

INVESTIGACIONES ACTUALES DE VACUNAS CONTRA EL ESTREPTOCOCO MUTANS.



Adiela Ruiz*

Olga Cadena**

Acosta Y, Bello S, Cifuentes D, Galarza A, López L, Puerto A.***

Resumen:

Para comprender de forma clara y sencilla las investigaciones realizadas en las últimas décadas, sobre vacunas contra el *Streptococcus mutans*; se presenta una revisión bibliográfica sobre el tipo de inmunización utilizado frente a este agente cariogénico y los tipos de mecanismos de inactivación de la estructura bacteriana; encontrándose dos tipos de inmunización: activa la cual está dada por inoculación oral y sistémicas, en la que se fusionan genes del grupo *mutans* con bacterias avirulentas de la *Salmonella* y *Vibrio cholerae* que ayuden en la activación de las Ig: A y G sirviendo como barrera protectora en la adhesión bacteriana y neutralizando los ácidos que desmineralizan la estructura dental; también se utilizan péptidos sintéticos, derivados de la enzima glucosil transferasa encargados de la inhibición bacteriana, en la inmunización pasiva se pretende el manejo de productos biológicos constituidos por microorganismos vivos, atenuados o muertos y productos derivados de ellos que inoculados en el huésped, estimulan la inmunización.

Palabras claves: Inmunización, *Streptococcus mutans*

ABSTRACT

To understand in a clear and simple way the investigations carried out in the last decade about the vaccine against the *Streptococcus mutans*; a bibliographical revision is presented here about the immunization type used against this cariogenic agent and the types of mechanisms that do not activate the bacterial structure. We find two immunization types: 1. The Active type, due by oral and systemic inoculation. In this type of immunization the combination genes of the *mutans* group with bacterias nonvirulences of the *Salmonella* and *Vibrio cholerae* help in the activation of the IgA and the IgG, serving as a barrier protector in the bacterial adhesion and neutralizing the acids that demineralises the dental structure; synthetic peptides derived from the glucosyltransferase enzyme in charge of the bacterial inhibition are also used; and 2. The passive immunization type, where the biological product handling is sought, and its constituted by alive, attenuated or dead microorganisms and derived products of them that inoculated in the guest, stimulate the immunization.

Key words: Immunization, *Streptococcus mutans*.

* Odontóloga especialista en metodología.

** bacterióloga especialista en microbiología.

*** Estudiantes X semestre I del 2004

INTRODUCCIÓN

A partir de las diferentes investigaciones realizadas en los últimos años en el campo de la microbiología oral orientada a descubrir nuevas alternativas de inmunización contra la caries se realiza una revisión bibliográfica para saber ¿cuál es el tipo de inmunización utilizado frente al *Streptococo mutans*? ¿Cuál ha sido el mecanismo de inactivación en la estructura bacteriana estudiado para impedir la adhesión a la placa bacteriana y al esmalte?, el presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión bibliográfica acerca del estado actual de las vacunas contra el *Streptococo mutans* y los mecanismos de inactivación de la estructura bacteriana para impedir la adhesión de este a la placa bacteriana. Como objetivo específico se describen tipos de inmunización contra el mecanismo de inactivación de la estructura bacteriana de este microorganismo en la adhesión a la placa y al esmalte.

la placa bacteriana que es una película blanquecina formada por el depósito constantes de alimentos en las que viven bacterias responsables de la caries y enfermedad periodontal, esta es formada por proteínas adheridas al diente que sirven como base para la acumulación de diferentes bacterias presentes en boca.(8).

Si el metabolismo de estas bacterias tiene como sustrato el azúcar dará como origen la placa acidogénica que inicia el proceso de desmineralización dental, pero si el metabolismo bacteriano produce sustrato básico habrá inflamación y posterior destrucción del periodonto.(12).

Uno de los microorganismos presente es el *Streptococo* del grupo *mutans*: célula procariota; esta bacteria presenta forma de cocos y crecen en cadenas y parejas, no tienen movimiento, en el núcleo se encuentra el DNA cargado negativamente con poliaminas, el cual se encuentra unido a un punto de invaginación de la membrana denominada mesosoma clave en la

segregación de dos cromosomas homólogos después de la replicación cromosómica, tiene un cromosoma único que al desenrollarlo mide 1 mm aproximadamente, no presenta membrana nuclear, también posee un RNA de polimerasa; en la estructura citoplasmática no presenta mitocondrias, las enzimas están en la membrana de la célula y almacenan materiales de reserva en los gránulos citoplasmáticos insolubles, se depositan como polímeros neutrales; material que proviene de las fuentes de carbono en polímeros de glucosa como lo es el almidón y el glucógeno. (-4,-8)

