

Especial: Investigación básica en caries dental

Perspectivas de una vacuna contra la caries dental

Perspectives for a vaccine against dental caries

*Adriana Rodríguez Cíodaro**

Univ Odontol 2004 Jun-Dic; 24(54-55):137-143

RESUMEN

El descubrimiento de que la caries dental es una enfermedad infecciosa, ocasionada por bacterias específicas, ha despertado el interés de los investigadores para buscar estrategias de prevención, como la inmunización activa, que permita una protección a largo plazo de la población y disminuya los costos ocasionados por esta patología. Sumado a esto, los avances en técnicas de biología molecular y en la comprensión de los mecanismos inmunológicos de los sitios mucosales, han permitido a la comunidad científica acercarse a la obtención de un antígeno vacunal que induzca una respuesta inmune protectora en la cavidad oral, que aplicada en el momento oportuno, pueda inhibir la colonización del diente por *Streptococcus mutans* y bloquear el desarrollo de la enfermedad. En este artículo se resumen los resultados de los trabajos en los principales frentes de investigación en la búsqueda de una

vacuna anticaries como son el antígeno vacunal, el momento óptimo, la ruta y la estrategia de inoculación.

PALABRAS CLAVE

Streptococcus mutans, vacuna, caries dental

ABSTRACT

The discovery of dental caries as an infectious disease, caused by specific bacteria, has aroused the interest of researchers to find preventive strategies, such as active immunization, to get a long-term protection of the population and therefore lesser costs of attention. The advances of molecular biology techniques and the comprehension of the immune mechanisms of the mucosal sites have allowed the scientific community to be close to obtaining a vaccine antigen. That will

induce the protective immune response in the oral cavity, which, if applied at the right time, could inhibit the colonization of the tooth by *Streptococcus mutans*, and arrest the disease. In this article I summarize the results obtained in the main research areas of an anti-caries vaccine like the vaccine antigen, the best time to apply it, the route and the inoculation strategies.

KEY WORDS

Streptococcus mutans, vaccine, dental caries

INTRODUCCIÓN

En razón del carácter infeccioso de la caries dental y a la implicación de los estreptococos del grupo mutans, particularmente *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) serotipo c, como agentes etiológicos en la enfermedad, se ha propuesto que la caries pueda ser prevenida utilizando una vacuna con antígenos específicos de este microorganismo; en ello se viene investigando desde hace aproximadamente 30 años.¹ El objetivo del presente artículo es mostrar el estado de la investigación mundial en la búsqueda de una vacuna contra la caries dental.

El paso inicial en la fisiopatogenia de la enfermedad es la colonización del microorganismo a la superficie del diente. Este proceso se basa en la capacidad de adhesión de *S. mutans*, la cual es mediada inicialmente por una proteína denominada PAC o Ag I/II, localizada en la superficie del microorganismo. Posteriormente, *S. mutans* produce las enzimas glucosiltransferasas (GTF), que sintetizan glucanos solubles e insolubles a partir de sacarosa. Estas enzimas tienen la propiedad de unirse a la sacarosa a través del sitio catalítico (CAT), y de fijarse a los glucanos una vez sinte-

* Bacterióloga, magistra en microbiología, investigadora, Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. Vicerrectora de Investigaciones Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D. C., Colombia.

tizados (GLU), lo que le permite a *S. mutans* permanecer adherido y continuar con el metabolismo fermentativo, produciendo ácidos que conducen a la desmineralización del diente.²

Las investigaciones en vacuna contra la caries dental están dirigidas a inducir una respuesta inmune específica, protectora y de largo plazo, contra células completas de estreptococos del grupo mutans y algunos de los factores de virulencia como son las proteínas involucradas en los pasos de adhesión, PAc, GTF y proteínas fijadoras de glucanos (especialmente, la de alto peso molecular GBP-B). Cuatro aspectos importantes deben ser tenidos en cuenta para el desarrollo de una eficiente vacuna: 1) el antígeno vacunal, 2) el periodo óptimo, 3) la ruta, y 4) la estrategia de inmunización, los cuales serán desarrollados en el artículo.

