

01421
264



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VACUNA CONTRA LA CARIES

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

JUANA JACQUELINE PÉREZ TORRES

Directora: DRA. MIRELLA FEINGOLD STEINER.
Asesores: DR. ADELFO ENRIQUE ACOSTA GIO.
C.D. ALFONSO BUSTAMANTE BÁCAME

MÉXICO D. F.

MAYO 2003



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
FALLA
DE
ORIGEN**

Agradecimientos.

A mis padres:

Sra. Eva Torres González

Sr. Arturo Pérez Castañon.

Que con paciencia ayudaron y permitieron abrirme camino para lo que hoy es una realidad.

Les doy gracias por apoyarme en todo momento, gracias por el esfuerzo de ambos. Que dios los bendiga siempre.

A mis hermanos:

Pedro, Arturo, Joselo. Que a pesar de los obstáculos han demostrado ser fuertes y nobles. Siempre dirijanse hacia delante, mucha suerte.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el contenido de mi trabajo recopilatorio.
NOMBRE: Pérez Torres
Juana Jacquelin
FECHA: 30-07-03
FIRMA: [Firma]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A él y a su familia.

Marco Antonio Bolaños Esquivel. Gracias por estar a mi lado, e impulsarme a salir adelante, recuerda que ante todos los tropiezos estaré siempre junto a ti.

A mis profesores:

Dr. Mirella Feingold Steiner, que con una sonrisa firme logró depositar en mí la confianza para seguir adelante con esta investigación.

Al C.D. Alfonso Bustamante Bécame. Gracias por sus consejos, gracias por ayudar siempre, es usted alguien muy especial, no cambie nunca.

Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Enrique Acosta Gío, Jefe del Laboratorio de Microbiología (División de Estudios de Posgrado e Investigación) de esta Facultad por su asesoría y apoyo en la realización de este trabajo.

A mis compañeras.

Sobre todo a Yarahsett, Rocio y Nayeli. Nunca olvidaré su compañía, sus consejos, sus regaños, su apoyo. Gracias por escucharme y aguantarme en ciertos momentos de mi vida.

A ellos. Que nunca me dejaron sola en los momentos difíciles, preocupándose por mí. Gracias muchachos cuiden a chuchito y al pequeño que viene. Dios los bendiga.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. ANTECEDENTES	
1.1. Teorías de la Etiología de la Caries.....	1
a.- Gusanos.....	1
b.- Humores.....	2
c.- Teoría vital	2
d.- Teoría química.....	3
e.- Teoría parasitaria o séptica.....	3
f.- Teoría quimioparasitaria.....	4
g.- Teoría proteolítica.....	4
h.- Teoría proteólisis-quelación.....	5
1.2. Historia cariológica.....	5

2. MARCO TEÓRICO.....	14
2.1. Las vacunas.....	14
2.2. Técnicas de inmunización cariogénica.....	19
2.2.1. Inmunización activa por inoculación subcutánea.....	21
2.2.2. Inoculación activa por presentación intragástrica de los antígenos.....	23
2.2.2.1. Vacuna en mucosa bucal contra la caries dental.....	24
2.2.2.2. Vacuna de liposoma de GTF en ratas.....	25
2.2.2.3. Inmunidad secretoria en defensa contra los estreptococos mutans.....	27
2.2.2.4. La inmunidad activa contra <i>S. mutans</i> en humanos.....	28
2.2.2.5. Inmunidad de péptidos antigénicos induciendo reacción cruzada con anticuerpos.....	31
2.2.2.6. Vacuna tópica en la cavidad bucal de monos.....	32
2.2.2.7. Ruta tópica amigdalina en monos y conejos	33
2.2.2.8. La vacuna intranasal.....	34
2.2.2.8.1. Vacuna intranasal utilizada en ratones.....	34
2.2.2.8.2. Vacuna intranasal utilizada en monos.....	35
2.2.2.8.3. Vacuna intranasal utilizada en humanos.....	36
2.2.3. Construcción de vacunas mediante ingeniería genética.....	37
2.2.4. Inmunización pasiva local con anticuerpos de origen animal.....	39
2.2.4.1. Vacuna utilizando yema de huevo de gallina.....	42

2.2.4.2.	Vacuna utilizando péptidos sintéticos en yema de huevo en ratas.....	43
2.2.4.3.	Vacuna desarrollada a través de anticuerpos de la yema de huevo en humanos.....	44
2.2.4.4.	Vacuna utilizando calostro de leche bovina.....	46
2.2.4.5.	Vacuna utilizando calostro inmune en humanos.....	47
2.2.4.6.	Inconvenientes de la vacuna de la leche bovina en ratas.....	48
2.2.5.	Inmunización pasiva con anticuerpos de origen vegetal.....	50
2.2.6.	Efectos nocivos del potencial de la inmunización.....	53
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	55
4.	OBJETIVO GENERAL.....	57
5.	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	57
6.	HIPÓTESIS.....	58

7.	DISCUSIÓN.....	59
8.	CONCLUSIÓN.....	60
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	61
10.	GLOSARIO.....	66

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VACUNA CONTRA LA CARIES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

El estado actual de las investigaciones y desarrollo de las vacunas anticaries ha tenido un gran auge en los últimos años. Existen un sinnúmero de trabajos que se realizaron en gran cantidad de laboratorios, centros universitarios y centros sanitarios. ¹

Sin embargo para comenzar la literatura es necesario definir "vacuna". La vacuna se define como sustancia antigénica caracterizada por una capacidad patogénica disminuida o nula que, inoculada al hombre, le otorga condiciones de inmunidad específica. ¹⁰

Así como definir "caries". La definición más aceptada de caries dental es la de una enfermedad infecciosa, que provoca destrucción local de los tejidos duros dentarios, por acción de ácidos elaborados por microorganismos que se asientan en la superficie del diente (placa dental).² Así pues, una gran cantidad de datos muestran al *Streptococcus mutans* como el microorganismo más íntimamente asociado con el inicio y desarrollo de la caries dental. ¹

La vacunación contra la caries tiene por objetivo la producción de anticuerpos que evitan la acumulación de bacterias cariogénicas sobre los dientes

3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La inmunización pasiva mediante la aplicación local de anticuerpos de origen animal (producidos ya sea *in vitro* o *in vivo*) es una alternativa de evaluación. La inmunización activa, mediante la inoculación o por la ingestión de la vacuna, es la estrategia tradicional que recientemente incluyó el uso de bacterias no cariogénicas modificadas genéticamente para expresar proteínas de *Streptococcus mutans* y de *Streptococcus sobrinus*.⁴

Una característica importante de una vacuna es que no produzca efectos secundarios adversos por su administración. Pero es sabido que para muchas vacunas que previenen enfermedades, es necesario aceptar algún pequeño grado de riesgo, de efectos secundarios o reacciones adversas.

La producción de vacunas ha ido avanzando; esta evolución ha seguido una línea que podemos esquematizar de la siguiente manera:

- A.-Vacunas tradicionales.
- B.-Vacunas con base en antígenos purificados.
- C.-Vacunas con base en ingeniería genética.¹

Existen diversas vacunas anti-caries que resultan efectivas e inocuas en animales de experimentación. Algunas de estas formas de inmunización están sujetas a pruebas clínicas en voluntarios y en pocos años serán utilizadas ampliamente.⁴

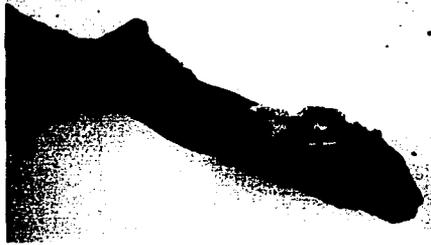
Serán citadas las últimas vacunas experimentales del año 2003, como son las vacunas desarrolladas a través de la ingeniería genética: utilizando planta de tabaco, leche de bovino y yema de huevo de gallina, entre otras.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

L

ANTECEDENTES

La caries dental es un proceso patológico de destrucción de los tejidos dentales causada por microorganismos (latín: *caries* = podredumbre).¹⁷



En la historia de la odontología se pueden distinguir tres grandes épocas o edades, las que han sido identificadas por algunos autores como: La edad de la exodoncia, la edad de la restauración y la edad de la prevención.¹⁸

TEORIAS DE LA ETIOLOGÍA DE LA CARIES

GUSANOS

En el siglo VII a. C., el dolor de los dientes lo causaba el gusano que bebía la sangre del diente y se alimentaba con las raíces en los maxilares. La idea de que la caries lo causaba un gusano fue creencia casi universal en una época. Guy de Chauliac (1300-1368), el mejor cirujano de la Edad Media,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

creía que unos gusanos producían la caries dental. Defendió la teoría de que buena manera de curar la caries era mediante fumigaciones con semillas de puerro, cebolla y hyoscyamus (hiosciamina, alcaloide hipnótico, sedante y relajante del músculo liso). " El gusano que atacaba y destruía los dientes era llamado: El gusano dentífago. "

HUMORES

Los antiguos griegos consideraban que la constitución física y mental de una persona se determinaba por medio de las proporciones relativas de los cuatro fluidos elementales del cuerpo: sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla. Todas las enfermedades la caries incluida, podían explicarse si existía un desequilibrio de estos humores. Aunque Hipócrates aceptaba la filosofía que imperaba entre los griegos, dirigió su atención hacia la acumulación de comida y sugirió que en la causa de la caries intervenían factores tanto locales como sistémicos. Aristóteles astuto observador, señaló que los higos dulces y suaves se adherían a los dientes, se pudrían y producían daños.

TEORÍA VITAL

Esta teoría consideraba que la caries dental se originaba en el diente mismo, en forma análoga a la gangrena de los huesos. Esta teoría propuesta a fines del siglo XVIII, continuó vigente hasta mediados del siglo XIX.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TEORÍA QUÍMICA

Parmly (1819) se reveló contra la teoría vital, sugiriendo que un "agente químico" no identificado era responsable de la caries. Afirmaba que ésta comenzaba por la superficie del esmalte, en sitios donde se pudrían los alimentos y adquirían suficiente poder para producir químicamente la enfermedad.

TEORÍA PARASITARIA O SÉPTICA

En 1843, Erdl describió parásitos filamentosos en la "superficie membranosa" (¿placa?) de los dientes. Ficinus observó la presencia de microorganismos filamentosos, a los que denominó *denticolae*, en material tomado en las cavidades dentales. Dedujo que estas bacterias causaban la descomposición del esmalte y posteriormente de la dentina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TEORÍA QUIMIOPARASITARIA

Es una mezcla de las teorías química y parasitaria, señala que la causa de la caries son los ácidos producidos por los microorganismos de la boca.

TEORÍA PROTEOLÍTICA.