El *Streptococo mutans* tiene una envoltura, la cápsula que rodea la célula, tiene un retículo cristalino como una capa externa subyacente a la cápsula, estos protegen de las enzimas que degradan la pared; su membrana citoplasmática se compone de varias partes como la estructura, compuesta por fosfolípidos y proteínas con invaginaciones en la membrana denominadas mesosomas dividida en dos tipos, el mesosoma de tabique que sirve para la formación de paredes transversales en la división celular y los mesosomas laterales de la pared. Su función esta dada por la permeabilidad selectiva y el transporte de solutos, sirve como transporte de electrones y fosforilación oxidativa, es portador de enzimas y moléculas transportadoras que intervienen en la biosíntesis del DNA. La pared celular está ubicada entre la membrana citoplasmática y la cápsula, tiene peptidoglucanos, lipoproteínas, lipoácidos; en la membrana externa está el ácido lipoteicoico que son los formadores de antígenos en la superficie. Las bacterias sintetizan grandes cantidades de un polímero extracelular en su ambiente natural. Los antígenos forman una maraña de fibras que se extienden fuera de la célula y se conoce como el glucocalix, el tiene una función importante en la adherencia de la bacteria.

El *Streptococo mutans* utiliza dos enzimas la glucosiltransferasa y fructosiltransferasa para sintetizar grandes cadenas de dextranos (poli-D-glucosa) y los levanos (polidefructosa)

a partir de la sacarosa. La cápsula del microorganismo contribuye en la invasividad de las bacterias patógenas y protegen contra la fagocitosis. No forman esporas y reaccionan positivamente a la coloración de Gram son microorganismos facultativos que se desarrolla a temperatura de 36°C, estos metabolizan sacarosa, que ayudan en la colonización, adhesión, agregación y coagregación donde se produce ácido láctico y posterior desmineralización. Su membrana está compuesta por proteínas como la PAC (antígeno proteico superficial) que interviene en los fenómenos iniciales de adherencia y agregación del microorganismo sobre la superficie dental; de igual forma se encuentra la GTFs (glucosiltransferasa), es una enzima que cataliza el glucosil, y son reconocidas como factores de virulencia en la caries dental, otra GBPs (proteínas fijadoras de glucanos) ellas fijan los glucanos libres en el medio y actúan como medio de unión entre bacterias; todas estas estructuras intervienen en el metabolismo produciendo ácido a partir de carbohidratos que lo hace acidúrico; asimismo resiste la acidez del medio haciéndolo acidófilico, además fermenta los azúcares de la dieta para producir ácido láctico producto final de su metabolismo. Una de las estrategias para evitar que el *Streptococo mutans* produzca la caries son las propuestas por el instituto nacional de investigación dental para la investigación intra y extra mural, así como el manejo de las medidas preventivas se desarrollan tres actividades, en primera instancia combatir los microorganismos que inducen la caries; segundo modificar los ingredientes de la dieta productores de la caries; tercero aumentar la resistencia de la superficie dental contra la caries, y aumentar la resistencia de la superficie dental contra la caries. (-5,-10)

Para combatir los microorganismos en la inmunización activa se utilizan péptidos sintéticos, derivados de la enzima glucosiltransferasa usados para su inhibición. (-6)

Otro tipo de inmunización es la pasiva donde se aplican anticuerpos monoclonados en la cavidad oral de una especie a otra, que presenta disminución de sus defensas reduciendo la colonización del *Streptococos mutans*. (-6,-16)

Para llegar a esta inmunización se pretende el manejo de vacunas que son productos biológicos constituidos por microorganismos vivos atenuados, muertos o productos derivados de ellos que inoculados en el huésped estimulan la inmunización; microorganismos vivos atenuados son de poca virulencia y al ser inoculados pueden producir formas subclínicas de la enfermedad, estos activan la formación de anticuerpos que posteriormente defienden al organismo de microorganismos virulentos por medio de la aplicación parenteral que va a producir igG evitando manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por otra parte cuando hay la utilización de los microorganismos muertos produce el mismo efecto que los vivos atenuados pero con una mínima duración en la función y niveles plasmáticos de los anticuerpos (-16)

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de veintidós artículos utilizando como instrumento de recolección de datos una matriz bibliográfica, constituida por el nombre del autor el año en que se realizó, tipo de estudio, función de la revisión, problema que plantea, métodos, resultados y conclusiones. Previo a esto se realizó un a búsqueda en el journal de microbiología, med Line y textos guías de microbiología oral. A continuación se recopiló la información en dos unidades temáticas: A. Tipos de inmunización contra el *Streptococo mutans*. B. Mecanismos de inactivación de la estructura bacteriana del *Streptococo mutans* en la adhesión de la placa bacteriana y al esmalte.

