

# Inmunidad celular y humoral frente a microorganismos cariogénicos y sus factores de virulencia en caries dental en humanos naturalmente sensibilizados

*Cellular and Humoral Immunity to Cariogenic Microorganisms and their Virulence Factors in Dental Caries in Naturally Sensitized Humans*

## **Nelly Stella Roa Molina**

Odontóloga. Magistra en Microbiología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Candidata a Doctora en Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F., México. Profesora asistente e investigadora del Centro de Investigaciones Odontológicas, Pontificia Universidad Javeriana.

## **Adriana Rodríguez Cíodaro**

Bacterióloga. Magistra en Microbiología. Profesora asociada e investigadora del Centro de Investigaciones Odontológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## **RESUMEN**

La caries dental es una enfermedad infecciosa multifactorial. Actualmente se estudia y comprende la mayoría de sus factores etiológicos, su progreso y su tratamiento preventivo y curativo; pero el conocimiento de cómo desencadena la respuesta inmune en humanos no se ha esclarecido. En este artículo se presenta un análisis del conocimiento sobre la respuesta inmune innata y adaptativa o específica frente a los microorganismos cariogénicos y sus antígenos más relevantes como factores de virulencia en caries dental. Los resultados muestran que la mayoría de los estudios se han realizado con *Streptococcus mutans* y sus antígenos; pero poco se conoce acerca de la respuesta frente a otros microorganismos cariogénicos. La respuesta proliferativa de las células T y el polimorfismo de la  $\beta$ -defensina-1 son los únicos elementos del sistema inmune que muestran algún papel en la resistencia o susceptibilidad a la enfermedad. Los otros elementos no pueden asociarse claramente con un papel protector en caries dental en humanos naturalmente sensibilizados.

## **PALABRAS CLAVE**

*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp., *Actinomyces* spp., caries dental, sistema inmune.

## **ÁREAS TEMÁTICAS**

Odontología, inmunología, microbiología.

## **ABSTRACT**

Dental caries is a multifactorial infectious disease; currently, most of its etiological factors, progress and preventive and curative treatment are understood, but knowledge of how the immune response is triggered in humans has not been elucidated. This article analyzes the innate and adaptive or specific immune response against cariogenic microorganisms and their most relevant antigens as virulence factors in dental caries. Findings show that most of the studies have been performed with *Streptococcus mutans* and their antigens but little is known about the response to other cariogenic microorganisms. The proliferative response of T cells and polymorphism of  $\beta$ -defensin-1 are the only elements of the immune system that show some role in resistance or susceptibility to disease. The other elements cannot be associated clearly with a protective role in dental caries in naturally sensitized humans.

## **KEY WORDS**

*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp., *Actinomyces* spp., dental caries, immune system.

## **THEMATIC FIELDS**

Dentistry, immunology, microbiology.

## **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Roa NS, Rodríguez A. Inmunidad celular y humoral frente a microorganismos cariogénicos y sus factores de virulencia en caries dental en humanos naturalmente sensibilizados. Univ Odontol. 2013 Jul-Dic 32(69): 61-72.

SICI:

2027-3444(201307)32:69<61:CHFMC>2.0.CO;2-H

Recibido para publicación: 09/02/2013

Aceptado para publicación: 08/04/2013

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

## INTRODUCCIÓN

La caries dental es una de las enfermedades infecciosas bacterianas más frecuentes en el mundo. La etiología microbiana de la caries está primariamente asociada con el grupo de bacterias llamadas *Streptococci mutans*, especialmente con las especies *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) y *S. sobrinus* (1,2), así como *Lactobacillus* y *Actinomyces*, las cuales se encuentran como parte de la microbiota oral (3). Sus factores de virulencia asociados a los factores predisponentes en el huésped —como la nutrición, la anatomía y la genética— conducen a la desmineralización del diente (4).

El proceso fisiopatológico de la caries dental se esquematiza en tres etapas: la unión inicial del microorganismo al esmalte dental, mediada por las interacciones entre la proteína antígeno de superficie (SA) I/II, también denominada PAc y las proteínas salivales que constituyen la película adquirida (primera etapa). En segundo lugar, se presenta una acumulación de los microorganismos con la respectiva formación de un complejo ecosistema microbiano (biopelícula), a través de la producción de las enzimas glucosiltransferasas (GTF), que sintetizan glucanos solubles e insolubles a partir de sacarosa y por las proteínas fijadoras de glucanos (Gbp). Esto permite fortalecer la adhesión de los microorganismos cariogénicos a la superficie dental. Como resultado de la adhesión y como parte del metabolismo bacteriano, se producen ácidos, como el láctico, que desmineralizan la superficie del diente (tercera etapa). Si el proceso continúa, se genera la pérdida de tejido mineral que da lugar a la cavitación, el signo más importante en la caries dental (2,4-7).

El carácter infeccioso de esta patología hace que se desencadene una respuesta inmune innata y específica frente a los microorganismos cariogénicos y sus factores de virulencia, los cuales han sido estudiados y reportados en la literatura, a partir del esfuerzo de identificar los mecanismos de protección contra la enfermedad para establecer diferencias entre los sujetos libres de caries y aquellos susceptibles y para generar una estrategia de prevención como la vacuna anticaries dental (8).

En términos generales, dentro de los componentes de la respuesta inmune innata frente a cualquier microorganismo, se encuentran barreras físicas como la piel y las mucosas, que liberan péptidos antimicrobianos; células, como los neutrófilos y los macrófagos que, además de expresar y liberar CD14 y

receptores tipo Toll (TLR: 4 y 2), hacen fagocitosis; células citotóxicas naturales (NK), que potencializan la fagocitosis e inducen muerte por citotoxicidad, y producción de citocinas y elementos humorales, como el complemento y las quimiocinas, que participan en la migración y activación de leucocitos (9); todos ellos presentes antes de la exposición al microorganismo. Son considerados la primera línea de defensa, caracterizada por ser corta, inmediata, inespecífica y por no tener memoria (10).

Por otro lado, se encuentra la respuesta inmune específica, mediada por las células presentadoras de antígeno (APC), los linfocitos T (LT), los linfocitos B (LB) y los anticuerpos. Las APC pueden ser profesionales (macrófagos, células dendríticas y LB) y no profesionales (todas las células nucleadas) y son las encargadas de procesar y presentar los antígenos a los LT CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y I, respectivamente. El LT activado produce citocinas que actúan en diferentes células de la respuesta inmune, entre ellas y sobre todo el LB, para que este se convierta en una célula plasmática y produzca anticuerpos (10).

