

Inmunización contra la caries

Autor: Dr. Enrique Acosta Gío

Jefe del Laboratorio de Microbiología, Posgrado de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México.



El propósito del presente artículo es actualizar la información publicada en dos revisiones de la literatura previas,^{1,2} pues existen novedosos reportes sobre la inmunización pasiva y la construcción de vacunas anticaries mediante ingeniería genética.

Aspectos clínicos

La caries inicia con la colonización y el crecimiento de microorganismos sobre el órgano dentario. Esta comunidad bacteriana adherida al esmalte se conoce como placa dentobacteriana (PDB). La lesión cariosa se origina a través del metabolismo bacteriano de carbohidratos, que produce y libera ácidos orgánicos que desmineralizan el esmalte dental.

La lesión cariosa comienza dentro del diente, por debajo de una capa superficial de esmalte sano. La lesión cariosa es reversible mientras la capa superficial de esmalte no se fracture. Es decir, el diente con caries incipiente puede remineralizarse y sanar al reincorporar el calcio y fosfatos presentes en la saliva. Pueden transcurrir meses e incluso años antes de que la lesión cariosa se torne irreversible y cuando esto sucede, la reparación del daño depende del tratamiento mutilador tradicional, seguido de la reconstrucción anatómica del diente.

Streptococos del grupo *mutans*

Diversas especies bacterianas presentes en la PDB pueden causar caries en animales de experimentación alimenta-

dos con una dieta rica en carbohidratos. Los estreptococos del grupo *mutans*, particularmente *S. mutans* y *S. sobrinus*, son considerados el principal agente etiológico de la caries en humanos. Los estreptococos cariogénicos colonizan la cavidad bucal sólo después de la erupción dentaria, pues para crecer requieren de superficies duras. Su identificación por la tipificación de sus bacteriocinas y plásmidos señala que la madre es el reservorio primario para la infección. Los niños que se infectan tempranamente con estreptococos cariogénicos son más susceptibles a la caries en comparación con los niños cuyos dientes se infectan tardíamente. Las cuentas de bacterias cariogénicas sobre el esmalte pueden emplearse como marcadores para predecir el riesgo de desarrollar caries.³

Adherencia bacteriana al esmalte

La colonización del esmalte se lleva a cabo en dos fases: la primera comprende una unión débil y reversible, mientras que en la segunda la adhesión es firme debido a la formación de polímeros de glucosa y de fructuosa que proporcionan un medio gelatinoso, removible sólo por medios mecánicos como el cepillo dental. La gluco-

siltransferasa y las dextranasas son responsables de la síntesis y modificación de los polímeros extracelulares involucrados en la adhesión firme de las bacterias cariogénicas al esmalte.

Inmunización experimental contra *S. mutans*

Desde 1968, varios grupos de investigadores dentales demostraron que los animales inmunizados contra *S. mutans* o *S. sobrinus* (ya fuese con células completas o con antígenos purificados) en comparación con los no inmunizados tienen concentraciones mayores de anticuerpos séricos IgG o IgA en saliva, portan menos unidades formadoras de colonias bacterianas y padecen menos lesiones cariosas.

Construcción de vacunas mediante ingeniería genética

El conocimiento actual sobre la biología molecular permite modificar genéticamente microorganismos que normalmente ingerimos en la dieta para que expresen antígenos de *S. mutans*. Al consumir los microorganismos modificados llevaremos antígenos al intestino y obtendremos inmunidad contra la caries.

Curtiss y sus colaboradores⁴ clonaron, mediante técnicas de ADN recombinante, los genes *spaA* y *gtfA* de *S. sobrinus* y de *S. mutans*, respectivamente, en cepas avirulentas de *Salmonella typhimurium*. Estas bacterias híbridas fueron administradas intragástricamente a un grupo de ratones y se obtuvieron altas concentraciones de anticuerpos secretorios contra ambos antígenos estreptocócicos. Los resultados de estos estudios sugieren que es posible conferir protección contra *S. mutans* con la administración de una vacuna viviente.

Otra novedosa estrategia para construir una vacuna anticaries fue explorada por un grupo japonés,⁵ el cual clonó en *Streptococcus lactis* el gen de *S. mutans* que codifica la proteína superficial PAC. Ratones inmunizados intraoralmente con el *S. lactis* recombinante produjeron anticuerpos IgA en saliva e IgG en suero contra el antígeno PAC.

Inmunización pasiva

Otra estrategia puesta en práctica desde hace algunos años consiste en suministrar los anticuerpos anti *S. mu-*



Corte de pieza dentaria con desarrollo de caries en proceso

tans como un suplemento alimenticio. Los anticuerpos contra las bacterias cariogénicas pueden ser obtenidos de los animales debidamente inmunizados. Sin embargo, la producción *in vivo* de anticuerpos protectores a gran escala puede tener un alto costo, ya que se requiere de muchos animales a partir de los cuales las inmunoglobulinas deben ser extraídas, purificadas y concentradas antes de utilizarse.

La adhesina *VI* es una importante glucoproteína de la superficie de *S. mutans* involucrada en la adhesión de esta bacteria. Lehner Caldwell y Smith⁶ reportaron que la inmunización local pasiva, mediante aplicaciones múltiples de anticuerpos monoclonales IgG anti-*VI*, sobre el esmalte reduce la incidencia de caries en los dientes de monos Rhesus.

