

## REVISIÓN NARRATIVA

# Eficacia de las vacunas contra la caries dental. Revisión de la Literatura.

## Efficacy of vaccines against dental caries. Literature review.

<sup>1</sup>Darío Fernando Pérez Pambi <sup>1</sup>  | Jonathan Gerardo Ortiz Tejedor <sup>1</sup>  | Miriam Fernanda Ortega López <sup>2</sup>  | Ronald Roosevelt Ramos Montiel <sup>2</sup> 



### Afiliación Institucional

<sup>1</sup> Universidad Católica de Cuenca, Facultad de Odontología, Cuenca, Ecuador.

<sup>2</sup> Universidad Católica de Cuenca, Facultad de Odontología, Departamento de Bacteriología y Micología, Cuenca, Ecuador.

<sup>3</sup> Universidad Católica de Cuenca, Facultad de Odontología, Departamento de Odontopediatría, Cuenca, Ecuador.

<sup>4</sup> Universidad Católica de Cuenca, Facultad de Odontología, Departamento de Ortodoncia, Cuenca, Ecuador.

### Citación:

Pérez Pambi D.F., Ortiz Tejedor J.G., Ortega López M.F., Ramos Montiel R.R. Eficacia de las vacunas contra la caries dental: Revisión de la literatura. *Rev Estomatol.* 2022;30(2):e12079. DOI: 10.25100/re.v30i2.12079

**Recibido:** 11 Abril 2022

**Evaluado:** 17 Noviembre 2022

**Aceptado:** 20 Noviembre 2022

**Publicado:** 09 Diciembre 2022

### Correspondencia:

Darío Fernando Pérez Pambi.  
Universidad Católica de Cuenca 72410,  
Cuenca, Ecuador.  
Celular: 0983735041  
Email: dfperezp17@est.ucacue.edu.ec

### Copyright:

© Universidad del Valle.



### ABSTRACT

**Antecedentes:** La caries dental es una enfermedad que afecta a gran parte de la población mundial por lo que una vacuna para combatirla es el objetivo de este siglo, muchos investigadores están trabajando en vacunas de ADN con adyuvantes como: péptidos sintéticos, con subunidades no tóxicas de *E. coli*, con liposomas, microcápsulas y micropartículas, vacunas recombinadas; que prometen excelentes resultados en ensayos clínicos.

**Objetivo:** Efectuar una descripción general de la evidencia disponible sobre la efectividad de las vacunas contra la caries dental.

**Materiales y métodos:** La búsqueda inicial abarcó 1988 artículos, de los cuales se seleccionaron 23 para esta revisión, distribuidos 65.21% en Asia, 26.08% en Norteamérica, el 4.34% en Europa, 4.34% en Sudamérica. Se realizó una extensa búsqueda electrónica en las bases de datos: Pubmed, Proquest, Sage Journals, Ovid, Science Direct, Epistemonikos, Medline, Google Scholar, Cochrane, Scopus, Taylor and Francis online, Web of Science, Base, Springer, Research gate, Healey Library, Lilacs, Redalyc, Scielo, Dialnet

**Conclusión:** Existen varias investigaciones realizadas que han brindado “potenciales” vacunas contra la caries dental, han demostrado eficacia inmunitaria mediante ensayos clínicos en ratones de laboratorio arrojando resultados prometedores, gran capacidad de producir respuestas inmunitarias, se ha puesto énfasis especial en la administración intranasal por sus beneficios y mínima citotoxicidad, sin embargo, existe escasa información referente a pruebas en humanos por lo que se debe redirigir esfuerzos y recursos en la búsqueda de la inmunización contra la caries dental.

### PALABRAS CLAVE

Caries dental, anticaries, Vacuna, Inmunización.

### RESUMEN

**Introduction:** Dental caries is a disease that affects a large part of the world population so a vaccine to combat it is the goal of this century, many researchers are working on DNA vaccines with adjuvants such as synthetic peptides, liposomes, microcapsules, and microparticles, recombinant vaccines; which promise excellent results in clinical trials.

**Objective:** To make an overview of the available evidence on the effectiveness of vaccines against dental caries.

**Materials and Methods:** The initial search encompassed 1988 articles, of which 23 were selected for this review, distributed 65.21% in Asia, 26.08% in North America, 4.34% in Europe, 4.34% in South America.

**Sources:** An extensive electronic search was performed in the databases: Pubmed, Proquest, Sage Journals, Ovid, Science Direct, Epistemonikos, Medline, Google Scholar, Cochrane, Scopus, Taylor, and Francis Online, Web of Science, Base, Springer, Research gate, Healey Library, Lilacs, Redalyc, Scielo, Dialnet.

**Conclusion:** Several investigations have provided “potential” vaccines against dental caries, they have demonstrated immune efficacy through clinical trials in laboratory mice showing promising results, a great capacity to produce immune responses, special emphasis has been placed on intranasal administration due to its benefits and minimal cytotoxicity, however, there is scarce information regarding human trials, so efforts and resources should be redirected in the search for immunization against dental caries.

### KEYWORDS

Dental caries, anticaries, vaccine, immunization.

## RELEVANCIA CLÍNICA

La caries dental es una enfermedad que afecta a gran parte de la población mundial por lo que una vacuna para combatirla puede ser una estrategia útil para su prevención.

## INTRODUCCIÓN

La caries dental es una enfermedad que se desarrolla por la interacción de diversos factores, entre los que se incluye principalmente a la anatomía y la resistencia de los dientes a los componentes de la saliva,<sup>1-3</sup> a la dieta alta en carbohidratos cariogénicos (principalmente sacarosa), lo cual provoca el desencadenamiento del proceso carioso destructivo.<sup>4,5</sup> Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de esta enfermedad es aproximadamente el 60-90% de niños y casi el 100 % de adultos a nivel de todo el mundo, indistintamente de la condición socio-económica o ubicación regional/geográfica; afectando tanto a naciones desarrolladas, como a las que están en vías de desarrollo o de escaso desarrollo económico.<sup>1,2,4</sup>

El proceso de enfermedad de la caries dental comprende principalmente la producción de ácidos provenientes del metabolismo de diversas bacterias;<sup>1</sup> entre ellas *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) presente en la mayoría de las poblaciones con incidencia importante de caries dental,<sup>6</sup> otras bacterias que participan en menor medida en estos procesos son: *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*), *Lactovacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Actinomyces viscosus*, mismos que al desarrollarse en el entorno bucal provocan la desmineralización y destrucción a nivel de los tejidos dentales orgánicos e inorgánicos; de tal manera, se compromete la integridad de los órganos dentarios,<sup>1,7</sup> provocando la formación de una cavitación observable de manera clínica.<sup>8</sup>

*Streptococcus mutans* es el principal microorganismo causante de la caries dental y se encarga de alterar el medio de la flora oral, lo cual favorece el medio ideal para el desarrollo de más bacterias.<sup>6</sup> Este proceso se logra mediante sus propios receptores que, al adherirse a las superficies dentales a través de adhesinas<sup>9</sup> como antígenos I/II y proteínas de adhesión celular,<sup>10</sup> conforman un área propensa para la colonización, en segunda instancia se produce una acumulación que dependerá de la presencia de sacarosa, glucosil- transferasa (GTFs) y proteínas fijadoras de glucanos (GBPs); luego, la sacarosa se descompone en glucosa y fructosa,<sup>4</sup> los GTFs sintetizan los glucanos y en la última fase los glucanos se relacionan con las GBPs y con el dominio unión- glucano de GTFs en la superficie del

*S. mutans*.<sup>6</sup> Todos estos procesos conformarán una placa dental alterada con mayores cantidades de bacterias que producirán enormes cantidades de ácido láctico, adquiriendo la capacidad de afectar la estructura del esmalte y producir lesiones cariosas,<sup>6,11</sup> debido a que ahí secretan y crean un ambiente ácido que posteriormente desencadenará un proceso dañino cavitario.<sup>12</sup>

Normalmente se intenta prevenir la aparición de esta enfermedad a través de distintas alternativas que permitan tener una buena salud oral, como la aplicación de flúor o sellantes en los dientes, procesos restauradores mínimamente invasivos, materiales restaurativos SMART,<sup>1,2,5,6</sup> acompañado de un adecuado control de placa mediante el cepillado, uso de hilo dental y enjuague dental diario; adquisición de dietas bajas en azúcares, etc.<sup>1,2,9,13</sup> Debido a que todas las poblaciones no tienen acceso a estas estrategias, gobiernos de distintos países han optado por solventar parcialmente esta patología mediante la colocación de flúor en sus sistemas públicos de agua potable.<sup>6</sup> Por lo que se ha establecido como una posible solución a este problema, la aplicación de estrategias de inmunización, de maneras pasivas o activas; cada una de ellas con distintas rutas de administración.<sup>1,3,12</sup>

