

Especial: Investigación básica en caries dental

Antígeno proteico de superficie celular (PAC) de *Streptococcus mutans*

Streptococcus mutans surface protein antigen (PAC)

Lorenza María Jaramillo Gómez*
Soledad Isabel Gómez Ramírez**

Univ Odontol 2004 Jun-Dic; 24(54-55):125-131

RESUMEN

Streptococcus mutans (*S. mutans*) es el principal microorganismo asociado a caries dental en humanos. Presenta en su superficie una proteína, PAC, que es responsable de la adhesión inicial de éste a la película adquirida; su peso molecular ha sido reportado en la mayoría de los estudios de 190 KDa; está constituida por 1561 aminoácidos, codificados por un gen de 4695 pb, denominado *pac*. Esta proteína ha sido considerada como posible antígeno vacunal contra la caries porque en su interior se encuentran dos regiones repetitivas de gran interés; una es la región repetitiva A; rica en alanina, está localizada en el extremo terminal amino, en el cual se ha identificado un segmento importante cuya secuencia comprende los aminoácidos 365 a 377, identificado como epítipo celular T y B, además de ser epítipo de adhesión. La otra región repetitiva es conocida como

P, por ser rica en prolina; se encuentra localizada hacia el centro de la molécula y dentro de ésta se han identificado varios epítipes celulares T, B y de adhesión, destacándose principalmente el segmento comprendido entre los aminoácidos 1095-1114, el cual contiene los tres epítipes de interés.

PALABRAS CLAVE

Streptococcus mutans, vacuna, caries dental, PAC, epítipo B, epítipo T, epítipo de adhesión, péptidos, antígenos de superficie

ÁREAS TEMÁTICAS

Microbiología oral, cariología

ABSTRACT

Streptococcus mutans is known to be a major causative organism of human

dental caries. A surface protein antigen (PAC) of *S. mutans* with a molecular weight of 185 kDa is receiving attention as an anticaries vaccine. This protein may function as an adhesin, which mediates attachment of *S. mutans* to the tooth surface. The gene encoding PAC has been sequenced (*pac*). The deduced aminoacid sequence comprises 1561 residues and includes a signal peptide (residues 1-38) and a predicted C-terminal bacterial cell wall-spanning region, as well as two series of tandemly-repeated sequences: the A repeating region, rich in Alanine, consisted of three repeated segments. And the P repeating region, rich in Proline, consisted of a distinct 39-aminoacid segment. Specific segments: the aminoacid residues (365-377) and (1095-1114) are being involved in adhesion to salivary components and comprise immunodominant T- and B-cell epitopes in naturally sensitized humans.

KEY WORDS

Streptococcus mutans, vaccine, dental caries, PAC, B epitope, T epitope, adhesion epitope, peptide, surface protein antigen

THEMATIC FIELDS

Oral microbiology, cariology

INTRODUCCIÓN

La caries dental es una enfermedad infecciosa de origen bacteriano; dentro de las bacterias que se asocian a ésta, se encuentra *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), considerado como el principal agente causal. En el estudio de la caries han sido de especial interés factores de virulencia de este microorga-

* Ingeniera química, Universidad Nacional de Colombia. Magistra en biología con énfasis en bioquímica, docente investigadora, Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C., Colombia.

** Odontóloga, magistra en microbiología con énfasis en inmunología, Pontificia Universidad Javeriana. Docente e investigadora, Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C., Colombia.

nismo, tales como la proteína antigénica de la superficie celular PAC, las enzimas glucosiltransferasas y fructosiltransferasas, y proteínas que fijan glucanos, siendo estos factores los que le permiten la adherencia y establecimiento dentro de la biopelícula dentobacteriana.

La proteína antigénica de adhesión celular PAC es la responsable de la adhesión inicial del microorganismo a la película adquirida, paso inicial en el proceso de formación de la biopelícula y su maduración, a través de un mecanismo independiente de sacarosa. El estudio de esta proteína es de gran interés, ya que ha sido considerada como un posible antígeno vacunal; por lo tanto, en el presente artículo se profundizará en su conocimiento, reuniendo la información encontrada en la literatura que ha estado al alcance de las autoras. Inicialmente, se realiza una descripción y caracterización molecular de la proteína, siguiendo con los reportes de diferentes trabajos de investigación basados en esta proteína.

ANTÍGENO PROTEICO DE SUPERFICIE CELULAR (PAC) DE *S. mutans*

Esta proteína ha sido denominada con diferentes nombres, de acuerdo con el grupo de investigación que la ha estudiado; estos nombres son antígeno I/II abreviado como Ag I/II ¹, proteína B ², proteína IF ³, proteína P₁ ⁴, proteína SR ⁵, proteína SpaA ⁶, proteína MSL-1 ⁷ y, por último, PAC con el cual se referencia en este artículo. ⁸ Su peso molecular ha sido reportado por diferentes autores en un rango de 170-190 KDa (kilodaltons: unidad de expresión del peso molecular en proteínas).