La mayoría de los estudios de los componentes inmunológicos que se generan en respuesta a los microorganismos cariogénicos en humanos están enfocados en explorar la respuesta mediada por anticuerpos; pero poco se sabe de la inmunidad celular específica y la respuesta inmune innata. Teniendo en cuenta que no hay un consenso en la literatura acerca del papel de la respuesta inmune en la caries dental en humanos naturalmente sensibilizados, y que no se ha establecido un modelo de respuesta, el objetivo de este artículo fue analizar el estado del conocimiento actual de los diferentes componentes de la respuesta inmune innata y adquirida frente a los microorganismos cariogénicos y su relación con esta enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura, finalizada en agosto del 2012, en las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane, ProQuest, EBSCO, RedALyC, SciELO y LiLACS.

Para la búsqueda, se utilizaron términos como péptidos antimicrobianos, neutrófilo, macrófago, fagocitosis, CD14, TLR, quimiocinas, células NK, sistema del complemento, células dendríticas, linfocitos T, linfocitos B, citocinas, anticuerpos, IgA salival, IgA

sérica, IgG sérica, IgM sérica, humanos, cruzados con caries, caries dental, microorganismos cariogénicos, *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*), *Streptococcus mitis* (*S. mitis*), *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*), *Streptococcus sanguis* (*S. sanguis*), *Lactobacillus* y *Actinomyces*.

Se incluyeron todos los artículos en inglés y español, de cualquier año de publicación, que usen la caries dental como criterio de selección, identificación y agrupación de los sujetos estudiados. Se excluyeron los reportes de la respuesta inmune descrita en pulpa y sus componentes estructurales, la respuesta frente a antígenos de los microorganismos cariogénicos sin tener en cuenta el estado de la caries dental de los sujetos del estudio y los antígenos vacunales en humanos artificialmente sensibilizados a través de procesos de inmunización.

Los artículos incluidos se clasificaron de acuerdo con el componente innato o específico de la respuesta inmune y se analizaron con base en la metodología y los resultados encontrados. El análisis fue descriptivo y no se realizaron pruebas estadísticas para sus conclusiones.

## RESULTADOS

### Respuesta inmune innata en caries dental

Los factores de defensa innata descritos se han identificado en la saliva y sus funciones se han estudiado *in vitro*, los cuales expresan diferentes propiedades antimicrobianas (11) y favorecen la fagocitosis mediante la opsonización. En la tabla 1 se muestran los componentes de la inmunidad innata en humanos relacionados con diferentes estadios de caries y sus efectos.

TABLA 1  
RESULTADOS DE INVESTIGACIONES DE LOS COMPONENTES DE LA INMUNIDAD INNATA HUMANA RELACIONADOS  
CON LA CARIES DENTAL COMPONENTE DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA

	Sujetos	Resultados relevantes	Referencia
Lisozima, lactoferrina, peroxidasa salivar mieloperoxidasa, hipotiocianato, tiocianato	Saliva completa de adultos jóvenes con caries	Ningún factor antibacteriano tiene una fuerte relación con la caries dental o niveles de <i>S. mutans</i>	(12)
Lisozima, lactoferrina, hipotiocianato, aglutininas	Saliva de adultos jóvenes con diferentes estadios de caries	Correlación entre factores antimicrobianos (hipotiocianato) y niveles salivares de <i>S. mutans</i> con lesiones de caries iniciales, pero no con otros índices de caries	(13)
Antimicrobianos salivares inmunes: lisozima, lactoferrina, actividad de peroxidasa, hipotiocianato, tiocianato frente a <i>S. mutans</i> , <i>Lactobacillus</i> y bacterias anaeróbicas totales	Saliva humana de sujetos que iniciaron sanos y tuvieron o no caries durante dos años después del primer examen oral. Las muestras de saliva completa fueron evaluadas cada seis meses	La correlación entre el antimicrobiano, la bacteria cariogénica y el incremento de caries fue positiva para el tiocianato, la velocidad de aglutinación a <i>S. mutans</i> , <i>Lactobacillus</i> y anaerobias. Para los demás la correlación fue negativa. Ningún antimicrobiano puede ser indicador de diagnóstico previo de caries	(14)

Péptidos antimicrobianos salivares: $\beta$ -defensin-3 (hBD-3), la catelicidina LL37, $\alpha$ -defensina HNP1-3	Saliva completa no estimulada de niños con diferentes estadios de caries	Los niveles de HNP1-3 fueron mayores en niños libres de caries. Bajos niveles de HNP1-3 pueden ser indicador de riesgo de caries	(15)
Lactoferrina y lisozima	Saliva total de niños con altos índices de caries y libres de caries	Los niveles de lactoferrina fueron mayores en el grupo con altos índices de caries. No hubo diferencia entre los grupos por la presencia de lisozima. La lactoferrina está cercanamente relacionada con la caries en dentición primaria	(16)
$\alpha$ -defensinas-1-3, $\beta$ -defensinas-2-3 y LL-37	Saliva de sujetos de 13 años de edad con o sin experiencia de caries	Los niveles de los péptidos fueron variables entre los sujetos sin correlación con la experiencia de caries	(17)
$\beta$ -defensinas (DEFB1)	Con altos índices de caries	Un polimorfismo en DEFB1 es un marcador potencial para la caries dental	(18)
$\alpha$ -defensinas 1-3 (HNP-1-3), calprotectina y apoptosis del neutrófilo	Saliva completa no estimulada de niños de 3-5 años con caries de la infancia de aparición temprana severa, moderada y libres de caries	Los niveles de HNP-1-3 y calprotectina fueron negativamente correlacionados en el grupo de caries moderada. Niveles bajos de neutrófilos apoptóticos en sujetos libres de caries	(19)
Neutrófilo	Saliva y sangre de individuos libres de caries y caries activa	<i>S. mutans</i> se obtuvo de saliva y de la raíz dental; el neutrófilo de sangre. Neutrófilos de sujetos libres de caries fueron más reactivos a cepas de <i>S. mutans</i> de saliva, contrario a cepas obtenidas de la raíz, donde la reactividad fue 45-50% más baja	(20)
CD14 soluble (sCD14)	Saliva de sujetos jóvenes con caries vs. sujetos sanos. Niños entre los 36 a los 71 meses, con caries de aparición temprana	Se encontró relación de bajos niveles de sCD14 con caries, mientras en sujetos sanos: altos niveles de sCD14. CD14 puede representar un índice útil de actividad de caries temprana, no visibles a la inspección oral. sCD14 elevado se considera marcador de inflamación y de respuesta inmune innata	(21)
CCL28	Saliva de sujetos sanos	Actividad antimicrobiana	(22)
Células NK	Sangre y saliva de sujetos ancianos con caries y restauraciones en boca	Correlación entre número de <i>S. mutans</i> en boca presentes en saliva y número de células NK activadas CD69+. Se proponen como un posible indicador de infecciones orales	(23) (24)