El mecanismo de inmunización pasiva consiste en la administración de anticuerpos ya preparados de forma externa, los cuales circularán dentro del cuerpo otorgando protección específica a agentes patológicos. Para combatir la caries se han desarrollado anticuerpos específicos para el antígeno de *S. mutans* en leche de vaca y suero generado de vacas inmunizadas para controlar el *S. mutans*,<sup>6</sup> anticuerpos contra antígenos I/II entre otras. Sin embargo, los anticuerpos generados mediante estas técnicas no permanecen en la cavidad oral por mucho tiempo,<sup>12</sup> debido a que no se alcanza a formar una memoria inmunológica y sus efectos pueden observarse hasta unos 3 días.<sup>1,8</sup> Son seguras, pero no son muy efectivas, además necesitan de varias aplicaciones.<sup>12,13</sup>

En relación al mecanismo de inmunización activa, se ha convertido en la principal herramienta de inmunización en estudio, debido a la mayor efectividad y duración que otorga, esto gracias a la participación de la respuesta del huésped. Se han desarrollado diversos estudios usando antígenos diana, Ag I/II (Pac O P1). Han demostrado que pueden brindar buena protección en roedores, primates, pero hay muy pocos ensayos clínicos en humanos.<sup>10,12-16</sup>

Dentro de la inmunización activa, las vacunas permiten la creación de anticuerpos protectores o mecanismos inmunológicos que evitan los procesos de colonización o acumulación,<sup>1,14,17</sup> mediante la administración de una sus-

tancia inmunobiológica, que puede ser una combinación de organismos vivos, inactivados o muertos, fragmentos celulares extraídos de organismos modificados o toxoides.<sup>9,18,19</sup>

Se han realizado muchas pruebas de vacunas por décadas en modelos animales, en las que se observó que hay un camino prometedor en el desarrollo de inmunidad contra *S. mutans*, además, se han llevado a cabo algunos ensayos a pequeña escala en humanos, con resultados favorables.<sup>6,10</sup>

Es necesario evaluar la efectividad y riesgos o efectos secundarios que pueden ofrecer cada una de las vacunas, hay diferentes rutas de administración, las cuales entregan diversos grados de protección.<sup>10,16,17</sup> Se debe seguir en la búsqueda y desarrollo de la vacuna ideal, que ofrezca las mejores garantías para su uso masivo y que permita erradicar esta patología que afecta la salud de gran parte de la población mundial.<sup>2,20,21</sup>

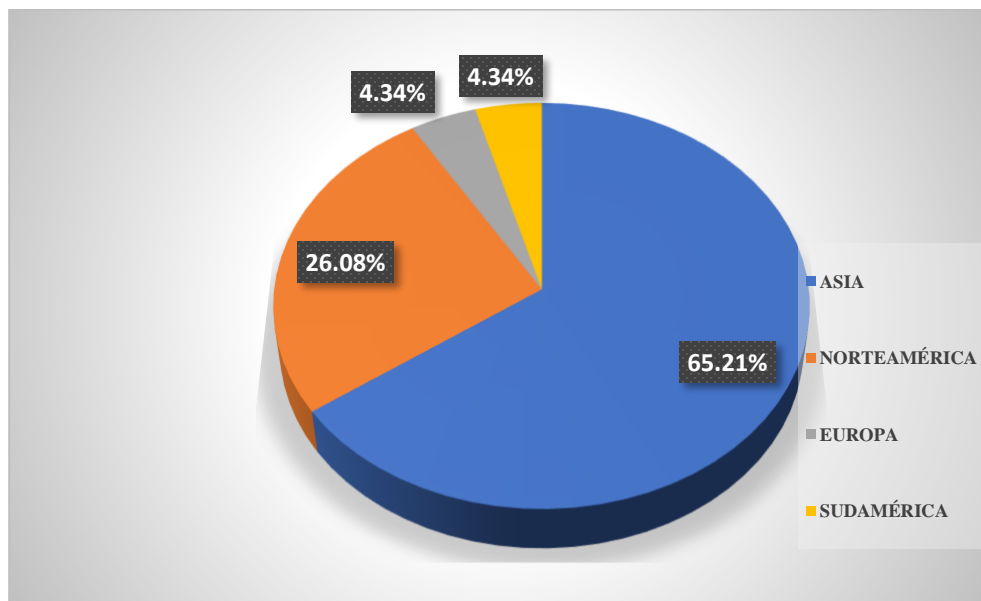
**Diseño**

El hecho de que hoy en día no exista una vacuna para la caries dental que esté debidamente aprobada para su uso masificado a nivel público o privado, nos motivó para la realización de una revisión de literatura basada en el protocolo establecido por Open Science Framework (OSF), y por medio de esta, dar a conocer cuál es la eficacia de las vacunas contra la caries dental en fase de investigación.

**Estrategia de búsqueda**

Se llevó a cabo una investigación descriptiva, secundaria, con diseño prospectivo. Para lo cual, se consultaron varias bases de datos electrónicas, en idioma inglés: Pubmed, Proquest, Sage Journals, Ovid, Science Direct, Epistemonikos, Google Scholar, Cochrane, Scopus, Taylor and Francis online, Medline, Web of Science, Base, Research gate, Healey Library, Springer, Lilacs; en idioma español: SCIELO.org, Redalyc.org, latindex, Dialnet. La búsqueda de información se limitó a publicaciones desde el año 2000 hasta mayo de 2021, que se encuentren en idioma inglés, español y portugués (Figura 1)(Tabla 1).

Para esta investigación se tomó en cuenta la información comprendida en estudios observacionales, revisiones de literatura, revisiones sistemáticas con y sin meta análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego (ECAe), siempre y cuando reporten aspectos referidos a la eficacia de las vacunas para caries dental. Por otra parte, se excluyó datos de estudios relacionados a la vacuna para la actual enfermedad mundial causada por COVID-19, información de libros, tesis o cartas al editor, aquellos artículos que se encuentren duplicados en las diversas bases de datos, además de estudios realizados en pacientes con enfermedades sistémicas, artículos que no presenten texto completo y que no existe contacto con el autor, y artículos en revistas no indexadas.



**Figura 1.** Estudios incorporados a nivel mundial.

Tabla 1. Estrategía de búsqueda.

Base de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	((("Dental Caries") OR ("Root Caries") OR ("Dental Decay") AND ("Vaccine"))) NOT (COVID-19)
Proquest	ti(Caries OR Dental Caries) AND ti(Vaccine OR Vaccination) NOT ti(COVID-19)
Medline	((Dental Caries OR Root Caries OR Streptococcus Mutans OR Dental Decay)) AND (Bacterial Vaccines OR DNA Vaccine OR Nucleic Acid Vaccines OR Synthetic Vaccine OR Synthetic Antigen OR Molecular Vaccine OR Chemical Vaccine OR Streptococcal Vaccines) AND NOT COVID-19
Lilacs	("Dental Caries") AND ("Vaccine") AND NOT COVID-19
Sage journals	((dental caries OR root caries OR streptococcus mutans OR dental decay)) AND (bacterial vaccines OR dna vaccine OR nucleic acid vaccines OR synthetic vaccine OR synthetic antigen OR molecular vaccine OR chemical vaccine OR streptococcal vaccines) AND NOT COVID-19
Ovid	((Dental Caries OR Root Caries OR Streptococcus Mutans OR Dental Decay)) AND (Bacterial Vaccines OR DNA Vaccine OR Nucleic Acid Vaccines OR Synthetic Vaccine OR Synthetic Antigen OR Molecular Vaccine OR Chemical Vaccine OR Streptococcal Vaccines) AND NOT COVID-19
Google Scholar	allintitle:"caries" OR"dental caries" OR"dental decay" +"vaccine" OR"vaccination" -"covid-19"
Science direct	((("Caries" OR "Dental Caries" OR "Root Caries" OR "Streptococcus Mutans" OR "Dental Decay")) AND ("Vaccine" OR "Vaccination" OR "Immunogenicity") -COVID-19
Epistemonikos	(Dental Caries OR Dental Decay OR Root Caries) AND (Vaccine) NOT COVID-19
Cochrane	((("caries" OR "dental caries" OR "root caries" OR "streptococcus mutans" OR "dental decay") AND ("*vaccine" OR "vaccination")) NOT COVID-19
Scopus	((Dental Caries OR Root Caries OR Streptococcus mutans OR dental decay)) AND (Bacterial Vaccines) AND NOT COVID-19
Taylor & Francis Online	((Dental Caries OR Root Caries OR Streptococcus Mutans OR Dental Decay)) AND (Bacterial Vaccines) NOT COVID-19
Web of science	((Dental Caries OR Root Caries OR Streptococcus Mutans OR Dental Decay)) AND (Bacterial Vaccines OR DNA Vaccine OR Nucleic Acid Vaccines OR Synthetic Vaccine OR Synthetic Antigen OR Molecular Vaccine OR Chemical Vaccine OR Streptococcal Vaccines) NOT COVID-19
Research gate	((Dental Caries OR Root Caries OR Streptococcus Mutans OR Dental Decay)) AND (Bacterial Vaccines OR DNA Vaccine OR Nucleic Acid Vaccines OR Synthetic Vaccine OR Synthetic Antigen OR Molecular Vaccine OR Chemical Vaccine OR Streptococcal Vaccines) NOT COVID-19
Scielo	(Dental Caries) AND (Vaccine) AND NOT COVID-19
Redalyc.org	Dental Caries AND Vaccine
Base	Dental Caries OR Root Caries OR Streptococcus mutans AND Vaccine NOT COVID-19
Healey Library/Umbrella	((("Dental Caries" OR "Dental Decay")) AND ("Bacterial Vaccines" OR "DNA Vaccine" OR "Nucleic Acid Vaccines" OR "Synthetic Vaccine" OR "Molecular Vaccine" OR "Chemical Vaccine")) AND NOT COVID-19
Springer	((("Dental Caries" OR "Dental Decay")) AND ("Bacterial Vaccines" OR "DNA Vaccine" OR "Nucleic Acid Vaccines" OR "Synthetic Vaccine" OR "Molecular Vaccine" OR "Chemical Vaccine")) AND NOT COVID-19
Dialnet	Dental Caries OR Root Caries OR Streptococcus mutans AND Vaccine NOT COVID-19