La primera descripción de PAC fue realizada en 1978 por Russell y Lehner, cuando caracterizaron los antígenos de la pared de *S. mutans*. En ese trabajo observaron que la pared del microorganismo es rígida debido a la presencia

de peptidoglucanos alrededor de la membrana celular, y en la superficie exterior se encuentran diferentes antígenos como los polisacáridos, bien de L-rhamnosa o bien otros azúcares que especifican el serotipo desde la a hasta la h. También identificaron el ácido lipoteicoico insertado en la membrana celular que se extiende a través de la pared celular. Otros antígenos fueron: PAC, denominado por ellos Ag I/II, que se halla insertado en la membrana por su extremo carboxi-terminal, las glucosiltransferasas (GTF) y las proteínas fijadoras de glucanos. ^{1, 2, 8, 9}

Russell y su grupo de investigación lograron purificar la proteína PAC por medio de cromatografía de columna; a partir de sobrenadantes de los cultivos de *S. mutans* serotipo c, separaron este antígeno en dos partes constitutivas conocidas como determinantes I y II, de donde se derivó el nombre antígeno I/II. El Ag I/II está constituido en un 80% por proteína, y el porcentaje restante por un componente glúcido; su peso molecular se estimó en 185 KDa. El determinante II contiene 60% de proteína con un peso molecular de 48 KDa. El determinante I no se pudo caracterizar, ya que es sensible a la proteasa. También probaron que los serotipos c, e y f de *S. mutans* poseían los determinantes I y II, por lo cual se les siguió considerando como constituyentes de una sola proteína. A este antígeno I/II, es al cual hoy más comúnmente se le conoce como PAC. ⁹

ESTRUCTURA Y CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA PROTEÍNA PAC

El gen que codifica la proteína PAC ha sido clonado y secuenciado por varios grupos de investigadores, los cuales han encontrado que consta de 4695 pares de bases (pb), para un total de 1561 aminoácidos (aa) que forman la proteína. Dentro de ésta se han identificado diferentes regiones con características especiales que en conjunto

determinan su comportamiento, tales como el péptido señal, cuya secuencia corresponde a los primeros 38 aa, residuos 1-38. En el interior se encuentran dos regiones caracterizadas por repeticiones de aa: la primera se halla en la primera cuarta parte de la proteína hacia el extremo amino terminal; es conocida como la región A porque es rica en alanina (Ala); 82 de los 246 residuos que la constituyen son alanina y se extiende desde los residuos treonina 219 hasta lisina 464 (Thr 219- Lys 464); en ella se encuentran tres repeticiones en tándem o en grupos. Por predicción de estructuras secundarias, se ha sugerido que un cuarto de la molécula ubicado hacia el extremo amino terminal, en el cual se encuentra la región A, es totalmente alfa helicoidal.

La segunda región repetitiva se halla en la parte central de la proteína y se le conoce como región P, por ser rica en prolina; se extiende desde los residuos ácido glutámico 867 hasta ácido glutámico 967 (Glu 867- Glu 967), de los 101 residuos contenidos en ésta, 33 son prolina. Entre las regiones A y P se halla la región más variable que se extiende desde el residuo 464 hasta el 679. La porción más conservada se extiende desde los residuos 816 hasta el 1213; se cree que es la región más relacionada con la unión a los componentes salivales.

El extremo carboxi-terminal de PAC está compuesto por un dominio hidrofílico que atraviesa la pared celular; es rico en los aa glicina y prolina, comprende los residuos 1486 hasta 1536, una región hidrofóbica que se extiende en la membrana y está ubicada en los residuos metionina 1543 hasta leucina 1560 (Met 1543- Leu 1560) rica en residuos de leucina y alanina. ¹⁰ Esta región carboxi-terminal muestra una característica bien establecida de las proteínas de superficie de los cocos grampositivos, como la región que se expande en la membrana formada

por aminoácidos hidrofóbicos, seguida por una cola que en su mayoría está formada por aa cargados y por una secuencia motivo LPXTGX.¹¹ El grupo de Homonylo y colaboradores ha comprobado que PAC de *S. mutans* está anclada a la pared celular por su extremo carboxi-terminal, por medio de uniones covalentes con la pared celular.¹² En la figura 1 se presenta un modelo de la estructura de PAC con las secuencias correspondientes a las regiones características de ésta.