ANTÍGENO VACUNAL

Teniendo como fundamento que *S. mutans* hace parte de la ecología de la cavidad oral y que la caries no es una enfermedad mortal, la búsqueda de un antígeno vacunal óptimo está enfocada a que sea completamente inocuo para los humanos, no ocasione riesgo de sufrir enfermedades autoinmunes por reacción cruzada y no elimine el microorganismo de su nicho ecológico. Por esto, algunos investigadores prefieren utilizar fragmentos pequeños de estas proteínas que puedan activar una respuesta inmune inocua para el huésped y que además reaccione contra la proteína nativa e inhiba la colonización de la bacteria a la superficie del diente.

Los adelantos recientes en estas investigaciones, utilizando porciones de las proteínas involucradas en la patogénesis de la enfermedad, han sido facilitados gracias al desarrollo de técnicas de biología molecular que han permitido el clonaje y caracterización

de los factores de virulencia de *S. mutans*, la síntesis de péptidos y la producción de proteínas recombinantes.

Además, los avances en el conocimiento de la inmunidad de mucosas, especialmente al nivel de la cavidad oral, han llevado a su inducción experimental con el uso de adyuvantes potenciadores de la respuesta inmune, como la toxina colérica, y el perfeccionamiento de sofisticados sistemas de liberación de antígenos, como el uso de liposomas, que estimulan la inducción de la respuesta de IgA salival específica.^{3,4}

PERÍODO DE INMUNIZACIÓN

Otro punto importante es determinar el periodo óptimo de inmunización en el individuo, que conduzca a la protección contra la colonización por el microorganismo. Los niños representarían el blanco más importante para una vacuna contra la caries, buscando potencializar la respuesta inmune de las mucosas y activando la secreción de IgA salival durante las primeras semanas de vida y hasta un periodo que se extiende alrededor de los 26 meses. Estudios realizados en niños en etapa predental han mostrado que los niveles de IgA e IgG salival específicas contra *S. mutans* disminuyen gradualmente hasta alcanzar niveles mínimos a los seis meses de edad.⁵ Inducir la respuesta inmune antes de la erupción del primer diente, momento en el cual se inicia la colonización de *S. mutans* y cubrir el periodo de ventana de infectividad que es cuando el diente es más susceptible a la colonización y desmineralización, podría conducir a la protección contra la enfermedad.

RUTA DE INMUNIZACIÓN

En la literatura se encuentran reportes del uso de diferentes rutas de inmunización en modelo animal; las más frecuentemente utilizadas son la

administración oral, la aplicación intranasal y la inoculación subcutánea en cercanía de las glándulas salivales; recientemente se ha probado la aplicación del antígeno sobre las amígdalas como una forma más eficiente que las rutas oral e intranasal en la inducción de inmunidad mucosal. Este hallazgo ha estimulado a los investigadores a retomar el uso de células completas de microorganismos como antígeno vacunal. La aplicación de células de *S. sobrinus* muertas con formalina sobre la superficie de las amígdalas palatinas en conejos, induce respuesta de IgA salival e IgG sérica contra estas células, que no muestran reacción cruzada con el músculo cardíaco humano⁶ y reducen el número de *S. sobrinus* y el índice de caries en los animales inmunizados, comparados con un grupo control.⁷

ESTRATEGIA DE INMUNIZACIÓN

Dos grandes estrategias son utilizadas en este momento en las investigaciones sobre control inmunológico de la caries dental: inmunización activa y pasiva; los estudios sobre inmunización activa buscan inducir la respuesta inmune de las mucosas mediada por IgA secretora e IgG específica salival, así como la respuesta específica y de memoria de linfocitos T. Por esta razón, muchos de los estudios sobre vacuna anticaries están enfocados a buscar las porciones de las moléculas antigénicas que puedan contener epítopes capaces de activar una respuesta inmune mediada por linfocitos T (epítipo T) y además ser reconocidas por anticuerpos (epítopes B). Los antígenos de *S. mutans* más investigados son la proteína PAc, las enzimas GTF y las proteínas fijadoras de glucanos (GBP).

En los métodos de inmunización pasiva se aplican localmente anticuerpos contra los principales factores de virulencia de *S. mutans*, preparados en ratones, plantas o

consumidos en alimentos como leche y huevos.

A continuación, se presenta el resumen de los principales trabajos de investigación desarrollados con estos antígenos vacunales, utilizando la inmunización activa y la inmunización pasiva.