### Respuesta inmune celular específica: linfocitos T y citocinas

De manera temprana se estableció una correlación negativa entre los índices de caries y la respuesta proliferativa de las células T (25), principalmente del fenotipo ayudador, estimuladas con antígenos de *S. mutans* en niños y adultos (8,26).

Con el desarrollo de la vacuna contra la caries dental, se han realizado investigaciones utilizando los epítopes T y B humanos de las proteínas de *S. mutans* involucradas en la fisiopatogenia de la caries dental y las citocinas producidas por las células T.

Utilizando el modelo de tres grupos de individuos naturalmente sensibilizados: caries activa, historia de

caries (lesiones tratadas) y libres de caries, se evaluó la producción por células mononucleares de sangre periférica de las citocinas IFN- $\gamma$  como una citocina del perfil TH1 e IL-13 del perfil TH2. Las células fueron estimuladas con un péptido antigénico de la región fijadora de glucanos de las GTF (1301-1322), que contiene un epítoto T. Los resultados mostraron una respuesta de memoria frente a este péptido, sin diferencias en la producción de las dos citocinas relacionadas con el índice de caries (27).

En este mismo modelo de investigación, se determinó la respuesta inmune mediada por células TCD4+ y CD8+, las citocinas IFN-g e IL-2 (perfil TH1), IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (perfil TH2) por la técnica de estimulación antigénica específica y evidenciada por citometría de flujo y niveles de anticuerpos IgG e IgA séricos y salivales por Elisa, frente al péptido PAC<sub>(365-377)</sub> de la proteína PAC de *S. mutans*, el cual presenta epítotos T y B para ratones. Se encontró una respuesta de memoria celular y de anticuerpos, sin diferencias estadísticamente significativas para las variables estudiadas. Se detectaron tres perfiles de citocinas: TH0, TH1 y TH2, con predominio del perfil TH2. Las células CD3+/CD4+ del 3,3% y las CD3+/CD8+ del 13,3% de los individuos estudiados, activadas con el péptido PAC<sub>(365-377)</sub>, no producen ninguna de las citocinas analizadas. La respuesta inmune humoral y celular específica frente al péptido PAC<sub>(365-377)</sub> de *S. mutans* no hace la diferencia entre pacientes con caries e individuos resistentes a la enfermedad, en humanos naturalmente sensibilizados.

### Respuesta inmune humoral específica: anticuerpos

Para facilitar el análisis y comprensión de la información, los resultados de la respuesta inmune humoral mediada por los anticuerpos se presentan en las siguientes tablas. Los resultados encontrados se clasificaron inicialmente por la especificidad de los anticuerpos así: anticuerpos salivales y séricos no específicos (tabla 2), específicos contra microorganismos cariogénicos completos (tabla 3) y anticuerpos específicos dirigidos contra las proteínas de los microorganismos cariogénicos involucradas como factores de virulencia en la caries dental (tabla 4). Luego se agruparon con base en los hallazgos sobre la relación existente entre los niveles de los anticuerpos y los niveles de caries así: mayores niveles de anticuerpos en sujetos con menores niveles de caries dental, niveles de anticuerpos aumentados en sujetos con niveles altos de caries dental y los que no encontraron diferencias en los niveles de anticuerpos entre los grupos de

sujetos con caries y sin esta. Por último, el isotipo del anticuerpo y el antígeno frente al cual es específico.

TABLA 2  
RESPUESTA DE ANTICUERPOS PRESENTES EN SALIVA Y SANGRE SIN ESPECIFICIDAD ANTIGÉNICA Y SU RELACIÓN CON EL ESTADO DE CARIES DENTAL

Relación anticuerpos-niveles de caries dental	Isotipo de anticuerpo	Referencia
Mayores niveles de anticuerpos en sujetos con menores niveles de caries dental	Anticuerpos salivales	(28)
	IgG sérica	(8)
	IgG e IgA salivales	(26)
	IgA salival	(29,30)
Niveles de anticuerpos aumentados en sujetos con niveles altos de caries dental	IgG salival	(31)
	IgG e IgA séricas	(26)
	IgA salival	(32)
	Igs salivales	(33)
No hay diferencias en los niveles de anticuerpos entre los grupos de sujetos con y sin caries	IgA salival	(34)
	IgM sérica y salival	(26)
	IgA salival	(35)
	IgA salival	(36)

TABLA 3  
RESPUESTA DE ANTICUERPOS SALIVALES Y SÉRICOS ESPECÍFICOS AL MICROORGANISMO COMPLETO Y SU RELACIÓN CON EL ESTADO DE CARIES DENTAL.

Relación anticuerpos-niveles de caries dental	Isotipo de anticuerpo	Antígeno	Referencia
Mayores niveles de anticuerpos en sujetos con menores niveles de caries dental	IgA e IgG salival	<i>S. mutans</i>	(37)
	IgA saliva	Antígeno serotipo c de <i>S. mutans</i> , <i>S. mutans</i>	(38)
	IgA salival	<i>S. mutans</i>	(39)
	IgA salival	<i>S. mutans</i>	(40)
	IgG sérica	<i>Actinomyces naeslundii</i>	(41)
	IgA salival	<i>S. mutans</i>	(28)
	IgG sérica	<i>S. mutans</i>	(42)
	IgA e IgG salivales y séricas	<i>S. mutans</i>	(26)