SIMILITUD DEL GEN QUE CODIFICA PAC DE *S. mutans* CON GENES DE OTRAS PROTEÍNAS

También ha sido de interés el estudio de esta proteína en otras especies, por lo cual el grupo de investigación de LaPolla estudió la secuencia e hizo un análisis estructural del antígeno SpaA de *S. sobrinus*. El gen que da origen a éste, consiste en 4584 pb y codifica una proteína de 1528 aa, cuya secuencia muestra una gran homología con PAC y con la proteína correspondiente de *S. sanguis*. Ésta presenta 4 repeticiones en tándem de la secuencia de 82 residuos, sugiriendo que forma una hélice α enrollada. La hidrofobicidad de la superficie celular de este microorganismo está asociada con la existencia de esta región. La región C terminal es

más conservada y presenta dos repeticiones de la secuencia de 39 residuos; además se predice que la región rica en prolina se expande a través de la pared celular.¹³

Se ha estudiado la distribución de secuencias homólogas entre PAC de *S. mutans* de la cepa denominada MT8148, la proteína Ag I/II de *S. mutans* NG5 serotipo *c*, la proteína SSP-5 de *S. sanguis* y la proteína SR de *S. mutans* OMZ 175 serotipo *f*. Al comparar PAC con estas otras proteínas, se ha encontrado que entre PAC y Ag I/II existe 98% de homología, entre PAC y SR 88%, y entre PAC y SSP-5 la homología es del 59%. También se han observado varias características comunes entre estas proteínas, como tener un péptido señal de 38-39 residuos, una serie de repeticiones en tándem de 82 residuos de alanina, repeticiones en tándem en la región rica en prolina. Estos resultados sugieren que PAC participa en las interacciones del *S. mutans* con los componentes salivares y que las estructuras de las proteínas de la superficie celular de los estreptococos orales pueden ser similares.¹⁴

Por medio de estudios de inmunoprecipitación con antisueros dirigidos contra PAC, se ha comprobado que está presente en *S. mutans* serotipos *c*, *e* y

f, y que el componente antigénico I, es decir sólo la primera parte de Ag I/II, está presente en *S. sobrinus* serotipos *d* y *g*. La presencia de proteínas de reactividad cruzada con PAC en la superficie celular de los estreptococos también ha sido observada, siendo así como anticuerpos monoclonales hechos contra la proteína SpaA de *S. sobrinus* serotipo *d*, reaccionan cruzadamente con *S. mutans* de los serotipos *a* hasta *g*, no reaccionan con *S. rattus* serotipo *b* y muestran muy baja unión con *S. sanguis*. Un antígeno de *S. downei* serotipo *h* también reacciona serológicamente con SA I/II.¹⁵

FUNCIONES BIOLÓGICAS DE PAC

PAC funciona como una adhesina y está involucrada en la unión inicial de *S. mutans* al diente por una vía independiente de la sacarosa, posiblemente formando enlaces hidrofóbicos con regiones hidrofóbicas de la película salival.¹⁶ Estudios con esta proteína sugieren que está involucrada en la adherencia de *S. mutans* a la hidroxiapatita cubierta con saliva.¹⁷ Con el estudio del papel de PAC en la adherencia del microorganismo a los dientes, se concluyó que ésta influye en la habilidad del organismo para adherirse a las superficies cubiertas con saliva, es decir, participa en la colonización primaria en la cavidad oral en ausencia de glucanos pero, que no tiene efecto en la adherencia cuando están presentes los glucanos.¹⁸

Después de haber logrado purificar por cromatografía esta proteína, el mismo Russell realiza estudios para identificar las proteínas salivales capaces de interactuar con PAC, observando que las uniones más fuertes de ésta con proteínas salivales separadas por electroforesis en gel de poliacrilamida, correspondían a bandas de pesos moleculares entre 28 y 38 KDa; luego, estas bandas fueron aisladas por SDS-PAGE preparativa y se analizó

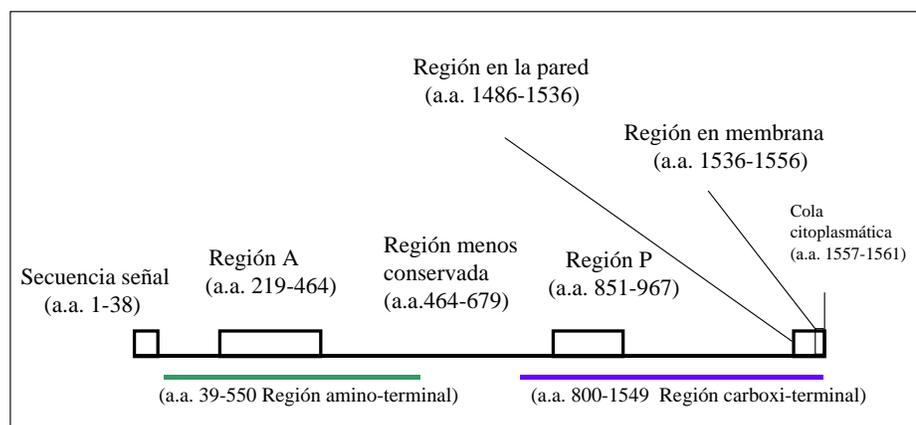


Figura 1. Representación esquemática de la proteína PAC de *Streptococcus mutans*