El método para identificar y elegir los estudios se concentró en la pregunta de investigación y los criterios de inclusión y exclusión. Se utilizó un software online “Rayyan”, para el escaneo de estudios. En primer lugar, se analizó los títulos de los estudios, seguidamente los resúmenes, el idioma en el cual están redactados, para finalmente realizar un análisis completo para determinar su relevancia y

resultados en la totalidad de artículos; y de esta manera, obtener un criterio de elegibilidad lo más correcto posible. Se ordenó los estudios en tres categorías: incluidos, excluidos e inciertos; todas las discrepancias referentes a títulos, resúmenes y textos completos se resolvieron. Esta revisión de alcance se llevó a efecto, siguiendo los criterios o pautas de PRISMA-ScR (Figura 2).

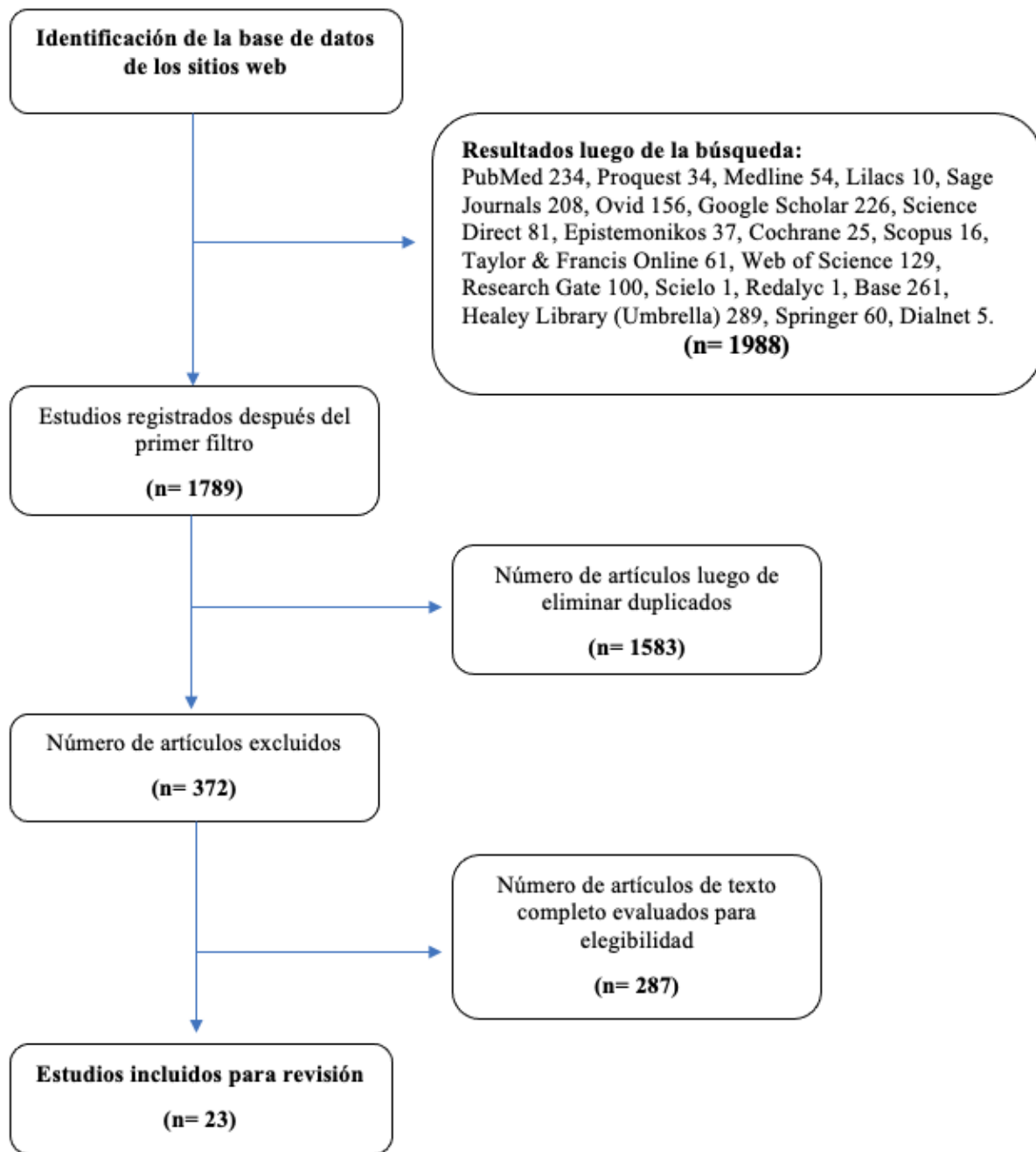


Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos.



## RESULTADOS

La investigación, mostró un total de 1988 estudios, de los cuales: 234 pertenecen a PubMed, 34 a Proquest, 54 a Medline, 10 a Lilacs, 208 a Sage Journals, 156 a Ovid, 226 a Google Scholar, 81 a Science Direct, 37 a Epistemionikos, 25 a Cochrane, 16 a Scopus, 61 a Taylor & Francis Online, 129 a Web of Science, 100 a Research Gate, 1 a Scielo, 1 a Redalyc, 261 a Base, 289 a Healey Library (Umbrella), 60 a Springer, 5 a Dialnet. Se aplicó un primer escaneo que dejó 1789 artículos, luego de este filtro, se eliminó toda la bibliografía duplicada dejando 1583 referencias para la extracción de los títulos, resúmenes que arrojó 372 artículos. Una vez se evaluó todos los registros, textos completos se obtuvo 287 estudios, que serían evaluados para su elegibilidad, finalmente los que cumplían los criterios de inclusión fueron 23 estudios, que se usarían para la elaboración de esta revisión.

El diagrama de flujo de acuerdo al modelo PRISMA-ScR demuestra el proceso de búsqueda y selección de los artículos basado en los criterios de inclusión, exclusión y duplicados.

Los estudios seleccionados para esta investigación se distribuyeron a nivel mundial, el 65.21% se realizaron en Asia, 26.08% en Norteamérica, el 4.34% en Europa, 4.34% en Sudamérica.

De acuerdo a la investigación realizada por Batista y cols.<sup>22</sup> Los ratones inmunizados por vía sublingual con vacunas basadas en P1 (antígeno I/II, antígeno B o PAC) desarrollaron respuestas séricas de IgG de alta especificidad; y al combinar estas vacunas con adyuvantes de la mucosa como la Toxina Labil (LT) se obtuvieron mejores resultados, sobre todo después de la tercera dosis. Al combinar con el adyuvante LTK4R también se observó incremento de los anticuerpos para prevenir la colonización oral del *S. mutans*. El potencial protector se alcanzó a las tres semanas después de la culminación del régimen de vacuna.

En las investigaciones hechas por Childers y cols.,<sup>23,24</sup> las Glucosiltransferasas enriquecidas (E-GTF) fueron aplicadas a 14 personas adultas entre 20 y 50 años que ya habían sido inmunizadas hace 2 años por vía intranasal y en las amígdalas con una solución en spray de E-GTF o L-E-GTF, y a 12 personas que formaban parte del grupo de control. Cada persona fue inmunizada dos veces (cada 7 días) por vía intranasal con una solución de 62.5 ug E-GTF o 240 ul de L-E-GTF. Se compararon las muestras previas y posteriores a la inmunización, encontrándose un incremento en la respuesta de anti-E-GTF en el lavado nasal, saliva y muestras de suero de los grupos estudiados.

En el estudio de Dinis M. y cols.,<sup>25</sup> se evaluó los efectos de inmunización con la Proteína Inmunomoduladora asociada a virulencia producida por *Streptococcus sobrinus* en ratas, fueron inmunizadas intranasalmente con VIP activo o inactivado por el calor más alumbre (sales de aluminio) como adyuvante o con un regulador: PBS incorporado en el alumbre (falsa inmunización). Se volvió a inmunizarlas a las 3 semanas y al evaluar los resultados se evidenció que los animales inmunizados con VIP presentaban menor cantidad de lesiones cariosas en el esmalte del surco gingival e interproximal que los ratones falsamente inmunizados. Los efectos protectores se atribuyen a la inducción de inmunoglobulina A salival específica para el VIP.