Gotlieb (1944) sostuvo que la acción inicial se debía a que las enzimas proteolíticas atacaban las laminillas, las vainas de los prismas del esmalte y las paredes de los túbulos dentinarios. Según Gotlieb, el ácido por sí mismo es capaz de producir un esmalte poroso, pero no verdadera caries.

Frisbie (1944) describió a la caries como un proceso proteolítico que incluía la despolimerización y la licuefacción de la matriz orgánica del esmalte.

Pincus (1949), sostuvo que los organismos proteolíticos primero atacaban los elementos proteínicos, como por ejemplo la cutícula dental, para destruir luego la vaina de los prismas, y estos, ya flojos, caían entonces por leyes mecánicas.

TEORÍA DE LA PROTEOLISIS-QUELACIÓN

De la combinación de un ión metálico inorgánico con por lo menos dos grupos funcionales ricos en electrones, resulta un quelato en una sola molécula capaz de sujetar un ión metálico y de retenerlo en una especie de pinza, y de formar así un anillo heterocíclico. Los átomos que fijan el ión metálico reciben el nombre de ligaduras y generalmente se trata de oxígeno, nitrógeno o azufre. ¹⁷

HISTORIA CARIOLÓGICA

Hoy, la ciencia odontológica se prepara para un segundo cambio, el más importante, trascendente y definitivo de su historia, el cambio que nos está conduciendo de la edad de la restauración hacia la edad de la prevención, en la cual se unen desarrollo científico y tecnológico del conocimiento restaurativo de la etiopatogenia y tratamiento preventivo de las dos enfermedades que por su frecuencia y caracteres epidemiológicos constituyen la verdadera razón de la existencia de la ciencia y práctica odontológica: la caries dental y la enfermedad periodontal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aún cuando el conocimiento científico formal sobre la etiología y patogenia de la caries dental, se inicia históricamente a partir de la publicación de los resultados de las investigaciones de Miller (1890), es realmente a partir de la década de los años cuarenta del presente siglo cuando comienzan a desarrollarse, en forma definida, las investigaciones que dan origen al conocimiento cariológico actual, el cual ha hecho posible disminuir sensiblemente los índices de prevalencia e incidencia de la caries dental en el hombre, defendiendo la forma de prevenir permitiendo diseñar la estrategia para su control y futura erradicación.



ROBERT KOCH

Dos hechos coyunturales importantes sirvieron para impulsar el avance definitivo de la investigación cariológica: el alto costo que generaba (y aun genera) el tratamiento de la caries dental en el presupuesto sanitario de las naciones industrialmente desarrolladas, y el incremento constante de las exigencias de sus pobladores para mejorar su calidad de vida.

El inicio de la investigación cariológica resultó favorecida por el auge de la bacteriología de principios de siglo. Esta feliz coincidencia, permitió

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

identificar progresivamente las bacterias potencialmente responsables de la infección cariogénica.

Debido a que la mayoría de los investigadores de esa época, utilizaban muestras obtenidas de lesiones cariosas a nivel dentinario, el microorganismo predominante seguía siendo el *Lactobacillus*, en especial el de la especie *acidophilus*.

Es Kliger quien, en 1916, señala que el agente etiológico de la caries dental debía ser un microorganismo acidogénico (productor de ácido) y al mismo tiempo acidúrico (resistente al ácido).

Ya en 1920, las evidencias clínicas y de laboratorio acumuladas indicaban al *Lactobacillus acidophilus*, como el microorganismo responsable de la caries dental, debido a que cuando éste era incubado en un medio glucosado, el pH descendía por debajo de 5 y en siete días ya se podrían observar signos de descalcificación superficial del esmalte dentario. Sin embargo, para la fecha no era posible todavía determinar si esta asociación era la causa o el resultado de las caries presentes.

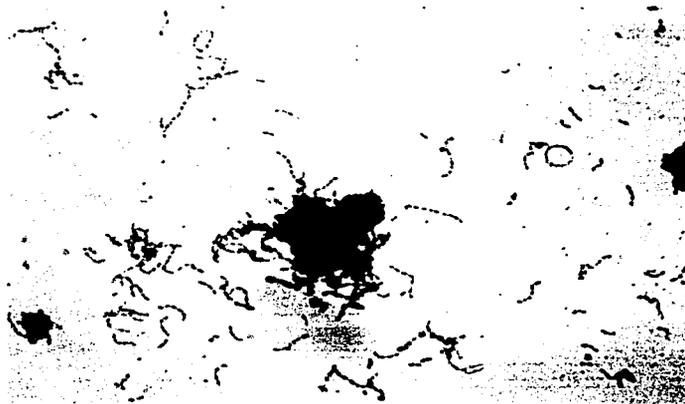
En 1924 el científico inglés, J. Kilian Clarke logra identificar entre los microorganismos presentes en lesiones cariosas incipientes una bacteria de forma esférica que describió como "opaca, marronzca, de forma redondeada, con un centro luminoso y de apariencia pilosa". Esta bacteria no

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

había sido descrita antes en la literatura científica, y la llamó, por su extraño aspecto, *Streptococcus mutans*. o *estreptococo* mutante.

La aparición posterior de medios selectivos mejorados para *Lactobacillus*, permitieron determinar la presencia de actividad cariogénica en la boca.

Estos estudios pronto comenzaron a producir controversia entre los grupos que sostenían que el *Lactobacillus acidophilus* era la bacteria causal de la caries y aquellos que comenzaban a señalar al grupo *Streptococcus* como la bacteria responsable de ello.



Streptococcus mutans

Mientras todo esto ocurría, los estudios sobre la estructura de los tejidos dentales de Scott, Wyckoff y Marie Ussing, utilizando el microscopio electrónico, comenzaban a aclarar otro aspecto importante de la investigación: el conocimiento de la estructura histológica del tejido dentario,

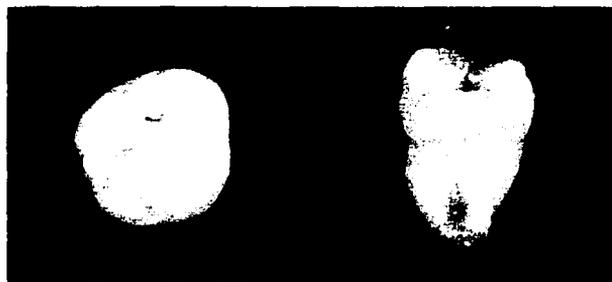
lo cual, permitió conocer la existencia del material orgánico entre los cristales de apatita en el esmalte. Este descubrimiento dio origen a la aparición de una segunda teoría etiológica de la caries dental cuando Gottlieb y colaboradores (1944), exponen la hipótesis de que el ataque inicial sobre el esmalte dentario era de naturaleza proteolítico producido por las bacterias bucales, lo que destruía el soporte orgánico de los cristales de apatita provocando la dislocación de los mismos. Esta teoría se conoce con el nombre de "Teoría proteolítica".



En 1952 son publicados los resultados de otro importante y controversial estudio en la historia de la cariología: las investigaciones sobre la acción de los azúcares de la dieta y su relación con la formación de la caries, llevados a cabo en el Instituto de Enfermedades Mentales de Vipeholm, Suecia. Se demuestra que la frecuencia de la ingesta de azúcares aumenta la capacidad cariogénica de la placa bacteriana. El estudio revela también que el grado de adhesividad del producto azucarado consumido parece incrementar su potencial cariogénico y señala además, que la sacarosa, glucosa y fructuosa son cinco veces más cariogénicas que el almidón; y que la sacarosa favorece el desarrollo de la caries en las superficies lisas de los dientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Robert J. Fitzgerald experto microbiólogo y farmacólogo que Dean había integrado al equipo de investigadores del Instituto de Investigaciones Dentales en 1948, se apoyó en los resultados de los experimentos realizados en el Instituto de investigaciones Lobund, Universidad de Notre Dame (EE.UU.) para producir animales de experimentación libres de gérmenes (gnotobióticos) y además en los resultados de las investigaciones de Frank Orland, de la Universidad de Chicago, en las que se logró inducir lesiones cariosas en estos animales infectados con cepas de *Streptococcus*, para asumir el liderazgo de la investigación bacteriológica de la caries iniciado por Mc Clure, Sthepan y W. L. Hewitt, e inició los estudios que en compañía de Paul Keyes (1959), culminaron con la identificación del grupo *Streptococcus* como responsable de la caries dental mediante una serie de experimentos realizados en animales de laboratorio. Quedando el *Lactilobacillus acidophilus* como el microorganismo de valor secundario en la iniciación de la lesión.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Una serie de hallazgos y descubrimientos científicos no menos importantes se van sucediendo, cubriendo todos los aspectos relacionados con la caries dental, entre los que destacan:

*El desarrollo de los sellantes de fosas y fisuras (1952);



*La obtención de fármacos antibacterianos de gran efectividad tópica como la clorhexidina (1970);

*Los estudios y posterior elaboración de los sustitutos de azúcares como la sacarina, el aspártame, asulfame etc., y la aparición de los alcoholes de azúcar como el manitol, sorbitol y el xilitol;

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*El desarrollo de los conocimientos bioquímicos y bacteriológicos acerca de la saliva y su relación con la constitución y los procesos bioquímicos y bacteriológicos de la placa dental y su participación en la etiopatogenia de la caries;

*El desarrollo de las pruebas salivales de laboratorio, bacteriológicas y funcionales que facilitan el diagnóstico de la infección cariosa;

*El estudio de los factores del huésped que condujeron a la formulación del concepto de "nicho ecológico" tan importante para la comprensión del comportamiento bacteriano en la infección cariosa; la postulación de la hipótesis "Proteolítica-Queílica" de Schatz y Martin (1955).

Esta teoría sirvió para conocer el desarrollo de la lesión cariosa en condiciones de alcalinidad del medio, y posteriormente el aporte de las hipótesis de procesos autoinmunes en la aparición de la lesión.

*Últimamente la hipótesis de la especificidad de la placa bacteriana de W. Loesche (1976), en la cual se intenta demostrar la capacidad cariogénica de la placa dental de acuerdo al predominio bacteriano específico de la misma. Igualmente, los avances logrados en el conocimiento de la actividad del *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*, *Actinomyces* y otras bacterias acidogénicas en la formación y desarrollo de la lesión cariosa, y obviamente el gran avance sobre la vacuna anti-caries que ha venido a revolucionar estas investigaciones.