INMUNIZACIÓN CON PAC

El antígeno proteico de superficie de *S. mutans*, PAC, es la principal proteína involucrada en la unión independiente de sacarosa de *S. mutans* a la superficie dental, por interacción con glicoproteínas salivales. Tiene un peso molecular aproximado de 185 KDa y posee una serie de cuatro repeticiones en tándem de 82 residuos ricos en alanina, localizadas en el tercio amino terminal (denominada región A), que comprende los residuos 121 a 447, una serie de tres repeticiones de 39 residuos ricos en prolina localizadas en la porción central de la molécula (región P), residuos 839-955, y una región carboxilo terminal con características de proteínas de inserción en la pared y la membrana celular.⁸ Las investigaciones en antígenos vacunales que emplean PAC, se han centrado en el uso de proteínas nativas y recombinantes, y péptidos sintéticos obtenidos a partir de las secuencias de estas tres regiones funcionales.

La inmunización intranasal de ratones con proteína PAC de *S. mutans* serotipo c unida a una mutante no tóxica de la subunidad A de la toxina colérica (mCT) como adyuvante, induce una alta respuesta de IgA en saliva y secreción nasal, un aumento en el número de células positivas para IgA de glándulas submaxilares y una respuesta proliferativa aumentada de linfocitos T CD4+, obtenidos de nódulos linfoides y reestimulados con la proteína *in vitro*. Lo más interesante es que estos ratones inmunizados con PAC + mCT mos-

traron reducción significativa en la colonización por *S. mutans*. Estos resultados muestran que la administración nasal de PAC con mCT es potencialmente efectiva como una vacuna mucosal contra la caries dental y reduce la colonización de *S. mutans* en la cavidad oral.⁹

La región A ha sido exhaustivamente investigada como inmunógeno y se ha concluido que los péptidos sintéticos correspondientes a los residuos PAC₃₀₁₋₃₁₉ y PAC₃₆₁₋₃₇₉ contienen epítopes T (305-318), y T y B (365-377), respectivamente. La respuesta proliferativa de células T y los anticuerpos obtenidos de ratones inmunizados con estos péptidos (especialmente 365-377), reaccionan en forma cruzada con la proteína nativa y/o recombinante, e inhiben la unión de PAC a las proteínas salivales.¹⁰⁻¹³ Además, se observa disminución en los índices de caries en el modelo animal en ratas.¹⁰

Utilizando la secuencia PAC₃₆₅₋₃₇₇, se han elaborado constructos de varias unidades del péptido con y sin espaciadores, simulando las repeticiones en tándem, como un mecanismo para aumentar la inmunogenicidad. Efectivamente, estos constructos son mejores inmunógenos, pero no cuando se aplican sin adyuvante de Freund, lo cual limita esta estrategia para uso en humanos.¹⁴

Kelly y colaboradores han estudiado la región rica en prolina y han establecido 3 péptidos inmunogénicos: PAC₁₀₀₅₋₁₀₂₄, PAC₁₀₂₅₋₁₀₄₄ y PAC₁₀₈₅₋₁₁₀₄.¹¹ Otra porción de esta región que ha sido probada como inmunógeno, el fragmento 3 (816-1213), el cual une receptores salivales *in vitro*, induce una respuesta proliferativa de células T y de anticuerpos en diferentes cepas de ratones, que reacciona en forma cruzada con el antígeno PAC completo. El epítipo B se encuentra superpuesto

con el epítipo de unión a las proteínas salivales.⁸

A pesar de que los resultados respecto de la inmunización con PAC parecieron prometedores en el modelo animal, es sorprendente que no se encuentren artículos recientes que muestren avances de este tema, y que no se haya pasado a la experimentación en el modelo humano.

INMUNIZACIÓN CON GTF

Las GTF son enzimas extracelulares que sintetizan glucanos solubles e insolubles a partir de sacarosa, y están involucradas en la unión y acumulación de *S. mutans* sobre la superficie del diente. La importancia del papel de las GTF en la caries dental ha sido demostrada utilizando mutantes de *S. mutans* deficientes en GTF.¹⁵ Poseen dos dominios funcionales, uno amino terminal (CAT) que cataliza la hidrólisis de la sacarosa y un dominio C terminal (GLU) que se une al polímero de glucano sintetizado y participa en la extensión y crecimiento de la cadena polimérica.^{16, 17}