Mayores niveles de anticuerpos en sujetos con menores niveles de caries dental	IgG sérica	<i>S. mutans</i>	(43)
	IgA salival	<i>S. mutans</i>	(44)
	IgA salival	<i>S. mutans</i>	(45)
No hay diferencias en los niveles de anticuerpos entre los grupos de sujetos con y sin caries	IgA e IgG séricas	<i>S. mutans</i>	(37)
	IgG sérica	<i>S. faecalis</i> , <i>Actinomyces viscosus</i> , <i>Actinomyces naeslundii</i> , <i>Lactobacillus casei</i>	(42)
	IgA de parótida	<i>S. mutans</i>	(39)
	IgA salival	<i>S. mutans</i> , <i>Lactobacillus</i> spp.	(14)
	IgA, IgM e IgG salivales	<i>S. mutans</i>	(35)
	IgA salival	<i>S. mutans</i>	(40)

## DISCUSIÓN

Los factores de defensa innata identificados en la saliva han sido estudiados *in vitro* y expresan diferentes propiedades antimicrobianas (11), entre ellos los sistemas de peroxidasa, lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa e histatinas, que limitan el crecimiento bacteriano o fúngico, interfieren con el metabolismo de la glucosa y promueven la agregación y la eliminación de la bacteria. Adicionalmente, han sido descritas inmunoglobulinas, aglutininas, mucinas (7) y defensinas. Estos son principalmente sintetizados y secretados por glándulas salivares mayores y menores, y una pequeña cantidad entra a la cavidad oral vía fluido crevicular gingival (11).

En estudios donde se desea encontrar correlación entre el estado de caries en humanos, cantidad de *S. mutans* y la concentración en saliva de péptidos antimicrobianos, no se observa un consenso en la literatura, desde que algunos autores reportaron que no hay ningún factor antibacteriano con una fuerte relación con la caries dental o niveles de *S. mutans*; contrario a otros que reportaron que hay una correlación positiva con algunos de ellos, por ejemplo, hipotiocionato, tiocionato y las  $\beta$ -defensinas, especialmente de la 1 a la 3 (HPP1-3), con una alta correlación en sujetos sanos.

TABLA 4  
RESPUESTA DE ANTICUERPOS SÉRICOS Y SALIVALES  
ANTIPROTEÍNAS DE MICROORGANISMOS CARIOGÉNICOS,  
CARACTERIZADAS COMO FACTORES DE VIRULENCIA EN CARIES  
DENTAL Y SU RELACIÓN CON EL ESTADO DE LA ENFERMEDAD

Relación anticuerpos-niveles de caries dental	Isotipo de anticuerpo	Antígeno	Referencia
Mayores niveles de anticuerpos en sujetos con menores niveles de caries dental	IgA salival, IgG, IgA e IgM séricas	Preparación ribosomal de <i>S. mutans</i> . Reactividad cruzada con <i>S. sanguis</i>	(46)
	IgA salival	Preparación enriquecida de fimbrias de <i>S. mutans</i>	(47)
	IgA salival	GtfB/C, Gtf/C, péptido Gtf <sub>(435-453)</sub> de <i>S. mutans</i> y <i>S. sobrinus</i>	(48)
	IgA salival	Antígeno I/II de <i>S. mutans</i> cultivado en biopelícula y planctónico	(49)
Niveles de anticuerpos aumentados en sujetos con niveles altos de caries dental	IgG sérica y anticuerpos totales (IgA, IgM e IgG) salivales	GtfB de <i>S. mutans</i>	(50)
No hay diferencias en los niveles de anticuerpos entre los grupos de sujetos con y sin caries	IgG sérica	Preparación enriquecida de fimbrias de <i>S. mutans</i>	(47)
	IgG sérica	Gtfs y péptido sintético de 19 aa de Gtf <sub>(435-453)</sub> de <i>S. mutans</i>	(48)
	IgA sérica	GtfB de <i>S. mutans</i>	(50)

Adicionalmente, y coincidiendo con el aporte anterior, se ha sugerido susceptibilidad humana a la caries, por polimorfismos del DEFB1, que han convertido este evento en un marcador potencial de riesgo para la caries dental (51). Adicionalmente, el DEFB1 es secre-

tado en fluidos biológicos, como el fluido crevicular y la saliva, lo cual sugiere que la expresión del DEFB1 es importante para el mantenimiento de los tejidos orales y gingivales sanos. Adicional a su papel antimicrobiano (permeabilizando la membrana celular bacteriana), también son quimioatrayentes (51).

Las diferencias observadas en la literatura pueden atribuirse a la edad de los sujetos escogidos en cada estudio, al lugar geográfico de donde se tomaron los pacientes, a los estadios de caries de cada sujeto, a la toma de la muestra y a su forma de análisis.

Por otro lado, se ha descrito que existen cepas de *S. mutans* de sujetos con caries activa más resistentes a los péptidos antimicrobianos salivares. Tal resistencia puede considerarse un factor de virulencia potencial y de mayor riesgo para adquirir caries dental (17).

Otros componentes de la respuesta inmune presentes en la saliva son las inmunoglobulinas (a pesar de que se les cataloga como componentes de la respuesta específica), entre ellas las más comunes la IgA e IgG, capaces de opsonizar la bacteria para la fagocitosis y que permanecen activas en la placa dental y la saliva. Estudios en monos y en sujetos humanos sin tener en cuenta el estado de caries han descrito que la fagocitosis puede ser especialmente importante para modificar la flora microbiana durante la erupción del diente cuando altas cantidades de IgG y neutrófilos existen en un contacto cercano (1,11); en cuanto a la enfermedad, se reporta una correlación positiva de caries con altos niveles de IgA salival, capaz de aglutinar el *S. mutans* y disminuir su número, mientras que la IgG sérica presenta una correlación negativa. (14)

Se mostró que el suero de cabra previamente inmunizada con *S. mutans* y *S. sobrinus* es útil para opsonizar la bacteria in vitro y favorecer la fagocitosis de monocitos y neutrófilos provenientes de leucocitos humanos de sujetos sanos, pero no se evaluó la respuesta en sujetos con la condición de caries (1).

En cuanto a la activación del neutrófilo, parece ser que esta varía dependiendo de la cepa de *S. mutans*, en sujetos con caries. La razón puede ser porque algunas cepas pueden evadir el reconocimiento por los neutrófilos y subsecuentemente la fagocitosis (20). Por el contrario, parece ser que en sujetos sanos la actividad del neutrófilo frente al *S. mutans* es disminuida (19).

