

Niveles de expresión de RANKL y OPG en el área de tensión de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas

RANKL and OPG Expression Levels in Tension Area of Teeth Subjected to Orthodontic Forces

Lenny Silvana Guerra Granja

Odontóloga, especialista en Ortodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Mayerling Marie López Chang

Odontóloga, magistra en Odontología Pediátrica, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. Especialista en Ortodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Evelyn Beatriz Olmedillo Vanegas

Odontóloga, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Especialista en Ortodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Guillermo Rubio García

Odontólogo, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Ortodoncia, Columbia University, Nueva York, Estados Unidos. Docente del Posgrado de Ortodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Maria del Pilar Aranza Jiménez

Odontóloga, especialista en Ortodoncia, docente, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Liliana Margarita Otero Mendoza

Odontóloga, especialista en Ortodoncia, magistra en Biología con énfasis en Genética, doctora en Ciencias Biológicas, docente del Posgrado de Ortodoncia, directora del Centro de Investigaciones Odontológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: El descubrimiento de RANKL-RANK-OPG ha permitido avanzar en el estudio de la señalización para la homeostasis esquelética. No se ha comprobado la función de este complejo sistema molecular dentro del movimiento dental ortodóntico. *Propósito:* Determinar los niveles del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) y osteoprotegerina (OPG) en el área de tensión de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas. *Métodos:* Se utilizó una muestra de 37 premolares (21 grupo experimental, 16 grupo control). El grupo experimental se dividió en dos subgrupos que recibieron dos magnitudes de fuerza diferentes (4 oz, 7 oz), durante dos intervalos de tiempo (24 horas y 7 días). El grupo control no fue sometido a ninguna fuerza. Se obtuvo el ligamento periodontal del área de tensión y se determinaron los niveles de RANKL y OPG medidos con el estuche de ELISA del sistema R&D. El análisis estadístico fue realizado por medio de las pruebas de Anova y Kruskal-Wallis. *Resultados:* Los niveles de RANKL para el grupo experimental fueron estadísticamente significativos después de 24 horas de estimulación con fuerzas ortodónticas. Los valores promedio de OPG fueron similares en ambos grupos. *Conclusiones:* La expresión de RANKL y OPG en el área de tensión se expresa de forma diferente según la magnitud y duración de la fuerza aplicada durante el movimiento dental ortodóntico.

PALABRAS CLAVE

RANKL; RANK; OPG movimiento dental ortodóntico; área de tensión; fuerza ortodóntica

ÁREAS TEMÁTICAS

ortodoncia; biología del movimiento dental

ABSTRACT

Background: The discovery of RANKL-RANK-OPG has favored advancing in the study of signaling for skeletal homeostasis. The function of this molecular system has not been proven yet in relation to the orthodontic dental movement. *Purpose:* To determine the levels of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) in the tension area of teeth subjected to orthodontic forces. *Methods:* A sample of 37 premolars (21, experimental group; 16, control group) was analyzed. The experimental group was divided into two groups that received two different forces (4 oz, 7 oz), in two time periods (24 hours and 7 days). The control group was submitted to no force. Periodontal ligament was obtained from the tension area and the RANKL and OPG levels were measured through ELISA (R&D System). The statistical analysis was performed using ANOVA and the Kruskal-Wallis test. *Results:* RANKL levels of the experimental group were statistically significant after 24 hours of stimulation with orthodontic forces. The average values of OPG were similar in both groups. *Conclusions:* The expression of RANKL and OPG in the tension area takes place in different ways depending on the magnitude and duration of the force applied during the orthodontic dental movement.