Finalmente, reflexionemos sobre el tema leyendo el significado de la palabra prevención que aparece en el diccionario odontológico de Friedenthal:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PREVENCIÓN: "Objetivo de máxima importancia en el quehacer médico, configurándose así no solamente como el arte de curar sino también de prevenir. En el actual y amplio concepto, es no sólo evitar daños, sino que habiéndose estos producido, significa detenerlos o limitarlos para que no sigan su evolución y acarreen peores daños que los que ya han causado. Tan importante es este objetivo, que la odontología preventiva es rama fundamental en plena evolución".¹⁰

Nuestra comprensión sobre la ecología microbiana de la placa dental ha crecido rápidamente con progresos recientes en las técnicas de la biología molecular. En detalle, el conocimiento de los mecanismos subyacentes a la adquisición, el establecimiento, la patogenicidad, y la evolución del grupo de organismos responsables de la caries dental, los *Streptococcus mutans* se ha ampliado a un punto tal que nos hace modificar las oportunidades para la prevención de la caries. Estos avances refuerzan los conceptos que convierten a la placa dental como comunidad interdependiente, que obra recíprocamente con organismos especializados con una capacidad de adaptarse rápidamente, conferido por las estructuras del gene que facilita el cambio modular expeditivo de los componentes de la proteína. "

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEÓRICO

LAS VACUNAS

El proceso de inmunización consiste en aumentar las defensas del organismo ante los agentes nocivos. Esto se puede lograr mediante dos procedimientos: la inyección de sueros que contienen inmunoglobulinas, es decir, los anticuerpos o defensas que desarrolla el organismo frente a una enfermedad (inmunización pasiva) y la inmunización activa (vacunas).



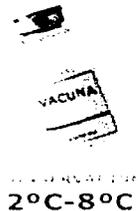
Las vacunas son preparadas a base del agente que causa la enfermedad. Éstas pueden estar constituidas por: agente causante de la enfermedad vivo,

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

aletargado (es decir, disminuido en su capacidad de desencadenar la enfermedad), o muerto en fracciones (trozos). "

La mayoría de vacunas se conservan entre 2°C y 8°C. Por tanto, se tienen que mantener en el refrigerador. La conservación de las vacunas es muy importante, porque si no se conservasen adecuadamente, pueden perder su efectividad

También hay que fijarse en su periodo de validez. Algunas vacunas sólo tienen validez durante una temporada, como por ejemplo las vacunas de la gripe. Hay que prestar también mucha atención a la fecha de caducidad (siempre consta en el envase), ya que acostumbra a ser bastante corta.



Determinada circunstancia puede hacer que el riesgo de sufrir reacciones adversas aumente, y puede hacer que la vacunación pierda eficacia.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Circunstancia en la que no se aconseja la vacunación: Hipersensibilidad conocida a los productos que componen la vacuna.



Las inmunoglobulinas tienen la gran ventaja de conferir protección inmediata y como inconveniente cabe destacar que no son capaces de estimular el sistema inmunitario. ²⁰



INMUNOGLOBULINA

En 1969 se publicó el primer trabajo donde se probó experimentalmente la posibilidad de generar inmunidad contra el *Streptococcus mutans*. ¹

Esta tesina amplía y actualiza la información recopilada por Acosta Gio E. (1992) en el libro "Vacunas Ciencia y Salud" publicada por la SSA. ²⁰

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La caries dental es una de las enfermedades infecciosas mas comunes. Las bacterias orales, tales como *Streptococcus mutans* y *S. sobrinus*, son considerados agentes causantes de la caries dental en humanos. Para controlar la caries dental, las vacunas han sido producidas usando varios antígenos de la superficie celular de estos organismos. El progreso en la tecnología recombinante de DNA y la síntesis peptídica ha sido aplicada al desarrollo de vacunas recombinantes y sintéticas peptídicas para controlar la caries dental, efectos significativos protectores contra la caries han sido mostrados en animales de experimentación, tales como ratones, ratas y changos, los cuales han sido inmunizados subcutánea, oral, o intranasalmente con estos antígenos, también han examinado la eficacia de las vacunas de caries dental en humanos. Recientemente, utilizando la inmunización local pasiva con anticuerpos monoclonales murinos, anticuerpos de plantas transgénicas, anticuerpos de yema de huevo, anticuerpos de leche bovina y antígenos de *Streptococcus mutans* se ha tratado de controlar la colonización de los organismos y la inducción de la caries dental en humanos. Tales procedimientos de inmunización pueden ser un acercamiento mas seguro para el control de la caries dental en humanos que la inmunización activa.

Los estudios iniciales sobre las vacunas para la caries dental inoculó células completas de *Streptococcus mutans* como una posible vacuna. El *S. mutans* posee varias substancias de superficie celular, incluyendo antígenos polisacáridos de serotipos específicos, ácido lipoteico, glucosiltransferasas (GTFs), proteínas de unión glucano, un antígeno proteico de 13 kDa (antígeno d), una proteína de 39 kDa (Ag III), un antígeno proteico de 29kDa (antígeno a), un antígeno proteico de 70 kDa (antígeno c), y una proteína de

190 kDa (Agl/II). Estas sustancias de superficie celular se piensa que juegan un papel importante en las interacciones entre el organismo y su huésped, y han dado mucha atención como candidatos para una vacuna contra la caries dental. ¹⁵



Hay una serie de posturas asumidas sobre el tema de la vacuna anti-caries. Por un lado, algunos autores en publicaciones científicas y en la prensa dan la idea de que la producción y aplicación en gran escala de una vacuna contra la caries es una realidad casi inmediata; ya que existen muy pocos problemas que hay que resolver. Otros sostienen un punto de vista totalmente contrario. Existen además otros, que manifiestan una postura de real aversión a una reacción anti-vacuna.

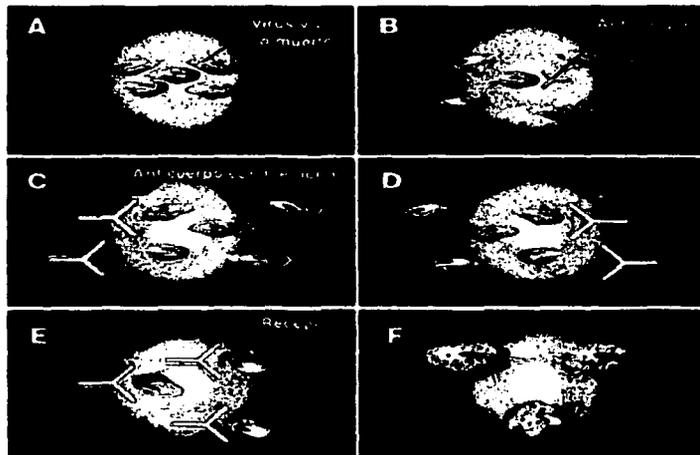
El tema de las vías de administración está directamente vinculado con el tipo del anticuerpo responsable de la protección. Sobre esto existen divergencias entre los que trabajan con el "modelo rata" y los que trabajan con monos como modelo alternativo. ¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TÉCNICAS DE INMUNIZACIÓN CARIOGÉNICA

Existen cuatro estrategias globales para el desarrollo de vacunas contra la caries, estas comprenden:

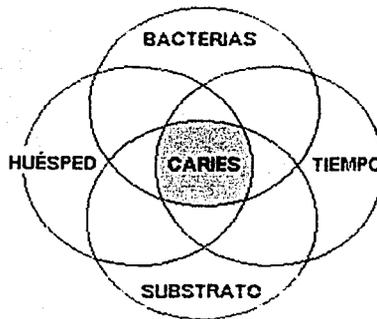
- 1) La inmunización activa por inoculación subcutánea,
- 2) La inmunización activa por presentación intragástrica de los antígenos.
- 3) La inmunización pasiva local con anticuerpos de origen animal. ⁴
- 4) La inmunización pasiva con anticuerpos de origen vegetal.¹⁵



Desde que Clarke en 1924 vincula al *Streptococcus mutans* con la caries dental muchos trabajos confirmaron esto, y mostraron de manera

concluyente que las zonas cariadas o con tendencia a cariarse muestran una mayor cantidad de *Streptococcus mutans* que las zonas dentarias sanas.

Loetche y col. mostraron que una fisura o superficie de los dientes no es garantía de desarrollo de caries. Otros factores (dieta, resistencia dentaria, propiedades antibacterianas de la saliva etc.) influyen de una forma compleja y por lo tanto difícil de medir en relación causa/efecto entre *S. mutans* y la caries dental tal como sucede con otras enfermedades infecciosas.



Lo que sí está claro es que los que tienen relación con el desarrollo de las caries en el hombre son: el *Streptococcus mutans* (cepas serotípicas c, e y f) y posiblemente el *S. sobrinus* (serotipos d y g)

De todo esto, queda claro que la eliminación del *S. mutans* de la boca puede no llevar a la prevención de todas las caries.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Entre las bacterias humanas, el *Streptococcus mutans* ha sido implicado como agente causante de la caries dental. Basados en la homología DNA, el *Streptococcus mutans* es dividido en siete especies: *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *S. rattii*, *S. criceti*, *S. downei*, *S. ferus*, y *S. macacae*, los cuales pueden ser subdivididos en ocho serotipos: a, b, c, d, e, f, g y h. de estas especies, *S. mutans* y *S. sobrinus* han sido implicados como los agentes causales primarios de la caries dental en humanos. en particular, el serotipo c de la cepa del *Streptococcus mutans* son mas frecuentemente aisladas de la cavidad oral., varios antígenos de superficie celular de los *Streptococcus mutans* y sus fragmentos recombinantes han sido estudiados como posibles candidatos para las vacunas de caries dental

INMUNIZACIÓN ACTIVA POR INOCULACIÓN SUBCUTÁNEA.

Dos grupos de investigadores británicos exploran la inmunización por vía subcutánea, mientras que las vacunas administrables por vía entérica están bajo estudio en cuatro laboratorios de los Estados Unidos, así como en Francia y Japón. Además, investigadores escandinavos participan en el estudio de la respuesta inmunitaria a bacterias cariogénicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Los grupos británicos del profesor Thomas Lehner (en el Hospital Guy's) y el grupo de investigación dental del Royal College of Surgeon (que dirigió el profesor Berthram Cohen), identificaron y aislaron componentes de la pared celular del *Streptococcus mutans* que, al ser administrado a macacos por vía subcutánea, inducen a la producción de altas concentraciones de anticuerpos, así como otros elementos protectores de origen plasmático, llegan a la cavidad bucal en el exudado del surco gingival. *

En los estudios iniciales sobre inmunización activa para controlar la caries dental, células enteras de *Streptococcus mutans* fueron usadas como inmunógenos. Es sin embargo, difícil descartar la posibilidad de que tales vacunas de células enteras de *Streptococcus* puedan inducir anticuerpos reactivos al corazón. Para eliminar esta posibilidad, subunidades o vacunas peptídicas han sido usadas en inmunización sistémica para el control de caries. Lehner y col. reportaron que la inmunización subcutánea de monos rhesus con AgI/II en un adyuvante incompleto de Freud, o alhydrogel (Miles laboratories Ltd), provocó anticuerpos séricos IgG al antígeno. Además, ellos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mostraron que los cambios que recibieron este antígeno tuvieron un 70% de reducción en caries dental y una pequeña recuperación de *S. mutans* de la placa dental, comparándolo con monos con inmunización ficticia.