su secuencia de aminoácidos, encontrándose altas proporciones de prolina, glicina y ácido glutámico. Estas proteínas poseen una composición en aa muy similar a las de las glucoproteínas básicas ricas en prolina presentes en saliva. ¹⁹ Más adelante Hajishengallis y colaboradores encontraron que la actividad de agregación se ve afectada por compuestos aminos, especialmente por L-lisina. ²⁰

En cuanto a la identificación de los componentes salivales con los cuales se une PAC, se ha comprobado que está involucrada en la unión *in vitro* de *S. mutans* a superficies unidas con aglutinina salival humana. Se ha establecido claramente que al menos dos sitios distintos en esta proteína interactúan con los receptores salivales *in vivo*; éstos están dentro de los residuos 186-469 y 816-1213. En un estudio se mostró la importancia de la región A en la interacción con la aglutinina salivar que influye tanto en la adherencia como en la agregación *in vitro*. Al mismo tiempo se comprobó que la región P también está involucrada en una manera interactiva con la aglutinina salival y es necesario para la adherencia. Crowley y colaboradores sugirieron la posibilidad de que juegue un papel importante en la colonización de estos microorganismos a las superficies unidas con aglutinina, ya que la interacción de PAC con la aglutinina salival en fase fluida resulta en la agregación de éste y otros estreptococos. ²¹

Nakai y colaboradores investigaron la interacción a escala molecular entre PAC y los componentes salivares; para ello, prepararon una serie de fragmentos truncados de PAC, usando la tecnología de PCR y un vector de expresión, pAX4a+. En este estudio se sugiere que los residuos 39 a 864 de la molécula de PAC juegan un papel importante en la unión de la proteína a los componentes salivares. Es claro que la región N-terminal (amino terminal) de

la molécula está involucrada en la unión a los componentes salivares. Sin embargo, no se debe descartar la posibilidad que la región C terminal (carboxi-terminal) también contenga un sitio de unión. En este mismo estudio se reveló que PAC-5 (residuos 828 a 1000), correspondiente a la región P de la proteína PAC, se unía a los componentes salivares cuando la proteína estaba completa; no obstante, la unión de la región P fue observada con PAC-57 (residuos 828 a 1531) y PAC-37 (residuos 470 a 1531) pero no con PAC-27 (residuos 200 a 1531). Estos resultados sugieren que la unión a la región P es impedida por la porción N-terminal de la molécula PAC. ²²

Los investigadores han seguido buscando otras funciones de PAC y es así como Love y colaboradores, estudiaron si la invasión de los túbulos dentinales por *S. mutans* estaba asociada con el reconocimiento de colágeno mediado por PAC. Hallaron que PAC se une al colágeno y que media el crecimiento de estreptococos y su establecimiento en infecciones endodónticas. ²³

RESPUESTA INMUNE FRENTE A PAC

En los estudios iniciales, se escogió la célula completa de *S. mutans* como antígeno. Se obtuvieron respuestas prometedoras en las inmunizaciones con modelos animales por las diferentes vías como son la intravenosa, intraductal, subcutánea y submucosa. Experimentos hechos con animales y humanos han mostrado que la inmunización pasiva o subcutánea con esta proteína ofrece protección contra la caries dental. ²⁴

Más tarde, cuando se reconocieron los diferentes antígenos, se empezó a trabajar con ellos por separado. Con respecto a PAC, ante la evidencia que se había señalado años atrás sobre la posible reacción cruzada entre la pro-

teína PAC de *S. mutans* y una proteína del corazón, se realizó un estudio en el cual se concluyó que:

“la reactividad cruzada no se debía a la similitud antigénica entre el Ag I/II y los componentes del corazón sino que ésta podía deberse a la reacción cruzada entre los tejidos del corazón y otros antígenos de la pared celular o por la estimulación del sistema inmune”. ²⁵

Hacia 1989, se hicieron las primeras inmunizaciones con péptidos sintéticos derivados de un antígeno celular de superficie de *S. mutans* en primates no humanos; estos péptidos fueron escogidos al azar y después de inyectados, se comprobó que se aumentaron los anticuerpos contra éstos y contra el antígeno. Los investigadores concluyeron que los péptidos sintéticos eran buenos candidatos vacunales para la inmunización contra la caries dental. ²⁶