Al respecto de la molécula CD14, una proteína constitutivamente expresada en la superficie de varias

células —incluidos monocitos, macrófagos, polimorfonuclear neutrófilo, condrocitos, células B, células dendríticas, fibroblastos gingivales, queratinocitos y células epiteliales intestinales humanas—, su papel no se ha definido totalmente. Hasta el momento, se describió como un receptor específico para LPS, pero puede funcionar como un receptor para peptidoglicano, el principal componente de la pared celular de las bacterias grampositivas como *S. mutans*, proteínas de choque térmico y otros ligandos como ceramida, fosfolípidos aniónicos, lipoproteínas modificadas o partículas opsonizadas (52).

Adicionalmente, la molécula se puede encontrar de forma soluble (sCD14). Altos niveles de sCD14 en el suero de un adulto humano representan un exceso de LPS en pacientes con choque séptico fatal, lo cual sugiere que el sCD14 puede tener otras funciones biológicas. Diversos estudios han reportado correlaciones en cuanto niveles en suero significativamente elevados de sCD14 en condiciones inflamatorias. Tal es el caso de la enfermedad de Kawasaki, dermatitis atópica, enfermedad del hígado, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren primario (52).

Los estudios realizados acerca de la presencia de sCD14 y su relación en la caries dental muestran resultados contradictorios; parece ser que las diferencias se basan en la edad de los individuos incluidos en los estudios. Por ejemplo, la ausencia de sCD14 en saliva de sujetos jóvenes fue relacionada con sujetos con caries, mientras que sujetos sanos presentaron sCD14, lo cual indica que la molécula CD14 representa un índice útil de actividad de caries y puede usarse para detectar lesiones cariosas tempranas no visibles a la inspección oral (21,53).

El papel de las quimiocinas frente al antígeno de *S. mutans* se ha descrito ampliamente para la pulpa dental (54,55). En cuanto al sistema inmune de mucosas, hoy en día se ha descrito para humanos y para ratones que el CCL28 se expresa en tejidos mucosos como tráquea, colon, recto y glándulas exocrinas, como la glándula salival y mamaria; así mismo está presente en altas concentraciones en la saliva y en la leche (56).

Por otro lado, se ha mostrado en humanos y en ratones que el CCL28 tiene una potente actividad antimicrobiana frente a *C. albicans*, bacterias gramnegativas y bacterias grampositivas (56); por esa razón, futuras investigaciones están encaminadas a estudiar si péptidos de esta quimiocina u otras pueden usarse como

inmunoterapia para el control de la caries dental local y potencializar la respuesta inmune sistémica.

Las células NK son importantes en la respuesta inmune innata, por la producción temprana de IFN- $\gamma$  y otras citocinas necesarias para el control bacteriano, parasitario e infecciones virales. Extractos de bacterias grampositivas como *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Lactobacillus* activan células NK humanas (57, 58) y ejecutan su papel por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Una vez activadas, ellas expresan el marcador CD69+, y se ha reportado que hay una correlación entre el número de células NK activadas CD69+, sistémicamente con la enfermedad oral, que las propone como un posible indicador de infecciones orales (59).

Las TLR funcionan como importantes transductores que median la respuesta inmune innata e inflamatoria a patógenos a través del reconocimiento de patrones moleculares de virulencia de los mismos patógenos. En muchas enfermedades infecciosas se ha observado que en células endoteliales y macrófagos expuestos al agente causal se sobreexpresan estos receptores, los cuales responden a sus agonistas específicos e inducen la producción y la liberación de citocinas proinflamatorias por células donde se expresan (60). Hasta el momento, el papel de estos receptores en la caries se ha caracterizado en la pulpa dental por medio de odontoblastos (54) y fibroblastos pulpares (61); pero en células epiteliales orales, fibroblastos o macrófagos gingivales frente a *S. mutans* en humanos con caries o libres de ella aún no se ha sido descrito, y se presume —por investigaciones hechas por periodontopatógenos por ejemplo— (62) que estos receptores pueden tener algún papel en la amplificación de la respuesta inmune innata y específica (54,60-62).

A pesar de la importancia de la respuesta inmune celular específica en las patologías infecciosas, en caries dental se han realizado pocos estudios sobre la respuesta proliferativa de las células T y la función de las citocinas producidas por estas células. Tales estudios muestran en consenso que hay una respuesta proliferativa de células T frente a antígenos de *S. mutans* significativamente aumentada en sujetos libres de caries, comparada con personas con altos índices de caries. Estos resultados, unidos al hallazgo de un aumento en los títulos de anticuerpos séricos específicos en los sujetos libres de caries, establecieron las bases para sugerir que la resistencia natural de un 3% de la población a la caries dental está mediada por las diferencias en la respuesta inmune frente a *S.*

*mutans*, además de respaldar la idea de la búsqueda de una vacuna contra la caries dental (8).

Respecto de la respuesta de citocinas, pocos estudios se han realizado en humanos naturalmente sensibilizados y caries dental. Una investigación de la respuesta frente a péptidos de GTF y PAc no muestra diferencias en la producción de citocinas del tipo TH1 y TH2 por linfocitos T CD4 y CD8 en pacientes con diferentes índices de caries. La respuesta de células T CD4 y CD8 y sus citocinas frente al microorganismo completo o a sus antígenos no se ha estudiado ampliamente.

Es interesante resaltar que los estudios realizados sobre la respuesta inmune celular específica en caries dental fueron diseñados para el conocimiento de esa época. La inmunología es una de las disciplinas que más desarrollo ha tenido en los últimos años, especialmente desde la función de las células T ayudadoras y citotóxicas. Esto genera un campo de estudio que debe explorarse para proponer un modelo de respuesta frente a esta enfermedad.

La respuesta inmune humoral puede desencadenarse localmente (cavidad oral) y sistémicamente a partir de los órganos linfoides asociados a la mucosa como amígdalas, adenoides y placas de Peyer en el intestino, donde las células y las proteínas efectoras migran a la circulación y regresan a la cavidad oral por el fluido crevicular o por sitios efectores mucosales como las glándulas salivares, lugar donde ocurre la diferenciación del LB a la célula plasmática y la consecuente producción de anticuerpos de isotipo IgA (10).

Adicionalmente, la saliva, una vez producida en las glándulas salivales, se mezcla con el fluido gingival, que contiene anticuerpos derivados de la sangre y que completan así una respuesta con IgG, IgA sérica e IgM. La respuesta inmune mediada por anticuerpos es uno de los más importantes mecanismos de defensa de las mucosas, especialmente por la capacidad de neutralización de la IgA, secretora sobre los factores de virulencia de los microorganismos que las colonizan. Resultados de estudios in vitro han mostrado que la IgA previene la colonización de estreptococos en células epiteliales (63).

