé Escalante Macías¹,
Juan Carlos Cuevas González², Graciela Zambrano Galván^{1*}.

¹ Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango. Predio Canoas s/n, Col. Los Ángeles, Durango, Dgo. C.P. 34070.
Correo electrónico: gzambrano@gmail.com

² Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
*Autor de correspondencia

Resumen

La presencia de variaciones polimórficas en el gen *ACTNIII* influye en el rendimiento muscular y en el tipo fibras Alfa-actinina-3, presentando consecuencias funcionales de gran importancia clínica en el complejo estomatognático. El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia del polimorfismo rs1815739 del gen *ACTNIII* y su correlación con el resultado de dos tratamientos ortopédicos en maloclusión clase II (MoCII). Se realizó un estudio transversal comparativo en 66 alumnos, diagnosticados previamente con MoCII, de ocho escuelas secundarias generales en la ciudad de Durango, Durango. Se realizó la toma de muestra de sangre capilar del dedo índice para su posterior análisis y genotipificación bajo la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con curvas de fundido de alta resolución (PCR-HRM, por sus siglas en inglés). Los participantes fueron agrupados de acuerdo con el genotipo y el tipo de mordida. Los resultados muestran que, aunque no se encontró una correlación estadísticamente significativa ($S = 0.057$, $p = 0.650$) entre las variables en estudio, se observa que uno de cada tres sujetos presenta el genotipo de riesgo homocigoto mutado (TT) (42%).

Palabras clave: Polimorfismo; *ACTNIII*; maloclusión.

Abstract

The presence of polymorphic variations in the *ACTNIII* gene influences muscle performance and the alpha-actinin-3 fibers, presenting functional consequences of great clinical importance in the stomatognathic complex. The objective of the present study was to determine the frequency of the polymorphism rs1815739 of the *ACTNIII* gene and its correlation with the results from two orthopedic treatments in class II malocclusion (MoCII). A comparative cross-sectional study was conducted on 66 students, previously diagnosed with MoCII, from eight general secondary schools in the city of Durango, Durango. A capillary blood sample was taken from their index finger for further analysis and genotyping under the polymerase chain reaction with high resolution melting technique (PCR-HRM). The participants were grouped according to genotype and type of bite. The results show that, although no statistically significant correlation ($S = 0.057$, $p = 0.650$) was found between the variables under study, it is observed that one of every three subjects presents the homozygous mutant (TT) risk genotype (42%).

Keywords: Polymorphism; *ACTNIII* gene; malocclusion.

Recibido: 7 de diciembre de 2017

Aceptado: 14 de septiembre de 2018

Publicado: 2 de octubre de 2019

Como citar: Vargas-Reyes, T. D., Badillo-Sánchez, M. L., Muñoz-Hernández, M. J., Villanueva-Sánchez, F. G., Escalante-Macías, L. H., Cuevas-González, J., & Zambrano-Galván, G. (2019). Correlación del polimorfismo rs1815739 del gen *ACTNIII* con el resultado de dos tratamientos ortopédicos en maloclusión clase II. *Acta Universitaria* 29, e2165. doi: <http://doi.org/10.15174/au.2019.2165>

Introducción

La maloclusión es el resultado de la anormalidad morfológica y funcional de los componentes óseos, musculares y dentarios que conforman el sistema estomatognático. Los factores genéticos y el medio ambiente son los dos factores principales (García-García, Ustrell-Torrent & Sentís-Vilalta, 2011).

El gen *ACTN3* ha sido de particular interés, ya que influye en las fibras musculares y en su rendimiento; se ha relacionado particularmente con la maloclusión clase II (MoCII) esquelética en poblaciones europeas. La mutación en este gen resulta en una deficiencia de Alfa-actinina-3 y, por lo tanto, en la reducida integridad estructural de miofibrillas Z-disco en el músculo esquelético y la disminución de actividad de los osteoblastos/osteoclastos en la formación ósea (Sciote *et al.*, 2013).

Alfa-actinina-3, también conocida como la isoforma del músculo esquelético, es una proteína que en los humanos está codificada por el gen *ACTN3* y que se encuentran situado en el cromosoma 11q13. Esta expresión génica está limitada al músculo esquelético; se localiza en el Z-disco y cuerpos densos análogos, donde ayuda a anclar los filamentos de actina miofibrilares (Amorim, Acuña-Alonzo, Salzano, Bortolini & Hünemeier, 2015).