El grupo de investigación de Koga logró obtener, a partir de la cepa *S. mutans* GS-5 la cual no produce PAC, y con la ayuda de un vector quimérico, dos transformantes conocidos como TK15 y TK18 que se caracterizan porque expresan en su superficie 8 veces más PAC que la cepa *S. mutans* MT8148. De este momento en adelante, se ha utilizado el recombinante de PAC en las investigaciones como el control positivo. ¹⁴

Debido al gran auge que tuvo la proteína PAC hacia los años noventa, como posible constituyente de la vacuna contra la caries, los grupos de investigación de los doctores Senpuku y Kelly obtuvieron la secuencia de los nucleótidos de la proteína. El primero lo hizo estudiando *S. mutans* MT8148 y el segundo con *S. mutans* NG-5. El secuenciamiento de los nucleótidos del gen *pac* de *S. mutans* ha conducido a la identificación de dominios funcionales y de epítopes antigénicos en la molécula PAC.

En cuanto a la identificación de dominios funcionales dentro de PAc, se inició una investigación en la que sintetizaron 4 péptidos a partir de PAc para observar la inmunogenicidad y el efecto protector contra la colonización de *S. mutans*, encontrando que el péptido PAc (301-319) correspondiente a la región A, fue inmunogénico, inhibió parcialmente la unión de anticuerpos anti-rPAc e indujo proliferación de linfocitos T en ratones BALB/c. También indujo respuesta de IgG sérica contra r-PAc.²⁷ Este mismo péptido PAc (301-319) se estudió en varias cepas de ratones, mostrando que las respuestas inmunes al péptido en los ratones están genéticamente restringidas o dominadas por el gen del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) tipo II. También mostraron que los epítopes antigénicos se hallan esparcidos a través de la molécula y que difieren en los ratones con diferentes haplotipo H₂.²⁸

Después de comprobarse que la región rica en alanina está relacionada con la adherencia de *S. mutans* a los componentes salivales, se pasó a la identificación de los epítopes antigénicos en esta región, para lo cual se sintetizaron series de decapeptidos sobrelapados entre los residuos (301-382). Se compararon los péptidos PAc (301-319) y PAc (361-379) y se observó que este último, cuya secuencia es NAKATYEAALKQYEADLAA, fue más inmunogénico que el primero.²⁹ Con base en los resultados anteriores, se estudiaron los determinantes antigénicos B y T, y la interacción con los componentes salivales humanos. Se analizaron los péptidos PAc (301-319), PAc (361-379), PAc (391-409); los péptidos más reactivos fueron PAc (363-377) y PAc (365-377). Se halló que el epítipo T tenía la secuencia YEAALKQY que corresponde a PAc (366-373). PAc (301-319) presentó epítipes B y T, antigenicidad, pero presenta una reactividad débil. En cambio, el péptido PAc (365-377) con secuen-

cia TYEAALKQYEADL indujo la producción de anticuerpos de reacción cruzada contra PAc.¹⁰

Se quiso identificar el epítipo repetido de PAc reconocido por los anticuerpos séricos humanos, para lo cual se estudiaron péptidos sintéticos de 19 residuos sobrelapados en la región A y en la región P; a través de ellos se comprobó la amplia distribución de epítipes que fueron reconocidos por anticuerpos séricos humanos.²⁴

También se han analizado la ubicación de los epítipes B y T en los péptidos PAc (301-319) con la secuencia ANAANEADYQAKLTAYQTE y PAc (361-379) con secuencia NAKATYEAALKQYEADLAA; a partir de este estudio, se centra la atención en el péptido PAc (361-379) debido a su antigenicidad, inmunogenicidad y reactividad que son mayores con respecto al otro péptido. El sitio común o epítipo T estaba contenido en los residuos (366-373) con la siguiente secuencia YEAALKQY. En PAc (301-319) los epítipes T se hallan en los residuos (310-319) con la secuencia QAKLTAYQT. También se observó que cuando se acoplaba PAc (305-318) a la porción terminal de PAc (361-377) la inmunogenicidad aumentaba.³⁰

Senpuku y colaboradores querían observar el motivo de unión de los péptidos de la región A al CMH clase II (DR). Estudiaron el péptido PAc (316-334) que fue el que tuvo mayor respuesta linfoproliferativa. Se sintetizaron péptidos substitutivos de glicina análogos al péptido, para observar el motivo de unión al CMH clase II. Se halló el motivo L-RV-K-A. Sugirieron el diseño de una vacuna combinando el motivo de unión con el epítipo B para producir anticuerpos inhibidores. Este epítipo B se halla en PAc (365-377) que presenta la secuencia -Y- - -Y- y que también se halla en PAc(301-319).³¹ Estos mismos investigadores usaron el péptido