Guo JH. y cols.<sup>26</sup> demostraron que las ratas inmunizadas con vacunas de ADN presentaron menor cantidad de caries que las ratas del grupo control ( $p < 0.01$ ). La vacuna fue una fusión: pGLUA-P, al clonar la región GLU de la GTF en una vacuna de ADN: pCIA-P, se colocaron subcutáneamente cerca a la glándula mandibular y en el cuádriceps femoral, las aplicadas cerca a la glándula mandibular mostraron mayor cantidad de anticuerpos salivales anti-PAC IgA que las aplicadas intramuscularmente ( $p < 0.01$ ). Debido a que inhibían dos factores virulentos a la vez: Glucosiltransferasa (GTFs) y la Proteína de la superficie celular (PAC), se sugiere que una vacuna de ADN multigénica es más efectiva que una monogénica.

Los resultados del estudio de Han Tk y cols.,<sup>27</sup> demostraron que al inmunizar con las vacunas pcDNA-wapA o pcDNA-agA en dos ocasiones, se evidencia altos niveles de antígenos específicos IgA ( $p < 0.05$ ) tanto en las muestras de saliva como de suero obtenidas de los ratones inmunizados a diferencia de los ratones del grupo de control. Además, el grupo inmunizado con la vacuna pcDNA-wapA mostró mayores niveles de IgA e IgG en saliva y suero comparado al grupo inmunizado con pcDNA-agA ( $p < 0.05$ ).

Yongli BI. y cols.,<sup>28</sup> muestra en su estudio realizado en ratones que agregar adyuvantes a la vacuna mejora en gran medida la obtención de inmunidad, se probó la combinación de PAC-chitosan, Pam3CSK4 o PAC-chitosan-MPL que son una mezcla de antígenos, transportadores e inmunoestimulantes, estos demuestran resultados más efectivos que administrar solamente PAC. Estos adyuvantes aumentaron de manera significativa los niveles de anticuerpos en las muestras de suero y salivales, a diferencia de los niveles bajos que presentó la vacuna PAC sola.

De acuerdo a Yang y cols.,<sup>29</sup> se puede obtener una respuesta inmune significativa y protección anticaries a través de las

vacunas de ADN fusionadas; en su estudio elaboró tres grupos para evaluar tres vacunas administradas por vía intranasal a ratones: Grupo A: pGJA-P/VAX(G)-complejo chitosan, Grupo B: pGJA-P/VAX(L)-complejo chitosan, Grupo C: pVAX1-complejo chitosan (grupo de control) inmunizados en la semana 0 y 2, se recogieron las muestras de suero y saliva antes de la primera inmunización y luego cada dos semanas hasta la semana 12. Se almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$ . El análisis se realizó mediante la prueba ELISA. Los ratones del grupo A y B después de 40 días de la primera inmunización mostraron niveles significativamente altos de anti-PAc, anti-Glu en suero y SIgA en saliva, además de disminución de las lesiones cariosas en esmalte y dentina ( $P < 0.01$ ), en comparación con los escasos resultados del Grupo C.

Xu .QA y cols.,<sup>30</sup> habían reportado en pruebas anteriores que una “vacuna de ADN anti-caries dirigida” (pGJA-p) induce una mayor aceleración e incremento en las respuestas de los anticuerpos en comparación con una “vacuna de ADN no dirigida”. En su estudio más actual evidencia los resultados de una potencial vacuna: pGJA-P/VAX, administrada intranasalmente en un grupo de 5 ratones y comparándola con otros 2 grupos: uno con la vacuna Pvax1 y el otro grupo sin tratar. Las vacunas se administraron en dos dosis, en el día 0 y día 14. A las 4 semanas de la primera inmunización se detectó respuestas del IgG anti-PAc e IgG anti-GTF-1 en suero, a las 12 semanas aumentaron a 3.5 veces lo observado en el grupo de control. En cuanto a los IgA, en saliva el IgA anti-PAc, a la semana 10 los niveles de respuesta de estos eran 15 veces mayor a los observados en el grupo de control, mientras que los niveles de IgA anti-GTF-1 en saliva a la semana 10 era 23 veces mayor al grupo de control. Estas inmunoglobulinas se mantuvieron por 26 (IgA anti-PAc) y 24 (IgA anti-GTF-1) semanas respectivamente luego de la inmunización inicial.

Yang y cols.,<sup>31</sup> habla acerca de las vacunas del “virus de la influenza adaptada al frío” (CAIV) con un gran potencial para combatir la caries. La Federación Dental Americana (FDA) aprobó el uso de esta vacuna en masa, a excepción de ciertos grupos en riesgo como niños o adultos de más de 49 años, ha sido usada por más de 15 años por lo que la postula como una gran candidata para el desarrollo de vacuna contra la caries dental. Se ha demostrado su seguridad en niños menores de 2 años justo antes de la ventana de infección de *S. mutans*. Esta vacuna eleva los niveles de anticuerpos IgA en la saliva además de proteger cada diente en boca, otra de sus ventajas es que su producción hoy en día es relativamente fácil y económica.

Otro tipo de vacunas anti-caries que ha recibido mucha atención, es la desarrollada en base a los péptidos de los

antígenos, las cuales han demostrado buenos resultados, Tsuha y cols.,<sup>32</sup> investigaron la inmunidad que podría brindar la vacuna “PAc (361-386) péptido”. La evaluación se llevó a cabo tanto en animales como en humanos; la población de estudio constaba de ratones femeninos (6-9 semanas de edad), mientras para la humana fueron 151 personas (60 hombres y 91 mujeres) en buenas condiciones de salud con edades de  $36.6 \pm 12.6$  años. Se confirmó la inmunidad en humanos mediante análisis cuantitativos de bacterias y ELISA, en ratones también se observó inmunidad peptídica. Además, estos resultados indican que la interacción entre reguladores como la edad, el genotipo DRB1, citoquinas y la inmunidad brindada por los péptidos pueden conformar grandes herramientas para desarrollar una vacuna útil para evitar la caries en los dientes.

Sun Y y cols.,<sup>33</sup> en estudios anteriores demostró que una vacuna anticaries de ADN en vía intranasal con proteína de flagelina recombinada como adyuvante mucoso mejoraba la respuesta de IgA salival brindando gran protección anticaries. En un nuevo estudio se evaluó los resultados de combinar la flagelina de *E. coli* (KF) y el antígeno dirigido PAc conteniendo el fragmento A-P de PAc del *S. mutans* (rPAc) y producir una proteína recombinante (KF-rPAc). Se inmunizaron intranasalmente 44 ratas divididas en 11 grupos de 4, fueron inmunizadas 3 veces: en el día 22, 50 y 78. Se recogió las muestras de suero y saliva al día 92 y mediante ELISA se analizó los niveles de anticuerpos específicos. En saliva, en el grupo que recibió la KF-rPAc, los niveles de rPAc-specific IgA fueron 7,1 veces mayor que el grupo que recibió la rPAc solamente y 5,3 veces mayor que el grupo que recibió la combinación de KF + rPAc. En suero los niveles de rPAc-specific IgG en el grupo de KF-rPAc fue 2,840 y 379 veces mayor que el grupo que recibió la combinación de KF y rPAc respectivamente. Además, el rPAc-specific IgA también fue elevado, 1530 y 186 veces mayor a los dos grupos de control respectivamente. Esto demuestra que la proteína fusionada flagelina rPAc, es decir una vacuna antígeno más un adyuvante como la flagelina en una sola proteína recombinada tiene una gran eficacia inmunitaria.

Su L y cols.,<sup>34</sup> investigaron los efectos de la co-entrega de IL-6 que expresa el plásmido pCI-IL-6 en la inmunidad de la vacuna de ADN anti caries pCIA-P, que codifica el antígeno de proteína de superficie PAc de *S. mutans*. En su estudio la muestra constó de 16 ratones divididos en dos grupos de 8, un grupo recibió la pCIA-P plus pCI-IL-6 y el otro grupo la pCIA-P plus pCI vector, en dos dosis al día 0 y 14. Se colocó 25uL de cada plásmido en las fosas nasales de cada ratón. Se recogió las muestras de suero y saliva antes de la inmunización en el día 0 y en las semanas 4,8,12,16 después de la vacunación inicial. Los niveles de anticuerpo específico IgG en suero y anticuerpo específico

IgA en saliva en el grupo que recibió la pCIA-P plus pCI-IL-6, fueron mayores que los del grupo de control sobre todo en la semana 8, aunque los niveles decayeron gradualmente al paso de las semanas. Esto demuestra que IL-6 como adyuvante mucoso mejora la respuesta mucosa e inmune en ratones.

Salam llevó a cabo una inmunización por vía intra nasal en 4 grupos de 6 ratones (6-8 semanas de vida) cada uno, con la vacuna *Salmonella* (1x10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonia/ cfu) con C57BL/6 wt, TLR2<sup>-/-</sup>, TLR4<sup>-/-</sup> y MyD88<sup>-/-</sup>, la primera inmunización se realizó en el día 0, la siguiente en el día 18, en las dos narinas: un volumen total de 20ul de solución salina balanceada (PBS).<sup>35</sup> Se aplicó una tercera dosis al día 98. Se tomaron muestras de suero y saliva previos a la inmunización (día 0) y en los días 15, 27, 42, 55, 70, 82, 97, 104 y 112.