En el polimorfismo rs1815739 (R577X) del gen *ACTN3*, codifica tres genotipos: normal (CC), heterocigoto (CT) y homocigoto mutado (TT). Un genotipo de transición CT convierte la arginina a un codón de parada prematuro en el residuo 577 de la proteína *ACTN3*. La evidencia sugiere que este polimorfismo puede afectar el rendimiento muscular (Alfred *et al.*, 2011; Eynon *et al.* 2009),

Estudios histopatológicos del músculo masetero anterior han demostrado que el aumento de tamaño o proporción de fibras de tipo II se asocia con la maloclusión esquelética y mordida profunda (Godel *et al.*, 2014), por lo que la finalidad de este estudio fue determinar la frecuencia del polimorfismo rs1815739 del gen *ACTN3* y su correlación con el resultado de dos tratamientos ortopédicos en maloclusión clase II (MoCII).

Materiales y Métodos

Previa aceptación por parte del comité de investigación y ética del Hospital de Salud Mental "Dr. Miguel Vallebuena", con No. Reg. 000 001, se realizó un estudio transversal comparativo. Para la selección de los participantes se eligieron 8 escuelas secundarias federales de la ciudad de Durango, Durango, con un total de 900 alumnos inscritos. Posterior a esto, se solicitó autorización del encargado de dichas instituciones para realizar la selección y revisión de los estudiantes de forma aleatoria y que cumplieran con los criterios de selección como tener entre 11 y 14 años, ser originario y radicar en la ciudad de Durango, Durango, no tener o haber tenido tratamientos ortopédicos u ortodóncicos previos, y diagnosticados con MoCII. Se realizó la invitación directa a la muestra seleccionada tanto al alumno como al padre o tutor, a quienes se les explicaron los motivos y procedimientos a realizar en el estudio solicitando el asentimiento informado para poder participar. Dentro de los criterios de exclusión se tomaron en cuenta participantes con defectos congénitos, tratamiento previo o diferente a los seleccionados en el proyecto y como criterios de eliminación se consideran individuos que terminaron voluntariamente con su participación, así como muestras no amplificables por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Este trabajo de investigación se desarrolló en paralelo con un especialista en ortopedia maxilar, quién aplicó dos tratamientos ortopédicos miofuncionales como el Activador de Andersen y Trainer Myobrace fase 2 L^{MR},

asignados de forma aleatoria, y de esta manera establecer la correlación de la presencia del polimorfismo rs1815739 del gen *ACTN111* y el resultado de los tratamientos antes mencionados.

Toma de la muestra

La toma de la muestra sanguínea para el análisis del polimorfismo se desarrolló de acuerdo con la técnica establecida por Muñoz-Hernández, Burciaga-Nava, Cuevas-González & Zambrano-Galván (2017).

Análisis del polimorfismo

El análisis del polimorfismo se realizó en dos fases de amplificación del sitio polimórfico; la primera fase por PCR punto final en tres pasos con el objetivo de obtener cantidades semejantes de productos de amplificación de cada una de las muestras y la segunda fase por PCR-HRM para llevar a cabo el análisis de fusión de los productos de amplificación.

Para la primera fase se utilizó GoTaq Master Mix (Promega Inc. Madison, WI). La mezcla de reacción para cada muestra contenía GoTaq Master Mix 7.5 µL, agua 5.7 µL, iniciador sentido 0.3 µL, iniciador antisentido 0.3 µL, lisado sanguíneo 1.2 µL, utilizando un volumen final de 15 µL.

La segunda reacción de amplificación para cada muestra fue preparada de la siguiente manera: GoTaq Master Mix 7.5 µL, agua 3.75 µL, iniciador sentido 0.35 µL, iniciador antisentido 0.35 µL y 0.75 µL del templado (obtenido en la primera amplificación) para finalmente realizar un análisis de curvas de fundido de ácido desoxirribonucleico (ADN) en un rango de temperatura de 55 °C a 90 °C.

Para ambas amplificaciones se utilizaron los siguientes iniciadores: sentido: TCA GTT CAA GGC AAC ACT GC y antisentido: CTG GAT CTC ACC CTG GAT GC, diseñados en el programa *Primer Quest Dising Tool* de la compañía *Integrated DNA Techonologies*, utilizando las condiciones de amplificación que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Condiciones de amplificación de los polimorfismos en estudio.