KEYWORDS

RANKL; RANK; OPG; orthodontic dental movement; tension area; orthodontic force

THEMATIC FIELD

orthodontics; biology of tooth movement

doi:10.11144/Javeriana.UO33-70.nert

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Guerra LS, López MM, Olmedillo EB, Rubio G, Aranza MP, Otero LM. Niveles de expresión de RANKL y OPG en el área de tensión de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas. Univ Odontol. 2014 Ene-Jun; 33(70): 31-39. <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.UO33-70.nert>

Recibido para publicación: 30/05/2013

Aceptado para publicación: 31/01/2014

Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/universitasodontologica>

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento del sistema RANKL-RANK-OPG para ajustar la reabsorción ósea ha permitido hacer avances importantes en el estudio de la regulación del remodelamiento y remodelamiento óseo. Este sistema de señalización es esencial para la homeostasis esquelética (1-3). Se cree que el movimiento dental ortodóntico (MDO), proceso resultante de un remodelamiento del ligamento periodontal (LP) y el hueso alveolar en respuesta a una carga mecánica, acompañado por traumatismos reversibles y menores a los tejidos de soporte, se encuentra bajo la acción de este complejo sistema de mediadores moleculares (4,5). Sin embargo, su papel aún no ha sido dilucidado. Se plantea que estos mediadores activan el remodelamiento tisular, que se caracteriza por aposición o reabsorción ósea en las áreas de tensión y compresión en el LP, respectivamente (6,7).

En ambos procesos, el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), el receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK) y la osteoprotegerina (OPG) desempeñan un papel esencial. En este complejo molecular, el RANKL activa la proteína RANK en los precursores osteoclasticos. La OPG actúa como un receptor que compete con el RANKL para enlazar a su receptor RANK; de esta manera, la OPG actúa como inhibidor del RANKL endógeno (8). El RANKL y la OPG regulan la activación de la señal RANK, la cual inicia la diferenciación y activación de osteoclastos (2,5).

La mayoría de los factores que inducen la expresión de RANKL por osteoblastos también regulan la expresión de la OPG. En general, cuando la expresión de RANKL está sobreexpresada, la expresión de OPG no es inducida en el mismo grado (1). De acuerdo con la caracterización general de las áreas involucradas en el MDO, la expresión variaría según el tipo de eventos moleculares expresados en cada uno.

Por lo general, los sitios de tensión en muestras de pacientes de ortodoncia se han caracterizado por ser primariamente osteogénicos, sin un componente inflamatorio significativo. No obstante, existe evidencia de que la respuesta inflamatoria a la tensión depende de la carga. Cargas tensionales de baja magnitud son antiinflamatorias e inducen señales anabólicas que dependen de la magnitud, en células del LP similares a osteoblastos, lo que culmina en la regulación del gen transcriptor de la inflamación. Por el contrario, cargas tensionales de gran magnitud actúan como proinfla-

matorias, al estimular e incrementar la expresión de citocinas inflamatorias. Este hallazgo ha sido recientemente confirmado en modelos de MDO en los cuales los sitios expuestos a cargas tensionales bajas muestran una marcada ausencia de IL-1 alfa y COX-2, en tanto que los sitios expuestos a cargas compresivas o tensionales de gran magnitud presentan regulación de IL-1 alfa y COX-2 (9). Alguna evidencia morfológica del rompimiento del LP en los sitios de tensión en MDO también ha sido descrita luego de solo cinco minutos de cargas, lo que sugiere la intervención de un mecanismo inflamatorio (10,11).

Por lo tanto, se consideró imprescindible profundizar en los procesos que incluyen el MDO (osteoclastogénesis y osteogénesis) para permitir la diferenciación y determinación de los eventos, así como los reguladores biomoleculares que intervienen en estos. El propósito de este estudio fue determinar los niveles de expresión de RANKL y OPG en el ligamento periodontal del área de tensión de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas.

