

# Caries dental: ¿influyen la genética y la epigenética en su etiología?

## Revisión de la literatura

*Dental Caries: Do Genetics and/or Epigenetics Influence its Etiology?*  
*Literature Review*

### **Sandra Janeth Gutiérrez Prieto**

Odontóloga, magistra en Ciencias Biológicas, doctora en Ciencias Biológicas, docente e investigadora del Centro de Investigaciones Odontológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

### **Dabeiba Adriana García**

Bacterióloga, magistra en Ciencias Biológicas, doctora en Ciencias Biológicas, docente e investigadora del Centro de Investigaciones Odontológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

### **Stephanie Santacoloma**

Estudiante de pregrado en Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

### **Juan Pablo Mejía**

Estudiante de pregrado en Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

### **RESUMEN**

La etiología de la caries dental es una preocupación permanente en la investigación odontológica. La caries, reconocida como una de las enfermedades más antiguas, se caracteriza por ser crónica, infecciosa, no contagiosa y de origen multifactorial, con gran impacto en la salud pública. Hoy en día, además de todos los factores involucrados en la tríada de la caries, se ha encontrado que también los factores genéticos y posiblemente epigenéticos podrían contribuir a incrementar el riesgo y susceptibilidad a la caries. Entre estos están la variación en los factores inherentes al huésped, como la herencia, los trastornos en la formación del esmalte y la dentina, la respuesta inmune alterada a microorganismos cariogénicos y su asociación con el antígeno leucocitario humano. El propósito de este artículo es analizar la relación que podría existir entre la etiología de la caries dental y la genética y cómo desde la epigenética también podrían interpretarse algunas de sus causas.

### **PALABRAS CLAVE**

Caries dental, genética, epigenética, susceptibilidad, dieta, antígeno leucocitario humano.

### **ÁREAS TEMÁTICAS**

Caries dental, genética.

### **ABSTRACT**

The etiology of dental caries is a constant concern in dental research. Recognized as one of the oldest diseases, dental caries is a chronic, infectious, non-contagious, multifactorial disease that has a high impact on public health. Today, besides all the factors involved in the triad of caries, it has been found that genetic and epigenetic factors could contribute to increase the risk and susceptibility to caries. It includes variations of factors inherent to the host, such as heredity, abnormal enamel and dentin formation, altered immune response to cariogenic microorganisms and their association with the human leukocyte antigen. The purpose of this article is to analyze the relationship that may exist between dental caries etiology and genetics, and how some causes could be identified from the point of view of epigenetics.

### **KEY WORDS**

Dental caries, genetic, epigenetic, susceptibility, diet, human leukocyte antigen.

### **THEMATIC FIELDS**

Dental caries, genetics.

### **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Gutiérrez SJ, García DA, Santacoloma S, Mejía JP. Caries dental: ¿influyen la genética y la epigenética en su etiología? *Univ Odontol*. 2013 Jul-Dic; 32(69): 83-92.

SICI:

2027-3444(201307)32:69<83:CDIGEE>2.0.CO;2-A

Recibido para publicación: 25/01/2013

Aceptado para publicación: 13/03/2013

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

## INTRODUCCIÓN

Desde hace más de treinta años, en la literatura se han reportado varios estudios en los cuales la contribución de la genética a la etiología de la caries se ha apreciado principalmente en gemelos monocigotos y dicigotos (1-10). Los estudios realizados en estos han demostrado ser una de las medidas más directas para analizar y comparar la influencia no solo genética, sino también medioambiental (11). Durante los últimos años, se han identificado varios factores de riesgo; pero estas variables, por sí solas, no explican totalmente la etiología de esta enfermedad (12). Recientes estudios han mostrado que dentro de los factores de riesgo que predisponen a sufrir de caries se encuentran la variación en la calidad del esmalte dental (porosidad y mineralización). Estos defectos, como la hipoplasia y la amelogénesis imperfecta, se desarrollan durante la etapa embrionaria, especialmente en bebés prematuros con bajo peso al nacer (13). Particularmente, la amelogénesis imperfecta es un trastorno genético caracterizado por una deficiencia en la cantidad y calidad del esmalte y se origina por alteraciones en los genes que codifican para las proteínas del esmalte como la amelogenina, la amelo-blastina, la enamulina, la enamelinina, la calicreína y la tuftelina (13,14). El hecho de que individuos presenten estas alteraciones en la estructura del esmalte permite la retención de placa, la colonización bacteriana y, por ende, el riesgo a sufrir caries (15-17).

Otro de los factores de riesgo importantes para sufrir la caries sigue siendo la prolongada exposición del diente a los ácidos segregados por las bacterias como el *Streptococcus mutans*, en el cual se han detectado diferentes variantes genéticas, que producen la descalcificación del diente. Así, la contribución en la incidencia y en la gravedad de la caries dental se ve reflejada en los factores genéticos, que le brindan al huésped susceptibilidad individual o resistencia a la caries dental. Esto no implica que la caries no pueda evitarse si se tiene esta predisposición, ya que es un trastorno complejo en el que adicionalmente factores medioambientales, como la higiene oral, la exposición al flúor, el estatus socioeconómico, el sexo, la raza y la edad, están implicados (18,19).