Fases	1° Amplificación		2° Amplificación	
	T (°C)	Tiempo	T (°C)	Tiempo
Desnaturalización inicial	95	5 min	95	15 min
Segunda desnaturalización	95	1 min	95	15 s
Alineación	58	1 min	60	15 s
Extensión	72	1 min	95	15 s
N° de ciclos	50		20	

Fuente: Elaboración propia.

Para el análisis de las curvas de fundido se utilizó un termociclador Eco (Illumina San Diego, Ca.) con canal para HRM. Como estándares se utilizaron muestras procesadas por reacción en cadena de la polimerasa del polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción correspondiente para rs1815739 (T/T) del gen *ACTN111*.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con el software IBM SPSS STATICS versión 21. (Estados Unidos). Se consideró un intervalo de confianza al 95% y un valor de $p < 0.05$ para determinar la significancia estadística. Las frecuencias alélicas y genotípicas en estudio se determinaron por conteo directo y el análisis de Hardy-Weinberg se realizó por la prueba de χ^2 . El análisis de correlación entre la presencia del polimorfismo y el resultado del tratamiento se llevó a cabo mediante análisis de correlación de Spearman.

Resultados

Un total de 66 participantes conformaron el presente estudio (figura 1). Del total de la muestra, el mayor porcentaje corresponde al sexo femenino 56.1%, la media de edad fue 12.38 ± 1.16 .

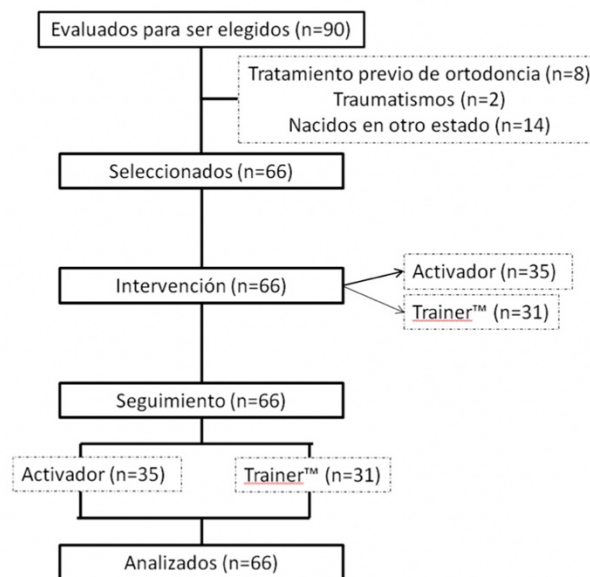


Figura 1. Flujograma de selección de la muestra estudiada.
Fuente: Elaboración propia.

La distribución de los genotipos para esta población está representada de la siguiente forma: el 14% de la muestra presenta el homocigoto salvaje C/C, el 44% corresponde a heterocigotos C/T y el 42% corresponde al homocigoto mutado T/T. De acuerdo al sexo, el homocigoto salvaje lo representa en mayor porcentaje el sexo femenino (66.7%) y el heterocigoto se observó con mayor frecuencia en el sexo masculino (51.7%).

En cuanto a los alelos, obtuvimos un 64% para T y un 36% para C, estas frecuencias alélicas no muestran diferencia en esta población de estudio, por lo que se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 0.115$, $p = 0.79$)

La distribución de los genotipos, de acuerdo con la clasificación de la mordida, fue la siguiente: la mordida en posición de apoyo mostró una diferencia del 16.3% entre el homocigoto normal y el homocigoto mutado, siendo más frecuente en éste último con un 39.3%; en cuanto a la mordida profunda, la mayor frecuencia se distribuye en los alelos CT y TT, con 65.5% y 53.6%, respectivamente, teniendo una diferencia más amplia del genotipo TT con respecto al homocigoto salvaje (20.3%). Sin embargo, no se observa una correlación estadísticamente significativa entre el genotipo y el tipo de mordida ($S = 0.057$, $p = 0.650$).

Para valorar el resultado del tratamiento ortopédico se tomaron en cuenta la diferencia en grados en los puntos cefalométricos SNA (silla turca- nasion- punto A) y SNB (silla turca- nasion- punto B) y final al tratamiento y se conformaron dos grupos con cambio y sin cambio, tomado en cuenta a partir de 1° para ambas mediciones, con lo cual se obtuvieron los siguientes resultados.