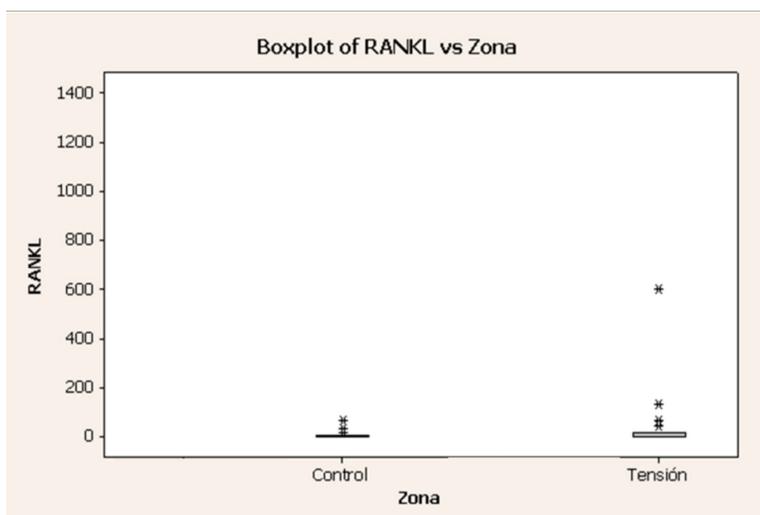
MATERIALES Y MÉTODOS

El tipo de estudio fue experimental, con un diseño controlado de corte transversal. La muestra estudiada se obtuvo de 15 pacientes de ambos géneros, de 18 a 40 años de edad, quienes asistieron a las clínicas del posgrado de ortodoncia de la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá, Colombia. Los pacientes no presentaban antecedentes de síndromes ni patologías sistémicas y tenían indicada la exodoncia simple de premolares con fines ortodónticos. Se excluyeron mujeres embarazadas y niños. La muestra incluyó 37 premolares que fueron asignados a dos grupos (21, grupo experimental del lado derecho, y 16, grupo control del lado izquierdo). Los premolares presentaban tejido pulpar y ligamento periodontal sano, sin procesos cariosos, fracturas o desgastes cervicales extensos. Se excluyeron premolares sin función masticatoria, con presencia de caries, restauraciones extensas o con enfermedad periodontal, o que se hubieran fracturado durante el procedimiento de luxación y exodoncia. Este proyecto fue avalado previamente por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

En el grupo experimental se cementaron, mediante técnica directa con sistema adhesivo Transbond XT (3M® Unitek), un tubo ortodóntico con ranura de 0,018" en el primer molar superior o inferior y un *bracket* en el primer o segundo premolar del mismo lado (que tenía indicación terapéutica de exodoncia). Se tomó como referencia el centro de la corona clínica para su ubicación. Se aplicó fuerza mediante un arco seccional con un doblez de 45° en helicoides hacia el lado vestibular, que fue elaborado en alambre de acero inoxidable rectangular 0,016" x 0,022" e insertado desde el tubo del primer molar hasta el *bracket* del primer o segundo premolar; se unió mediante ligadura metálica individual de 0,012". Los premolares del grupo experimental recibieron dos magnitudes de fuerza, en dos intervalos de tiempo (figura 1). En el primer grupo (n = 10) se aplicaron 4 onzas (oz) durante 24 horas antes de realizar la exodoncia; el segundo grupo (n = 6) recibió 7 oz por 24 horas; el tercer grupo (n = 14) se sometió a 4 oz a los 7 días; al cuarto grupo (n = 7) se le aplicaron 7 oz durante 7 días antes de realizar la exodoncia. El premolar contralateral indicado para exodoncia en cada paciente sirvió como grupo control y no recibió fuerza alguna. Las fuerzas fueron medidas con un calibrador especial (Dontrix, GAC® Dens-tply). Una vez finalizado el periodo de aplicación de la fuerza, se realizó el procedimiento de exodoncia simple mediante un protocolo habitual.

FIGURA 1

EXPRESIÓN DE RANKL EN EL ÁREA DE TENSIÓN COMPARADA CON EL ÁREA DE CONTROL



Recolección del ligamento periodontal

A todos los dientes se les realizó profilaxis con pieza de mano de baja velocidad, copa de goma y agua oxigenada por espacio de 5-10 s, antes de aplicar la fuerza ortodóntica y de realizar la exodoncia simple. La recolección del ligamento periodontal del área de tensión se hizo mediante su desprendimiento a la altura de la porción radicular del lado palatino o lingual de cada raíz de los grupos experimental y control, con hoja de bisturí n.º 15. Se tomó únicamente la porción media del tejido periodontal para evitar la contaminación de la muestra con tejido gingival o con tejido pulpar. Posteriormente, todas las muestras fueron colocadas por separado en tubos Eppendorf, para evitar la degradación de las proteínas, y se mantuvieron congeladas a -20 °C hasta su uso.