Taubman y col inmunizaron subcutáneamente ratas cerca de las glándulas salivales con un péptido sintético que construye, e inhibe la colonización oral y el desarrollo de la caries por *S. sobrinus* y *S. mutans*. Mas aún, ellos demostraron que la co-inmunización con CAT y GLU mejoró la inmunidad protectora contra los *Streptococcus mutans*.¹⁵

INMUNIZACIÓN ACTIVA POR PRESENTACIÓN INTRAGÁSTRICA DE LOS ANTÍGENOS.

Los investigadores americanos (en Boston, Birmingham, Saint Louis y Atlanta) diseñaron vacunas que administraron a roedores por vía intragástrica, para conferir protección mediante una respuesta inmune secretoria.

La vacunación por vía entérica se basa en que la presentación de antígenos al tejido linfóide asociado con la mucosa intestinal (Placas de Peyer) induce la aparición de anticuerpos de tipo IgA en las secreciones externas, como la saliva.⁴

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



La estimulación de las células b precursoras de IgA en el GALT (tejido linfóide asociado al intestino), induce respuesta de IgAs en secreciones remotas, incluyendo saliva. Para mejorar las respuestas inmunes en las mucosas y la saliva, varios adyuvantes mucosos, tales como la subunidad B de la toxina del cólera (CT), monofosforil lipido a, dipéptido muramil, y peptidoglucano, y los vehículos de transporte, tales como los liposomas, han sido usados. "

VACUNA EN MUCOSA BUCAL CONTRA CARIES DENTAL

Hajishengallis y col. en la Universidad de Birmingham Alabama E.U. dirigen los esfuerzos de la investigación hacia el desarrollo una vacuna eficaz y segura contra la caries, éstos se han visto facilitados por el progreso en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

biología molecular, con la reproducción y caracterización funcional de los factores de la virulencia de los *Streptococcus mutans*, (agente causante principal de la caries dental), y de los adelantos en inmunología bucal, incluyendo el desarrollo de la entrega del antígeno a sistemas sofisticados y los coadyuvantes que estimulan la inducción de las respuestas salivales del anticuerpo de la inmunoglobulina A, las proteínas fibrilosas de la superficie de la célula, que permite la adherencia al pellicle salival, y las enzimas de la glucosiltransferasa, que sintetizan los glucanos adhesivos y permiten la acumulación microbiana, son componentes de la virulencia de *Streptococcus mutans*, y candidatos primarios a una vacuna humana de la caries. Los infantes, representando a la población prioritaria para una vacuna de la caries, hacen inmunocompetencia bucal y secretan anticuerpos salivales de la inmunoglobulina A, durante las primeras semanas después del nacimiento, mientras que los *Streptococcus mutans* colonizan las superficies del diente en un período discreto alrededor de los 26 meses de vida. Por lo tanto, la inmunización cuando los infantes tienen cerca de un año de vida, puede establecer inmunidad eficaz contra tentativas de una colonización por los *Streptococcus mutans*. La actual revisión evalúa críticamente el progreso reciente en este campo de la investigación dental y procura tensionar el potencial protector así como las limitaciones de la inmunización de la caries. ⁵

VACUNA DE LIPOSOMA DE GTF ORAL EN RATAS.

Harokopakis y col. en la Universidad de Birmingham Alabama en los EE.UU. divulgaron la eficacia de las varias vacunas de liposoma que contienen glucosiltransferasa (GTF) del *Streptococcus mutans* en la protección contra caries dental después de la inmunización oral. Las ratas fueron inmunizadas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por la intubación gástrica de la vacuna apropiada de la liposoma en el destete por 3 veces. Las ratas fueron infectadas con la inmunización inicial del *S. mutans* y las alimentaron con dieta cariogénica. La saliva y el suero fueron recogidos durante el estudio y determinados para la actividad del anticuerpo por análisis enzima-ligado del inmunosorbente. Las mandíbulas fueron eliminadas el día 47 para determinar los niveles del *S. mutans* y la caries. En los animales inmunizados con preparaciones de liposoma de GTF (Sonicated y Microemulsified) se observaron disminución de los niveles de las caries dentales comparadas con los animales del control que ingirieron las liposomas vacías. Las ratas que ingirieron liposoma deshidratado/rehidratado o liposómico GTF purificado también tenían perceptiblemente menos caries que el grupo de control (GTF solamente). Debido a la economía, la facilidad de la preparación y la eficacia en la cantidad de preparaciones liposómicas usadas, filtradas, deshidratadas/rehidratadas y purificadas del antígeno de GTF se puede mencionar que son las más prácticas para el uso en la determinación de la eficacia de GTF liposómico en la inmunización oral. *



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INMUNIDAD SECRETORA EN DEFENSA CONTRA LOS *STREPTOCOCCUS MUTANS*

Childers y col. en la Universidad de Birmingham Alabama, EE.UU. investigaron con siete adultos sanos mismas que se ofrecieron voluntariamente, cada uno ingirió una cápsula entérica revestida que contenía 500 microgramos de GTF del *S. mutans* en liposomas deshidratadas por 3 días consecutivos. El régimen de la inmunización fue repetido 28 días más adelante. La saliva fue recogida con un intervalo semanal de 8 semanas, observando la primera inmunización para el análisis de la actividad del anti-GTF por análisis enzima-ligado del inmunosorbente. Los niveles las actividades del anti-GTF A1 (IgA1) e IgA2 de la inmunoglobulina aumentaron en la saliva después de la inmunización. Los aumentos en el nivel medio de las respuestas del anti-GTF IgA1 e IgA2 aparecen en el día 35. No se observó ninguna respuesta salival de IgG o de IgM. Las respuestas del IgG e IgA fueron vistas en el anti-GTF en los sujetos inmunizados. La inmunización oral con una vacuna deshidratada de la proteína liposoma era eficaz en inducir una respuesta secretora del anticuerpo de IgA, sobre todo de la subclase IgA2. Estos resultados proporcionan la primera evidencia para el uso de una vacuna deshidratada oral de la proteína liposoma en seres humanos.¹⁰ La defensa inmune específica contra *Streptococcus mutans* cariogénicos es proporcionada en gran parte por los anticuerpos secretores salivales de IgA, que son generados por el sistema inmune de las mucosas. Este sistema es funcional en los infantes recién nacidos, que desarrollan los anticuerpos salivales de IgA mientras que se colonizan por los microorganismos orales. Los mecanismos de la acción de los anticuerpos salivales de IgA incluyen

interferencia con la sucrosa-independiente (de la sucrosa de *Streptococcus mutans*) a las superficies del diente, también evita la posible inhibición de actividades metabólicas. La meta de inmunización de niños contra la colonización por los *Streptococcus mutans* pudo ser lograda aplicando las nuevas estrategias de la inmunización bucal que inducirían a los anticuerpos salivales de IgA sin las complicaciones de la inmunización parenteral. Las estrategias de la inmunización en la boca contra estreptococos mutans incluyen actualmente el uso de las adhesinas superficiales y glucosiltransferasa como antígenos dominantes, que se están incorporando en la entrega de los sistemas vaccineos bucales. El uso oral de anticuerpos preformados, genéticamente van dirigidos a los antígenos del *Streptococcus mutans* ofreciendo las nuevas perspectivas de la inmunización pasiva contra caries dental. °

LA INMUNIDAD ACTIVA CONTRA ESTREPTOCOCOS MUTANS EN SERES HUMANOS

Pocos estudios se han enfocado sobre la eficacia de la inmunidad activa contra *Streptococcus mutans* en humanos.

Mestecky y col. demostraron que la ingestión de cápsulas que contenían *S. sobrinus* inactivo por cuatro sujetos humanos sanos indujo anticuerpos IgA salivales y lagrimales específicos para el organismo. este hallazgo sugiere que la inmunización oral induce eficazmente IgAs en saliva.

Gahnberg y Krasse administraron oralmente células muertas con calor de *S. sobrinus* a seis sujetos. Ningún cambio en la respuesta de IgA salival a *S. sobrinus* fue observada después de la administración de este antígeno de célula completa. En el primer día de la investigación, una respuesta significativamente mas alta de anticuerpo IgA a células completas y antígeno serotipo d del *S. sobrinus* fue observado en el grupo examinado comparado con el grupo control.

Cole y col. reportaron que la inmunización oral de sujetos humanos con cápsula de cubierta entérica conteniendo células del *S. sobrinus* formalina-muerta, congelado-seco redujo marcadamente los niveles pico de infección y la duración de la colonización para ambas cadenas resistentes a estreptomycin del *S. mutans* y *S. sobrinus*. sin embargo, la inmunización oral no resultó en alguna respuesta de anticuerpos detectable a células enteras de bacterias en saliva o suero.

Czerkinsky y col. junto con Gregory y Filler demostraron respuestas de anticuerpo IgA salival significativo al *S. mutans* en humanos voluntarios quienes habian ingerido cápsulas de gelatina conteniendo células muertas de *Streptococo mutans* liofilizado, mostraron, que la sangre periférica contenía AgI/II específico de precursores de células plasmáticas de IgA y anticuerpos significativos IgAs anti-*S. Mutans*, detectados en saliva y lagrimas, la reducción del *S. mutans* en la placa dental y en saliva fue también demostrado en sujetos humanos inmunizados oralmente con tales antígenos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Smith y Taubmann demostraron que la administración oral del *S. sobrinus* GTF-i en cápsulas de gelatina tiene el potencial de provocar una respuesta de anticuerpos IgA salival cuando está combinado con un adyuvante basado en aluminio y que esta respuesta interfiere con la re-acumulación del *S. mutans* autóctono seguida de una profilaxis dental.

En este estudio, la proporción del *Streptococo mutans* autóctono/flora de estreptococos total, o flora total cultivable, fueron siempre mas bajas en saliva completa del grupo administrado GTF que en el grupo placebo.¹⁵

Desde 1968 los diversos grupos de investigadores dentales demostraron que los animales inmunizados en forma activa con el *Streptococcus mutans* o *Streptococcus sobrinus* (ya fuese en células completas o como antígenos purificados), muestran concentraciones mayores de anticuerpos séricos IgG y/o IgA en saliva, portan menos unidades formadoras de colonias de esta bacteria y padecen menos lesiones cariosas, que los animales no inmunizados. *

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INMUNIDAD DE PÉPTIDOS ANTIGÉNICOS INDUCIENDO REACCIÓN CRUZADA CON ANTICUERPOS.