Un factor coadyuvante que reporta la literatura y que está involucrado de manera importante es la respuesta inmune del huésped a la caries, donde el complejo genético, conocido como el antígeno leucocitario humano (HLA) o complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (20) desempeña un importante papel en la

interacción con los péptidos antigénicos. De acuerdo con esta interacción, se produce la cantidad y la especificidad de los anticuerpos necesaria para lograr una respuesta protectora contra los microorganismos causantes de la caries.

Por último, factores como la variación en el metabolismo del azúcar y la disminución en la producción de la saliva han demostrado influir en la etiología de la caries. Frente al primer factor, existen autores quienes señalan que la dieta y la frecuencia con que un individuo consume carbohidratos influyen directamente en la formación de las caries dentales. Especialmente lo que más genera riesgo es la sensibilidad y la preferencia al sabor dulce, lo cual, según varios estudios, parece estar influenciado por la genética del huésped (21). Con respecto al segundo factor, se ha demostrado que la saliva es la primera línea de defensa contra la caries (22), por varias razones: la primera, porque es el mecanismo de limpieza de los dientes; la segunda, porque actúa como amortiguador, diluyendo los ácidos que producen las bacterias por fermentación de los carbohidratos, y la tercera, porque sus componentes previenen la adhesión al diente (23), es decir, el flujo de saliva es un importante factor de protección contra la caries y, por esta razón, en los pacientes que sufren de xerostomía presente, entre otros en el síndrome de Sjögren, el incremento de la caries tiene gran impacto (24).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el propósito de este artículo es analizar la relación que podría existir entre la etiología de la caries dental y la genética, y cómo desde la epigenética también podrían interpretarse algunas de sus causas.

## GENÉTICA Y CARIES

Varias evidencias en modelo animal señalan que elementos del genoma del huésped son importantes factores de riesgo en la etiología de la caries dental (25). Entre estos, particularmente, la preferencia y la necesidad del huésped por ingerir sacarosa de forma permanente en su dieta (26-28), que permite la producción de ácidos por parte de los microorganismos como el *S. mutans* y causa la desmineralización de la estructura dental (29).

A la fecha, se han reportado algunas descripciones del modelo genético que podría estar involucrado en la etiología de la caries. Algunos autores hablan del efecto de un gen mayor, causante de la caries,

es decir, varios genes pueden dar susceptibilidad al huésped para que este desarrolle la caries (figura 1) y estos, al mismo tiempo, pueden estar influenciados por un solo gen mayor, lo cual da lugar a un efecto pleiotrópico. Ellos sugieren que los parámetros generados en este modelo pueden usarse como una potente herramienta para realizar modelos de análisis de ligamiento (18). Con base en estos datos, veremos cómo la genética aporta un componente muy importante a la etiología de la caries.

FIGURA 1  
FACTORES GENÉTICOS QUE CAUSAN LA CARIES



*Nota.* En la figura se observan cuatro grupos principales de genes que dan susceptibilidad a la caries. El primero: los genes involucrados en el desarrollo del esmalte dental, los cuales producen particular variabilidad, en cuanto a las características de este, lo que puede causar que este sea el causante de una invasión rápida por bacterias, por no cumplir su función protectora adecuadamente. El segundo: los genes involucrados en la preferencia por algunos sabores, lo que genera en el individuo el consumo de una dieta rica en azúcares y carbohidratos, frecuentemente. El tercero: los genes involucrados en la vía de señalización, que se expresan en la saliva, y cuya función protectora puede ser afectada por enfermedades de origen genético. El cuarto: el HLA principal presentador de antígenos que, al estar afectado, no genera una respuesta lo suficientemente significativa por parte de las células de defensa.

### Genes que codifican para proteínas del esmalte

A través de varios estudios, se ha demostrado cómo la alteración de los tejidos duros del diente, como la dentina y el esmalte, sirven como nichos adecuados para el desarrollo de las bacterias causantes de la caries dental. Así es como los defectos del esmalte cumplen un papel importante en la arquitectura del diente, para que la biopelícula permanezca adherida a este, proporcionando todas las condiciones necesarias a los microorganismos para la producción de sus desechos bacterianos. Se han detectado así tres niveles de susceptibilidad a sufrir caries en los individuos; estos incluyen: bajo, medio y alto, que parecen

estar relacionados con la composición estructural del esmalte, la diferencia en su dureza, la orientación en los cristales de hidroxiapatita, su porosidad y fases cristalinas (30-32).

Los defectos en los genes que codifican para las proteínas involucradas en la formación del esmalte como la amelogenina (AMELX), enamelin (ENAM), tuftelina (TUFT1), enamelinasa (MMP-20), ameloblastina (AMBN) y caliceína (KLK-4) causan amelogénesis imperfecta (AI). La AI consiste en trastornos hereditarios clínicamente y genéticamente heterogéneos, localizados o generalizados. Su prevalencia también varía según las diferentes poblaciones de 1 en 700 a 1 en 4000 afectados (33,34). Su clasificación se ha dado, de acuerdo con su fenotipo, en AI hipoplásica, AI hipocalcificada, AI hipomadurativa y AI hipomadurativa con taurodontismo, y según su modo de herencia, en autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada a X (35). Los fenotipos de la AI se presentan de acuerdo con la alteración en cada estadio de la formación del esmalte.