Determinación de los niveles de RANKL y OPG

Las muestras se descongelaron sin choque térmico y se extrajo el tejido periodontal. Luego se disgregaron ultrasónicamente para su homogeneización. Los sobrenadantes fueron transferidos a un tubo diferente. Las suspensiones se procesaron primero con la técnica de Bradford, para comprobar la presencia de proteínas. Los niveles de RANKL y OPG fueron medidos a través del estuche de ELISA (R&D System®). Las concentraciones obtenidas en cada muestra se midieron en dos momentos diferentes. Los datos se expresaron como niveles de OPG y RANKL en unidades de $\mu\text{g}/\text{ml}$. Mediante cortes histológicos se verificó que la zona era de tensión por las características presentes en células y fibras.

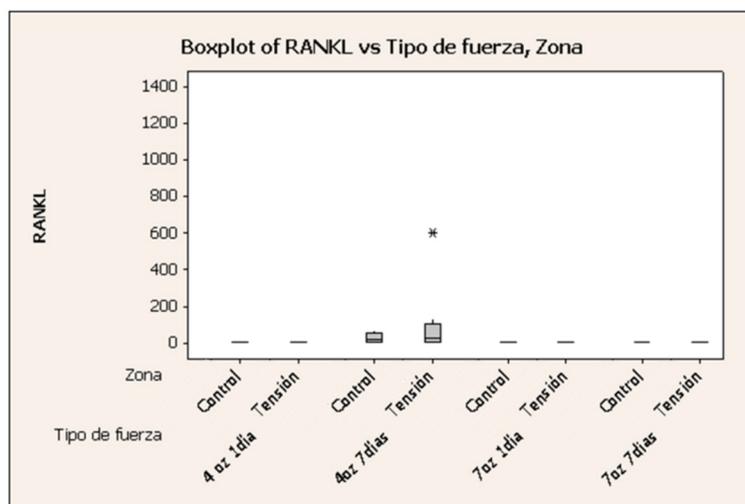
Análisis estadístico

El análisis de los datos fue realizado mediante análisis de varianza (Anova) para determinar las diferencias en la expresión de RANKL y OPG en el ligamento periodontal. También se usó la prueba H de Kruskal-Wallis para corroborar la confiabilidad de los datos obtenidos en el Anova.

RESULTADOS

Los resultados del estudio mostraron una distribución anormal en los niveles de expresión de RANKL y OPG. En el área de tensión, el valor promedio de RANKL para el grupo experimental fue $41,7 \pm 132,0 \mu\text{g}/\text{ml}$. Para el grupo control, el valor fue $7,7 \pm 17,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ (figura 2). Al comparar los niveles de expresión de RANKL entre ambos grupos, se observó una diferencia estadísticamente significativa $p \leq 0,0000$ (Anova) (tabla 1). Debido a que existen datos que se alejan del comportamiento promedio, se aplicó la prueba H de Kruskal-Wallis, que confirmó los resultados obtenidos con el Anova (tabla 2).

FIGURA 2
EXPRESIÓN DE RANKL SEGÚN MAGNITUD DE FUERZA E INTERVALO DE TIEMPO



Del mismo modo, al discriminar el comportamiento de la expresión de RANKL, según la aplicación de la fuerza en cuanto a magnitud y duración, solo se observaron diferencias cuando se aplicó una fuerza de 4 oz en un lapso de 7 días (grupo experimental: $84,2 \mu\text{g}/\text{ml}$; grupo control: $46,7 \mu\text{g}/\text{ml}$)

(figura 2). El valor promedio de OPG fue similar en ambos grupos, $136,87 \pm 16,44 \mu\text{g/ml}$ en el grupo experimental y $133,70 \pm 18,42 \mu\text{g/ml}$ grupo control (figura 3 y tabla 3). Al comparar los niveles de expresión entre ambos grupos, no se observó una diferencia estadísticamente significativa $p \leq 0,939$ (Anova). De la misma manera, la prueba de Kruskal-Wallis corroboró los datos (tabla 4).