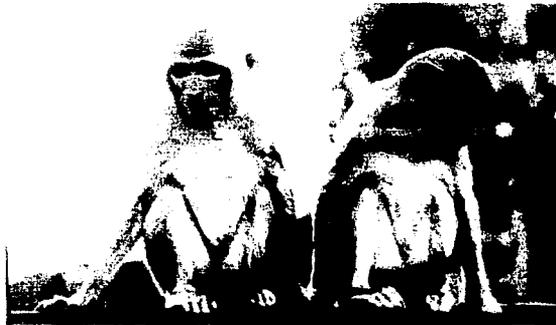
Takeuchi y col. determinaron un antígeno de la proteína de la superficie de la célula (PAC) del *Streptococcus mutans*, éste se implica en el atascamiento de bacterias a la superficie del diente, y se ha enfocado como posible candidato a una vacuna preventiva de la caries dental. El péptido PAC (365-377) fue demostrado previamente para levantar un anticuerpo B10.D2 en los ratones el cuál inhibió el atascamiento de componentes salivales a la molécula de PAC. Usando este péptido como péptido de la unidad, dos construcciones basadas en los pépticos antigénicos múltiples, y varios tipos de repeticiones en tándem de dos o tres copias se sintetizan para estimar la inmunogeneticidad de estos péptidos. El aumento en la inmunogeneticidad fue observado con el uso de un coadyuvante comparado al péptido de la unidad solamente. Sin embargo, la repetición en tándem construye la producción generalmente inducida del anticuerpo en ausencia del coadyuvante, mientras que las construcciones antigénicas múltiples del péptido no indujeron la producción del anticuerpo. Aunque tal fenómeno se puede restringir a esta secuencia particular del péptido, estos resultados pueden influenciar en la estrategia para el diseño de las vacunas del péptido.

13

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VACUNA TÓPICA EN LA CAVIDAD BUCAL DE MONOS

En un intento por localizar la respuesta inmune a la cavidad oral, Lehner y col. desarrollaron la inmunización gingivo-mucosa local en monos. Ellos aplicaron un fragmento de 3.8 kDa de AgI/II en 50% de dimetil sulfato 10 veces por un periodo de un año a los surcos gingivales de monos rhesus, el dimetil sulfato fue usado para aumentar la permeabilidad del epitelio del surco gingival, la inmunización gingival tópica con el antígeno 3.8 kDa resultó en una incidencia significativamente mas baja de caries dental y colonización del *S. mutans* comparado con aquella de los controles de inmunización ficticia, mas aun, ellos demostraron que la inmunización tópica de monos con péptidos sintéticos derivados de la secuencia aminoácida del antígeno 3.8 kDa también indujo respuestas de IgG del surco gingival e IgA salival al antígeno 3.8 kDa y previno la colonización oral del *S. mutans*.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RUTA TÓPICA AMIGDALINA EN MONOS Y CONEJOS

Fukuizumi y col. recientemente demostraron la eficacia de la aplicación en amígdalas, durante la inducción de inmunidad mucosa. ellos encontraron que los conejos inmunizados con formalina-células muertas del *S. sobrinus* vía aplicación en las amígdalas tuvo respuestas altas de IgA salival e IgG sérica en el organismo. La inmunización con células del *S. sobrinus* por la aplicación sobre las amígdalas disminuyó la proporción de *S. sobrinus* entre las bacterias que viven en la superficie dental y el grado de caries en conejos, comparado con conejos no inmunizados.¹⁵



Cabe señalar que no existe evidencia debidamente documentada, en la literatura internacional, sobre el potencial protector de la inmunización con otras bacterias bucales. Se publicó una revisión de la literatura sobre las vacunas anti-caries, dentro de las memorias del simposio sobre cariología celebrado en la Universidad Intercontinental en 1987. *

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LA VACUNA INTRANASAL.

El tejido linfoide nasal (NALT) es un sitio inductor mayor para las respuestas inmunes de las mucosas, además de GALT. La morfología y función de NALT son muy similares a aquellos de GALT. Recientemente, mucha atención se ha enfocado en la ruta nasal para el transporte de la vacuna. La inmunización intranasal tiene varias ventajas:

- 1.- Dosis mas bajas de antígeno son requeridas para la inmunización intranasal, porque la degradación del antígeno por enzimas proteolíticas y desnaturalización por ácido en la mucosa nasal, son mas bajas que en las del tracto gastrointestinal, y el área de la mucosa nasal esta restringida.
- 2.- Inmunización intranasal induce ambas: inmunidad sistémica e inmunidad bucal y,
- 3.- La administración es relativamente fácil.

VACUNA INTRANASAL UTILIZADA EN RATONES

Takahashi y col. demostraron que la inmunización intranasal de ratones con *S. mutans* PAc mezclado con CTB comercialmente disponible, indujo respuestas altas de IgG sérico e IgA salival a la proteína del antígeno, sin embargo, Wu y Russell mostraron que la inmunización intranasal con AgI/II ,

ya sea mezclado con o conjugado con CTB recombinante, indujo ambos anticuerpos IgA bucal e IgG sistémico con niveles mas altos que en ratones similarmente inmunizados con AgI/II solo. Además, la inmunización intranasal de ratones con AgI/II (PAc) conjugada con CTB (AgI/II-CTB), mas aún, la inmunización intranasal de monos rhesus con AgI/II, ya sea acoplada o mezclada con CTB, fue reportado ser igualmente efectiva al inducir respuesta IgA generalizada en el sistema inmune de la mucosa y predominantemente anticuerpos IgG en el plasma.

VACUNA INTRANASAL UTILIZADA EN MONOS

Jespersgaard y col. recientemente construyeron una vacuna de proteína quimérica combinando el GLU de GTF-i del *Streptococcus mutans* y thioredoxin de *E. coli*, el cual aumentó la solubilidad de las proteínas co-expresadas y estimuló la proliferación de células T murinas. Las reducciones significativas de la colonización del *S. mutans* y las lesiones de caries fueron observadas en animales inmunizados con la proteína quimérica o el polipéptido GLU, concluyendo que la inmunización intranasal con el polipéptido GLU puede ser una estrategia segura y efectiva para proteger contra la caries dental.

Smith y col. mostraron que las respuestas inmunes que son potencialmente protectoras para la caries dental podrían ser inducidas por vacunas GTF basadas en péptidos después de su administración intranasal, si se combinan con el CT o una enterotoxina detoxificada mutante *E. coli* lábil al calor (r192g It), mas aún, mostraron que el transporte intranasal de *S.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sobrinus GTF-conteniendo micropartículas poli bioadhesivas indujeron la respuesta inmune salival de duración mas alta y mas larga que cualquier ruta mucosa o sistémica o vehículo probado y podría ser esperado ser un método útil para la inducción de inmunidad mucosa. ¹⁵

VACUNA INTRANASAL UTILIZADA EN HUMANOS

Childers y col. en una investigación hecha en el departamento oral de la Universidad de Odontología de Alabama en Birmingham EE.UU. inmunizaron dos veces a cinco voluntarios femeninos adultos sanos por vía intranasal (en un intervalo de siete días) con 250 microgramos de una preparación cruda del glucosiltransferasa (GTF) del *Streptococo mutans* en liposomas. La saliva y fluido nasal, y el suero fueron recogidos en intervalos semanales, de 6 semanas a partir de la primera inmunización para el análisis de la actividad del anti-GTF por análisis enzima-ligado del inmunosorbente. Los niveles de la actividad del anti-GTF aumentaron al IgA1 de los fluidos nasal tomados de los cinco individuos después de la inmunización. En condiciones aumentadas de actividad del anti-GTF se observo el IgA1 e IgA2 disminuido. La inmunización nasal con una vacuna deshidratada de la proteína liposoma era eficaz en inducir una respuesta secretora evidente del anticuerpo de IgA, sobre todo de la subclase IgA1. Estos resultados proporcionan la primera evidencia del uso eficaz de una vacuna nasal de la proteína liposoma. ⁷

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONSTRUCCIÓN DE VACUNAS MEDIANTE INGENIERÍA GENÉTICA.

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



El *Streptococcus mutans* debe producir ciertas proteínas para poder adherirse al esmalte dentinario. Desde luego, la información que le permite a esta bacteria sintetizar esas proteínas está codificada en su genoma.

Una novedosa estrategia para construir una vacuna anti-caries fue explorada por un grupo japonés. La propuesta de estos investigadores se fundamenta en la manipulación del genoma bacteriano, de la siguiente forma:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 1) Extraer del *Streptococcus mutans* la información genética que le permita producir una proteína superficial responsable por su cariogenicidad.
- 2) Aislar y modificar el gen de *Streptococcus mutans* para que los acepte un *Streptococcus lactis*.
- 3) Que el *Streptococcus lactis* que acepte este gen proveniente de otra especie bacteriana quede modificado y sintetizando la proteína del *Streptococcus mutans* que sirve como vacuna.
- 4) Al consumir productos lácteos, como el yogurth, que contengan este *Streptococcus lactis* híbrido se inicie una respuesta inmune contra la proteína del *Streptococcus mutans* quedando protegidos contra la caries.

En efecto, Iwaki y col. tomaron el gen del *Streptococcus mutans* que codifica con el antígeno protector Pac (también conocido como SpA o I/II) y lo insertaron en *Streptococcus lactis*. Se demostró que la ingestión de *Streptococcus lactis* híbridos, que expresan al antígeno del *Streptococcus mutans*, induce a la aparición de anticuerpos IgA en la saliva a IgG en el suero del ratón.

Los *Streptococcus lactis* son empleados en la elaboración de diversos productos lácteos para consumo humano. La introducción de estas bacterias recombinantes, a la industria alimentaria podría resultar en una estrategia económica y de gran impacto en la prevención de la caries.'

INMUNIZACIÓN PASIVA LOCAL CON ANTICUERPOS DE ORIGEN ANIMAL.

Es posible que el desarrollo de vacunas inoculables sufra demoras, ya que las normas ético-legales vigentes internacionalmente, nos obligan a realizar pruebas extensivas sobre la inocuidad y eficacia de las mismas, antes de llevarlas a las probetas, los animales de experimentación y a los niños. Por ello la inmunización pasiva, mediante la aparición directa de anticuerpos sobre los dientes, es una estrategia que no debemos descartar.

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

Las células plasmáticas, productoras de anticuerpos, pueden ser extraídas del animal inmunizado y mantenidas en cultivo por pocos días. Si se logra prolongar su vida productiva *in vitro* se tendría la oportunidad de fabricar grandes cantidades de anticuerpos en el laboratorio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los anticuerpos monoclonales son una poderosa herramienta en la biotecnología moderna. Estos anticuerpos se obtienen al inmunizar un ratón y recuperar las células que producen los anticuerpos que se desean obtener.



Streptococcus mutans

Para prolongar en el laboratorio la vida útil de las células plasmáticas estas se deben immortalizar mediante su combinación con células tumorales, extraídas de un mieloma, que pueden ser mantenidas *in vitro* indefinidamente. Al combinarse los dos tipos celulares se inicia el desarrollo de células híbridas que Lehner Caldwell y Smith reportaron que la inmunización local pasiva, (mediante aplicaciones múltiples de anticuerpos monoclonales IgG anti I/II, sobre el esmalte), reduce la incidencia de caries en los dientes de monos Rhesus, * previniendo la colonización significativa de las grietas y superficies lisas de los dientes y el desarrollo subsecuente de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

caries dental durante un año.¹⁵ El potencial protector de la aplicación local de gotas que contienen anticuerpos se corroboró en los seres humanos.