Estudios muestran que el gen de la tuftelina (TUFT1) parece tener algunos genotipos que interactúan con altas concentraciones de *S. mutans* en niños con caries temprana y esta variación, junto con algunos genotipos de la ameloblastina (AMBN), fue asociada con una alta incidencia de caries en niños turcos (36). Shimizu y colaboradores (37) investigaron en 1831 individuos de población turca, argentina y brasilera marcadores genéticos (SNP) previamente estudiados. Estos marcadores se analizaron en genes involucrados en la formación del esmalte (AMELX, ENAM, AMBN, TUFT1 y TUIP11) y las frecuencias alélicas y fenotípicas se compararon entre grupos, de modo que el resultado más relevante se encontró en un marcador para AMELX. Con respecto a la asociación con la microdureza del esmalte, ellos encontraron resultados significativos para los genes TUFT1 y TUIP11.

Por otra parte, la variación genética en el gen de la amelogenina (AMELX) mostró estar asociada con una alta experiencia en caries, pero en adultos. Esto puede deberse, a que la amelogenina controla la formación jerárquica de los cristales y es crucial para promover la mineralización (36,38-40). Además, recientes estudios del gen que codifica para la metaloproteína 20 (MMP-20) han mostrado que este desempeña un papel muy importante en el desarrollo inicial del esmalte y, por lo tanto, puede llegar a estar involucrado también en el desarrollo de la caries. En un estudio en pacientes de Río de Janeiro (Brasil), en población caucásica y descendientes de africanos

con edades de cinco a catorce años, se encontró que la variante (rs1784418) en el gen MMP-20 parece afectar el proceso de transcripción de esta proteína, lo cual causa que su producción se dé en bajas cantidades. Así, entonces, la formación de los prismas del esmalte se hace desorganizadamente e incrementa la susceptibilidad del paciente a sufrir caries. Ellos también reportan que en este estudio se encontró una alta frecuencia del alelo T en el gen MMP-20 en los descendientes de africanos, los cuales presentaron menos incidencia de caries. Esto los llevó a sugerir, que es posible que este alelo cumpla una función protectora en algunas poblaciones y evite la progresión de la caries; a su vez, especulan que algunos genotipos de MMP-20 pueden estar involucrados con la susceptibilidad a la caries, dependiendo de los antecedentes étnicos y los hábitos de la dieta (41).

### Genes de vías de señalización

Otros genes relacionados con caries dental se han reportado, como en el estudio realizado por Wang y colaboradores (42), mediante el *Genome Wide Association Study*, con el cual observaron que los genes asociados a la caries variaban entre dentición primaria y dentición permanente. Encontraron principalmente genes involucrados en la vía de señalización de MAPK como *RPS6KA2* y *PTK2B*; genes que participan en la vía de señalización WNT, *RHO* y *FZD1*; además, genes involucrados en respuesta inmune como *TLR2*, y, finalmente, genes involucrados en desarrollo dental, como *ADMTS3* e *ISL1*. Más recientemente, en el 2013, este mismo grupo realizó un estudio en familias de Filipinas en busca de genes asociados a susceptibilidad de caries en la región 5q12.1-5q13.3 y encontró que la expresión del gen *BTF3* en la saliva se encuentra asociado a individuos con experiencia de caries. Este gen posiblemente se utilizará y corroborará en población de Río de Janeiro como candidato de susceptibilidad a caries. Este gen codifica para el factor de transcripción básico 3, necesario para la transcripción el cual forma un complejo con la RNA polimerasa II y posiblemente pueda unirse al factor nuclear kB1, involucrado principalmente con procesos celulares como ciclo celular, apoptosis y regulación transcripcional de genes asociados a tumores (43).

### Genes del gusto

Estudios recientes sustentan la hipótesis de que genes asociados al gusto están relacionados con la caries dental, más en la dentición decidua que en la dentición permanente. Es el caso del gen *TAS2R38*, que codifica para una proteína de sensación del gusto y parece tener influencia en procesos biológicos en

niños, y que cambia con la adquisición de nuevos hábitos en la edad adulta. Adicionalmente a la influencia de este receptor de TAS, sobre las preferencias en el gusto y los hábitos en la dieta, se ha identificado un heterodímero de este (*TAS1R2-TAS1R3*), que actúa como un receptor específico para el dulce. Esto fue comprobado en ratones a los cuales les fueron noqueados dichos genes y desapareció su respuesta a los sabores dulces (44).

Los resultados fueron encontrados en una población de niños de tres a cuatro años de edad y ha permitido aproximaciones en el estudio de las diferencias genéticas en el proceso de la caries. Todavía se desconoce cómo actúa, pero esta información permite dar luces a por qué algunos individuos tienen preferencia por el dulce y varias veces al día está presente en su dieta. Esto ha contribuido al aumento de la caries pero, así mismo, esta información también ha permitido desarrollar estrategias de intervención en la dieta de los niños, con el fin de prevenirla (45).

Otros estudios describen que existen personas que no tienen papilas gustativas o tienen muy pocas, debido a trastornos genéticos que reducen la capacidad de percibir sabores. Experimentos realizados modificando la secuencia de ADN en los genes *TASR2* y *R3*, muestran que generan pequeños cambios en la secuencia de los aminoácidos y crean diferencias en la señalización intracelular en respuesta a los edulcorantes (46-48).