Por lo anterior, y a diferencia de la respuesta celular, la mayoría de estudios han buscado explicar la resistencia natural a la caries en la respuesta de los anticuerpos totales y específicos frente a microorganismos cariogénicos y sus factores de virulencia en saliva y

sangre. Respecto de la respuesta de anticuerpos, se encuentran tres tipos de resultados:

1. Los que muestran que a menores índices o ausencia de caries las concentraciones de anticuerpos son más altas; ello sugiere un papel protector de la inmunidad humoral en la caries dental. Al considerar la caries dental como una enfermedad ocasionada por bacterias extracelulares, la neutralización de la interacción de los factores de virulencia con los tejidos dentales se sugiere como la forma de protección más eficiente, mecanismo de acción ejercido por los anticuerpos, especialmente por la IgA.
2. Los hallazgos que establecen que a mayor enfermedad aumentan las concentraciones de anticuerpos, explicada desde el aumento en el reto antigénico cuando hay lesiones cariosas. Parece que la IgA salival aumenta con el número de lesiones cariosas pasadas, tanto como pueden reflejar la acumulativa experiencia con la caries (64).
3. La ausencia de relación de la respuesta humoral con la caries dental. Se ha encontrado una relación entre los niveles de anticuerpos anti-*S. mutans* y la edad, sin que se relacione con la caries dental (65). Adicionalmente, los niveles totales de IgA salival se han considerado un indicador de maduración del sistema inmune de mucosas en niños (66-67).

Como puede observarse en esta revisión, no es posible establecer claramente un papel protector de los anticuerpos en la caries dental, aunque la IgA secretora específica frente a los microorganismos cariogénicos y sus factores de virulencia se propone como la más relacionada con los bajos índices de la enfermedad, lo cual indica que los anticuerpos salivales están ligados al control de la caries (37). La fuente de IgA salival en niños resistentes a caries pueden ser las glándulas salivales menores o las submandibular y sublingual (39).

Menos clara es la función protectora de los anticuerpos séricos y salivales de tipo IgG. La respuesta mediada por IgM ha sido pobremente estudiada, posiblemente por su papel como anticuerpo primario, esto si se considera la caries dental una enfermedad infecciosa crónica.

La controversia encontrada para la respuesta de IgA secretora específica frente a *S. mutans* puede estar ocasionada por varios elementos como la interven-

ción de otros factores (por ejemplo el huésped, la dieta y la microbiota), las diferencias en la metodología utilizada para establecer los índices de caries para la toma de las muestras de saliva, el rango de edades de los pacientes, el uso de antígenos solubles y completos en las pruebas de ELISA y que la mayoría de los estudios han sido retrospectivos. Además, hay que tener en cuenta que la rata de secreción de saliva varía con cada individuo, una variable difícil de controlar (66). Adicionalmente, los microorganismos pueden protegerse de la respuesta inmune por la formación de la biopelícula y disminuir la expresión de los factores de virulencia (49).

Realizar investigaciones sobre los mecanismos básicos de la respuesta inmune frente a la caries permitirá aumentar el conocimiento de esta enfermedad, para diseñar mejores mecanismos de prevención, diagnóstico y tratamiento.

## CONCLUSIONES

El conocimiento de la respuesta inmune innata frente a la caries dental en humanos naturalmente sensibilizados es escaso y controversial.

No se encontró una relación entre los componentes de la respuesta innata y la enfermedad, que sean indicadores de riesgo, excepto por el papel de la  $\beta$ -defensina-1.

Las divergencias entre los resultados de los diferentes estudios pueden deberse a la selección de la población (edad de los individuos), a la toma y análisis de la muestra y a la variabilidad biológica.

La respuesta proliferativa de células T frente a antígenos de *S. mutans* se correlaciona con la protección frente a la enfermedad.

Numerosos estudios han reportado la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgA frente a diferentes antígenos de microorganismos cariogénicos en suero, saliva y fluido crevicular; pero la efectividad protectora de estas inmunoglobulinas ha sido difícil de elucidar, debido a la variabilidad en los estudios y a la influencia de los múltiples factores que contribuyen en el desarrollo de la caries dental.

Excepto por *S. mutans*, se encuentra poca investigación sobre la respuesta inmune frente a otros microorganismos cariogénicos.

La información analizada no permite establecer un modelo de respuesta inmune frente a los agentes microbianos etiológicos de la caries dental.

## RECOMENDACIONES

Profundizar en los mecanismos inmunológicos de la caries dental en cohortes grandes para generar conclusiones con evidencia.