RESULTADOS

Tipos de inmunización contra el *Streptococcus mutans*

En sus inicios las vacunas se basaron en el reconocimiento del *Streptococcus mutans* como el microorganismo cariogénico dominante y se han presentado importantes avances para comprender el funcionamiento de las estructuras del *Streptococcus mutans* y la activación del sistema inmunológico bucal, para impedir la adhesión de este microorganismo a la superficie dental. (-15,-18).

Es importante la colonización de los *Streptococcus mutans* en los dientes apareciendo en un proceso de dos etapas, una adhesión independiente inicial de azúcar a la película adquirida, seguida por la acumulación independiente de sacarosa celular, considerando que el PAc posee la función de adherirse a la pared celular y por lo tanto contribuye a la colonización del *Streptococcus mutans*.(-17).

El desarrollo de la vacuna contra la caries a sido resultado del trabajo de muchos años, donde se ha analizado la participación del *Streptococcus mutans* en la formación de la caries dental, la cual se ha usado en la inmunización activa por medio de los péptidos superficiales del *Streptococcus mutans* y una subunidad avirulenta de *Vibrio cholerae* como una forma segura de inocular nasalmente los ratones, activando las secreciones nasales y la saliva producida por las glándulas sublinguales y parótida de la Ig A, reduciendo la colonización del *Streptococcus mutans*. Por otra parte se ha intentado por medio de la inmunización pasiva controlar la colonización y la proliferación del *Streptococcus mutans*.(-3)

Por otra parte se a intentado por medio de la inmunización pasiva controlar la colonización y proliferación del *Streptococcus mutans* (-14).

Mecanismos de inactivación de la estructura bacteriana del *Streptococcus mutans*

La investigación de una nueva vacuna contra la caries está dirigida hacia el ataque de los factores involucrados en la adhesión y acumulación bacteriana a la estructura dental. Dentro de los factores están las proteínas de la pared celular como el PAc, la enzima glucosiltransferasa y proteínas fijadoras de glucanos.(-6)

El funcionamiento del sistema inmunológico en la cavidad oral establece a la Ig A como el anticuerpo más importante secretado por las glándulas salivales que ingresan en la boca por vía salival, retardando la acumulación del *Streptococcus mutans*, se ha mostrado la formación de anticuerpos por el uso de péptidos derivados de la enzima glucosiltransferasa del microorganismo como vacuna oral inhibiendo la función de la enzima. La Ig A salival bloquea la interacción de la adhesión del receptor y reduce la hidrofobicidad. (-1).

Aunque el efecto antiadhesivo de la Ig A puede ser explicado por el bloqueo de reconocimiento del receptor, otros mecanismos que inhiben interacciones menos específicas no pueden ser excluidos, la conexión de la Ig A salival a la superficie bacteriana altera sus propiedades fisicoquímicas.(-9).

El anticuerpo Ig G está presente en el suero en pequeñas cantidades, se encuentra en el flujo gingival y se ha elaborado mediante una vacuna a base de constituyentes de la pared celular del *Streptococcus mutans*.(-2)

La inoculación oral permite la secreción de anticuerpos que impiden la fijación del *Streptococcus mutans* a la placa bacteriana opsonizando y fagocitando.(-13)

En plantas transgénicas del tabaco se producen anticuerpos multiméricos que funcionan aglutinando las células del *Streptococcus mutans* inhibiéndolo; además

produce proteínas recombinadas bioquímicamente activas para la inmunoterapia preventiva en la cavidad oral. (-7)

Discusión

En los estudios analizados están enfocados en la búsqueda de vacunas de fácil aplicación y largo tiempo de protección que pueden ser inoculadas en seres humanos y que no presenten ningún tipo de contraindicación en el organismo.

Se han inoculado animales en el laboratorio produciendo una respuesta activa fusionando genes del grupo mutans con bacterias avirulentas como la Salmonella y vibrio cholerae que ayudan en la activación de las Ig A y G, sirviendo como barrera protectora en la adhesión microbiana y neutralizando los ácidos que desmineralizan la estructura dental; donde se ha llegado a confirmar que la principal función es la inhibir la adhesión del Estreptococos mutans a la placa dental y a la superficie del esmalte porque es la causa primordial de la virulencia del microorganismo; también se ha demostrado que el sistema inmune ha reaccionado eficazmente contra ese microorganismo activando la Ig A salival.

El paso más importante para que se ocasione la caries es la adhesión inicial del Estreptococo mutans a la superficie del diente. Esta adhesión esta mediada por: la interacción de una proteína del microorganismo (PAC) y algunas de la saliva que son adsorbidas por el esmalte dental y la capacidad de acumulación en la placa proceso que ocurre cuando el Estreptococo mutans produce glucanos solubles e insolubles utilizando la enzima glucosiltransferasa (GTF), a partir de los azúcares de la dieta. Una vez la unión se hace mas fuerte las bacterias degradan la sacarosa en ácidos como el lactico que desmineraliza el diente formando la cavidad que se encuentra en la caries dental.