Estudios recientes han mostrado que también se puede variar las secuencias de ADN de los receptores de estos genes, haciéndolos más compatibles con alimentos dulces. Un ejemplo de esto es un ensayo que se realizó en células de ratones, en las que se alteraron las secuencias de ADN y se generó un cambio del aminoácido isoleucina por el aminoácido treonina en la posición 60 de la proteína *TAS1R3*. Este cambio originó la baja preferencia de los ratones a la sacarina (49-51).

### Genes del antígeno leucocitario humano

El HLA es un conjunto de genes ubicados en el cromosoma 6, cuyo fin principal es el de codificar glicoproteínas presentes en las membranas de células nucleadas. Es la región genómica más vital con respecto a enfermedades infecciosas (52). Específicamente, los alelos de la molécula HLA clase II han sido asociados a la lucha contra las amenazas bacterianas, por su capacidad de presentar antígenos la mayoría de veces eficientemente. Así mismo, se ha asociado con alteraciones en el desarrollo del esmalte y con el

aumento del riesgo y predisposición a las infecciones cariogénicas donde, por supuesto, el factor preponderante y que dispara esta respuesta es el *S. mutans*. Así, en los últimos años se ha prestado gran atención a la relación que tiene el HLA con la proliferación de microorganismos en la cavidad oral.

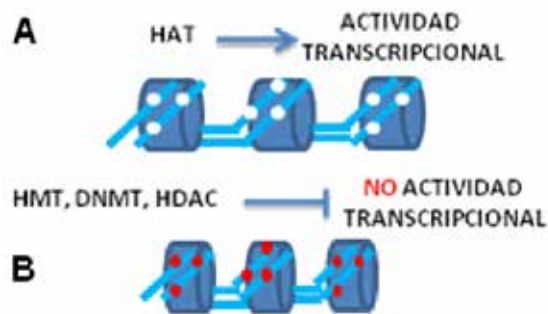
Un estudio realizado en Japón (53) demostró que determinados alelos del HLA de clase II están involucrados en el crecimiento de la población de microorganismos como el *S. mutans* y lactobacilos. Esta teoría se encuentra respaldada por otro estudio realizado en mujeres afrodescendientes estadounidenses, en 1999 (54), en el cual se demostró que tanto el HLA como los alelos de clase II modulan el nivel de microorganismos cariogénicos como *S. mutans*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus acidophilus*, los cuales están asociados ampliamente con la etiología de la caries dental. Según Casanova y Abel (55), donde no existan las bacterias, la caries no se desarrolla.

Otros autores han sugerido una significativa e importante asociación entre los genes HLA-II, proteínas HLA-II y los antígenos I/II, que son inmunodominantes, es decir, generan una alta respuesta de anticuerpos y, además, se encuentran en la superficie de la mayoría de las cepas de *S. mutans* y de otras bacterias potencialmente cariogénicas (56,57). Se ha encontrado que los pacientes que expresaron los genes HLA-DR4 tienden a ser susceptibles a la caries, por que fallan en montar una reacción inmune si no se presentan altas concentraciones de los antígenos I/II; mientras que los individuos que expresaron los genes HLA DR1, DR2, DR3 y DRw6 mostraron una alta reacción inmune con bajas concentraciones de estos antígenos (58). Así mismo, se ha visto que las concentraciones de *S. mutans* son bastante altas en pacientes que presentan HLA-DR4 (59). ¿Cómo los alelos HLA II hacen resistentes o susceptibles a los individuos a las infecciones por caries? Todavía no es bien entendido. Sin embargo, es importante identificar aquellos alelos que son protectores (60) y emplear un modelo multidimensional que se aproxime, por ejemplo, al microbioma oral (61,62). Otra forma sería analizar los polimorfismos que se encuentran asociados a la caries o realizar estudios de variantes alélicas entre poblaciones (60). En conclusión, la respuesta de este complejo genético frente a microorganismos cariogénicos permite en un futuro estudiar cuáles variantes alélicas de estos genes podrían actuar como posibles marcadores de riesgo para sufrir caries.

## EPIGENÉTICA Y CARIES

Como se dijo, los genes involucrados en la formación del esmalte, como los genes del gusto y los genes de la saliva, se encuentran directa o indirectamente asociados a riesgo o protección contra la caries. Alteraciones de la secuencia del ADN de estos genes han sido ampliamente estudiadas, como se ha reportado, y constituye un gran aporte desde la genética clásica. La epigenética, por su parte, no se relaciona con alteraciones en la secuencia del ADN, sino con la adición de grupos metilo o acetilo al ADN o a las histonas (cromatina), lo que causa que los genes se inactiven o se apaguen, no se transcriban y, por ende, no se puedan expresar. No se descarta que estos factores epigenéticos puedan estar de algún modo influenciando o contribuyendo a la etiología de la caries (figura 2).