TABLA 1

ANÁLISIS DE VARIANZA DE UNA VÍA DE LA EXPRESIÓN DE RANKL EN EL ÁREA DE TENSIÓN COMPARADA CON EL ÁREA DE CONTROL

Fuente	GL	SS	MS	F	p
Zona	3	3119190	1039730	11,86	0,000
Error	79	6923893	87644		
Total	82	10043084			

S = 296,0 R² = 31,06% R² (ajustada) = 28,44 %

IC individual 95 % para promedios basados en desviación estándar combinada

Nivel	n	Media	DvSt	-----+-----+-----+-----+-----	
Control	16	7,7	17,3	(----*----)	
Tensión	21	41,7	132,0	(----*----)	
				-----+-----+-----+-----+-----	
		0	200	400	600

DvSt comb = 296,0

TABLA 2

PRUEBA H DE KRUSKAL-WALLIS DE LA EXPRESIÓN DE RANKL EN EL ÁREA DE TENSIÓN COMPARADA CON EL ÁREA DE CONTROL

Zona	n	Mediana	Rango promedio	Z
Control	16	0,000000000	4,3	-3,37
Tensión	21	0,000000000	27,0	-3,30
Total	83	42,0		

H = 30,47 GL = 3 p = 0,000

H = 32,52 GL = 3 p = 0,000 (ajustado por vínculos)

FIGURA 3

EXPRESIÓN DE OPG EN EL ÁREA DE TENSIÓN COMPARADA CON EL ÁREA DE CONTROL

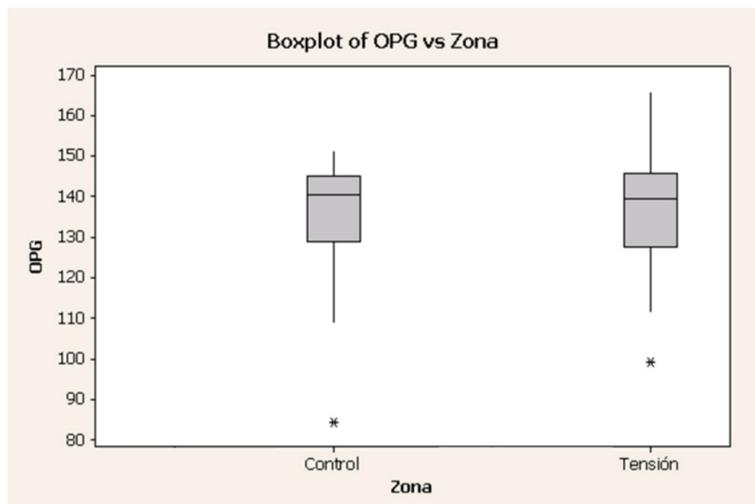


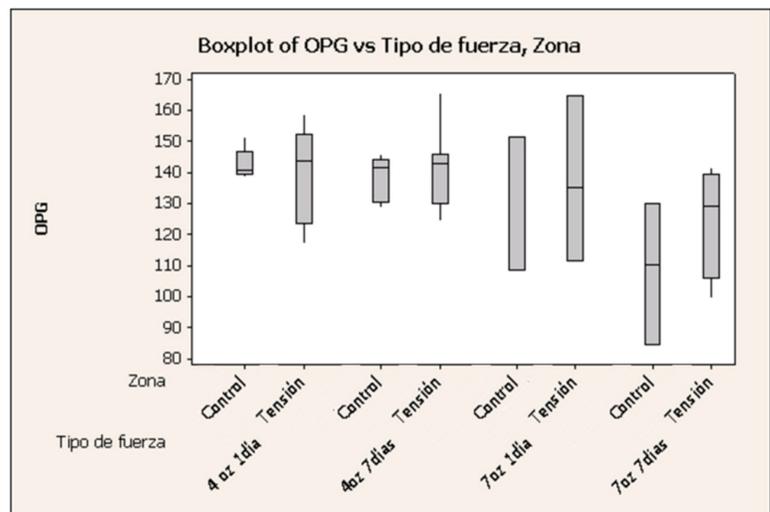
TABLA 3
ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA EXPRESIÓN DE OPG EN EL ÁREA DE TENSIÓN
COMPARADA CON EL ÁREA DE CONTROL