En el modelo experimental animal, los anticuerpos contra las GTF inhiben la síntesis de glucanos y reducen la actividad de caries, previniendo la acumulación de *S. mutans* en la superficie del diente. Esto ha sido comprobado desde muy temprano con inmunizaciones orales con GTF.¹⁸ De igual manera, los anticuerpos contra péptidos correspondientes a secuencias dentro de CAT o GLU causan una moderada inhibición de la actividad de las GTF.^{19, 20}

En estudios recientes para el desarrollo de la vacuna, se han utilizado polipéptidos recombinantes obtenidos a partir de las secuencias de los dos dominios funcionales CAT y GLU, que representan epítipes dentro de la molécula de GTF. Jaspersgaard y colabo-

radores han caracterizado la respuesta frente a estos polipéptidos, probando que los anticuerpos contra CAT y GLU de GTF-I de *S. mutans* inhiben la síntesis de glucanos insolubles, aunque los anticuerpos anti-GLU resultaron más efectivos que los anticuerpos anti-CAT.²¹

Con base en la efectividad de esta respuesta, prepararon una vacuna química combinando la región fijadora de glucano GLU de la GTF-I de *S. mutans* con tiorredoxina de *Escherichia coli*, la cual aumenta la solubilidad de la proteína recombinante y estimula la proliferación de células T de ratones. El potencial protector de la inmunización intranasal con esta combinación fue probado frente al uso del GLU solo, en un modelo de infección en ratones. Ambos inmunógenos mostraron inducción de la respuesta de anticuerpos salivales y séricos, reducción en la colonización por *S. mutans* y disminución en el número de lesiones cariosas en comparación con los ratones no inmunizados. Aunque en general no se observó diferencia entre el uso de GLU solo y tio-GLU en la inducción de respuesta de IgA salival y en protección contra la caries dental, el hallazgo de que la inmunización con el polipéptido GLU solo, en la ausencia de algún agente inmunopotenciador, es protectora contra la enfermedad, ofrece una promisorio y segura estrategia para el desarrollo de una vacuna contra la caries dental.²²

Otra estrategia estudiada en las investigaciones ha sido el uso de péptidos sintéticos obtenidos a partir de las secuencias de estas dos regiones funcionales. Smith prepara un constructo antigénico múltiple que contiene 4 copias del péptido sintético correspondiente a una de las regiones repetidas de la región C terminal de GTF-I de *S. downei*, residuos 1303 a 1324, el cual tiene homología del 86% con la secuencia de GTF-I de *S. sobrinus* y 77% de

homología con GTF-I de *S. mutans* en la misma región. La inmunización con este péptido en la vecindad de la glándula salival en ratas induce una alta proliferación de células T y producción de inmunoglobulina G sérica contra el constructo y GTF completa de *S. sobrinus* y *S. mutans*, que inhiben parcialmente la síntesis de glucanos insolubles. Los resultados muestran que el péptido GLU contiene epítopes T y B, que son parecidos en la GTF completa.²³

Una metodología similar con los mismos resultados fue utilizada para caracterizar la inmunogenicidad de un péptido de 21 residuos asociado a la región CAT, que contiene un nonapéptido localizado entre los residuos 448 - 457 de *S. downei* en el que se encuentra un ácido aspártico involucrado en la reacción catalítica de GTF con la sacarosa. Esta secuencia es idéntica a la que se encuentra en una región similar de *S. mutans*.²⁴ Para ambos péptidos se probó la capacidad protectora frente a la caries después de inmunización de ratas y posterior infección con *S. sobrinus* y *S. mutans*.²⁵

Para aumentar la capacidad protectora utilizando estos péptidos, una estrategia de coinmunización fue probada en ratas inmunizadas con péptidos de la región CAT, de la región GLU o con una combinación de estos péptidos (CAT-GLU). Los animales coinmunizados mostraron un aumento significativo en los niveles de IgG sérica y salival contra CAT o GLU, inhibición de la síntesis de glucanos insolubles mediada por GTF de *S. sobrinus*, una mayor reducción en caries y una elevación en la respuesta proliferativa de linfocitos, al ser comparado con las ratas inmunizadas con los péptidos solos. Los resultados sugieren que el aumento en el número de células T de memoria contra CAT fue generado por coinmunización. Los experimentos so-

portan la importancia funcional de los dominios de GTF en la patogénesis de la caries dental y plantea la coinmunización como una alternativa simple frente a la GTF intacta, para aumentar la inmunidad protectora contra microorganismos cariogénicos.²⁶