FIGURA 2  
METILACIÓN Y ACETILACIÓN



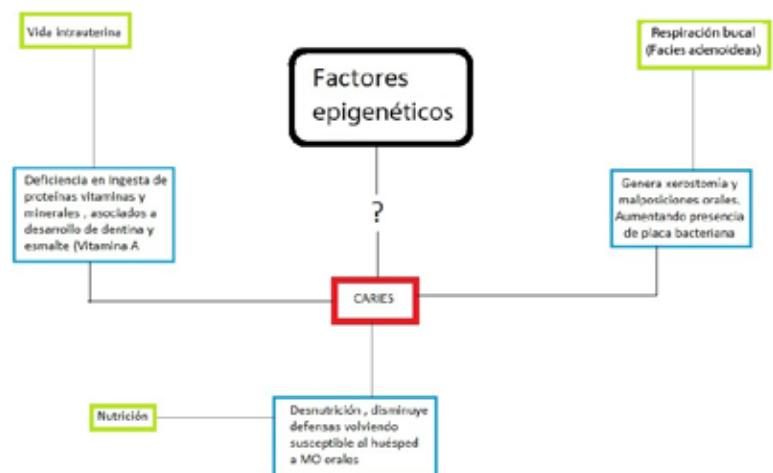
Nota. Presentación esquemática del proceso de metilación del ADN. La metilación se ha asociado al silenciamiento génico, debido a la mayor compactación del ADN, lo que impide la entrada de factores de transcripción. A) Cuando un gen es transcrito, enzimas como histonas-acetil-transferasas (HAT), encargadas de acetilar residuos de lisina de las histonas, llevan a una relajación del ADN. B) Cuando un gen se encuentra silenciado, ocurre una transferencia de los grupos metilo en la posición 5 de las citosinas mediada por enzimas ADN metiltransferasas (DNMT), acompañadas de enzimas como la histona deacetilasa (HDAC) y la histona metiltransferasa (HMT), lo que induce un ADN compacto.

La epigenética en la caries crea un infinito número de posibilidades de cómo algunos cambios heredables se expresan (63) cuando el medioambiente interactúa con los genes del huésped y producen determinado fenotipo celular (64). Esto indica que los genes y el medio ambiente están unidos uno al otro estrechamente y que los cambios epigenéticos en la cromatina durante el desarrollo y en respuesta de los factores del medio ambiente contribuyen a la variabilidad fenotípica en el adulto y, a su vez, a la susceptibilidad a algunas enfermedades. Dentro de estas enfermedades se resalta el cáncer, enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunes, principalmente.

Recientes hallazgos muestran que los cambios epigenéticos pueden contribuir a enfermedades infecciosas de tipo bacteriano (65). La caries, por ejemplo, se asocia fuertemente a la adhesión de bacterias al esmalte dental, y esta colonización bacteriana induce cambios transcripcionales en genes asociados con inmunidad y ciclo celular (66). En la enfermedad periodontal, en la que se involucran células epiteliales gingivales infectadas con *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromona gingivalis*, se inducen cambios epigenéticos, como la metilación, que afecta la expresión génica de proteínas antimicrobianas (67). Esto sugiere que las células epiteliales gingivales responden de diferente manera de acuerdo con la bacteria presente y que esta respuesta puede regularse mediante cambios epigenéticos de diferentes genes (68).

Se ha demostrado que la saliva es uno de los agentes que contribuye a la protección contra la caries y presenta factores de defensa, con el fin de evitar invasión y crecimiento bacteriano (69,70). Componentes de esta, como las proteínas salivares con efecto antibacteriano —por ejemplo, la lisozima, la lactoperoxidasa, las inmunoglobulinas, las aglutininas, las mucinas y la lactotransferrina—, contribuyen de forma importante a esta función (71,72). En un estudio realizado por Brancher y colaboradores (73) se analizó la región promotora del gen de lactotransferrina, la proteína codificada por este gen, que pertenece a la familia de las transferrinas, con un peso molecular de 80 kDa y unos 670 a 690 aminoácidos. Esta proteína cumple una de las funciones más importantes en la protección contra muchas infecciones y se ha observado que modula la agregación y adhesión de *S. mutans* (74). Ellos observaron que este gen puede presentar metilación en la región promotora y resultar en la alteración local de la estructura de la cromatina, lo cual hace a las secuencias promotoras no reconocibles por el sistema transcripcional celular (75). Hasta la fecha, los procesos de metilación no se han asociado al desarrollo de la caries directamente, aunque existen innumerables posibilidades de que puedan estar involucrados (76) (figura 3).

FIGURA 3  
FACTORES EPIGENÉTICOS INVOLUCRADOS EN LA CARIES



Nota. La figura muestra cómo los factores medioambientales interactúan con el huésped para producir efectos que permiten el desarrollo de la caries, sin que la alteración en la secuencia del ADN (mutaciones en los genes) esté involucrada. Aquí se reflejan las diferentes influencias que puede tener el huésped desde donde se obtendrán los diferentes fenotipos.

Recientemente, dentro del campo de la epigenética se han descrito moléculas de ARN no codificantes y proteínas que se unen al ARN, los cuales afectan la estructura de la cromatina y se asocian de igual manera que la metilación al silenciamiento génico; sin embargo, en bacterias un gran número permanece no caracterizado (77). Estos micro-ARN han sido descritos en muchas bacterias, como en *S. mutans*, los cuales pueden utilizarse como marcadores para patologías como el cáncer oral (78). La identificación de estos ARN es un punto de partida para muchos estudios en el futuro, que sirvan como nuevas estrategias en el tratamiento de la caries dental.