## REFERENCIAS

- Loimaranta V, Nuutila J, Marnila P, Tenovuo J, Korhonen H, Lilius EM. Calostrual proteins from cows immunized with *Streptococcus mutans*/*S. sobrinus* support the phagocytosis and killing of mutans streptococci by human leucocytes. *J Med Microbiol*. 1999 Oct; 48(10): 917-26.
- Taubman MA, Nash DA. The scientific and public-health imperative for a vaccine against dental caries. *Nat Rev Immunol*. 2006 Jul; 6(7): 555-63.
- Chaves Clavijo M, Gómez Ramírez SI, Martínez Pabón MC. Microorganismos asociados al desarrollo de la caries dental. *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): 56-63.
- 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.
- Rodríguez A. Perspectivas de una vacuna contra la caries dental. *Univ Odontol*. 2004 Jun-Dic; 24(54-55): 137-43.
- Gómez SI, Roa NS, Rodríguez A. Inmunología de la caries dental. En: Gutiérrez S, editor. *Fundamentos de ciencias básicas aplicadas a la odontología*. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2006. pp. 170-87.
- 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; 292(5825): 770-2.
- Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*. 2000; 12(2): 121-7.
- Rodríguez A. Respuesta inmune frente a microorganismos cariogénicos. *Univ Odontol*. 2000 May; 20(Supl 1): 56-63.
- Lenander-Lumikari M, Loimaranta V. Saliva and dental caries. *Adv Dent Res*. 2000 Dec; 14: 40-7.
- Grahn E, Tenovuo J, Lehtonen OP, Eerola E, Vilja P. Antimicrobial systems of human whole saliva in relation to dental caries, cariogenic bacteria, and gingival inflammation in young adults. *Acta Odontol Scand*. 1988 Apr; 46(2): 67-74.
- Tenovuo J, Jentsch H, Soukka T, Karhuvaara L. Antimicrobial factors of saliva in relation to dental caries and salivary levels of mutans streptococci. *J Biol Buccale*. 1992 Jun; 20(2): 85-90.
- Kirstillä V, Häkkinen P, Jentsch H et al. Longitudinal analysis of the association of human salivary antimicrobial agents with caries increment and cariogenic micro-organisms: a two-year cohort study. *J Dent Res*. 1998 Jan; 77(1): 73-80.
- Tao R, Jurevic RJ, Coulton KK, Tsutsui MT, Roberts MC, Kimball JR, Wells N, Berndt J, Dale BA. Salivary antimicrobial peptide expression and dental caries experience in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep; 49(9): 3883-8.
- Hao GF, Lin HC. Relationship of concentration of lactoferrin and lysozyme in saliva and dental caries in primary dentition. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2009 Feb; 44(2): 82-4.
- Phattarataratip E, Olson B, Broffitt B, Qian F, Brogden KA, Drake DR, Levy SM, Banas JA. *Streptococcus mutans* strains recovered from caries-active or caries-free individuals differ in sensitivity to host antimicrobial peptides. *Mol Oral Microbiol*. 2011 Jun; 26(3): 187-99. doi: 10.1111/j.2041-1014.2011.00607.x.
- Ozturk A, Famili P, Vieira AR. The antimicrobial peptide DEFB1 is associated with caries. *J Dent Res*. 2010; 89(6): 631-36.
- Toomarian L, Sattari M, Hashemi N, Tadayon N, Akbarzadeh Baghban A. Comparison of neutrophil apoptosis,  $\alpha$ -defensins and calprotectin in children with and without severe early childhood caries. *Iran J Immunol*. 2011 Mar; 8(1): 11-9.
- Moore MA, Gregory RL, Switalski LM, Hakki ZW, Gfell LE, et al. Differential activation of human neutrophils by *Streptococcus mutans* isolates from surface lesions and caries-free and caries-active subjects. *Oral Microbiol Immunol*. 1998; 13: 41-6.
- Bergandi L, Defabianis P, Re F, Preti G, Aldieri E, Garetto S, Bosia A, Ghigo D. Absence of soluble CD14 in saliva of young patients with dental caries. *Eur J Oral Sci*. 2007 Apr; 115(2): 93-6.
- Biria M, Sattari M, Golpayegani V, Kooshki F. Association of salivary sCD14 concentration levels with early childhood caries. *Iran J Immunol*. 2010; Sept 7(3): 193-7.

23. Hieshima K, Ohtani H, Shibano M, Izawa D, Nakayama T, Kawasaki Y, Shiba F, Shiota M et al. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity. *J Immunol.* 2003; 170(3): 1452-61.
24. Kamoda Y, Uematsu H, Yoshihara A, Miyazaki H, Senpuku H. Role of activated natural killer cells in oral diseases. *Jpn J Infect Dis.* 2008; 61(6): 469-74
25. Ivanyi L, Lehner T. The relationship between caries index and stimulation of lymphocytes by *Streptococcus mutans* in mothers and their neonates. *Arch Oral Biol.* 1978; 23(10): 851-6.
26. Parkash H, Sharma A, Banerjee U, Sidhu SS, Sundaram KR. Differential cell-mediated immune response to *S. mutans* in children with low and high dental caries. *Indian Pediatr.* 1993 Aug; 30(8): 991-5.
27. Roa NS, Gómez SI, Rodríguez A. Cytokines produced by CD4+ T cells against a synthetic GTF-1(1301-1322) peptide of *Streptococcus mutans* in naturally sensitized humans. *Acta Odontol Latinoam.* 2008; 21(2): 153-8.
28. Challacombe SJ. Salivary IgA antibodies to antigens from *Streptococcus mutans* in human dental caries. *Adv Exp Med Biol.* 1978; 107: 355-67.
29. Chawda JG, Chaduvula N, Patel HR, Jain SS, Lala AK. Salivary SIgA and dental caries activity. *Indian Pediatr.* 2011 Sep; 48(9): 719-21.
30. Omar OM, Khattab NM, Rashed LA. Glucosyltransferase B, immunoglobulin A, and caries experience among a group of Egyptian preschool children. *J Dent Child (Chic)* 2012 May-Aug; 79(2): 63-8.
31. Bruno B, Pezzini A, Menegazzi M. Salivary levels of immunoglobulin and dental caries in children. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1985 Mar; 61(3): 381-6.
32. Al Amoudi N, Al Shukairy H, Hanno A. A comparative study of the secretory IgA immunoglobulins (s.IgA) in mothers and children with SECC versus a caries free group children and their mothers. *J Clin Pediatr Dent.* 2007 Fall; 32(1): 53-6.
33. Bagherian A, Jafarzadeh A, Rezaeian M, Ahmadi S, Rezaity MT. Comparison of the salivary immunoglobulin concentration levels between children with early childhood caries and caries-free children. *Iran J Immunol.* 2008 Dec; 5(4): 217-21.
34. Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, Rao VA. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2011 Apr-Jun; 29(2): 106-12.
35. Naspitz GM, Nagao AT, Mayer MP, Carneiro-Sampaio MM. Anti-*Streptococcus mutans* antibodies in saliva of children with different degrees of dental caries. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999 May; 10(2): 143-8.
36. Shifa S, Muthu MS, Amarlal D, Rathna Prabhu V. Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2008 Dec; 26(4): 158-61.
37. Lehtonen OP, Grahn EM, Stahlberg TH, Laitinen LA. Amount and avidity of salivary and serum antibodies against *Streptococcus mutans* in two groups of human subjects with different dental caries susceptibility. *Infect Immun.* 1984 Jan; 43(1): 308-13.
38. Camling E, Köhler B. Infection with the bacterium *Streptococcus mutans* and salivary IgA antibodies in mothers and their children. *Arch Oral Biol.* 1987; 32(11): 817-23.
39. Rose PT, Gregory RL, Gfell LE, Hughes CV. IgA antibodies to *Streptococcus mutans* in caries-resistant and susceptible children. *Pediatr Dent.* 1994; 16: 272-5.
40. Koga-Ito CY, Martins CA, Balducci I, Jorge AO. Correlation among mutans streptococci counts, dental caries, and IgA to *Streptococcus mutans* in saliva. *Braz Oral Res.* 2004 Oct-Dec; 18(4): 350-5.
41. Levine M, Owen WL, Avery KT. Antibody response to actinomyces antigen and dental caries experience: implications for caries susceptibility. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005 Jun; 12(6): 764-9.
42. Kent R, Smith DJ, Joshipura K, Soparkar P, et al. Humoral IgG antibodies to oral microbiota in a population at risk for root-surface caries. *J Dent Res.* 1992; 71: 1399-407.
43. De Soet JJ, Schriks MC, Kratz E, Poland DC, van Dijk W, van Amerongen WE. Dental caries related to plasma IgG and alpha1-acid glycoprotein. *Caries Res.* 2003 Mar-Apr; 37(2): 79-84.
44. Koga-Ito CY, Martins CA, Balducci I, Jorge AO. Correlation among mutans streptococci counts, dental caries, and IgA to *Streptococcus mutans* in saliva. *Braz Oral Res.* 2004 Oct-Dec; 18(4): 350-5.
45. Thaweboon S, Thaweboon B, Nakornchai S, Jit-maitree S. Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and *Candida* in children with rampant caries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008 Sep; 39(5): 893-9.
46. Gregory RL, Filler SJ, Michalek SM, McGhee JR. Salivary immunoglobulin A and serum antibodies to *Streptococcus mutans* ribosomal preparations in dental caries-free and caries-susceptible human subjects. *Infect Immun.* 1986 Jan; 51(1): 348-51.
47. Fontana M, Gfell LE, Gregory RL. Characterization of preparations enriched for *Streptococcus mutans* fimbriae: salivary immunoglobulin A antibodies in caries-free and caries-active subjects. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995 Nov; 2(6): 719.