Este grupo repitió los experimentos en seres humanos voluntarios quienes inicialmente recibieron un pretratamiento con clorhexidina para erradicar *Streptococcus mutans*, después hicieron enjuagues con solución de anticuerpos murinos. La administración de esta inmunización pasiva en seis ocasiones, en un lapso de tres semanas, logró que la recolonización bacteriana ocurriese en ausencia de estreptococos cariogénicos. ⁴

Raamsdonk y col. usaron un anticuerpo local reactivo con el antígeno B (SpaA) del *S. sobrinus* y redujo la colonización del *S. sobrinus* implantado, comparado con controles. ¹⁵

La protección contra la recolonización de la placa dentobacteriana (PDB) por *S. mutans* se atribuye a la agragación de estas bacterias en presencia de anticuerpos monoclonales o de sus fragmentos F(ab')₂.

Es evidente que una vez formulada la PDB los estreptococos cariogénicos no pueden recolonizar los dientes, quizás por ser desplazados de su nicho ecológico. Los voluntarios cuyos dientes fueron bañados con anticuerpos monoclonales permanecieron libres de *Streptococcus mutans* por dos años, a pesar de continuar expuestos ambientalmente a la recolonización y a una dieta cariogénica. ⁴

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por otra parte, el Ma y col. divulgaron que al aplicar un anticuerpo monoclonal levantado contra AgI/II en los dientes se prevenía de la colonización contra los *Streptococcus mutans* en humanos voluntarios.¹⁵

VACUNA UTILIZANDO YEMAS DE HUEVO DE GALLINAS

También las gallinas pueden ser inoculadas con antígenos de las bacterias cariogénicas, para obtener sus anticuerpos y utilizarlos en nuestro beneficio. Las gallinas vacunadas producen anticuerpos de tipo IgY y podemos demostrar la presencia de estos anticuerpos anti-*S. mutans* en la yema de sus huevos ya que estas aves depositan inmunoglobulinas que protegen a los embriones dentro del cascarón. Recientemente se confirió protección contra la caries a ratas alimentadas con inmunoglobulinas provenientes de la yema de huevos de las gallinas vacunadas contra bacterias cariogénicas. En esta novedosa estrategia los roedores recibieron, junto con una dieta cariogénica, un polvo de yema enriquecido con anticuerpos IgY contra el *S. mutans*.⁴

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



VACUNA UTILIZANDO PÉPTIDOS SINTÉTICOS EN YEMAS DE HUEVO A RATAS

El Kelly y col. utilizaron el péptido sintético (p1025) derivado de SA I/II, y demostraron que el péptido es altamente específico en la prevención de recolonización contra el *S. mutans*. Las yemas de huevo contienen aproximadamente 10 mg/ml de IgG, y las inmunoglobulinas en yema de huevo se llaman IgY. Otake y col. inmunizaron gallinas con las células enteras inactivadas del *S. mutans*, y los anticuerpos aislados de IgY de los huevos de gallinas inmunizadas. Encontraron que cuando alimentaron a las ratas con una dieta suplida con 0,5% fracciones inmunes de la proteína soluble en agua que contenían IgY del *S. mutans* específico, ellas tenían

perceptiblemente pocas lesiones cariosas y fueron controladas en la dieta normal. ¹⁵

VACUNA DESARROLLADA A TRAVÉS DE ANTICUERPOS DE LA YEMA DE HUEVO A HUMANOS

Por otra parte, Hatta y col. demostraron la inmunización pasiva que implicaba la entrega de los anticuerpos específicos al agente causal (microorganismo) de la caries. Este ha sido un acercamiento atractivo para establecer inmunidad protectora contra una variedad de patógenos microbianos, incluyendo el *Streptococo mutans*, que es el agente etiológico principal de la caries dental en seres humanos. El propósito total de este estudio era determinar la eficacia de un enjuague de la boca con anticuerpos del *S. mutans* en la prevención del establecimiento de esta bacteria en la placa dental de seres humanos. Los anticuerpos fueron derivados de las yemas de huevo obtenidas de las gallinas inmunizadas con las células enteras de *S. mutans* cultivadas en un medio de sucrosa. La inmunoglobulina derivada de las yemas de huevo (IgY) de gallinas inmunizadas fue caracterizada in vitro e in vivo en voluntarios humanos. Las pruebas de la reactividad cruzada demostraron que IgY inmune reaccionó con cada serotipo, excepto el serotipo b, que había perdido su actividad de GTasa, cuando las bacterias fueron cultivadas en medio sucrosa. El IgY inmune inhibió la adherencia del *S. mutans* a las células salivales revestidas de la hidroxiapatita por 59,2%, mientras que el control IgY causó una inhibición de solamente 8,2%. En la prueba (de cuatro horas) a corto plazo usando una aclaración de la boca que contenía la sucrosa del 10%, IgY inmune disminuyó el cociente del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

porcentaje del *S. mutans* por estreptococos totales en saliva. En la prueba (de siete días) a largo plazo usando un enjuagatorio de la boca sin sucrosa, el cociente en saliva no fue reducido perceptiblemente en los voluntarios usando el IgY inmune debido a la desviación de estándar grande. Sin embargo, comparando los cocientes del porcentaje del *S. mutans* por estreptococos totales en la placa de temas individuales, había una tendencia para una reducción de los cocientes en los voluntarios que recibían la aclaración de la boca que contenía IgY inmune.



Estos resultados apoyan la eficacia de IgY con la especificidad a *S. mutans* desarrollada en la presencia de la sucrosa como método eficiente para controlar la colonización de estreptococos mutans en la cavidad bucal de seres humanos, protegiendo contra la caries. *

Recientemente, Smith y col. demostraron que la administración dietética a corto plazo del anticuerpo de IgY a la proteína glucan (GLU), disminuyó la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

acumulación del *Streptococcus mutans* y del número que resultaba de la caries dental en las superficies molares de ratas. ¹⁵

VACUNA UTILIZANDO CALOSTRO DE LECHE BOVINA

Otra estrategia explorada desde hace algunos años consiste en suministrar los anticuerpos anti-*S. mutans* como un suplemento alimenticio. De hecho, la ingestión de anticuerpos en la leche de ratas o de vacas inmunizadas confiere protección contra la caries a los roedores.

La transferencia de anticuerpos en la leche es un mecanismo bien conocido, y quizá se reciba protección pasiva contra la caries, al consumir la leche de vacas inmunizadas contra antígenos del *S. mutans*. No obstante, se buscan nuevas formas de llevar los anticuerpos de los animales inmunizados hasta la superficie de nuestros dientes. *



El suero bovino y los productos lácteos contienen tres principales clases de inmunoglobulinas: IgG, IgM, e IgA. El primer calostro contiene concentraciones altas de inmunoglobulinas (40-200 mg/ml). La IgG 1 comprende sobre el 75% de las inmunoglobulinas en suero de calostro, seguido por IgM, IgA e IgG2. El calostro bovino ha sido usado como un medio de inmunización pasiva en las medidas de prevención enfocadas a varios patógenos, incluyendo *S. Mutans*.

VACUNA UTILIZANDO CALOSTRO INMUNE EN HUMANOS

Loimaranta y col. mostraron que el calostro inmune bovino de vacas inmunizadas con células enteras de *S. mutans* y *S. sobrinus* tuvo un efecto inhibitorio sobre la incorporación de (¹⁴c)-glucosa y la formación de polisacáridos extracelulares (glucano y fructano) por *Streptococo mutans* se observó que las proteínas del suero de calostro de vacas inmunizadas con *S. mutans* y *S. sobrinus* inhibió la adherencia de *S. mutans* a saliva cubierta de hidroxiapatita, promovió la agregación celular de *Streptococo mutans*, y apoyó la fagocitosis y muerte de estos por los leucocitos humanos. Mas aún, los enjuagues bucales con esta preparación de suero inmune bovino por los sujetos humanos disminuyó significativamente el número relativo de *Streptococos mutans*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INCONVENIENTES DE LA VACUNA DE LA LECHE BOVINA EN RATAS

Michalek y col. examinaron los efectos del suero de vacas inmunizadas con siete serotipos (a-g) de estreptococo mutans sobre la inducción de caries dental en ratas gnotobióticas. aunque es incierto si el calostro o la leche normal fue usada para preparar el suero, ellos claramente indicaron que las ratas gnotobióticas, mono-infectadas con *S. mutans* o *S. sobrinus* y alimentados con una dieta promotora de caries conteniendo suero inmune tuvo calificaciones de placa mas bajas, menores estreptococos en placa, y actividad reducida de caries que los animales similarmente infectados a los que se les dio una dieta que contenía suero control obtenido de vacas no inmunizadas.

Ya que la seguridad de las preparaciones de calostro inmune no ha sido totalmente estudiado, es todavía necesaria una investigación posterior para valorar el potencial alergénico y los efectos tóxicos y hormonales de preparaciones de calostro inmune. Ya que el calostro puede ser inadecuado para tomarlo diariamente, un método es necesario para producir leche normal que contenga anticuerpos que protegían a los humanos de la caries dental. Además inmunizaron dos vacas Holstein con una proteína de fusión (PAC-GB) de la región a del *S. mutans* PAc con el GLU de *S. mutans* GTF-i. Un alto título de anticuerpos contra PAc fue encontrado en la primera leche de vacas inmunizadas, pero el título disminuyó después del transporte. Para elevar los títulos de anticuerpos en leche normal, las vacas fueron re-inmunizadas dos veces con la proteína de fusión. Los títulos de anticuerpos contra PAc y GTF-i se incrementó marcadamente en la leche de las vacas re-inmunizadas, los enjuagues bucales con la leche inmunizada inhibió marcadamente el número de *S. mutans* en saliva y el rango de *S. mutans* a estreptococos totales en saliva y placa dental. La leche de bovinos contiene varios componentes, tales como caseína-kappa y lactoferrina, lo cual previene la colonización oral por *Streptococo mutans*. La leche inmunizada bovina puede ser un medio seguro de inmunización pasiva para prevenir la caries dental en humanos.¹⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INMUNIZACIÓN PASIVA CON ANTICUERPOS DE ORIGEN VEGETAL

El Ma y col. en una investigación en el Hospital de Medicina Oral y Patología en Londres determinaron una vacuna contra la caries dental, la investigación fue puramente académica, e hicieron experimentos, como ensayos clínicos de la fase II y esto podría actualmente estar disponible comercialmente en un plazo de 5 a 6 años. El acercamiento, que es seguro, eficaz, y proporciona la protección a largo plazo por hasta un año, se basa en el uso tópico y no requiere de inoculación subcutánea. El desarrollo de esta vacuna ha sido posible gracias a los avances recientes de biología molecular e ingeniería genética. Quizás uno de los aspectos más interesantes ha sido el uso de plantas verdes para producir la vacuna. ¹²

En el número de mayo de *Nature Medicine*, el doctor Julian Ma y sus colegas del Hospital Guy, en Londres, anuncian el éxito espectacular de una serie de pruebas clínicas que se han realizado con esta nueva vacuna. Durante cuatro meses, su técnica de inmunización ha conseguido proteger a varios voluntarios de la bacteria *Streptococcus mutans* (uno de los microorganismos que más atacan a los dientes).