En la correlación del SNA y el genotipo no se observaron diferencias estadísticamente significativa ($S = 0.139$, $p = 0.267$); sin embargo, en cuanto a este punto cefalométrico, se observa mayor avance en el grupo con el alelo TT. Este mismo grupo presentó un menor cambio con respecto a los otros dos genotipos en el SNB, con una diferencia porcentual de 6.6, teniendo aun mayor diferencia al compararlo únicamente con el homocigoto salvaje, siendo esta de 17.5%. Cabe especificar que la correlación entre el resultado al final del tratamiento y la presencia del genotipo de interés no arroja resultados estadísticamente significativos ($S = -0.214$, $p = 0.084$). El resultado obtenido al contrastar el cambio observado en los puntos cefalómetros post tratamiento con cada uno de los genotipos se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Correlación entre el cambio de SNA Y SNB con respecto al genotipo.

Genotipo	SNA				S	P	SNB				S	P
	Con cambio		Sin cambio				Con cambio		Sin cambio			
	n	%	n	%			n	%	n	%		
CC	3	33.3	6	66.7	0.99	0.554	1	11.1	8	88.9	0.11	.0950
CT	13	44.8	16	52.2			3	10.3	26	89.7		
CC	3	33.3	6	66.7	0.081	0.636	1	11.1	8	88.9	-0.175	0.301
TT	7	25	21	75			8	28.6	20	71.4		
CT	13	44.8	16	52.2	0.208	0.121	3	10.3	26	89.7	-0.231	0.084
TT	7	25	21	75			8	28.6	20	71.4		

Fuente: Elaboración propia.

La tabla 3 muestra la correlación entre el genotipo y la clasificación de la mordida, así como por el tipo de aparato ortopédico, donde se puede observar que el genotipo CT se encuentra en un 68.8% con un tipo de mordida profunda, utilizando el Activador como aparato ortopédico con un coeficiente de Spearman de -0.0123 ($p = 0.482$), mientras que para el *Trainer* se encontró un 61.5% del genotipo CT, con un coeficiente de Spearman de 0.240, $p = 0.194$.

Al realizar la correlación entre el genotipo, la clasificación de la mordida y el avance en los puntos cefalométricos post tratamiento, disgregando ambas correlaciones por tipo de aparato ortopédico, se encontró que el 80% de los participantes que presentan el genotipo mutado TT presentaron cambio para el punto SNA, mientras que un 87.5% de los participantes que presentan el genotipo CT presentaron cambio para el punto SNB, sin correlación estadísticamente significativa para ambos puntos ($S = 0.259$, $p = 0.13$ y $S = -0.420$, $p = 0.012$, respectivamente) para el aparato ortopédico Activador. En lo que corresponde al aparato ortopédico *Trainer*, se encontró que el 69.2% de los participantes que presentan el genotipo mutado TT

presentaron cambio para el punto SNA, mientras que el 92.3% de los participantes que presentan los genotipos CT y TT presentaron cambio para el punto SNB, sin correlación estadísticamente significativa para ambos puntos ($S = 0.008$, $p = 0.965$ y $S = 0.196$, $p = 0.571$, respectivamente).

Tabla 3. Correlación entre el genotipo y la clasificación de mordida por aparato ortopédico.

Tratamiento	Genotipo	Tipo de mordida						Total		S	P
		Apoyo		Profunda		Abierta		N	%		
		n	%	n	%	n	%	N	%		
Activador	CC	1	25.0	2	50	1	25.0	4	100.0	-0.123	0.482
	CT	5	31.3	8	68.8	0	0.0	13	100.0		
	TT	6	40.0	11	53.3	1	6.7	18	100.0		
	Total	12	34.3	21	60	2	5.7	35	100.0		
Trainer	CC	4	80	1	20	0	0	5	100.0	0.240	0.194
	CT	5	38.5	8	61.5	0	0	13	100.0		
	TT	5	38.5	7	53.8	1	7.7	13	100.0		
	Total	14	45.2	16	51.6	1	3.2	31	100.0		

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Correlación entre el genotipo y el cambio en SNA-SNB de acuerdo con el aparato ortopédico.