48. Chia JS, Lin SW, Yang CS, Chen JY. Antigenicity of a synthetic peptide from glucosyltransferases of *Streptococcus mutans* in humans. *Infect Immun*. 1997 Mar; 65(3): 1126-30.
49. Sanui T, Gregory RL. Analysis of *Streptococcus mutans* biofilm proteins recognized by salivary immunoglobulin A. *Oral Microbiol Immunol*. 2009 Oct; 24(5): 361-8.
50. Kirtaniya BC, Chawla HS, Tiwari A, Ganguly NK, Sachdev V. Natural prevalence of antibody titres to GTF of *S. mutans* in saliva in high and low caries active children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2009 Jul-Sep; 27(3): 135-8.
51. Ozturk A, Famili P, Vieira AR. The Antimicrobial Peptide DEFB1 is Associated with Caries. *J Dent Res*. 2010 Jun; 89(6): 631-636.
52. Bas S, Gauthier B, Spenato U, Stingelin S and Gabay C. CD14 is an Acute-Phase protein. *J Immunol*. 2004 Apr; 172(7): 4470-79.
53. De Soet JJ, van Gemert-Schriks MC, Laine ML, van Amerongen WE, Morré SA, van Winkelhoff AJ. Host and microbiological factors related to dental caries development. *Caries Res*. 2008; 42(5): 340-7.
54. Farges JC, Keller JF, Carrouel F, Durand SH, Romeas A, Bleicher F, Lebecque S, Staquet MJ. Odontoblasts in the dental pulp immune response. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2009 Jul; 312B(5): 425-36.
55. Adachi T, Nakanishi T, Yumoto H, Hirao K, Takahashi K, Mukai K, Nakae H and Matsuo T. Caries-related bacteria and cytokines induce CXCL10 in dental pulp. *J Dent Res*. 2007 Dec; 86(12): 1217-22.
56. Hieshima K, Ohtani H, Shibano M, Izawa D, Nakayama T, Kawasaki Y, Shiba F, Shiota M, Katou F, Saito T, Yoshie O. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity. *J Immunol*. 2003 Feb; 170(3): 1452-61.
57. Lapham C, Hohn PA, Tomar RH. The mechanism of enhancement of natural killer cell activity by soluble streptococcal products. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986 Aug; 40(2): 335-46.
58. Haller D, Serrant P, Granato D, Schiffrin EJ, Blum S. Activation of human NK cells by staphylococci and lactobacilli requires cell contact-dependent costimulation by autologous monocytes. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 May; 9(3): 649-57.
59. Kamoda Y, Uematsu H, Yoshihara A, Miyazaki H, Senpuku H. Role of activated natural killer cells in oral diseases. *Jpn J Infect Dis*. 2008 Nov; 61(6): 469-74.
60. Hajishengallis G, Sharma A, Russell MW, Genco RJ. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol*. 2002 Dec; 7(1): 72-8.
61. Staquet MJ, Durand SH, Colomb E, Roméas A, Vincent C, Bleicher F, Lebecque S, Farges JC. Different roles of odontoblasts and fibroblasts in immunity. *J Dent Res*. 2008 Mar; 87(3): 256-61.
62. Sugawara S, Uehara A, Tamai R, Takada H. Innate immune responses in oral mucosa. *J Endotoxin Res*. 2002; 8(6): 465-8.
63. Williams RC, Gibbons RJ. Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal. *Science*, 1972 Aug; 177(4050): 697-9.
64. Challacombe SJ, Lehner T. Serum and salivary antibodies to cariogenic bacteria in man. *J Dental Res*, 1976 Apr; 55 Spec No: C139-48.
65. Nogueira RD, Alves AC, King WF, Goncalves RB, Höfling JF, Smith DJ, Mattos-Graner RO. Age-specific salivary immunoglobulin A response to *Streptococcus mutans* Gbp. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 Jun; 14(6): 804-7.
66. Nogueira RD, Sesso ML, Borges MC, Mattos-Graner RO, Smith DJ, Ferriani VP. Salivary IgA antibody responses to *Streptococcus mitis* and *Streptococcus mutans* in preterm and fullterm newborn children. *Arch Oral Biol*. 2012 Jun; 57(6): 647-53.
67. Smith DJ, Mattos-Graner RO. Secretory immunity following mutans streptococcal infection or immunization. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008; 319: 131-156.

## CORRESPONDENCIA

Nelly Stella Roa Molina  
nelly.roa@javeriana.edu.co

Adriana Rodríguez Cíodaro  
arodrig@javeriana.edu.co