Fuente	GL	SS	MS	F	p
Zona	3	126	42	0,14	0,939
Error	79	24494	310		
Total	82	24620			
S = 17,61 R ² = 0,51 % R ² (ajustada) = 0,00 %					
IC individual 95% para promedios basados en desviación estándar combinada					
Nivel	n	Media	DvSt	+-----+-----+-----+-----+	
Control	16	133,70	18,42	(-----*-----)	
Tensión	21	136,87	16,44	(-----*-----)	
+-----+-----+-----+-----+					
125,0 130,0 135,0 140,0					
DvSt comb. = 17,61					

TABLA 4
PRUEBA H DE KRUSKAL-WALLIS DE LA EXPRESIÓN DE OPG EN EL ÁREA DE TENSIÓN
COMPARADA CON EL ÁREA DE CONTROL

Zona	n	Mediana	Rango promedio	Z
Control	16	140,4	39,4	-0,47
Tensión	21	139,3	41,0	-0,21
Total	83	42,0		
H = 0,40	GL = 3	p = 0,941		
H = 0,40	GL = 3	p = 0,941 (ajustado por vínculos)		

FIGURA 4
EXPRESIÓN DE OPG SEGÚN MAGNITUD DE FUERZA E INTERVALO DE TIEMPO



Al evaluar los niveles de OPG según la magnitud de la fuerza y su duración, se observó un comportamiento similar entre todos los subgrupos, indistintamente de la magnitud de la fuerza. Hubo una tendencia a la disminución de los valores directamente proporcional al aumento en su duración (figura 4).

DISCUSIÓN

El MDO es un proceso que lleva a un remodelamiento de las estructuras de soporte dental en respuesta a fuerzas ortodónticas mecánicas. Este proceso, a pesar de la complejidad de los patrones de carga mecánica, resulta en dos áreas opuestas: una de tensión y una de presión; todo ello basado en la respuesta tisular observada. En los dos procesos involucrados, el sistema RANKL-RANK-OPG desempeña un papel esencial. Se han comprobado cambios de este sistema en los tejidos de soporte dentario durante el MDO (12), con evidencia en la inducción que produce el RANKL y la inhibición que produce la OPG de la osteoclastogénesis (13). Los hallazgos de este estudio muestran que los valores promedio de OPG para el grupo experimental fueron de $136,87 \pm 16,44 \mu\text{g/ml}$ en una escala de 80 a $170 \mu\text{g/ml}$, lo cual indica que existió una expresión de esta molécula en el área de tensión y comprueba la función general de OPG en la inhibición de la diferenciación terminal y activación de los osteoclastos, e inducción de la apoptosis (3,8). Estas observaciones coinciden con lo reportado por Garlet y colaboradores (2,14), en estudios con dientes humanos sometidos a expansión rápida palatina. Dichos autores reportaron que el área de tensión, al ser comparada con el área de presión, presenta una mayor expresión de IL-10, OPG y osteocalcina.

Los niveles de OPG en el grupo control ($133,70 \pm 18,42 \mu\text{g/ml}$) fueron similares a los del grupo experimental. Esto podría tener una explicación en el LP que, en condiciones normales, está sometido a fuerzas biológicas continuas que mantienen un metabolismo óseo activo. Ello se produce en las áreas de tensión y en áreas no expuestas a fuerzas mecánicas propiamente dichas. Este fenómeno de transducción fisiológico podría ser un reflejo de la carga de las fibras principales del LP (15).