## PERSPECTIVAS

La caries dental se presenta como una de las enfermedades más comunes que afecta la humanidad, especialmente en unas poblaciones más que en otras. Es importante conocer qué características pueden determinar el riesgo a sufrir o no esta enfermedad, a fin de definir terapias preventivas que contribuyan a la solución de este problema. En las últimas décadas, la tecnología del ADN recombinante ha permitido el diseño de nuevas vacunas, utilizando proteínas recombinantes y péptidos. Las vacunas específicas para tratar la caries dental incluyen las vacunas a base de ADN, llamadas vacunas acidonucleicas, las cuales son esencialmente plásmidos de expresión eucariótica. Estas tienen ventajas con respecto a las tradicionales, en que su expresión de antígenos es muy estable y que su conformación es muy similar a las proteínas naturales. Igualmente, permiten la posibilidad de crear vacunas contra varias clases de patógenos al mismo tiempo. Las fórmulas basadas en el quitosán (polisacárido que se encuentra en el caparazón de las langostas y demás crustáceos) pueden ser absorbidas por vía nasal y potencializar la respuesta inmune Th2 en ratones, produciendo un efecto protector contra la caries. El quitosán es bien tolerado por los humanos y se convierte en un candidato prometedor para una vacuna de liberación en mucosa, ya que induce una respuesta notable de inmunoglobulina.

## REFERENCIAS

- Hunt HR, Goodman HO. The inheritance of resistance and susceptibility to dental caries. *Int Dent J.* 1962; (12): 306-21.
- Horowitz SL. Clinical aspects of genetic research in dentistry. *J Dent Res.* 1963 Nov-Dec; 42(Suppl): 1330-43.
- Niswander JD. Effects of heredity and environment on development of dentition. *J Dent Res.* 1963 Nov-Dec; 42(Suppl): 1288-96.
- Niswander JD. Genetics of common dental disorders. *Dent Clin North Am.* 1975 Jan; 19(1): 197-206.
- Mandel ID. Relation of saliva and plaque to caries. *J Dent Res.* 1974 Mar-Apr; 53(2): 246-66.
- Mandel ID. Nature vs. nurture in dental caries. *J Am Dent Assoc.* 1994 Oct; 125(10): 1345-51.
- Sofaer JA. Host genes and dental caries. *Br Dent J.* 1993 Dec 11-25; 175(11-12): 403-9.
- Hassell TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995; 6(4): 319-42.
- Townsend GC, Aldred MJ, Bartold PM. Genetic aspects of dental disorders. *Aust Dent J.* 1998 Aug; 43(4): 269-86.
- Chung CS, Runck DW, Niswander JD, Bilben SE, Kau MCW. Genetic and epidemiologic studies of oral characteristics in Hawaii's school children: I. *J Dent Res.* 1970 Nov-Dec; 49(6): 1374-85.
- Horowitz SL, Osborne RH, DeGeorge FV. Caries experience in twins. *Science.* 1958 Aug 8; 128(3319): 300-1.
- Werneck RI, Mira MT, Trevilatto PC. A critical review: an overview of genetic influence on dental caries. *Oral Dis.* 2010 Oct; 16(7): 613-23.
- Seow WK, Humphreys C, Tudehope DI. Increased prevalence of developmental defects in low-birth-weight children: a controlled study. *Pediatr Dent.* 1987 Sep; 9(3): 221-5.
- Wright, J. Defining the contribution of genetics in the etiology of dental caries. Chapel Hill, North Carolina, USA: Brauer Hall School of Dentistry. *J Dent Res.* 2010 Nov; 89(11): 1173-4.
- Li Y, Navia JM, Caufield PW. Colonization by mutants streptococci in the mouth of 3 and 4 year old Chinese children with and without enamel hypoplasia. *Arch Oral Biol.* 1994 Dec; 39(12): 1057-62.
- Lai PY, Seow WK, Rogers YI, Tudehope DI. Enamel hypoplasia and dental caries in very low birth weight. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care children: a longitudinal, case controlled study.* *Pediatr Dent.* 1997; (19): 429.
- Pascoe L, Seow WK. Dental caries and enamel hypoplasia in Australian aboriginal children. *Pediatr Dent.* 1994 May-Jun; 16(3): 193-9.