Tratamiento	Genotipo	SNA						S	P	SNB							
		Sin cambio		Con Cambio		Total				Sin Cambio		Con Cambio		Total		S	P
		n	%	n	%	N	%			n	%	n	%	N	%		
Activador*	Cc	2	50	2	50	4	100	0.259	0.133	0	0.00%	4	100	4	100	-0.42	0.012*
	Ct	7	43.8	9	56.3	16	100			2	12.5	14	87.5	16	100		
	Tt	3	20	12	80	15	100			7	46.7	8	53.3	15	100		
	Total	12	34.3	23	65.7	35	100			9	25.7	26	74.3	35	100		
Trainer	Cc	1	20	4	20	5	100	0.008	0.965	1	20	4	80	5	100	0.196	0.571
	Ct	6	46.2	7	53.8	13	100			1	7.7	12	92.3	13	100		
	Tt	4	30.8	9	69.2	13	100			1	7.7	12	92.3	13	100		
	Total	11	35.5	20	64.5	31	100			3	9.7	28	90.3	31			

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

La variante del codón de stop prematuro (TT) para el gen *ACTN11* es bastante común en el ser humano. Según Kim *et al.* (2016) refieren que el homocigoto TT se encuentra en un estimado de 1000 millones de personas en el mundo; Garton & North (2016) reportan que el 16% de humanos en el mundo presenta esta variante, la cual tiene como resultado la completa deficiencia de Alfa-actinina-3; diferentes estudios realizados en población Europea refieren que la frecuencia para el genotipo de interés es de 18%, siendo aparentemente la población con mayor frecuencia para el mismo (Kim *et al.*, 2016). Sandoval-García *et al.* (2012) reportan un 18% de frecuencia para el genotipo TT en México, frecuencias semejantes a la encontrada en poblaciones ya estudiadas. Gran parte de los estudios que ofrecen estas frecuencias es en adultos, por lo que también se realizó la búsqueda de artículos que se asemejaran más a la edad de la población que se estudió en el presente trabajo; consecuentemente, en el estudio que realizaron Luciano

et al. (2016) en adolescentes se observaron las siguientes frecuencias: 31.8% RR, 49.4% RX y 18.8% XX. Sin embargo, este trabajo, al igual que los antes mencionados, se han realizado en poblaciones específicas, ya que se considera al gen *ACTN1* como el primer gen estructural del músculo esquelético (Garton & North, 2016; Kim *et al.*, 2016; Sandoval-García *et al.*, 2012).

Zebrick *et al.* (2014) realizaron un estudio de este gen asociado a la MoCII, reportando las siguientes frecuencias: 14% CC, 63% TC y 23% TT. Si bien es un estudio en población europea, este es hasta ahora el más comparable con nuestro trabajo de investigación, ya que ambos se realizaron en MoCII; en nuestro estudio (CC 13.6%, CT 43.9%, TT 42.4%) la frecuencia reportada para el genotipo TT es más alta para nuestra población. En cuanto a la distribución de frecuencias genotípicas por sexo, João *et al.* (2015) reportaron mayor frecuencia genotípica para TT (50%) en el grupo femenino de menores de 14 años, dato semejante al encontrado en nuestro trabajo en donde el sexo femenino representa el 60.7% para el homocigoto TT, con una mayor diferencia porcentual (21.4%) sobre el sexo masculino. En relación a la frecuencia de aparición de alelos, João *et al.* (2015) mostraron que el alelo C presentó una mayor presencia en personas menores de 14 años de edad del sexo femenino (58%), al igual que en nuestro estudio en el que el sexo femenino destacó en aparición de ambos alelos C, a pesar de que nuestra población de estudio es distinta, ya que corresponde a músculos craneales en sujetos escolares (11 -14 años) (João *et al.*, 2015; Zebrick *et al.*, 2014).

Sciote *et al.* (2013) define la maloclusión como un sistema músculo-esquelético complejo, ya que el músculo masticatorio contribuye a las variaciones en la dimensión vertical del crecimiento facial. La mayoría de los estudios realizados hasta ahora son sobre función muscular en extremidades; sin embargo, Zebrick *et al.* (2014) tomó biopsias de músculo masetero en pacientes sometidos a cirugía ortognática y observó que el genotipo TT estaba sobrerrepresentado en individuos con clase II y, a la par, una disminución en el diámetro de fibras tipo II en individuos con pérdida de α -actinica-3, asociado a mordida profunda. Debido a esto, se genera la hipótesis de la importancia de no descartar cambios significativos en los músculos craneales en nuestra población, ya que las dimensiones faciales están influenciadas por el tamaño y la proporción de los tipos de fibras de los músculos masticatorios y cómo sería la reacción de los sujetos que presenten el genotipo TT al colocárseles tratamiento ortopédico miofuncional para clase II (Sandoval-García *et al.*, 2012; Sciote *et al.*, 2013).