El principal papel del RANKL es la estimulación de la diferenciación de los osteoclastos, su activación y la inhibición de sus apoptosis. Junto con el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) es suficiente para completar todo el ciclo de maduración de los osteoclastos a partir de sus precursores. Por esta razón, y teniendo en cuenta que en el área de tensión del LP de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas la reabsorción ósea está limitada debido a una mayor aposición ósea en respuesta a factores estimulantes de la activación de osteoblastos, los hallazgos de este estudio son importantes al comprobar la expresión de RANKL en el grupo experimental ($41,7 \pm 132,0 \mu\text{g/ml}$), sin diferencias significativas entre grupos. Se confirma

que dicha proteína está presente en procesos osteoclásticos activos, como antes lo mostraron Garlet y colaboradores (2), para quienes la evidencia molecular determinó el patrón diferencial de remodelamiento óseo en ambas áreas de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas y que en el área de tensión la expresión de RANKL estaba también disminuida.

Este estudio muestra que los niveles de expresión de OPG tienen una marcada tendencia a la disminución progresiva, de acuerdo con la duración de la fuerza, sin existir asociación con su magnitud. Esto podría estar relacionado con el papel de OPG como activador del proceso de señalización que inicia a las células osteoblásticas y estimula su maduración, al mismo tiempo que promueve la migración de las células osteoclásticas al sitio de remodelación. Su papel en las fases iniciales de la transducción de fuerzas aplicadas explica sus altos niveles de expresión que tienden a disminuir una vez se inicia la regulación de otras moléculas que se encargan de mantener activo el patrón biomolecular establecido o de activar nuevos procesos.

Estos hallazgos se relacionan con los estudios realizados por Wise y King (16), quienes observaron la disminución progresiva en la expresión de OPG en el folículo dentario de ratas. La expresión máxima y secreción de CSF-1 al día tres es probablemente la razón de la disminución en la regulación de OPG en este periodo, ya que moléculas antagónicas como estas se presentan para activar nuevos patrones moleculares.

Se halló en este estudio que no existe una asociación aparente entre la magnitud de la fuerza aplicada y la respuesta biológica de RANKL y OPG. Sin embargo, existe evidencia de que la respuesta inflamatoria a la tensión depende de la carga. Cargas tensionales de baja magnitud son antiinflamatorias e inducen señales anabólicas dependientes de la magnitud, en células del LP similares a osteoblastos, lo que culmina en la regulación de los genes transcriptores que intervienen en el proceso de inflamación. Por el contrario, las cargas tensionales de gran magnitud actúan como proinflamatorias, estimulando e incrementando la expresión de citocinas inflamatorias (17). Este hallazgo ha sido recientemente confirmado en modelos de MDO, en los cuales los sitios expuestos a cargas tensionales bajas muestran una marcada ausencia de IL-1 alfa y COX-2; mientras que los sitios expuestos a cargas compresivas o tensionales de gran magnitud presentan regulación de IL-1 alfa y COX-2 (9). Este hecho podría explicarse por la dificultad en ortodon-

cia para determinar exactamente cuál es la magnitud de la fuerza recibida por cada paciente, debido a la respuesta biológica individual.

Este estudio permitió determinar los niveles de expresión de RANKL y OPG, así como su comportamiento en el área de tensión de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas. Esto ha sido poco estudiado, ya que la mayoría de los estudios plantea el comportamiento de estas biomoléculas en el área de presión. Sin embargo, se necesitan nuevas investigaciones para mejorar el entendimiento de los mecanismos moleculares de la osteoclastogénesis, la osteogénesis y la mecanotransducción en el MDO, que permitan dirigir el conocimiento en dos direcciones: diagnóstico y terapéutica. Un mejor conocimiento de los eventos moleculares en el MDO ofrece nuevas e importantes herramientas para el seguimiento de la respuesta biológica durante el tratamiento. Esto podría permitir realizar tratamientos más eficaces y con menor riesgo de secuelas, al incluir nuevos enfoques biomecánicos y farmacológicos.