TYEAALKQYEADL, a partir del cual se sintetizaron varias formas de inmunógeno para probar su inmunogenicidad. Es muy importante la secuencia de la cual son dependientes la presentación y degradación antigénicas. Se deben hacer más estudios con estas repeticiones en tándem en las cuales se les ha agregado alanina o glicina como espaciadores en las uniones, porque esta condición puede influenciar la respuesta de linfocitos T.³² En 2001, publicaron un estudio en el que sintetizaron constructos diméricos de la unidad peptídica con y sin residuos de aa como espaciadores. Examinaron sus antigenidades en ratones B10.D2. Encontraron que la antigenicidad aumentaba con los péptidos diméricos con espaciadores, especialmente cuando el espaciador era lisina y que puede ser más efectivo en la inducción de anticuerpos de reacción cruzada para rPAc.³³

Otros grupos de investigación han destacado a la región P, residuos (816-1161), la más conservada entre las especies de estreptococos orales, como una región con actividad fijadora de la proteína a los componentes salivales.³⁴ El grupo de Kelly publicó un estudio sobre las respuestas de linfocitos T y anticuerpos contra PAc en humanos naturalmente sensibilizados. Estudió las regiones A y P, encontrando mejores respuestas en la región P y desde ese momento se dedicaron a esta región. Por medio de estrategias de mapeo de esta región, se establecen los principales epítipes de adhesión de *S. mutans* a los receptores salivales y que además expresan epítipes inmunodominantes T y B. Las regiones de interés fueron: residuos (1005-1024), residuos (1025-1044), residuos (1085-1104) y residuos (1095-1114). El mayor epítipo de adhesión se halló en PAc (1005-1044) y los epítipes T y B en PAc (803-853).³⁵

Todryk y colaboradores investigaron la inducción de respuestas inmunes a

determinantes funcionales de PAc. Experimentaron con el fragmento 3 que corresponde a los residuos (816-1213), habiendo inducción tanto de linfocitos T como de anticuerpos. En los residuos (975-1044) contenían epítopes de adhesión y T y B.³⁶

Kelly y colaboradores utilizaron el péptido sintético (p1025) que corresponde a los residuos 1025-1044 de PAc. Se utilizó en un modelo humano de adhesión estreptocócica. Ellos observaron que la aplicación directa de éste a los dientes previene la colonización de *S. mutans* pero no de *Actinomyces*. Ellos sugieren que el péptido inhibe la adhesión inicial y además que el tratamiento con éste debe ser repetido cada tres meses.³⁷

Igualmente, Brady y colaboradores estudiaron la delección del dominio rico en prolina para averiguar el papel del dominio P en las propiedades de PAc; encontraron que el dominio P es un componente conformacional y que su presencia es necesaria para la expresión de la proteína.³⁸

Los estudios han reportado respuesta de linfocitos T y B contra PAc. Para este objetivo se ha utilizado la prueba de inmunofluorescencia. El modelo animal ha sido más estudiado, encontrándose respuestas de linfocitos T tanto CD4+ como CD8+. En cambio el modelo humano ha sido menos utilizado. En humanos naturalmente sensibilizados, se han reportado estudios donde la respuesta proliferativa de linfocitos ha sido principalmente de tipo CD4+ y están restringidas por el CMH de clase II (HLA-DR).^{31, 35}

CONCLUSIONES

Se han reportado estudios de respuesta inmune en modelo animal y humano. Se sugiere que la respuesta es predominantemente de linfocitos T CD4+ restringida por el CMH de clase II

(HLA-DR), pero no son concluyentes. Se necesita estudiar mejor la respuesta inmune a PAc en humanos naturalmente sensibilizados.

Los grupos de investigación que más han trabajado con esta proteína son: (los autores más destacados se escriben con negrilla)

En la ciudad de Tokio:

Hidenobu Senpuku
Tosiki Nisizawa
Toshihiko Koga,
tosida@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp.
Kenji Matsuhita
Nobuhiro Hanada
H Takeuchi
Shigetaka Nagaoka
Masataka Kawagoe
Yoshiro Murakami
Yoshio Nakano
Hao Yu
Hiro-O Ito
Nobuo Okahashi
Taisei Kanamoto
Hideharu Asakawa

En Estados Unidos:

Michael W. Russell
Paula J. Crowley
Jeanine Brady
Suzanne Michaelak
George Hajishengallis

En Canadá:

Song Lee
Homonylo-McGavin

En Inglaterra:

Thomas Lehner
R. A. Whiley
Charles Kelly, c.kelly@umds.ac.uk
Grant A. Munro
Stephen M. Todryk
Patricia Evans
Peter Buckett

En Finlandia:

Tenuovo

BIBLIOGRAFÍA

- Russell MW, Lehner T. Characterization of antigen extracted from cells and culture fluids of *Streptococcus mutans* serotype c. *Arch Oral Biol* 1978; 23(1): 7-15
- Russell RB. Wall-associated protein antigens of *Streptococcus mutans*. *J Gen Microbiol* 1979; 114: 109-15
- Hughes M, Machardy SM, Sheppard AJ, Woods NC. Evidence for an immunological relationship between *Streptococcus mutans* and human cardiac tissue. *Infect Immun* 1980; 27: 576-88
- Forester H, Hunter N, Knox KW. Characteristics of high molecular weight extracellular protein of *Streptococcus mutans*. *J Gen Microbiol* 1983 Sep; 129(Pt 9): 2779-88
- Ackermans F, Klein JP, Ogier J, Bazin H, Cormont F, Frank RM. Purification and characterization of a saliva interacting cell-wall protein from *Streptococcus mutans* serotype f by using monoclonal-antibody immunoaffinity chromatography. *Biochem J* 1985 May 15; 228(1): 211-7
- Okahashi N, Sasakawa C, Yoshikawa M, Hanada S, Koga T. Molecular characterization of a protein antigen gene from serotype c *Streptococcus mutans* implicated in dental caries. *Mol Microbiol* 1989; 3: 673-8
- Demuth DR, Golub EE, Malamud D. Streptococcal-host interactions: structural and functional analysis of a *Streptococcus sanguis* receptor for a human salivary glycoprotein. *J Biol Chem* 1990 may 5; 265(13): 7120-26
- Russell MW. Immunization against dental caries. *Curr Opin Dent* 1992 Sep; 2: 72-80
- Russell MW, Bergmeier LA, Zanders ED, Lehner T. Protein antigens of *Streptococcus mutans*: Purification and properties of a double antigen and its protease-resistant component. *Infect Immun* 1980 May; 28(2): 486-93
- Senpuku H, Miyauchi T, Hanada N, Nisizawa T. An antigenic peptide inducing cross-reacting antibodies inhibiting the interaction of *Streptococcus mutans* PAc with human salivary components. *Infect Immun* 1995 Dec; 63(12): 4695-703
- Murakami Y, Nakano Y, Yamashita Y, Koga T. Identification of a frameshift mutation resulting in premature termination an loss of cell wall anchoring of the PAc antigen of *Streptococcus mutans* GS-5. *Infect Immun* 1997 Feb; 65(2): 794-7
- Homonylo-McGavin MK, Lee SF. Role of the C terminus in antigen P1 surface localization in *Streptococcus mutans* and two related cocci. *J Bacteriol* 1996; 173(3): 801-7
- LaPolla RJ, Haron JA, Kelly CG, Taylor WR, Bohart CH, Hendriks M et al. Sequence and structural analysis of surface protein antigen I/II (SpaA) of *Streptococcus sobrinus*. *Infect Immun* 1991; 59(8): 2677-85
- Koga T, Okahashi I, Kanamoto T, Asakawa H, Iwaka I. Surface hydrophobicity, adherence, and aggregation of cell surface protein antigen mutants of *Streptococcus mutans* serotype c. *Infect Immun* 1990; 58(2): 289-96