Shi y cols.,<sup>36</sup> Tomaron como base una vacuna de ADN (pGJA-P/VAX) en la que ya habían trabajado, y probaron la aplicación de un adyuvante mucoso para mejorarla, en este caso era la proteína de flagelina recombinada de *Salmonella* (FliC), es decir, la vacuna: pGJA-P/VAX + FliC. El estudio estuvo compuesto por 5 grupos de ratas cada uno conformado por 5 ratas que fueron infectadas intencionalmente con *S. mutans*, luego todas fueron inmunizadas al día 27 y 76. 2 grupos recibieron la vacuna mencionada con diferentes dosis del coadyuvante FliC (10ug y 20ug). Se recogieron las muestras al día 98 para su análisis.

Al final del estudio se observó que la FliC aumentaba la producción de PAc-specific IgG en suero e IgA secretora en la saliva de las ratas inmunizadas por vía intra nasal. Además, se observó una disminución de la colonización de las superficies de los dientes por parte del *S. mutans*. Lo cual demuestra que este coadyuvante es un excelente candidato para la inmunización contra la caries mediante vacunas de ADN.

Los anticuerpos producidos contra la dextran sacarasa purificada impiden el desarrollo de *S. mutans*.<sup>37</sup> Esta enzima dio 17.5% de rendimiento y una actividad específica de 3.96% unidades/mg proteína. El desarrollo de *S. mutans* se disminuyó a un 85% con los 28ug de IgG del anticuerpo. Alteraron la actividad de la glucosiltransferasa (72.8%) y la formación de biofilm al 92.6%. Algo muy importante es que, no se observó reacciones cruzadas en ninguno de los tejidos de ratones, conejos ni humanos.

El SYI, es un péptido construido en base a los residuos 113-132 de la proteína B de unión del glucagón (GbpB) de *S. mutans*. Al comparar una estrategia de inmunización mucosa con este péptido se observó que el grupo al que se

le agregó micropartículas de Poliláctico-co-glicolido mostraba niveles significativos y sostenibles de anticuerpos IgA al péptido y proteína nativa; estableciendo un gran nivel de protección inmunitario contra la caries dental.<sup>38</sup>

Jia y cols.,<sup>39</sup> evaluaron el efecto de agregar la esponja miR-9 a la vacuna de ADN pGlua-P que codifica el antígeno GLU-A-P, se inmunizó 4 grupos de ratones con pGlua-P + esponja miR-9, pGlua-P + esponja NC, Vector + esponja miR-9, Vector + esponja intramuscular miR-9, respectivamente. A las 4 semanas se observó un nivel alto de anticuerpos anti-GLU IgG específico de suero en el grupo de pGlua-P + esponja miR-9 en comparación con los demás grupos, no obstante, a la semana 6 estos niveles descendieron al 50%, demostrando niveles aún altos para los demás grupos.

Jian y cols.,<sup>40</sup> incluyeron 2 promotores CMV y nirB en una vacuna de ADN con *Salmonella* atenuada, que codifican los epítotos funcionales de dos factores virulentos de *S. mutans*, la región de unión de la saliva (SBR) del PAc y la región de unión del glucano (GBR) de glucosiltransferasa 1. Se administró la vacuna de manera gastrointestinal a ratones, anticuerpos específicos anti-SBR y anti-GBR se observaron en el suero y saliva de estos animales alrededor de la semana 3 luego de la vacunación y en la semana 16 aumentaron aún más. En este estudio quedó claro la efectividad de una estrategia de doble promotor en una vacuna de ADN teniendo como herramienta de entrega *Salmonella* atenuada.

Jinghua y cols.,<sup>41</sup> destacan en su investigación la importancia de añadir dos plásmidos de ADN de la región catalítica de la glucosiltransferasa (GTFs) para construir dos nuevas vacunas anti-caries de ADN: pGJGAC/VAX y Pjiga-5C/VAX, uno de estos plásmidos es proveniente de la región catalítica de *S. sobrinus* GTF-1 y el otro de la secuencia del núcleo catalítico de las GTFs de *S. mutans*, que es vital en las actividades metabólicas de la sacarosa y síntesis de glucanos. Su experimento constó de 40 ratones divididos en dos grupos y más tarde en 4 subgrupos; recibieron la primera dosis en el día 28 de su adecuamiento y un refuerzo al día 42. Los investigadores concluyeron con su estudio que añadir estos plásmidos mejora la eficacia protectora contra las bacterias de la caries en especial contra *S. sobrinus*, a comparación de los menores niveles de protección de la pGJA-P/VAX, aunque recalcan que se necesitan más estudios para conseguir datos certeros.

Li y cols.,<sup>42</sup> en su investigación estudiaron cómo mejorar la inmunización en el segundo refuerzo al añadir una proteína primaria de ADN para un fragmento A-P del antígeno proteico de la superficie celular de *S. mutans* (PAc), para lo cual, inmunizaron ratones por la ruta intranasal con tres



regímenes: ADN +refuerzo de proteína primaria, ADN-ADN o proteína- proteína. Los resultados mostraron que el grupo que recibió en primer lugar la vacuna de ADN y luego el refuerzo con proteína primaria tenía mayores respuestas de anticuerpos. Se piensa que esto se debe a una acción sinérgica entre las respuestas inmunes celulares producidas por la vacuna ADN y la respuesta inmune humoral producida por la vacuna proteica.

Liulin Chen y col.,<sup>43</sup> hablan de la posibilidad de mejorar la entrega e inmunogenicidad de las vacunas anti-caries de ADN, esta se puede lograr al incorporar sistemas de nanopartículas incorporando liposomas aniónicos (AL) en los complejos de quitosan/ADN (CS/DNA). Estas nanopartículas construidas AL/CS/DNA entregarán la vacuna de ADN pGJA-P/VAX en la mucosa nasal, pero dependerán en gran medida del pH ambiental, aun así, este nuevo diseño permite una mejor transfección y mayor duración de AL/CS/DNA en la superficie de la mucosa nasal; gracias a estas características de la AL/CS/DNA se obtuvo un mayor nivel de IgA secretoria (SIgA) a comparación de CS/DNA en los estudios realizados en ratones, aunque, si se observó una mínima citotoxicidad en ellos. Por lo que, se concluyó que las nanopartículas desarrolladas son buenas opciones para el transporte y entrega de las vacunas ADN ya que ofrecen una activación más eficiente de la inmunidad mucosa.

Zhong y cols.,<sup>44</sup> investigaron si añadir una proteína recombinada y purificada “FimH-S. T” derivada de *Salmonella* puede modular la respuesta inmune en la vacuna PAc anti-caries, lo que resultó en administrar intranasalmente la vacuna PAc + FimH-S.T en cierto grupo de modelos ratones en un régimen de dos dosis. Lo que se determinó es que, este grupo mejoraba en gran medida los niveles de anticuerpos específicos PAc en las muestras de suero y saliva, adicionalmente facilitaba la proliferación de esplenocitos. Los niveles de formación de lesiones cariosas también disminuyeron evidenciando una alta eficacia protectora contra la caries y por ende un potente adyuvante mucoso para las vacunas.

Michalek y cols.,<sup>45</sup> experimentaron con una dosis baja de una preparación enriquecida de glucosiltransferasa soluble o liposomal administrada intranasalmente, se inmunizó 12 adultos humanos, al día 0 y 7 con 62.5 ug de soluble E-GTF o L-EGTF. Hubo incrementos en saliva de IgA anti-E-GTF en el L-E-GTF y no en el soluble E-GTF grupo. Los niveles de IgG en suero fueron mayores en el soluble E-GTF grupo al día 90. Lo que indica que administrar 62.6 ug de E-GTF por vía intranasal deriva en respuesta de IgA local en las secreciones nasales, es decir, que a menores dosis de antígenos se obtendrá una respuesta inmune más localizada.

## DISCUSIÓN

*S. mutans* es uno de los agentes que intervienen en la producción de la caries dental, la prevalencia de esta enfermedad es a nivel mundial, por lo que la necesidad de una vacuna como estrategia preventiva se hace evidente. En la actualidad no existe una vacuna que este certificada y aprobada para su uso a nivel masivo en humanos por lo que la necesidad de realizar esta revisión de alcance para socializar la eficacia de las vacunas en investigación es de gran importancia.