Para fabricar esta vacuna, los científicos manipularon los genes del tabaco de tal manera que esta planta generaba anticuerpos contra la bacteria de las caries. Se necesitó cerca de un kilo de tabaco para obtener los anticuerpos suficientes, con los que se preparó la terapia de inmunización. Durante un periodo de 18 días, los voluntarios tomaron seis dosis de estos anticuerpos por vía oral, y de esta forma consiguieron mantener la boca

sana, sin rastro de *Streptococcus mutans* entre los dientes. Sin embargo, un grupo control que no había recibido el tratamiento sufrió una invasión de esta bacteria después de 21 días.

Los investigadores señalan que, hasta ahora, era muy difícil obtener los anticuerpos necesarios para desarrollar estas terapias utilizando la leche de animales transgénicos o los cultivos de células. Sin embargo, su trabajo demuestra que las plantas del tabaco podrían permitir la producción en masa de estos anticuerpos. «Nuestros resultados demuestran que las plantas transgénicas pueden utilizarse para generar los anticuerpos necesarios para impedir la colonización de ciertos microbios en seres humanos», aseguran los investigadores.



Tuvieron éxito en la reproducción de un anticuerpo monoclonal murine contra AgI/II en un sistema transgénico del tabaco (*tabacum* de la nicotiana). Introdujeron los genes que codificaban las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo monoclonal contra AgI/II, una cadena murine de J, y un componente secretor del conejo, en las plantas transgénicas separadas del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tabaco. Las cruces genéticos sucesivos entre estas plantas transgénicas y recombinantes filiales dieron lugar a las plantas que expresaron las cuatro cadenas de la proteína, simultáneamente. Estas cadenas fueron montadas en una inmunoglobulina peso-secretora funcional, de molecularidad elevada que reconoció el AgI/II nativo. Este anticuerpo secretor de la planta sobrevivió 3 días en la cavidad bucal humana, con respecto a 1 día para el anticuerpo murine de IgG del padre, y produjo la protección específica en seres humanos contra la colonización oral por el *S. mutans* por lo menos 4 meses. " "



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EFFECTOS NOCIVOS DEL POTENCIAL DE LA INMUNIZACIÓN

Dentro de las mismas investigaciones ha habido ciertos efectos nocivos. Las consecuencias nocivas que pueda tenerla vacuna bacteriana cruda pueden ser muchas y variadas, pero a lo que los *Streptococcus* concierne, éstas se focalizan sobre el daño provocado sobre algunos tejidos del huésped. Cuando un animal es inyectado con *Streptococcus mutans* enteros se generan anticuerpos que reaccionan no solamente contra el tejido cardíaco del huésped, si no además sobre la miosina. Se cree que los anticuerpos inducidos por los antígenos denominados reactivos cardíaco-cruzados (ARCC) causan lesiones en el corazón. Algunos de estos antígenos ARCC del *Streptococcus mutans* fueron encontrados e identificados, uno de los cuales está en vías de ser caracterizado. ¹

El antisuero de conejos inmunizados con células completas de *Streptococcus mutans* y con un peso molecular alto de antígeno proteico (IF o PI) de *S. mutans* fueron reportados como que reaccionan en forma cruzada con conejos normales y tejidos del corazón en humanos. los polipéptidos (62-67 kDa) inmunológicamente reaccionan en forma cruzada con tejido cardíaco humano y miosina del músculo esquelético, en los conejos son encontrados en las membranas celulares de *S. mutans* y *S. raffi*.

Por otro lado, Stinson y Jones demostraron que el antisuero de cultivo Todd-hewitt conejo a un peso molecular elevado reaccionaron con el músculo

cardíaco en monos y con *S. mutans* cubierto con componentes de medios. Los anticuerpos de reacción cruzada a corazón no desarrollan en monos rhesus o conejos inmunizados con AgI/II purificado de *S. mutans*, y este hallazgo sugirió que el tejido del corazón y el AgI/II no son antigénicamente similares

En este aspecto, Russell y cols. encontraron elevación del factor reumatoide IgM en varios antiseros a *S. mutans*, sugiriendo que puede haber contribuido a las observaciones previas adscritas a la reactividad cruzada antigénica entre *S. mutans* y músculo cardíaco humano.

Swartzwelder y col. claramente demostraron que los anticuerpos que se forman naturalmente para componentes de músculo cardíaco están presentes en suero de conejos no inmunizados y que la inmunización con *S. mutans* no estimula la producción de nuevos anticuerpos reactivos a corazón, pero sirve a la producción de anticuerpos por clones pre-existentes de células autoreactivas B. Además, Choi y Stinson encontraron un polipéptido de 8 kDa en sds-page y su tetrámero bajo condiciones de disociación, y este péptido une al músculo cardíaco de conejo y los glucosaminoglucanos. Es posible que la producción incrementada de anticuerpos reactivos al corazón en conejos inmunizados con *Streptococcus mutans* resulte un daño del tejido cardíaco.¹⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Elegir el tipo de vacuna anti-caries más efectivo parece no ser una decisión fácil, sobre todo si es bien sabido que no sólo el *Streptococcus mutans* es el ocasionante de la caries dental, pues junto con él conlleva varios factores determinantes como lo son la dieta, resistencia dentaria, propiedades antibacterianas de la saliva; etc. es decir, la distribución multifactorial de la iniciación y desarrollo de la caries dental, por lo que las investigaciones actuales son difíciles de medir en la relación causa-efecto.

Aunque la mayoría de estas variables se han estudiado en animales de experimentación, no ha sido posible correlacionarlas y ver sus interacciones en seres humanos en condiciones ordinarias de vida. ³

Otro obstáculo para su desarrollo es la creencia de que la caries dental está bajo control en varias áreas del mundo y que no es necesario implementar ninguna nueva medida preventiva. Para eso se usa el argumento de que debido a la disminución de la prevalencia de la caries dental entre los niños de muchos países desarrollados, ha disminuido la necesidad de una vacuna anti-caries

Sin embargo, el principal obstáculo proviene de los problemas médico-sociales vinculados con la necesidad de obtener una vacuna contra una enfermedad que no implica directamente riesgo de vida. Los resultados encontrados son ilustrativos en lo que tiene que ver con la relación costo-efectividad de la vacuna basados en programas de prevención. Pero si la enfermedad no compromete la vida, salvo muy raramente, como en el caso de la caries dental, cuando existe ya una infección focal, o ni por el hecho de una sola mutilación justificaría su introducción comercial.

Es por ello que ahora debemos hacer hincapié en la prevención de todos y cada uno de los problemas que conlleva la caries, pensando además que la vacuna sería una medida eficaz para evitar este padecimiento y sus secuelas, no sólo en términos de salud si no también por el enorme beneficio económico que resulta de la reducción de su incidencia.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las estrategias globales de inmunización cariogénica.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar y enlistar las técnicas de inmunización cariogénica vigentes

HIPÓTESIS.

Si se conocen más a fondo las técnicas de elaboración de las vacunas anticaries, y su manipulación se determinará con seguridad la más efectiva.

DISCUSIÓN

La evidencia proporcionada a nivel internacional sugiere que uno de los indicadores que más se asocia con las tendencias de la enfermedad, es la correlación entre los niveles del *Streptococcus mutans* en saliva con la prevalencia e incidencia de la caries. ³

Un estudio realizado por las Dras. Angélica Domínguez y Leonor Sánchez en Julio de 1995 en la UAM Xochimilco, demostró que en cuanto a la relación del índice de caries con respecto a un pH alto este, coadyuva a la sedimentación de calcio y fósforo en la saliva, con la consecuente remineralización del esmalte y que el pH bajo, se presenta generalmente en individuos con caries activas. ³ Sin embargo, pese a lo debidamente lógico el mayor porcentaje de infección por *Streptococcus mutans* se observó en el nivel medio de pH.

Además hay que tener en cuenta que no sólo el *S. mutans* es el que inicia la caries, aunque esta ligado concretamente a ello, hay otros tipos de microorganismos que llevan un papel menor pero importante en la iniciación de este padecimiento los que también deberán ser vinculadas en las próximas vacunas anti-caries tratando de erradicar así todo tipo de microflora cariogénica dental.

CONCLUSIÓN.

Las vacunas anti-caries aunque experimentales han resultado efectivas en las pruebas clínicas que se han llevado a cabo tanto en animales como en humanos. Señalemos la conveniencia de vacunar a la población infantil para prevenir la caries aunque se haya logrado controlar este padecimiento mediante las técnicas preventivas, la incidencia y severidad de la caries aumentan cada día, debido a que como es una enfermedad que no compromete la vida se le presta poca atención. Por ello hay que capacitar a los profesionales de la salud sobre la conveniencia de la introducción popular y abierta de la vacuna anti-caries, para erradicar con facilidad esta enfermedad que por años ha ocasionado mutilaciones sin razón.

Los exhaustivos experimentos desarrollados hasta esta década han demostrado la efectividad de la ingeniería genética ya que ésta permite modificar los genes del *S. mutans* para su introducción humana sin reacciones adversas, lo que permitirá la fabricación de la vacuna anti-caries sin prejuicios ni temores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwin Betancor, Marina Angulo *Estado Actual de las Investigaciones y Desarrollo de una vacuna Anti-caries.*, Nov. Odontología Postgrado 1987: 1 : 3-18
2. Myriam Pérez Caffarena, Verónica Keochgerian, *Aspectos Microscópicos de las Caries Incipientes*, Odontología Postgrado 1987 : 1 : 19-22.
3. Angélica Domínguez Cuellar, Dra. T. Leonor Sánchez Pérez, *Secreción salival, Streptococcus mutans y caries dental en adultos jóvenes.* Reporte preliminar, Revista ADM, Vol. LII, julio-agosto 1995, No. 4.
4. A. Enrique Acosta Gio, C.D. pH. D. *Nuevas estrategias para la inmunización contra la caries.* , Revista ADM, Vol. XLIX, No. 3, p.- 148, mayo-junio 1992.
5. Hajishengallis G, Michael SM, *Current Status of a Mucosal Vaccine Against Dental Caries.*, Oral Microbiol Immunol 1999 feb; 14 (1) :1-20.