18. Wernek RI, Lázaro FP, Cobat AG, Xabier MB, Abel L, Alcáis A et al. A major gene effect controls resistance to caries. *J Dent Res*. 2011 Jun; 90(6): 735-9.
19. Dawson DV. Genetic factors appear to contribute substantially to dental caries susceptibility, and may also independently mediate sucrose sweetness preference. *J Evid Based Dent Pract*. 2008 Mar; 8(1): 37-9.
20. Wallengren ML, Ericson D, Forsberg B, Johnson U. Human leukocyte antigens in relation to colonization by mutans streptococci in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol*. 1991 Oct; 6(5): 292-4.
21. Zengo AN, Mandel ID. Sucrose tasting and dental caries in man. *Arch Oral Biol*. 1972 Mar; 17(3): 605-7.
22. Leone CW, Oppenheim FG. Physical and chemical aspects of saliva as indicators of risk for dental caries in humans. *J Dent Educ*. 2001 Oct; 65(10): 1054-62.
23. Mandel I. The function of saliva. *J Dent Res*. 1987 Feb; 66(Special issue): 623-7.
24. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA. Effect of radiation induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res*. 1975 Jul-Aug; 54(4): 740-50.
25. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res*. 2004 May-Jun; 38(3): 182-91.
26. Krasse B. The Vipeholm dental caries study: recollections and reflections 50 years later. *J Dent Res*. 2001 Sep; 80(9): 1785-8.
27. Greene LS, Desor JA, Maller O. Heredity and experience: their relative importance in the development of taste preference in man. *J Comp Physiol Psychol*. 1975 May; 89(3): 279-84.
28. Mennella JA, Pepino MY, Reed DR. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. *Pediatrics*. 2005 Feb; 115(2): e216-22.
29. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev*. 1986 Dec; 50(4): 353-80.
30. Burt BA. Prevention policies in the light of changed distribution of dental caries. *Acta Odontol Scand*. 1998 Jun; 56(3): 179-86.
31. Cevc G, Cevc P, Schara M, Skaleric U. The caries resistance of human teeth is determined by the spatial arrangement of hydroxyapatite microcrystals in the enamel. *Nature*. 1980 Jul 24; 286(5771): 425-6.
32. Gutiérrez P, Piña C, Lara V, Bosch P. Characterization of enamel with variable caries risk. *Arch Oral Biol*. 2005 Oct; 50(10): 843-8.
33. Witkop Jr CJ, Sauk Jr JJ. Heritable defects of enamel. In: Stewart RE, Prescott GH (editors). *Oral facial genetics*. St. Louis, Missouri: Mosby; 1976. pp. 151-226.
34. Backman B, Holm AK. Amelogenesis imperfecta: prevalence and incidence in northern Swedish county. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1986 Feb; 14(1): 43-7.
35. Witkop CJ Jr. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol*. 1988 Nov; 17(9-10): 547-53.
36. Slayton RL, Cooper ME, Marazita ML. Tuftelin, *mutans streptococci*, and dental caries susceptibility. *J Dent Res*. 2005 Aug; 84(8): 711-4.
37. Shimizu T, Ho B, Deeley K, Briseño-Ruiz J, Faraco IM Jr, Schupack BI, Brancher JA, Pecharko GD, Küchler EC, Tannure PN, Lips A, Vieira TC, Patir A, Yildirim M, Poletta FA, Mereb JC, Resick JM, Brandon CA, Orioli IM, Castilla EE, Marazita ML, Seymen F, Costa MC, Granjeiro JM, Trevilatto PC, Vieira AR. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge. *PLoS One*. 2012 Sep; 7(9): e45022.
38. Deeley K, Letra A, Rose EK, Brandon CA, Resick JM, Marazita ML, Vieira AR. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population. *Caries Res*. 2008; 42(1): 8-13.
39. Margolis HC, Beniash E, Fowler CE. Role of macromolecular assembly of enamel matrix proteins in enamel formation. *J Dent Res*. 2006 Sep; 85(9): 775-93.
40. Patir A, Seymen F, Yildirim M, Deeley K, Cooper ME, Marazita ML, et al. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. *Caries Res*. 2008; 42(5): 394-400.
41. Tannure PN, Küchler EC, Lips A, Costa Mde C, Luiz RR, Granjeiro JM, Vieira AR. Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience. *J Dent*. 2012 May; 40(5): 381-6.
42. Wang X, Shaffer JR, Zeng Z, Begum F, Vieira AR, Noel J, Anjomshoa I, Cuenco KT, Lee MK, Beck J, Boerwinkle E, Cornelis MC, Hu FB, Crosslin DR, Laurie CC, Nelson SC, Doheny KF, Pugh EW, Polk DE, Weyant RJ, Crout R, McNeil DW, Weeks DE, Feingold E, Marazita ML. Genome-wide association Scan of dental caries in the permanent dentition. *BMC Oral Health*. 2012 Dec 21; 12: 57.
43. Shimizu T, Deeley K, Briseño-Ruiz J, Faraco IM, Poletta FA, Brancher JA. Fine-mapping of 5q12.1-13.3 unveils new genetic contributors to caries. *Caries Res*. 2013 Jan 30; 47(4): 273-83.