Desde 1990 en el reporte de Wolf y cols., se les ha otorgado gran importancia a las vacunas de ADN<sup>19,32</sup> Jia y cols.,<sup>32</sup> mencionan que las vacunas de ADN prometen ser una buena alternativa para prevenir y tratar enfermedades, entre ellas la caries dental, Su KL y cols están de acuerdo que estas vacunas son grandes candidatas para combatir la caries, gracias a que presentan ventajas como fácil fabricación y modificación de diseño combinado con un fácil almacenamiento.<sup>27</sup> Además, Guo JH y cols. describen más ventajas con respecto a las vacunas tradicionales: expresión estable y a largo término de proteínas antigénicas producidas endógenamente; potente antigenicidad, produciendo respuestas inmunes celulares y humorales; y posibilidad de crear vacunas polivalentes para varios agentes patógenos.<sup>19</sup>

Sin embargo, Xu QA y cols. Recalca que a pesar que se ha demostrado gran eficacia de las vacunas de ADN en enfermedades infecciosas, autoinmunes y cáncer, su escasa inmunogenicidad sigue siendo una falencia a tener en cuenta; así también Su KL y cols., menciona que en animales grandes y humanos se ha visto poca inmunogenicidad entregada.<sup>27</sup> Jia R y cols. señalan que este problema puede ser por una escasa absorción de los plásmidos de la vacuna de ADN por parte de las células y la inmunogenicidad pobre de los antígenos codificados; además de una mala expresión en los tejidos posterior a la inmunización.<sup>19,39</sup>

Por lo que las investigaciones actuales han tenido la obligación de enfocarse en mejorar las respuestas inmunogénicas que puedan entregar estas vacunas anticaries.<sup>15,27,32</sup> Algunos han optado por el uso de adyuvantes como las citoquinas (IL-6) que demostraron mejorar las respuestas inmunes mucosas y sistémicas.<sup>17,19,20,27</sup>

Se ha observado que los péptidos sintéticos son una buena opción inmunogénica, producen anticuerpos en el líquido crevicular y en la saliva; como es el caso del derivado de la enzima GTF. De igual manera, los liposomas mejoran la respuesta inmune en la mucosa ya que facilitan la liberación del antígeno e incrementan los anticuerpos IgA.<sup>1,12,14,20</sup>

**Tabla 2.** Características descriptivas de los estudios incluidos (n= 23).

N°	Artículo	Autor principal y año de publicación	País	Objetivo del estudio	Muestra		Método Vacunación	Dosis	Resultados	Hallazgos clave
					Población	Tamaño				
1.	LT adjuvant modulates epitope specificity and improves the efficacy of murine antibodies elicited by sublingual vaccination with the N-terminal domain of Streptococcus mutans P1	Batista MT 2017	Brasil	Evaluar la inmunogenicidad, eficacia protectora y niveles inmunes basados en péptidos. P1 <sub>39-512</sub> + LT K4R (Enterotoxina termolábil de la Escherichia coli)	Ratones	5	Sublingual	3 (días: 1, 15 y 30) 10ul	+ respuestas IgG específicas P1 en suero	Persistieron por al menos 2 meses.
2.	Humans immunized with Streptococcus mutans Antigens by mucosal routes	Childers NK 2002	Estados Unidos (Birmingham)	Comparar las respuestas inducidas de la inmunización nasal vs i. tonsilar. E-GTF (preparación de glucosiltransferasa-enriquecida)	Humanos (20-50 años)	21	(Spray especial bidosis)  - Intranasa 1 - Tonsilar	2 (días 0 y 7) - 122ul c/fosa nasal - 122ul c/amígdala palatina	I. Nasal: mayor respuesta IgA anti-E-GTF en mucosas y saliva  Escasos niveles de IgA/IgG en suero	Se observe hasta 18 meses posterior a la inmunización.
3.	Immune response in humans to a nasal boost with Streptococcus mutans antigens	Childers NK 2006	Estados Unidos (Birmingham)	Comprobar las respuestas de administrar intranasalmente E-GTF o -L-E-GTF	Humanos	26	Spray especial bi-dosis)  - Intranasa 1	2 (días 0 y 7) - 122ul c/fosa nasal	Incremento de respuesta anti-E-GTF en lavado nasal, saliva y Suero.	Posible síntomas relacionados: congestión nasal, náusea, dolor de cabeza.
4.	Therapeutic Vaccine against Streptococcus sobrinus-induced Caries	Dinis M 2004	Portugal	Evaluar la inmunización producida por VIP activado o inactivado (proteína inmunomoduladora asociada a la virulencia-Sobrinus).	Ratones	30	Intranasal	2 (día 0 y después de 3 semanas) 1era: 10ug y 2da: 50ug	Incremento en niveles de anticuerpos salivales IgA específicos-VIP. Sin incremento de IgG.	Se observó una disminución en las lesiones de caries y colonización del S. sobrinus
5.	Construction and Immunogenic Characterization of a Fusion Anti-caries DNA Vaccine against PAc and Glucosyltransferase I of Streptococcus mutans.	Guo JH 2004	China	Comparar las respuestas entregadas por las vacunas ADN: pGLUA-P y pCIA-P	Ratones	25	I. Intramuscular (cuádriceps femoral) Subcutánea (cerca g. submandibular)	2 (día 0 y 2 semanas después) 100ul	Mayores niveles en Suero de IgG específicos-PAc en las i. intramusculares. Mayores niveles de IgA salival anti-PAc en i. subcutánea	El grupo inmunizado con GLUA-P vía subcutánea mostró menores caries en esmalte.
6.	Differential Immunogenicity of a DNA Vaccine containing the Streptococcus mutans Wall-	Han TK 2005	Estados Unidos (Florida)	Comparar las repuestas de dos vacunas ADN basadas en 2 plásmidos:	Ratones	15	Intranasal	2 (día 0 y 3 semanas posterior)	Aumento de IgA específico-antígeno en saliva.	Se observaron mejores resultados con la

	Associated Protein A Gene versus that containing a Truncated Derivative Antigen A Lacking in the hydrophobic carboxyterminal región.			pcDNA- <i>wapA</i> y pcDNA- <i>agA</i>			50ug	Aumento IgG en Suero.		vacuna antigéna: pcDNA- <i>wapA</i>
7.	The combinations-chitosan + Pam <sub>3</sub> CSK <sub>4</sub> and chitosan + MPL: promising immune enhancing adjuvants for anti-caries vaccine PAc.	Yongli Bi 2019	China (Wuhan)	Evaluar los efectos de 2 coadyuvantes en las respuestas inmunes a la proteína Pac. PAc-chitosan-Pam <sub>3</sub> CSK <sub>4</sub> PAc-chitosan-MPL	Ratones	-	Inyección mucosa bucal	2 (día 0 y día 7) 25 ug (Pam <sub>3</sub> CSK <sub>4</sub> ) 15 ug (MPL)	Aumento de anticuerpos IgG e IgA específicos PAC en Suero y saliva. Inhibe la colonización del <i>S.mutans</i>	La combinación de antígeno, portador e inmunoestimulante es más efectiva que la PAc sola.
8.	Good manufacturing practices production and analysis of a DNA vaccine against dental caries.	Yang YP 2009	China (Wuhan)	Evaluar los efectos inmunes de la vacuna ADN pGJA-P/VAX con chitosan	Ratones	18	Intranasal	2 (día 0 y después de 2 semanas) 200ug/ml	Aumento anti-PAC y anti-Glu, IgG en Suero y SIgA salival	Reducción de las lesiones de caries en esmalte.
9.	Immunogenicity and persistence of a Targeted Anti-caries DNA vaccine	Xu QA 2006	China (Wuhan)	Evaluar las respuestas de anticuerpos generadas por la vacuna pGJA-P/VAX	Ratones	15	Intranasal	2 (día 9 y 14) 50ug	IgG anti-PAC en Suero. IgA anti-Pac en saliva	Las respuestas fueron detectadas por más de 6 meses en los sitios de inoculación.
10.	Role of peptide antigen for induction of inhibitory antibodies to <i>Streptococcus mutans</i> in the human oral cavity	Tsuha Y 2004	Japon (Tokyo)		Ratones Humanos (edad promedio 37 años)	- 151				Ensayo clínico aleatorio
11.	Flagellin-PAC Fusion Protein is a high efficacy anti-caries mucosal vaccine	Sun Y 2012	China (Wuhan)	Evaluar los efectos inmunitarios de una vacuna ADN con una proteína recombinada de flagelina de la <i>E.colli</i> (KF) y antígenos diana PAc que contienen el fragmento A-P del PAc del <i>S.mutans</i> (rPac). KF-rPac	Ratones	44	Intranasal	3 (días 22, 50 y 78) 8.5ug	Altos niveles de anticuerpos IgA, IgG. rPac-específicos en Suero y saliva	62% reducción de caries dental en ratas
12.	Intranasal co-delivery of IL-6 gene enhances the immunogenicity of anti-caries DNA vaccine	Su LK 2014	China (Wuhan)	Investigar los efectos de la co-entrega de IL-6 que expresa el plásmido pCI-IL-6 sobre la inmunogenicidad de la vacuna de ADN pCIA-P.	Ratones	16	Intranasal	2 (día 0 y 14) 25ul	Niveles más altos de IgG e IgA específicos en suero y saliva a la semana 8.	IL-6 como adyuvante mucoso mejora la respuestas inmunes mucosas y sistémicas en ratones.
13.	Role of Toll-like receptors in host responses to a virulence antigen of <i>Streptococcus mutans</i> expressed by a recombinant, attenuated <i>Salmonella</i> vector vaccine.	Salam MA 2010	Estados Unidos (Birmingham)							Ensayos clínicos aleatorio