Estos péptidos han sido ensayados unidos a adyuvantes como la subunidad B de la toxina del cólera mediante tecnología de proteínas recombinantes, para potencializar la respuesta inmune en mucosas particularmente la producción de IgA específica.²⁷

INMUNIZACIÓN CON FIMBRIAS

Fontana y colaboradores inmunizaron ratas por vía intranasal, con una preparación de proteínas de superficie de *S. mutans* enriquecida con fimbrias y conjugada con subunidad B de la toxina del cólera más toxina colérica libre. Se observaron mayores niveles de IgA salival e IgG sérica en las ratas inmunizadas y, aunque no hubo diferencia significativa en el número de *S. mutans* recuperados de los grupos experimentales y los controles, sí se observó una disminución en las lesiones cariosas en el grupo inmunizado comparado con los otros grupos. Por lo tanto, una mezcla de proteínas de superficie enriquecida con componentes de fimbrias parece ser un candidato promisorio para una vacuna contra la caries dental.²⁸

INMUNIZACIÓN CON PROTEÍNAS FIJADORAS DE GLUCANOS (GBP)

S. mutans sintetiza al menos dos proteínas con capacidad de unirse a glucanos de 74 y 59 KDa de peso molecular, que no tienen actividad de GTF. La proteína de 74 KDa es parcialmente homóloga a la región GLU de GTF, en tanto que la de 59 KDa (GBP-B) es antigénicamente distinta.

La inmunización activa con GBP-B induce protección contra la caries den-

tal experimental. Esta protección posiblemente resulta de la continua secreción de anticuerpos salivales contra GBP-B, los cuales inhiben la acumulación de *S. mutans* en la biopelícula oral.²⁹

INMUNIZACIÓN PASIVA

Una forma de inmunización natural para conferir protección a los recién nacidos y usada en la prevención de enfermedades infecciosas, luego del contacto con el agente, es la inmunización pasiva. Dos fuentes de inmunización son importantes durante el nacimiento: el paso de anticuerpos IgG de la madre al feto a través de la placenta y la transferencia de IgA secretora, IgM e IgG a través de la leche materna. Algunos ejemplos son los sueros hiperinmunes anti-hepatitis, anti-varicela y el suero anti-ofídico.

En la búsqueda de un mecanismo protector contra la caries, se han venido utilizando algunas fuentes de anticuerpos proporcionados en la alimentación o en pinceladas sobre la superficie del diente, utilizando como antígenos la PAC, GFT y GBP.

La inmunización local pasiva con anticuerpos monoclonales contra PAG de *S. sobrinus*, puede ser una forma efectiva para prevenir la colonización por este microorganismo y el desarrollo de caries dental.³⁰

Oho y colaboradores inmunizaron vacas con una proteína de fusión entre la región rica en alanina de PAC y GLU. Altos títulos de anticuerpos fueron encontrados en la leche de los animales después de reinmunización y persistieron por aproximadamente 3 meses. Los anticuerpos IgG purificados de la leche inmunizada inhiben la síntesis de glucanos y la unión de *S. mutans* a perlas de hidroxiapatita cubiertas con saliva. La leche inmunizada puede ser útil para proveer inmunización pasiva

para la prevención de la caries dental.³¹ Por otro lado, se ha encontrado que el uso del calostro de bovinos inmunizados con *S. mutans* y *S. sobrinus* inhibe la captación de glucosa por estos microorganismos y que el efecto es aumentado con el pretratamiento con ion isotiocianato (bactericida) generado por lactoperoxidasa,³² inhibe la adherencia y promueve la agregación de estas especies de estreptococos del grupo mutans a hidroxiapatita cubierta con saliva de parótida.³³