Tedaldi *et al.* (2007) destacan que, cefalométricamente, el maxilar se encuentra más protruido en los pacientes clase II (SNA aumentado) y la posición mandibular retruida (SNB disminuido) en el periodo comprendido de los 10 años a los 14 años; los mayores efectos ortopédicos se esperan cuando el tratamiento es llevado a cabo en el pico de crecimiento mandibular, lo que concuerda con los resultados obtenidos por Jiménez, Villegas & Álvarez, (2013), donde la media de edad para el pico de crecimiento puberal fue de 12.04 para el sexo femenino y de 13.07 para el masculino. Como ya se mencionó, en nuestra población de estudio los sujetos se encontraban entre los 11 años y 14 años al momento de ser diagnosticados como clase II.

Si bien la colocación de las terapias miofuncionales buscan regular o modificar la función de la musculatura masticatoria para alterar el tamaño y la forma facial, Carels (2002) menciona que la mayoría de las maloclusiones y desviaciones dentofaciales son en gran parte debidas a la constitución genética del paciente, por lo que consideramos nuevamente la hipótesis de que el resultado de los tratamientos ortopédicos miofuncionales, sin importar cuál fuese, pudiera estar influenciado por la genética; en este caso, un polimorfismo, el cual altera la estructura del músculo esquelético y, por tanto, la respuesta al estímulo podría ser diferente. A pesar de que los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos, sí encontramos que el genotipo con deficiencia en la estructura muscular tiene mayor número de individuos sin cambios cefalométricos en el SNB. En cuanto a la correlación en la clasificación

del tipo de mordida, el mayor número de individuos con el genotipo de interés se encuentra en el grupo de mordida profunda que, a pesar de no ser significativo, concuerda con lo descrito por Zebrick *et al.* (2014), lo que aún deja la interrogante de la posible influencia genética sobre el comportamiento del músculo ante el estímulo de aparatos funcionales cuando este tiene una deficiencia estructural (Zebrick *et al.*, 2014).

Como ya se mencionó, este estudio se realizó en conjunto con una investigación de ortopedia maxilar donde se probó la eficiencia de dos tratamientos ortopédicos para clase II, uno a la medida del paciente y otro prefabricado, por lo que se correlacionó el resultado de manera individual en cada tratamiento y la diferencia entre la medida basal y final en SNA y SNB de ambos tratamientos con los genotipos para *ACTN3*. Una limitante en este trabajo fue el tamaño de muestra final; sin embargo, encontramos una diferencia significativa en la correlación entre los genotipos y el cambio cefalométrico en SNB post tratamiento con el aparato ortopédico realizado a la medida del sujeto ($p= 0.012$), lo que sugiere que el resultado del tratamiento ortopédico pudiera estar influenciado tanto por el genotipo como por el tipo de tratamiento de elección.

Conclusiones

Los resultados encontrados en este trabajo de investigación muestran que, aunque no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las variables en estudio, se observa que uno de cada tres sujetos presenta el genotipo de riesgo TT, por lo que se sugiere tomar en cuenta este polimorfismo en futuras investigaciones en la práctica odontológica, específicamente en el manejo de las maloclusiones.