CONCLUSIONES

Se encontraron diferencias en los niveles de RANKL en los lados experimental y control, aunque fue mayor en el lado experimental.

No hubo diferencias en los niveles de OPG en el lado experimental y el control.

La expresión de RANKL no fue estadísticamente significativa con respecto a la magnitud y la duración de la fuerza en ambos grupos.

Los niveles de expresión de OPG muestran una marcada tendencia a la disminución progresiva de acuerdo con la duración de la fuerza, sin existir asociación con su magnitud.

RECOMENDACIONES

Se sugiere que dentro de esta línea de investigación se establezcan criterios bioéticos que permitan la realización de este tipo de estudios en un lapso superior a siete días, para incluir periodos de 14, 21 y 28 días que permitan observar el comportamiento de estas moléculas durante el periodo requerido para cumplir el ciclo de movimiento dental ortodóntico luego de cada activación.

Se recomienda en estudios futuros aumentar el tamaño de la muestra en cada grupo.

REFERENCIAS

1. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modelling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008 May; 473(2): 139-46.
2. Garlet TP, Coelho U, Silva J, Garlet G. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *Eur J Oral Sci*. 2007 Oct; 115(5): 355-62.
3. Tyrovola JB, Spyropoulos MN, Makou M. Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci*. 2008; 50 (4): 367-76.
4. Davidovitch Z, Nicolay OR, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*. 1988; 32: 411-35.
5. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006 Apr; 129(4): 469.e1-32.
6. Keeling GJ, McCoy SD, Ward EA. Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991; 99: 456-65.
7. King GJ, Keeling SD, Wronski TJ. Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone*. 1991; 12(6): 401-9.
8. Xu Y, Wu T, Chen Y, Zhang Z. Regulation of the response of the adult rat condyle to intermaxillary asymmetric force by the RANKL-OPG system. *Angle Orthod*. 2009 Jul; 79(4): 646-51.
9. Long P, Liu F, Piesco NP, Kapur R, Agarwal S. Signaling by mechanical strain involves transcriptional regulation of proinflammatory genes in human periodontal ligament cells in vitro. *Bone*. 2002; 30: 547-52.
10. Orellana MF, Smith AK, Waller JL, DeLeon E Jr, Borke JL. Plasma membrane disruption in orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res*. 2002; 81: 43-7.
11. Orellana-Lezcano MF, Major PW, McNeil PL, Borke JL. Temporary loss of plasma membrane integrity in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2005 May; 8(2): 106-13.
12. Oshiro T, Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Osteoclast induction in periodontal tissue during experimental movement of incisors in osteoprotegerin-deficient mice. *Anat Rec*. 2002; 266(4): 218-25.
13. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. *J Dent Res*. 2001 Mar; 80(3): 887-91.
14. Garlet T, Coelho U, Repeke C, Silva J, Cunha F de Q, Garlet G. Differential expression of osteoblast and os-

- teoclast chemoattractants in compression and tension sides during orthodontic movement. *Cytokine*. 2008; 42(3): 330-5.
15. Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement - a new paradigm. *Eur J Orthod*. 2001; 23: 671-81.
 16. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2008; 87(5): 414-34.
 17. Long P, Hu J, Piesco N, Buckley M, Agarwal S. Low magnitude of tensile strain inhibits IL-1 beta-dependent induction of proinflammatory cytokines and induces synthesis of IL-10 in human periodontal ligament cells in vitro. *J Dent Res*. 2001 May; 80 (5): 1416-20.

CORRESPONDENCIA

Lenny Silvana Guerra Granja
Silvanaguerra_@hotmail.com

Mayerling Marie López Chang
mayelopezchang@hotmail.com

Evelyn Beatriz Olmedillo Vanegas
eveolmedillo@hotmail.com

Guillermo Rubio García
grubio@javeriana.edu.co

María del Pilar Aranza Jiménez
pilararanza@gmail.com

Liliana Otero Mendoza
lotero@javeriana.edu.co