Smith y colaboradores exploraron la influencia de la administración oral pasiva, por corto tiempo (9 ó 24 días), de anticuerpos contra GBP-B de *S. mutans* sobre la acumulación a largo plazo y la cariogenicidad de este microorganismo, en un modelo de caries dental en ratas, utilizando inmunoglobulina Y de yema de huevo de pollos preinmunes contra GBP-B, en bajas y altas concentraciones por 9 ó 24 días. La acumulación de *S. mutans* y la extensión de caries dental sobre las superficies molares fueron significativamente más bajas en las ratas tratadas; esta disminución se correlacionó con la cantidad y duración de la administración de los anticuerpos. Ésta es la primera evidencia de que la inmunización pasiva con GBP-B puede tener un efecto protector contra la infección con *S. mutans* cariogénico y la enfermedad. Además, esta disminución en la infección y la enfermedad no requiere administración continua de anticuerpos. Este estudio también indica que los anticuerpos contra componentes involucrados sólo en la agregación celular, pueden tener un efecto significativo sobre la incorporación de estreptococos del grupo mutans en la biopelícula dental.²⁹

El uso tópico de anticuerpos obtenidos de plantas de tabaco transgénicas, transformadas con genes que codifican para anticuerpos monoclonales de tipo IgG de ratón, es-

pecíficos contra *S. mutans*, ha mostrado inhibir la colonización de estreptococos orales hasta por un año.³⁴ Las investigaciones se encuentran actualmente en la fase II de experimentos clínicos y, de acuerdo con los autores, podría estar disponible comercialmente en 2 ó 3 años.³⁵

INVESTIGACIÓN EN HUMANOS

A diferencia de la investigación en animales, los estudios en humanos son limitados. Estos trabajos han sido diseñados para inducir respuesta de IgA frente a diferentes antígenos de *S. mutans* como carbohidratos y GTF por vía oral en liposomas, o por vía nasal con antígenos solos o incorporados en liposomas. Aunque los resultados han sido alentadores, la respuesta salival ha sido variable, transitoria y de baja magnitud.³⁶⁻³⁹

Con base en la efectividad de la ruta de inmunización en amígdalas, utilizada por Fukuizumi en conejos,⁷ en el último reporte, Childers y colaboradores utilizan esta ruta en humanos y la comparan con la vía de inmunización nasal. El antígeno fue una preparación enriquecida con GTF sola o incorporada en liposomas, aplicadas en forma de aerosol. Los resultados muestran que la respuesta de IgA local fue significativamente mayor en muestras de saliva de parótidas y lavado nasal del grupo inmunizado por la ruta nasal al ser comparados con la amigdalas, a diferencia de la respuesta de IgA sérica en la que no se observaron diferencias entre los dos grupos. La respuesta nasal persistió durante los 18 meses que duró el estudio y fue mayor que la salival. Este estudio muestra que, a diferencia de los conejos, la ruta de inmunización nasal es más eficiente en humanos adultos aunque, conociendo que los niños tienen un mayor potencial de respuesta de amígdalas, se hace necesario realizar estos trabajos en la población infantil.

Aunque este último estudio corresponde a ensayos clínicos en fase I, en adultos, muchas preguntas siguen sin resolverse especialmente en individuos más jóvenes en quienes sería más efectiva la vacuna contra la caries dental.⁴⁰

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Como puede observarse a través de la revisión, a pesar de las múltiples investigaciones realizadas, todavía le falta a la comunidad científica adquirir mayor conocimiento en el tema para conseguir el propósito de tener una vacuna efectiva en humanos. Posiblemente, el desarrollo de investigaciones en la respuesta inmune en humanos naturalmente sensibilizados frente a un microorganismo que, como *S. mutans*, hace parte de la microbiota oral desde la infancia temprana, permita profundizar en los mecanismos de protección que se observan en los individuos que no sufren de caries dental. Identificar desde el punto de vista inmunológico, qué le permite a un individuo tener una resistencia natural frente a la enfermedad, podría llevarnos a modificar la respuesta inmune en personas susceptibles a la caries, utilizando antígenos vacunales óptimos que induzcan protección de la colonización por esta bacteria cariogénica.