14.	Flagellin enhances Saliva IgA response and protection of Anticaries DNA vaccine	Shi W 2012	China (Wuhan)	Evaluar la vacuna de ADN pGJA-pVAX junto con adyuvante mucoso: recombinante proteína flagelina derivada de Salmonella (FliC)	Ratas	25	Intranasal	3 (día 27, 51 y 76) 100ug pGJA-pVAX + 10/20 ug FliC	FliC como adyuvante mejora las respuestas específicas-PAc IgA en saliva e IgG en Suero, además de la habilidad protectora de la vacuna de ADN.	Flagelina se ha probado como adyuvante mucoso en muchas vacunas contra patógenos como la Yersinia pestis. No se observó reacciones en los tejidos.
15.	Antibodies generated against dextranucrase exhibit potential anticariostatic properties in Streptococcus mutans	Rather SA 2020	India	Anticuerpos contra la Dextranacasa purificada como potencial anticariostático in S.mutans	Conejos	-	I.extremidades	4 (día 0, 3 semanas, + 4 semanas y + 6 semanas. 250ul	Inhiben el crecimiento de S.mutans y la formación de biofilm.	No se observó reacciones en los tejidos.
16.	Influence of microparticle formulation on immunogenicity of SYI, a synthetic peptide derived from Streptococcus mutans GbpB. Oral Microbiology Immunology	Peacock ZS 2005	Estados Unidos	Determinar qué formulación de SYI puede elevar los niveles de anticuerpos IgA salivales	Ratones	18	Intranasal	4(días 0,7,14 y124) PLGA 60ug + SYI 1.5mg	SYI puede inducir anticuerpos salivales IgA si se entrega con micropartículas poli lactido-co- glicólido	Pueden mantenerse anticuerpos salivales si se administra el SYI con una formulación de péptidos cargados con micropartículas PLGA.
17.	Enhancing the immunogenicity of a DNA vaccine against Streptococcus mutans by attenuating the inhibition of endogenous miR-9	Jia R 2019	China (Wuhan)	Evaluar la inmunogenicidad de una vacuna de AND con microRNA-9 (miR-9) que inhibe la expresión de la proteína antigénica GLU-AP.	Ratones	24	Inyección músculo cuádriceps	2 (día 0 y 2 semanas después) 100ug de vacuna ADN + 100ug de pGLUA-P	Incrementa la expresión de GLUA-P y mejora las respuestas inmunes en ratones.	
18.	Enhanced immune response to a dual-promoter anti-caries DNA vaccine orally delivered by attenuated Salmonella typhimurium.	Jiang H 2017	China	Evaluar la efectividad de una estrategia promotora doble en la vacuna anti-caries ADN al emplear Salmonella debilitada como vehículo de entrega. pCN-SS/SG + CMV-nirB	Ratones	48	Intragastrointestinalmente	2 (día 0 y semana 16)	Se detectó anticuerpos específicos anti-SBR y anti-GBR en Suero y saliva	Reducción del nro de S. mutans en la placa dental.
19.	Protective efficacy of two new anti-caries DNA vaccine.	Sun J 2009	China	Evaluar la inmunogenicidad de dos nuevos plásmidos de ADN anti-caries: pGJGAC/VAX Y pGJGA-5C/VAX.	Ratones	40	Intranasal	2(día 28 100ul, 2da dosis a los 42 días de edad de los ratones)	Los plásmidos pueden inducir mayores respuestas inmunes in vivo	Pueden aumentar los anticuerpos anti-CAT.
20.	Enhanced immunogenicity of an anti-caries vaccine encoding a cell- Surface protein antigen of Streptococcus mutans by intranasal DNA prime-protein boost immunization	Li Y 2009	China	Mejorar la inmunidad anti-caries específica inducida por una estrategia refuerzo con proteína-primaria ADN de un fragmento de PAc.	Ratones	48	Intranasal	2 (semana 0 y 2)  100ug ADN + 50/100ug proteína	Altos niveles específicos de IgA salivales. Disminución de la colonización de S-mutans.	Puede estimular al cuerpo a producir clones de células B de memoria

21.	Enhanced nasal mucosal delivery and immunogenicity of Anti-caries DNA vaccine through Incorporation of anionic liposomes in Chitosan/DNA complexes.	Chen L 2013	China (Wuhan)	Mejorar la liberación mucosa e inmunogenicidad de una vacuna anti-caries ADN con liposomas anionicos (AL) en complejos de chitosan/ADN (CS/ADN)	Ratones	10	Intranasal  Intramuscular (m. cuadriceps)	2 (día 0 y 2 semanas después)  10ul  25ug	Inducen fuertes respuestas mucosas; el tipo e intensidad de estas fue afectado por la ruta de administración. Mejores resultados la v. intranasal.	Mínima citotoxicidad
22.	FimH as a mucosal adjuvant enhances persistent antibody response and protective efficacy of the anti-caries vaccine	Liu ZF 2019	China (Wuhan)	Investigar si la proteína FimH-S. T recombinada (derivada de la salmonella) puede modular respuesta immune a la vacuna anti-caries.  PAC vaccine + FimH-S. T	Ratones	32	Intranasal	2(día 0 y semana 2) 50ug PAC + 10 u.g FimH-S.T	Aumentaron los anticuerpos PAC-especificos en Suero y saliva. Promovió la proliferación de esplenocitos.	Disminuyen la formación de lesiones cariosas.
23.	Intranasal immunization of humans with Streptococcus mutans antigens.	Li F 2003	Estados Unidos	Evaluar la efectividad de una dosis baja de una preparación enriquecida de glucosiltransferasa (E-GTF) soluble o liposomal.	Humanos	12	Intranasal	2 (día 0 y 7) 62.5ug de E-GTF soluble o L-E-GTF	Aumento de las respuestas salivales de IgA anti-E-GTF en el grupo L-E-GTF.  Aumento IgG en Suero del grupo E-GTF.	Una baja dosis de E-GTF vía intranasal puede incrementar las respuestas IgA en secreciones.



Otro ámbito que también se ha investigado son las microcápsulas y micropartículas, la poliláctico-co-glicólido (PLGA), que tienen la capacidad de controlar la velocidad de liberación y degrada lentamente sin producir inflamación al polímero.<sup>1,12-18</sup>

Al tomar en cuenta las rutas de administración se encuentran la vía intranasal, tonsilar, oral y rectal. Childers demostró que la inmunización intranasal con antígenos del *S. Mutans* brinda respuestas de IgA nasal, sin embargo, en saliva no se observaron los mismos resultados.<sup>23,24</sup> Michalek obtuvo resultados similares en su vacuna de E-GTF al administrarla intranasalmente evidenciando buenas respuestas de IgA en las secreciones nasales y bajos resultados en saliva, pero los resultados de IgG en suero sí fueron los esperados.<sup>45</sup> Las vacunas que se administraron intranasalmente arrojaron resultados prometedores sin producir citotoxicidad en los tejidos, por lo que, se perfila como la futura vía de administración de una vacuna anticaries.

## CONCLUSIONES

Es fundamental dar a conocer que se necesita aumentar la cantidad de investigaciones mediante ensayos clínicos sobre todo en humanos ya que se ha observado que hay muchas vacunas “potenciales” pero ninguna se ha establecido como aceptada y disponible para su uso en la población general; cabe destacar que grandes avances se han logrado en experimentos con animales, como la detección y reconocimiento de varios agentes para el desarrollo de las respuestas de anticuerpos, elaboración de adyuvantes, además, se han probado varias rutas de administración, siendo la más favorable la vía intranasal por su facilidad para desencadenar grandes respuestas inmunológicas y mínimas reacciones secundarias, al menos en los estudios en ratones.

La caries dental es una enfermedad que afecta a gran parte de la población mundial, la principal bacteria que está involucrada en su desarrollo es *Streptococcus mutans*, agente al que se han dirigido gran parte de las investigaciones, fue descubierto en 1924, estamos próximos a cumplir 100 años desde su identificación y aún, no existe una vacuna que combata la enfermedad que desencadena este organismo; es cierto que existe interés de muchos investigadores en desarrollarla pero se necesitan mayores esfuerzos, contribuciones y recursos para que esta se convierta en una realidad que permita mejorar la calidad de vida de la población.

Esta revisión es un intento de recopilar de manera concisa las investigaciones llevadas a cabo en el transcurso del surgimiento de una vacuna contra la caries dental,

detallando la información obtenida para su fácil comprensión, de tal manera que permita a los investigadores continuar con futuras investigaciones.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

## FINANCIAMIENTO

Esta investigación es autofinanciada.