6. Russell MW, Hajishengallis G, Childers NK, Michalek SM, *Secretory Immunity in Defense Against Cariogenic Mutans Streptococci.*, Caries Res 1999;33(1):4-15.
7. Childers NK, Tong G, Michalek SM, *Nasal Immunization of Humans With Dehydrated Liposomes Containing Streptococcus mutans Antigen.*, Oral Microbiol Immunol 1997 Dec;12(6):329-35.
8. Hatta H, Tsuda K, Ozeki M, Kim M, Yamoto T, *Passive Immunization Against Dental Plaque Formation in Humans: Effect of a mouth rinse containing egg yolk antibodies (IgY) specific to Streptococcus mutans.*, Caries Res 1997;31(4):268-74.
9. Childers NK, Zhang SS; Harokopakis E, *Properties of Practical Oral Liposome-Streptococcus mutans Glucosyltransferase Bacines for Effective Induction of Caries Protection.*, Oral Microbiol Immunol 1996 jun;11(3):172-80.
10. 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 jun;9(3):146-53.

11. Simmonds RS, Tompkins GR, George RJ, *Dental Caries and the Microbial Ecology of Dental Plaque: a Review of Recent Advances.*, N Z Dent J 2000 jun;96(424):44-9.

12. Ma JK, *The Caries Vaccine: a Growing Prospect.*, Dent Update 1999 Nov; 26 (9):374-80.

13. Kato H, Takeuchi H, Oishi Y, y col., *The Immunogenicity of Various Peptide Antigens Inducing Cross-Reacting Antibodies to a Cell Surface Protein Antigen of Streptococcus mutans.*, Oral Microbiol Immunol 1999 Aug;14(4):213-9.

14. Ma JK, *New vaccine against dental caries.*, Nature Medicine, Vol. 8, No.5, .p.421-532.

15. Toshihiko Koga, Takahiko Oho, Yoshiro Shimazaki, Yoshio Nakano, *Immunization against dental caries.*, Depart of Preventive Dentistry Japan, 15 January 2002.

16. Marcela Friedenthal, *Diccionario de odontología.*, 2ª Edición, Edit. Medica Paramericana, Enero 1996, Buenos Aires, p. 965.

17. Ernest Newbrun, *Cariología*, Edit limusa, 1991, 1ª reimpresión, pág. 21-24

18. Thomas J. Seif. R. *Cariología, prevención diagnóstico y tratamiento contemporáneo de la caries dental*, 1ª Edición 1997 Edit. Actualidades Medico Odontológicas Latinoamérica C.A. p. 16-24.

19. www.farmaceuticonline.com

20. www.tusalud.com.mx

21. Alejandro Escobar Gutiérrez, *Vacunas ciencia y salud*, Publicada por la SSA, 1992, Cáp.35.

Otras obras consultadas

García Fernández Dora, *Metodología del trabajo de Investigación. Guía práctica*. Edit, trillas, México, Argentina, España, 1998, págs 86.

Dra. Baena Paz Guillermina, *Manual para elaborar trabajos de Investigación Documental*, Editores Mexicanos Unidos S.A., 5ª Edición, febrero 1990, 127 págs.

Dra. Baena Paz Guillermina, *Instrumentos de Investigación. Tesis profesionales y trabajos académicos*, Editores Mexicanos Unidos S.A., 13ª Edición 1990.

González Reyna Susana, *Manual de Redacción e Investigación Documental*, Editorial Trillas, 4ª Edición, 1990, 240 págs.

GLOSARIO

Acidógeno: Que produce ácidos o acidez.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico. (DNA).

Ag: Abreviatura de antígeno.

Antigénico: Que tiene propiedades de antígeno.

Antígeno: Cualquier sustancia que tiene la facultad, en circunstancias adecuadas, de producir respuesta inmunitaria específica y reaccionar con los productos de esta respuesta, esto es, con anticuerpos específicos, linfocitos T específicamente sensibilizados, o ambos. Los antígenos pueden ser sustancias solubles, como toxinas y proteínas extrañas, o en partículas, como bacterias y células. Sin embargo, sólo la parte de la proteína o de la molécula polisacárida que se llama determinante antigénico se combina con el anticuerpo o con un receptor específico sobre un linfocito.

A.R.C.C. : Antígeno reacción corazón cruzada.

Aspartame: (Aspartama). Nombre químico: éster metilo de *N-L-alfa*-aspartil-*L*-fenilalanina. Edulcorante artificial, unas 200 veces más dulce que la sacarosa y que tiene posibilidades como edulcorante pobre en calorías.

Biología molecular: Estudio de las estructuras moleculares y acontecimientos subyacentes de los procesos biológicos, incluyendo la relación entre genes y características funcionales que determinan.

Carbohidrato: Compuesto de carbono, hidrógeno y oxígeno (en la proporción de estos últimos para formar agua). Los carbohidratos más importantes son almidones, azúcares, celulosas y gomas. Se clasifican en monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, polisacáridos y heterosacáridos.

Caseína: Fosfoproteína, proteína principal de la leche, base del cuajo y del queso. Precipita la leche en forma de sustancia amorfa blanca al añadir ácidos diluidos, y vuelve a disolverse al añadir alcalinos o exceso de ácido.

Calostro: Líquido lechoso, amarillo y delgado secretado por las glándula mamaria unos días antes o después del parto. Contiene 20% de proteínas, principalmente inmunoglobulinas, que corresponden a los anticuerpos que se presentan en la sangre materna; más minerales y menos grasas y carbohidratos que la leche. Suele coagular por ebullición.

CT: Tóxina del cólera.

CTB: Tóxina B del cólera.

Dosis: Cantidad que debe administrarse en un momento dado, como una cantidad específica de un medicamento.

Enzima: Proteína producida en una célula, que por su acción catalítica puede apresurar la reacción química de una sustancia (sustrato) para la cual puede ser específica.

Estreptococo: Bacteria esférica que se encuentra predominantemente en cadenas de células rodeadas a menudo por material capsular continuo como consecuencia de la incapacidad de las células hijas para separarse después de la división celular en un plano.

Formalina: Formaldehído.

Formaldehído: Potente gas desinfectante. Una solución al 37% de formaldehído gaseoso en agua (formalina) se emplea ampliamente como líquido de fijador o como conservador. Se ha utilizado en diluciones diferentes como antiséptico quirúrgico general y como astringente.

Fructano: Fructosa.

Fructosa: Una cetohexosa que se presenta en la miel de abeja y en muchos frutos dulces como componente de gran número de disacáridos y polisacáridos; puede obtenerse por inversión de soluciones acuosas de sacarosa con separación ulterior de la fructosa y de la glucosa.

GALT: Tejido linfoide intragástrico.

Gen: Unidad biológica de la herencia, que se reproduce espontáneamente y se encuentra en una posición definida sobre un cromosoma particular.

Genoma: Conjunto de factores hereditarios contenidos en la serie de cromosomas haploides.

GLU: Glucano.

Glucano: Polisacárido compuesto únicamente de unidades repetidas de glucosa.

Glucosa: Monosacárido (hexosa) también llamada dextrosa, y que se encuentra en ciertos alimentos, especialmente frutas, y en la sangre normal de todos los animales. Es el producto final del metabolismo de todos los carbohidratos, y es la principal fuente de energía de los organismos vivos; su utilización es controlada por la insulina.

GTF: Glucosiltransferasa.

Glucosiltransferasa: Cualquier enzima que cataliza la transferencia de los grupos glucosilo de una molécula a otra.

Gnotobiótica: Ciencia de la crianza de animales de laboratorio de los cuales se conocen específicamente y en su totalidad la microfauna y la microflora.

Homología: Cualidad de homólogo, identidad morfológica de partes correspondientes. Semejanza estructural que depende de la descendencia de una forma común.

Ig: Inmunoglobulina de cualquiera de las cinco clases conocidas: IgA, IgG, IgE, IgD o IgM.

Inmunización: Proceso cuya finalidad es hacer inmune a un individuo, o adquirir una misma inmunidad. **Activa** Estimulación con un agente específico para inducir una reacción inmunitaria. **Pasiva** Inmunidad adquirida producida por la administración de anticuerpos preformados o células linfoides específicamente sensibilizados.

kDa: kilo (k), Daltones (Da).

Lactoferrina: Proteína fijadora de hierro que se encuentra en los neutrófilos y las secreciones (leche, lágrimas, saliva, bilis, etc). Tiene actividad bactericida y actúa como mediador de la formación de colonias por granulocitosis y macrófagos.

Liofilización: Creación de un preparado estable a partir de una sustancia biológica (plasma sanguíneo, suero, etc.), mediante congelación rápida y deshidratación del producto congelado bajo intenso vacío.

Liposoma: Partícula esférica en medio acuoso formada por una doble capa lipídica que encierra un compartimento acuoso.

Miosina: Globina que es la proteína más abundante del músculo.

Monoclonal: Derivado de una sola célula; perteneciente o relativo a una sola clona.

Mucopolisacárido: Dícese de un grupo de polisacáridos que contiene hexamina, que pueden combinarse o no con proteínas y, cuando se dispersan en agua, forman muchas de las mucinas.

Murina: Perteneciente o relativo a las ratas y ratones o que les afecta.

Mutación: Cambio en la forma. En genética, cambio transmisible permanente del material genético, que suele producirse en un solo gen.

NALT: Tejido linfoide intranasal.

Nocivo: Que hace daño, que no es benéfico, pernicioso, que daña o afecta los tejidos.

Polisacárido: Carbohidrato que, bajo hidrólisis, produce gran número de monosacáridos.

Podredumbre: Putrefacción.

Proteína: Cualquier miembro de un grupo de compuestos orgánicos complejos que contienen carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y, por lo general, azufre. Consisten esencialmente en combinaciones de aminoácidos.

Reactivo: Sustancia empleada para producir una reacción química con la finalidad de descubrir, medir, producir, etcétera.

Sacarosa: Disacárido obtenido de azúcares de la caña.

Sérica: Perteneciente o relativo al suero, o formado por éste.

Serotipo: Tipo de un microorganismo a juzgar por las clases y combinaciones de antígenos constituyentes que se encuentran en dicha célula.

Sucrosa: Sacarosa.

Suero: Parte clara de cualquier líquido animal separada de sus elementos más sólidos.

Tópico: Pertenciente o relativo a un área particular de superficie, como los anti-infecciosos tópicos que se aplican a cierta parte de la piel y que afectan solo a la parte en que se aplica.

Tóxico: Pertenciente o relativo a un veneno o toxina, causado por éste o de su naturaleza; que manifiesta los síntomas de infección grave.

Toxina del cólera: Esta bloquea la absorción de sodio y fomenta la excreción de agua y electrolitos.

Transgénico: Mutación.

Xilitol: Alcohol de xilosa.