BIBLIOGRAFÍA

- Chaves M, Gómez SI, Martínez MC. Microorganismos asociados al desarrollo de la caries. *Univ Odontol* 2000 May; 20(supl. 1): 33-42
- Rodríguez A, González OA. Fisiopatología de la caries dental. *Univ Odontol* 2000 May; 20(supl. 1): 21-7
- Rodríguez A. Respuesta inmune frente a microorganismos cariogénicos. *Univ Odontol* 2000 May; 20(supl. 1): 56-63
- Hajishengallis G, Michalek SM. Current status of a mucosal vaccine against dental caries. *Oral Microbiol Immunol* 1999 Feb; 14(1): 1-20
- García MB, Gutiérrez SM, González OA, Jaramillo LM, Rodríguez A. Respuesta inmune mediada por IgA e IgG contra *Streptococcus mutans* de niños en etapa pre dental. *Univ Odontol* 2002 May; 22(47): 78-84
- Fukuizumi T, Inoue H, Tsujisawa T, Uchiyama C. Tonsillar application of killed *Streptococcus mutans* induces specific antibodies in rabbit saliva and blood plasma without inducing a cross-reacting antibody to human cardiac muscle. *Infect Immun* 1997; 65: 4558-63
- Fukuizumi T, Inoue H, Tsujisawa T, Uchiyama C. Tonsillar application of formalin-killed cells of *Streptococcus sobrinus* reduces experimental dental caries in rabbits. *Infect Immun* 1999; 67: 426-28
- Todryk SM, Kelly CG, Munro GH, Lehner T. Induction of immune responses to functional determinants of a cell surface streptococcal antigen. *Immunol* 1996; 87: 55-63
- Saito M, Otake S, Ohmura M, Hirasawa M, Takada K et al. Protective immunity to *Streptococcus mutans* induced by nasal vaccination with surface protein antigen and mutant cholera toxin adjuvant. *J Infect Dis* 2001; 183: 823-26
- Takahashi I, Okahashi N, Matsushita K, Tokuda M, Kanamoto T et al. Immunogenicity and protective effect against oral colonization by *Streptococcus mutans* of synthetic peptides of a streptococcal surface protein antigen. *J Immunol* 1991; 146: 332-36
- 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; 63: 3649-54
- 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; 63: 4695-703
- Senpuku H, Iizima T, Yamaguchi Y, Nagata S, Ueno Y et al. Immunogenicity of peptides coupled with multiple T-cell epitopes of a surface protein antigen of *Streptococcus mutans*. *Immunol* 1996; 88: 275-83
- Kato H, Takeuchi H, Oishi Y, Senpuku H, Shimura N et al. The immunogenicity of various peptide antigens inducing cross-reacting antibodies to a cell surface protein antigen of *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14: 213-19
- Munro C, Michalek SM, Macrina FL. Cariogenicity of *Streptococcus mutans* V403 glucosyltransferases and fructosyltransferase mutants constructed by allelic exchange. *Infect Immun* 1991; 59: 2316-23
- Mooser G, Wong C. Isolation of a glucan-binding domain of glucosyltransferase (1,6-alpha-glucan synthase) from *Streptococcus sobrinus*. *Infect Immun* 1988 Apr; 56(4): 880-84
- Mooser G, Hefta SA, Paxton RJ, Shively JE, Lee TD. Isolation and sequence of an active-site peptide containing a catalytic aspartic acid from two *Streptococcus sobrinus* alpha-glucosyltransferases. *J Biol Chem* 1991; 266: 8916-22
- Taubman A, Smith D. Effects of local immunization with glucosyltransferase fractions from *Streptococcus mutans* on dental caries in rats and hamsters. *J Immunol* 1977; 118: 107-11
- Chia JS, Lin RH, Lin SW, Chen JY, Yang CS. Inhibition of glucosyltransferase activities of *Streptococcus mutans* by a monoclonal antibody to a subsequence peptide. *Infect Immun* 1993; 61: 4689-95
- Dertzbaugh MT, Macrina FL. Inhibition of *Streptococcus mutans* glucosyltransferase activity by antiserum to a subsequence peptide. *Infect Immun* 1990; 58: 1509-13
- Jespersgaard C, Hajishengallis G, Greenway TE, Smith DJ, Russell MW, Michalek MS. Functional and immunogenic characterization of two cloned regions of *Streptococcus mutans* glucosyltransferase-I. *Infect Immun* 1999; 67: 810-16
- Jespersgaard C, Hajishengallis G, Huang Y, Russell MW, Smith DJ, Michalek SM. Protective immunity against *Streptococcus mutans* infection in mice after intranasal immunization with the glucan-binding region of *S. mutans* glucosyltransferase. *Infect Immun* 1999; 67: 6543-49
- Smith DJ, Taubman MA, Holmberg CF, Eastcott J, King WF, Ali-Salaam P. Antigenicity and immunogenicity of a synthetic peptide derived from a glucan-binding domain of mutans streptococcal glucosyltransferase. *Infect Immun* 1993; 61: 2899-05
- Smith DJ, Taubman MA, King WF, Eida S, Powell JR, Eastcott J. Immunological characteristics of a synthetic peptide associated with a catalytic domain of mutans streptococcal glucosyltransferase. *Infect Immun* 1994; 62: 5470-76
- Taubman MA, Holmberg CJ, Smith DJ. Immunization of rats with synthetic peptide constructs from the glucan-binding or catalytic region of mutans streptococcal glucosyltransferase protects against dental caries. *Infect Immun* 1995; 69: 101-9
- Taubman MA, Smith DJ, Holmberg CJ, Eastcott JW. Coimmunization with complementary glucosyltransferase peptides results in enhanced immunogenicity and protection against dental caries. *Infect Immun* 2000; 68: 2698-03
- Laloi P, Munro CL, Jones KR, Macrina FL. Immunologic characteristics of a *Streptococcus mutans* glucosyltransferase B sucrose-binding site peptide-cholera toxin B-subunit chimeric protein. *Infect Immun* 1996; 64: 28-36
- Fontana M, Dunipace AJ, Stookey GK, Gregory RL. Intranasal immunization against dental caries with a *Streptococcus mutans*-enriched fimbrial preparation. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 405-9
- Smith DJ, King WF, Godiska R. Passive transfer of immunoglobulin Y antibody to *Streptococcus mutans* glucan binding protein B can confer protection against experimental dental caries. *Infect Immun* 2001; 69: 3135-42
- Zhang P, Fan M, Bian Z, Du M, Wang Y, Chen H. Effects of monoclonal antibody on colonization of *Streptococcus sobrinus* and development of dental caries in rats. *Chin J Dent Res* 1999; 2: 12-5
- Oho T, Shimazaki Y, Mitoma M, Yoshimura M, Yamashita Y et al. Bovine milk antibodies against cell surface protein antigen PAC-glucosyltransferase fusion protein suppress