Referencias

- Alfred, T., Ben-Shlomo, Y., Cooper, R., Hardy, R., Cooper, C., Deary, I. J., Gunnell, D., Harris, S. E., Kumari, M., Martin, R. M., Moran, C. N., Pitsiladis, Y. P., Ring, S. M., Sayer, A. A., Smith, G. D., Starr, J. M., Kuh, D., Day I. N., & The HALCyon study team. (2011). ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: Meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Human Mutation. Variation, informatics, and disease*, 32(9), 1008-1018. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21526>
- Amorim, C. E. G., Acuña-Alonso, V., Salzano, F. M., Bortolini, M. C., & Hünemeier, T. (2015). Differing evolutionary histories of the ACTN3* R577X polymorphism among the major human geographic groups. *PloS One*, 10(2), e0115449. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115449>
- Carels, C. (2002). Genética y ortodoncia. *Revista Española de Ortodoncia*, 32(4), 285-95.
- Eynon, N., Alves, A. J., Yamin, C., Sagiv, M., Duarte, J. A., Oliveira, J., Ayalon, M., Goldhammer, E., Sagiv, M., & Meckel, Y. (2009). Is there an ACE ID-*ACTN3* R577X polymorphisms interaction that influences sprint performance? *International Journal of Sports Medicine*, 30(12), 888-891. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238291>
- García-García, V. J., Ustrell-Torrent, J. M., & Sentís-Vilalta, J. (2011). Evaluación de la maloclusión, alteraciones funcionales y hábitos orales en una población escolar: Tarragona y Barcelona. *Avances en Odontostomatología*, 27(2), 75-84.
- Garton, F., & North, K. (2016). The effect of heterozygosity for the ACTN3 Null Allele on Human Muscle Performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(3), 509-520. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000784>
- Godel, J. H., Foley, B. F., Nicot, R., Horton, M. J., Barton, E. R., Ferri, J., Raoul, G., Vieira A. R., & Sciote, J. J. (2014). Associations between ACTN3 and *OPPERA* pain-related genes in malocclusion. *Molecular Pain*, 10(S1). doi: <https://dx.doi.org/10.1186%2F1744-8069-10-S1-P4>
- Jiménez, I. D., Villegas, L. F., & Álvarez, L. G. (2013). Vertical facial growth peaks before the age of 12 and their relation with pubertal development in 44 untreated Colombian mestizos. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*, 24(2), 289-306. Enlace: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-246X2013000100009&lng=en&tlng=es.

- João, A. F., Caniuqueo, A., Hernández, C., Fernandes, S., Izquierdo, M., Silva, H., Ramirez-Campillo, R., & Fernandes, J. (2015). Polimorfismo del Gen ACTN3 y ECA en Seleccionados de Gimnasia de Brasil y Japón. *International Journal of Morphology*, 33(1), 262-266. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022015000100041>
- Kim, K., Ahn, N., Park, J., Koh, J., Jung, S., Kim, S., & Moon, S. (2016). Association of angiotensin-converting enzyme I/D and α -actinin-3 R577X genotypes with metabolic syndrome risk factors in Korean children. *Obesity Research & Clinical Practice*, 10(1), 125-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.09.008>
- Luciano, R. P., Wajchenberg, M., Almeida, S. S., Amorim, C. E., Rodrigues, L. M., Araujo, R. C., Puertas, E. B., & Faloppa, F. (2016). Genetic ACE I/D and ACTN3 R577X polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Genetics and Molecular Research: GMR*, 15(4), gmr15048959. doi: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr15048959>
- Muñoz-Hernández, M. J., Burciaga-Nava, J. A., Cuevas-González, J. C., & Zambrano-Galván, G. (2017). Correlación de polimorfismos del gen COL1A2 con fluorosis dental en niños mexicanos. *Acta Universitaria*, 27(1), 83-87. doi: <https://doi.org/10.15174/au2017.1324>
- Sandoval-García, F., Petri, M. H., Saavedra, M. A., Cruz-Reyes, C. V., Jara-Quezada, L. J., Dávalos-Rodríguez, I. P., Salazar-Páramo, M., Gámez-Nava, J. I., González-López, L., García-Iglesias, T., Corona-Sánchez, E. G., Zavaleta-Muñiz, S., Vargas-Ramírez, R., Vázquez-Del Mercado, M., & Martín-Márquez, B. T. (2012). The ACTN3 R577X polymorphism is associated with inflammatory myopathies in a Mexican population. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 41(5), 396-400. doi: <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.669495>
- Sciote, J. J., Raoul, G., Ferri, J., Close, J., Horton, M. J., & Rowlerson, A. (2013). Masseter function and skeletal malocclusion. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*, 114(2), 79-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revsto.2013.01.015>
- Tedaldi, J., Calderón, R., Mayora, L., Quirós, O., Farias, M., Rondón, S., & Lerner, H. (2007). *Tratamiento de maloclusiones según el estadio de maduración carpal*. Revisión bibliográfica. Sabana Grande, Caracas Venezuela. Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria. Recuperado de <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2007/art-6/>
- Zebrick, B., Teeramongkolgul, T., Nicot, R., Horton, M. J., Raoul, G., Ferri, J., Vieira, A. R., & Sciote, J. J. (2014). ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 146(5), 603-611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.07.021>