44. Wendell S, Wang X, Brown M, Cooper ME, De Sensi RS, Weyant RJ. Taste genes associated with dental caries. *J Dent Res*. 2010 Nov; (89): 1198-202.
45. Zhao G, Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Erlenbach I, Ryba NJ, Zucker CS. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*. 2003 Oct 31; 115(3): 255-66.
46. Mennella JA, Nicklaus S, Jagolino AL, Yourshaw LM. Variety is the spice of life: strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. *Physiol Behav*. 2008 Apr 22; 94(1): 29-38.
47. Xu H, Staszewski L, Tang H, Adler E, Zoller M, Li X. Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Sep 28; 101(39): 14258-63.
48. Jiang P, Ji Q, Liu Z, Snyder LA, Benard LM, Margolskee RF, Max M. The cysteine-rich region of T1R3 determines responses to intensely sweet protein. *J Biol Chem*. 2004 Oct 22; 279(43): 45068-75.
49. Jiang P, Cui M, Zhao B, Snyder LA, Benard LM, Osman R, Max M, Margolskee RF. Identification of the cyclamate interaction site within the transmembrane domain of the human sweet taste receptor subunit T1R3. *J Biol Chem*. 2005 Oct 7; 280(40): 34296-305.
50. Gadoth N, Mass E, Gordon CR, Steiner JE. Taste and smell in familial dysautonomia. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Jun; 39(6): 393-7.
51. Smith A, Farbman A, Dancis J. Absence of taste-bud papillae in familial dysautonomia. *Science*. 1965 Feb 26; 147(3661): 1040-1.
52. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009 Jan; 54(1): 15-39.
53. Ozawa Y, Chiba J, Sakamoto S. HLA class II alleles and salivary numbers of *mutans streptococci* and *lactobacilli* among young adults in Japan. *Oral Microbiol Immunol*. 2001 Dec; 16(6): 353-7.
54. Acton RT, Dasanayake AP, Harrison RA, Li Y, Roseman JM, Go RC, Wiener H, Caufield PW. Association of MHC genes with levels of caries-inducing organisms and caries severity in African American women. *Hum Immunol*. 1999 Oct; 60(10): 984-55.
55. Casanova J-L, Abel L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jan; 4(1): 55-66.
56. Lehner T, Lamb JR, Welsh KL, Batchelor RJ. Association between HLA-DR antigens and helper cell activity in the control of dental caries. *Nature*. 1981 Aug 20; 292(5825): 770-2.
57. Tsuchi Y, Hanada N, Asano T, Abei T, Yamaguchi S, Salam MA, Nakao R, Takeuchi H, Kurosaki N, Senpuku H. Role of peptide antigen for induction of inhibitory antibodies to *Streptococcus mutans* in human oral cavity. *Clin Exp Immunol*. 2004 Aug; 137(2): 393-401.
58. Burmester G-R, Pezzutto A, Ulrichs T, Aicher A. Color atlas of immunology. New York: Thieme; 2003.
59. Wallengren ML, Johnson U, Ericson D. HLA-DR4 and number of *mutans streptococci* in saliva among dental students and staff. *Acta Odontol Scand*. 1997 Oct; 55(5): 296-8.
60. Xavier RJ, Rioux JD. Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008 Aug; 8(8): 631-43.
61. Chang ST, Linderman JJ, Kirschner DE. Effect of multiple genetic polymorphisms on antigen presentation and susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun*. 2008 Jul; 76(7): 3221-32.
62. Filoche S, Wong L, Sissons CH. Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res*. 2010 Jan; 89(1): 8-18.
63. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ*. 2006 Jan 31; 174(3): 341-864.
64. Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: Connecting environment and genotype to phenotype and disease. *J Dent Res*. 2009 May; 88(5): 400-8.
65. Bierne H, Hamon M, Cossart P. Epigenetics and bacterial infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Dec; (1): 2-12.
66. Jenner RG, Young RA. Insights into host responses against pathogens from transcriptional profiling. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Apr; 3(4): 281-94.
67. Yin L, Chung WO. Epigenetic regulation of human-defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. *Mucosal Immunol*. 2011 Jul; 4(4): 409-19.
68. Chung WO, Dale BA. Differential utilization of NFkB signaling pathways for gingival epithelial cell responses to oral commensal and pathogenic bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Apr; 23(2): 119-26.
69. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva—the defender of the oral cavity. *Oral Dis*. 2002 Jan; 8(1): 12-22.
70. Jentsch H, Beetke E, Göcke R. Salivary analyses and caries increment over 4 years: an approach by cluster analysis. *Clin Oral Investig*. 2004 Sep; 8(3): 156-60.
71. Brancher JA, Pecharki GD, Doetzer AD, Medeiros KG, Cordeiro Júnior CA, Sotomaior VS, Bauer P, Trevilatto PC. Analysis of polymorphisms in the lactotransferrin gene promoter and dental caries. *Int J Dent*. 2011; 2011: 571726.

72. Daly M, Ross P, Giblin L, Buckley F. Polymorphisms within the Lactoferrin gene promoter in various cattle breeds. *Anim Biotechnol.* 2006; 17(1): 33-42.
73. Teng CT. Lactoferrin gene expression and regulation: an overview. *Biochem Cell Biol.* 2002; 80(1): 7-16.
74. Ward PP, Conneely OM. Lactoferrin: role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. *Biometals.* 2004 Jun; 17(3): 203-8.
75. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv Cancer Res.* 1998; 72: 141-96.
76. Laird PW. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat Rev Cancer.* 2003 Apr; 3(4): 253-66.
77. Kaikkonen MU, Lam MT, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res.* 2011 Jun 1; 90(3): 430-40.
78. Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, Wong DT. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 1; 15(17): 5473-7.

## CORRESPONDENCIA

Sandra Gutiérrez Prieto  
s.gutierrezp@javeriana.edu.co

Dabeiba Adriana García  
garciad@javeriana.edu.co

Stephanie Santacoloma  
stephaniesa85@hotmail.com

Juan Pablo Mejía  
mejiabarbosa@gmail.com