cell adhesion and alter glucan synthesis of *Streptococcus mutans*. *J Nutr* 1999; 129: 1834-41

32. Loimaranta V, Tenovuo J, Korhonen H. Combined inhibitory effect of bovine immune whey and peroxidase-generated hypothiocyanite against glucose uptake by *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 13: 378-81
33. Loimaranta V, Carlen A, Olsson J, Tenovuo J, Syvaaja EL, Korhonen H. Concentrated bovine colostrum whey proteins from *Streptococcus mutans/Strep sobrinus* immunized cows inhibit the adherence of *Strep mutans* and promote the aggregation of mutans streptococci. *J Dairy Res* 1998; 65: 599-607
34. Ma JK, Hikmat BY, Wycoff K, Vine ND, Chargelegue D et al. Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in humans. *Nat Med* 1998; 4: 550-51
35. Ma JK. The caries vaccine: a growing prospect. *Dent Update* 1999; 26: 374-80
36. Childers NK, Zhang SS, Michalek SM. Oral immunization of humans with dehydrated liposomes containing *Streptococcus mutans* glucosyltransferase induces salivary immunoglobulin A2 antibody responses. *Oral Microbiol Immunol* 1994; 9: 146-53
37. Childers NK, Tong G, Michalek SM. Nasal immunization of humans with dehydrated liposomes containing *Streptococcus mutans* antigen. *Oral Microbiol Immunol* 1997; 12: 329-35
38. Childers NK, Tong G, Mitchell S, Kirk K, Russell MW, Michalek SM. A controlled clinical study of the effect of nasal immunization with a *Streptococcus mutans* antigen alone or incorporated into liposomes on induction of immune responses. *Infect Immun* 1999; 67: 618-23
39. Smith DJ, Taubman MA. Oral immunization of humans with *Streptococcus sobrinus* glucosyltransferase. *Infect Immun* 1987; 55: 2562-9
40. Childers NK, Tong G, Li F, Dasanayake AP, Kirk K, Michalek SM. Human immunized with *Streptococcus mutans* antigens by mucosal routes. *J Dent Res* 2002; 81: 48-52

CORRESPONDENCIA

Adriana Rodríguez Ciódaró
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:
arodrig@javeriana.edu.co

Recibido para publicación:
septiembre 26 de 2003.

Aceptado para publicación:
abril 14 de 2004.