15. Ma JKC, Kelly CG, Munro G, Whiley RA, Lehner T. Conservation of the gene encoding Streptococcal antigen I/II in oral Streptococci. *Infect Immun* 1991; 59(8): 2686-94
16. Koga T, Okahashi N, Takahashi I. Molecular characterization of a surface protein antigen from *Streptococcus mutans* and application of the antigen to a caries vaccine. Predictable advances in oral health research. Japan: Tokyo Dental College, 1991; 38-54
17. Murakami Y, Yamashita Y, Nakano Y, Ito H-O et al. Role of charged tail in localization of a surface Protein antigen of *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1997; 65(4): 1531-5
18. Bowen WH, Schilling K, Giertsen E, Pearson S, Lee F, Bleiweis A et al. Role of a surface-associated protein in adherence and dental caries. *Infect Immun* 1991; 59(12): 4606-9
19. Russell MW, Mansson-Rahemtulla B. Interaction between surface protein antigens of *Streptococcus mutans* and human salivary components. *Oral Microbiol Immunol* 1989; 4: 106-11
20. Hajshengallis G, Koga T, Russell MW. Affinity and specificity of the interactions between *Streptococcus mutans* antigen I/II and salivary components. *J Dent Res* 1994 Sep; 73(9): 1493-502
21. Crowley PJ, Brady LJ, Piacentini DA, Bleiweis AS. Identification of a salivary agglutinin-binding domain within cell surface adhesin P1 of *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1993; 61(4): 1547-52
22. Nakai M, Okahashi N, Ohta-H, Koga T. Saliva binding region of *Streptococcus mutans* surface protein antigen. *Infect Immun* 1993; 61(10): 4344-49
23. Love MR, McMillan MD, Jenkinson HF. Invasion of dentinal tubules by oral streptococci is associated with collagen recognition mediated by the antigen I/II family of polypeptides. *Infect Immun* 1997; 65(12): 5157-64
24. Senpuku H, Izima T, Yamaguchi Y, Nagata S, Ueno Y, Saito M et al. Immunogenicity of peptides coupled with multiple T cell epitopes of a surface protein antigen of *Streptococcus mutans*. *Immunology* 1996 Jun; 88(2): 275-83
25. Wu HY, Russell MW. Immunological cross-reactivity between *Streptococcus mutans* and human heart tissue examined by cross-immunization experiments. *Infect Immun* 1990 Nov; 58(11): 3545-52
26. Lehner T, Walker P, Bergmeier LA, Haron JA. Immunogenicity of synthetic peptides derived from the sequences of a *Streptococcus mutans* cell surface antigen in nonhuman primates. *J Immunol* 1989 Oct 15; 143(8): 2699-705
27. Takahashi I, Okahashi N, Matsushita K, Tokuda M, Kanamoto T, Munekata E et al. Immunogenicity and protective effect against oral colonization by *Streptococcus mutans* of synthetic peptides of a streptococcal surface protein antigen. *J Immunol* 1991 Jan 1; 146(1): 332-6
28. Takahashi I, Matsushita K, Nisizawa T, Okahashi N, Russell MW et al. Genetic control of immune responses in mice to synthetic peptides of a *Streptococcus mutans* surface protein antigen. *Infect Immun* 1992 Feb; 60(2): 623-29
29. Okahashi N, Takahashi I, Nakai M, Senpuku H, Nisizawa T, Koga T. Identification of antigenic epitopes in an alanine-rich repeating region of a surface protein antigen of *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* Apr 1993; 61(4): 1301-6
30. Matsushita K, Nisizawa T, Nagaoka S, Kawagoe M, Koga T. Identification of antigenic epitopes in a surface protein antigen of *Streptococcus mutans* in humans. *Infect Immun* 1994 Sep; 62(9): 4034-42
31. Senpuku H, Yanagi K, Nisizawa T. Identification of *Streptococcus mutans* PAc peptide motif binding with human MHC class II molecules (DRB1*0802, *1101, *1401, *1405). *Immunology* 1998 Nov; 95(3): 322-30
32. Kato H, Takeuchi H, Oishi Y, Senpuku H, Shimura N, Hanada N et al. The Immunogenicity of various peptide antigens inducing cross-reacting antibodies to cell surface protein antigen of *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol Immunol* 1999 Aug; 14(4): 213-9
33. Oishi Y, Onozuka A, Kato H, Shimura N, Imai S, Nisizawa T. The effect of amino acid spacers on the antigenicity of dimeric peptide-inducing cross-reacting antibodies to a cell surface protein of *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol Immunol* 2001 Feb; 16(1): 40-4
34. Munro GH, Evans P, Todryk S, Buckett P, Kelly CG, Lehner T. A protein fragment of Streptococcal cell surface antigen I/II which prevents adhesion or *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1993 Nov; 61(11): 4590-8
35. Kelly CG, Todryk S, Kendal HL, Munro GH, Lehner T. T-cell, adhesion, and B-cell epitopes of the cell surface *Streptococcus mutans* protein antigen I/II. *Infect Immun* 1995 Sep; 63(9): 3649-58
36. Todryk SM, Kelly CG, Munro GH, Lehner T. Induction of immune responses to functional determinants of a cell surface streptococcal antigen. *Immunology* 1996 Jan; 87(1): 55-63
37. Kelly CG, Younson JS, Hikmat BY, Todryk SM, Czisch M, Haris P et al. Synthetic peptide adhesion epitope as a novel antimicrobial agent. *Nat Biotech* 1999 Jan; 17(1): 42-7
38. Brady LJ, Cvitkovitch DG, Geric CM, Addison MN, Joyce C, Crowley PJ et al. Deletion of the central proline-rich repeat domain results in altered antigenicity and lack of surface expression of the *Streptococcus mutans* P, adhesin molecule. *Infect Immun* 1998 Sep; 66(9): 4274-82

CORRESPONDENCIA

Pontificia Universidad Javeriana,
Facultad de Odontología,
Centro de Investigaciones
Odontológicas.
Carrera 7ª # 40-62, edificio 26.
Bogotá, D. C., Colombia.
Teléfono: +57-1-3208320,
extensión 2899.
Correo electrónico:
Soledad Gómez.
soledad.gomez@javeriana.edu.co,
solitagr@hotmail.com
Lorenza Jaramillo.
lorenzaj@javeriana.edu.co

Recibido para publicación:
septiembre 26 de 2003.

Aceptado para publicación:
abril 14 de 2004.