Recomendaciones

Tras un esfuerzo constante y prolongado de la comunidad científica mundial por encontrar una vacuna contra esta enfermedad no debe extrañarnos que en un futuro no muy lejano los profesionales de la odontología se dediquen a pensar en la prevención y control de otras patologías diferentes a la caries dental.

Es importante continuar con las investigaciones in Vitro, para que estas sean aplicables en seres humanos y tengan una verdadera utilidad en el campo práctico.

Dentro de los aspectos importantes que se han tenido en le desarrollo de la vacuna contra la caries es la seguridad y efectividad de su uso en la cavidad bucal. Esta situación permite la posibilidad de desarrollar vacunas dirigidas a otras enfermedades infecciosas de la mucosa bucal. Así como es posible interferir en la adherencia del Estreptococo mutans igualmente podría evitarse la adhesión de otras proteínas microbianas en diferentes regiones de la boca.

BIBLIOGRAFÍA

1. AGUILERA, L "Detección de una secuencia potencial del estreptococos mediante reacción en cadena de la polimerasa" The Journal of Clinical Pediatric Dentistry. Vol 27. No 1. México. 2002. Pág. 47-51.
2. BATTEN, M "Requerimientos para la adherencia de la secuencia aminoacida en el punto central de la (IgA) por medio de las proteasas streptococales iga1" Infection And Immunity. Vol. 71 No 3. Denber. 2003. Pág. 1462-1498.
3. FONTANA, M. "intranasal inmunización against Dental Caries with a Streptococcus mutans - Enriched-Fimbrial Preparation" American Society for microbiology. Vol 6. No 13 indianapolis. 1999. Pag 405-409.

4. JAWETZ,D. Microbiología medica. Ed Manual Moderno. Madrid.1992. pág 9-3.
5. JOEL,N. Estrategias actuales y nuevas direcciones hacia el año 2000 en la prevención de la caries: biología molecular e ingeniería genética. Centro de investigaciones y estudios avanzados facultad de odontología U.A.E.M. vol 5.No2. EEUU.2000.PÁG. 1-50.
6. MASAYUKI. S. "Inmunidad protectora al estreptococos mutans inducida por una vacunación nasal con el antígeno de proteína superficial y la toxina mutante de cólera". Conciencia comunicativa.Vol1 No183.Japón. Pág. 823-886.
- 7.MATSUMOTO.M."Efectos inhibitorios de las plantas transgénicas en la caries dental y sus propiedades inducidas en el Estreptococo mutans". Caries Research. vol 33.No 4. Japón 1998. Pág.441-445
- 8 MYRVIK. Bacteriología y microbiología medica. Mc Graw-Hill.Mexico,1991.Pág 27-56.
9. NYVAB. "Asociación entre el suero de albúmina y la caries radicular dentro de la comunidad exclusiva de adultos de edad avanzada" Research Reports. Vol 2 No117.EEUU.2003.Pág. 117-121.
10. NYVAB. "Estructura y validez predictiva del criterio de diagnóstico clínico de la caries que evalúa la actividad de la lesión" Research Reports. Vol 3 No114.EEUU.2003.Pág. 218-222.
- 11.OZAMA,Y."HLA class II alleles and salivary numbers of mutans streptococci and lactobacilli among young adults in japan". Oral microbiol inmunol. Vol16 No 4 Japón 2001.pág 352-353.
12. REYNOLDS,E. "Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in mouthrinse or sugar-free chewing gum".Research reports. Vol 82 No 3. AUSTRALIA.2003.Pág 206-211.
13. RUSELL.M. "inmunidad secretoria en defensa contra el Estreptococos mutans cariogénico" Caries Research. Vol 34 No8. Alabama.1999.P{ag 4-15.
14. SHIMAZAKI. Y. "Passive immunization With milk produced form an immunized cow prevents oral recolonization by streptococcus mutans" American society for microbiology.Vol 82. No 26.Japón.2001. Pág 1136-1140.
15. SMITH.D." Dental caries vaccines: prospects and concerns".department of immunology. Vol 13 No4. Boston.2002. Pág 235-349.
16. SMITH. D. "Inmunogenicidad e inmunidad protectora inducida por péptidos sintéticos con regiones inmunodominantes de Estreptococos mutans de unión glucanos de proteínas B. Infección
17. YUNGHUA.R."Regulation of the gttBC ang ftf genes of strptococcus mutans in biofilms in response of pH and carbohydrate". Center for oral biology and department of microbiology and immunology. Vol147. No3 New york. 2001. Pág. 2841-1848.
18. ZHANG.P." Refuerzo inmunogenético de una proteína química genética consistente en dos antígeno de virulencia del Estreptococos mutans y sus protección contra la infección del mismo". Infección and immunity. Vol 71.No 12. Alabama. 2002. Pág. 6779-6787.