El potencial protector de la aplicación local de gotas que contienen anticuerpos murinos se corroboró en seres humanos.⁷ Los voluntarios recibieron inicialmente un pretratamiento con clorhexidina para erradicar *S. mutans*; entonces se les aplicaron tópicamente los anticuerpos. La administración de esta inmunización pasiva en seis ocasiones, en un lapso de ▶

tres semanas, logró que la recolonización bacteriana ocurriera en ausencia de estreptococos cariogénicos. Una vez formada la PDB, los estreptococos cariogénicos no pueden recolonizar los dientes, quizás por ser desplazados de su nicho ecológico. Los voluntarios cuyos dientes fueron bañados con anticuerpos monoclonales permanecieron libres de *S. mutans* por dos años a pesar de continuar expuestos ambientalmente a la recolonización y a una dieta cariogénica.

El anticuerpo murino monoclonal Guy's 13 reconoce este antígeno. Recientemente se secuenció el epítipo del antígeno estreptocócico VII reconocido por Guy's 13.⁸ Las subunidades de los antígenos identificados y secuenciados son empleados para construir vacunas mono y polivalentes.⁹

Julián Ma y sus colaboradores¹⁰ construyeron plantas de tabaco (*Nicotiana tabacum*) transgénicas, las cuales expresan las cadenas ligeras kappa de los anticuerpos monoclonales murinos que reconocen el antígeno VII; las plantas también expresan una cadena pesada híbrida de inmunoglobulinas A y G, una cadena J murina y componente secretorio de conejo. Es decir, la planta de tabaco expresa simultáneamente las cuatro cadenas proteicas codificadas en el material genético animal que le fue insertado y ensambla anticuerpos secretorios funcionales.

Las plantas transgénicas son utilizadas para la producción a gran escala de anticuerpos secretorios que pueden aplicarse para la inmunización pasiva contra la adhesión de los estreptococos cariogénicos. Los *planticuerpos* evitan la adhesión de estreptococos cariogénicos hasta por dos años.¹¹

Los *planticuerpos* se administrarán en forma tópica después de restaurar la caries activa y aplicar una serie de enjuagues antisépticos. Una vacuna pasiva contra la caries podrá estar disponible pronto. Los *planticuerpos* están en pruebas clínicas fase II bajo la jurisdicción de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos.

La inmunoterapia pasiva en humanos requerirá de anticuerpos humanos o *humanizados* para evitar respuestas inmunitarias adversas contra proteínas animales, como los anticuerpos murinos. Se emplean las bibliotecas genómicas de los anticuerpos humanos para recombinar sus genes y producir anticuerpos derivados que imiten las características del anticuerpo monoclonal Guy's 13.¹² Al igual que el anticuerpo precursor, los derivados se unen específicamente al antígeno VII.

Conclusiones

En el mundo pocas personas llegan a la edad adulta sin haber padecido caries y, en consecuencia, sus secuelas; bajo este parámetro, dicha enfermedad puede llegar a ser catalogada como un padecimiento normal, sin embargo, conforme avanza la edad de las personas, tanto odontólogos como pacientes nos percatamos de que la caries es prevenible y merma la calidad de vida de todo aquel que la presenta.

Actualmente el esfuerzo se centra en estructurar una serie de medidas para prevenirla. En los países industrializados existen diferentes programas y acciones con el propósito integrativo de la odontología preventiva y cada día se demuestra que la caries es controlable.

El tratamiento de la caries es realmente muy costoso, por lo que es necesario dar pauta y acaparar toda la atención tanto académica como clínica en el enfoque preventivo de este padecimiento odontológico para evitar en el futuro problemas más severos a los pacientes (da lugar a innumerables procedimientos mutiladores y restauradores) y ofrecerles bienestar y calidad de vida. 

Referencias bibliográficas

1. Acosta E. Inmunización contra la caries dental. En: Memorias del I Simposio Internacional sobre Cariología. Eduardo Izaguirre F y Enrique Acosta G, Editores. *Revista Práctica Odontológica* 9:31-39, 1988.
2. Acosta E. Inmunización contra la caries, Capítulo 35, pp. 449-459. En: *Vacunas Ciencia y Salud*. Editado por Alejandro Escobar Gutiérrez, José Luis Valdespino Gómez y Jaime Sepúlveda Amor. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México D.F., 1992.
3. Sánchez-Pérez L, Acosta-Gio AE, Méndez-Ramírez I. A cluster analysis model for caries risk assessment. *Arch Oral Biol* 49(9):719-25, 2004.
4. Curtiss R. Genetic analysis of *Streptococcus mutans* virulence and prospects for an anticaries vaccine (1984 Kreshover lecture). *J Dent Res* 65(8):1034-45, 1986.
5. Iwaki M. y col. Oral immunization with recombinant *Streptococcus lactis* carrying the *Streptococcus mutans* surface protein antigen PAc. *Infect Immun* 58:2929-2934, 1990.
6. Lehner T, Caldwell J, Smith R. Local passive immunization by monoclonal antibodies against streptococcal antigen VIII in the prevention of dental caries. *Infect Immun* 50(3):796-9, 1985.
7. Ma JK, Smith R, Lehner T. Use of monoclonal antibodies in local passive immunization to prevent colonization of human teeth by *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 55(5):1274-8, 1987.
8. Van Dollenveerd CJ, Kelly CG, Chargelegue D, Ma JK. Peptide mapping of a novel discontinuous epitope of the major surface adhesin from *Streptococcus mutans*. *J Biol Chem* 279(21):22198-203, 2004.
9. Smith DJ, King WF, Rivero J, Taubman MA. Immunological and protective effects of diepitopic subunit dental caries vaccines. *Infect Immun* 73(5):2797-804, 2005.
10. Ma JK-C y col. Generation and assembly of secretory antibodies in plants. *Science* 268:716-719, 1995.
11. Ma JK-C y col. Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in humans. *Nat Med* 4:601-606, 1998.
12. Kuepper MB y col. Generation of human antibody fragments against *Streptococcus mutans* using a phage display chain shuffling approach. *BMC Biotechnol* 25:5(1):4, 2005.