## REFERENCIAS

- Chatterjee K. Caries Vaccine: The Journey So Far Caries Vaccine. Acta Sci Dent Sci [Internet]. 2018;3(1):111–115. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/329802339>
- Giasuddin ASM, Huda SN, Jhuma KA, Haq AMM. Dental Caries Vaccine Availability: Challenges for the 21 st Century. J Immuno Immunoth. 2017;1(1):1–7.
- Shah V, Chovateeya S, Patel D, Suthar N, Shah A, Patel J. Vaccination against Dental Caries- Possibilities, prospects and dangers. J Adv Med Dent Scie Res [Internet]. 2018;6(5):9–11. Available from: [www.jamdsr.com](http://www.jamdsr.com)
- Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of Streptococcus mutans and the ability to form biofilms. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(4):499–515.
- Pereira A, Neves A, Trindade A. Imunologia da cárie dentária. Acta Med Port. 2010;23(4):663–8.
- Cherukuri G, Veeramachaneni C, Rao G V., Pacha VB, Balla SB. Insight into status of dental caries vaccination: A review. J Conserv Dent [Internet]. 2020 [cited 2021 May 17];23(6):544–9. Available from: <https://www.jcd.org.in/article.asp?issn=0972-0707;year=2020;volume=23;issue=6;spage=544;epage=549;aulast=Cherukuri>
- Cao X-X, Fan J, Chen J, Li Y, Fan M. Immunogenicity and Prediction of Epitopic Region of Antigen Ag.II and glucosyltransferase from Streptococcus mutans. Med Sci [Internet]. 2016;36(3):416–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-016-1602-y%0A>
- Abraham M, Shwetha KN, Vanishri HC, Roopa RS, Dominic A, Sowmya S V. Vaccine for Dental Caries - An Imminent Target. J Dent Oro-facial Res. 2018;14(01):49–54.
- Surya V, Ephraim R, Rajamani T, Ayilliath A, Aranvid A, Sharath C. Newer Developments In the field of Caries Vaccine- A review. J Adv Med Dent Scie Res [Internet]. 2018;6(12):57–9. Available from: [www.jamdsr.com](http://www.jamdsr.com)
- Shanmugam KT, Masthan KMK, Balachander N, Jimson S, Sarangarajan R. Dental caries vaccine- A Possible Option? J Clin Diagnostic Res [Internet]. 2013 [cited 2021 May 16];7(6):1250–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3708248/>
- Singh S, Kataria S. An Insight into Caries Vaccine. Int J Oral Heal Med Res. 2015;2(4):107–10.
- Patel M. Dental caries vaccine: are we there yet? Lett Appl Microbiol. 2020 Jan 1;70(1):2–12.
- Chhabra R, Rajpal K. Caries vaccine: A boom for public health. Ann Trop Med Public Heal [Internet]. 2016 [cited 2021 May 16];9(1):1–3. Available from: <https://www.atmph.org/article.asp?issn=1755-6783;year=2016;volume=9;issue=1;spage=1;epage=3;aulast=Chhabra>

44. Anupama T, Devi BR. Plant Derived Vaccines – New Door to Periodontal Vaccine. *J Pharm Sci Res* [Internet]. 2019;11(5):1902–6. Available from: <https://search.proquest.com/docview/2237018238?pq-origsite=gscholar%0Ahttps://search.proquest.com/openview/9146ace9fd61f92afcd86e088dc87d08/1?pq-origsite=gscholar&cbl=54977>
45. Pathak TR. Dental caries vaccine: need of the hour. *Int J Oral Health Med Res* [Internet]. 2016;2(5): 138-139. Disponible en: <http://www.ijohmr.com/upload/Dental%20Caries%20Vaccine.pdf>
46. Sharma Yesh, et al. Dental caries vaccine- a change. *Acta Scientific Dental Sciences* [Internet]. 2018;2(1): 41-44. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/332719795\\_Dental\\_Caries\\_Vaccine\\_-\\_A\\_Change](https://www.researchgate.net/publication/332719795_Dental_Caries_Vaccine_-_A_Change)
47. Malavika J, Hiremath SS, Das M, Musareth A, Arora P. Dental caries vaccine: a review. *Int J Oral Health Med Res* [Internet]. 2016;3(4): 104-108. Disponible en: <http://www.ijohmr.com/upload/Dental%20Caries%20Vaccine-%20A%20Review.pdf>
48. Da Silva DR, Da Silva ACB, Filho RM, Verli FD, Marinho SA. Vaccine against dental caries: an update. *Advances in Microbiology* [Internet]. 2014;4: 925-933. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4236/aim.2014.413103>
49. Russell MW, Childers NK, Michalek S, Smith DJ, Taubman MA. ¿A caries vaccine? The state of the science of immunization against dental caries. *Caries Research* [Internet]. 2004; 38:230-235. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000077759>
50. Gambhir RS, Singh S, Singh G, Singh R, Nanda T, et al. Vaccine against dental caries- an urgent need. *J Vaccines Vaccin* [Internet]. 2012;3(2). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/270012554\\_Vaccine\\_against\\_Dental\\_Caries\\_-\\_An\\_Urgent\\_Need](https://www.researchgate.net/publication/270012554_Vaccine_against_Dental_Caries_-_An_Urgent_Need)
51. Cozens D, Read RC. Anti-adhesion methods as novel therapeutics for bacterial infections. *Expert reviews* [Internet]. 2012; 10(12): 1457-1468. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/eri.12.145>
52. Batista MT et al. LT adjuvant modulates epitope specificity and improves the efficacy of murine antibodies elicited by sublingual vaccination with the N-terminal domain of *Streptococcus mutans* P1. *Vaccine* [Internet]. 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.007>
53. Childers NK, Tong G, Li F, Dasanayake AP, Kirk K, Michalek SM. Humans immunized with *Streptococcus mutans* Antigens by mucosal routes. *J Dent Res* [Internet]. 2002. 81(1): 48-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/002203450208100111>
54. Childers NK, Tong G, Li F, Dasanayake AP, Li Y, Kirk K, Michalek SM. Immune response in humans to a nasal boost with *Streptococcus mutans* antigens. *Oral Microbiol Immunol* [Internet]. 2006. 21:309-313. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2006.00302.x>
55. Dinis M et al. Therapeutic Vaccine against *Streptococcus sobrinus*-induced Caries. *J Dent Res* [Internet]. 2004. 83(4): 354-358. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/154405910408300416>
56. Guo JH, Jia R, Fan MW, Bian Z, Chen Z, Peng B. Construction and Immunogenic Characterization of a Fusion Anti-caries DNA Vaccine against PAC and Glucosyltransferase I of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res* [Internet]. 2004. 83(3): 266-270. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/154405910408300316>
57. Han TK, Dao ML. Differential Immunogenicity of a DNA Vaccine containing the *Streptococcus mutans* Wall-Associated Protein A Gene versus that containing a Truncated Derivative Antigen A Lacking in the hydrophobic carboxyterminal región. *DNA and Cell Biology* [Internet]. 2005. 24(9): 574-581. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/dna.2005.24.574>
58. Yongli Bi et al. The combinations-chitosan + Pam3CSK4 and chitosan + MPL: promising immune enhancing adjuvants for anti-caries vaccine PAC. *Infection and Immunity* [Internet]. 2019; 87(12): 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/IAI.00651-19>
59. Yang YP, Li YH, Zhang AH, Bi L, Fan MW. Good manufacturing practices production and analysis of a DNA vaccine against dental caries. *Acta Pharmacologica Sinica* [Internet]. 2009; 30: 1513-1521. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/aps.2009.152>
60. Xu QA et al. Immunogenicity and persistence of a Targeted Anticaries DNA vaccine. *J Dent Res* [Internet]. 2006; 85(10): 915-918. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/154405910608501008>
61. Yang H, Yan Z, Zhang Z, Realivazquez A, Ma B, Liu Y. Anti-caries vaccine based on clinical cold-adapted influenza vaccine: A promising alternative for scientific and public-health protection against dental caries. *Medical Hypotheses* [Internet]. 2019. 126: 42-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.03.006>
62. Tsuha Y, Hanada N, Asano T, Abei T, Yamaguchi S, Salam MA, et al. Role of peptide antigen for induction of inhibitory antibodies to *Streptococcus mutans* in the human oral cavity. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2004; 137: 393-401. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02548.x>
63. Sun Y, Shi W, Yang JY, Zhou DH, Chen YQ, Zhang Y, et al. Flagellin-PAC Fusion Protein is a high efficacy anti-caries mucosal vaccine. *J Dent Res* [Internet]. 2012; 91(10): 941-947. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/00220345112457684>
64. Su LK, Yu F, Li ZF, Zeng, Xu QA, Fan MW. Intranasal co-delivery of IL-6 gene enhances the immunogenicity of anti-caries DNA vaccine. *Acta Pharmacologica Sinica* [Internet]. 2014; 35: 592-598. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/aps.2013.184>
65. Salam MA, Katz J, Michalek SM. Role of Toll-like receptors in host responses to a virulence antigen of *Streptococcus mutans* expressed by a recombinant, attenuated *Salmonella* vector vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2010; 28: 4928-4936. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.05.039>
66. Shi W, Li YH, Liu F, Yang JY, Zhou DH, Chen YQ, et al. Flagellin enhances Saliva IgA response and protection of Anti-caries DNA vaccine. *J Dent Res* [Internet]. 2012; 91(3): 249-254. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/00220345111424283>
67. Rather SA, Sharma SC, Mahmood A. Antibodies generated against dextranucrase exhibit potential anti-cariostatic properties in *Streptococcus mutans*. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2020; 104: 1761-1772. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10327-x>
68. Peacock ZS, Barners LA, King WF, Trantolo DJ, Wise DL, Taubman MA, et al. Influence of microparticle formulation on immunogenicity of SYI, a synthetic peptide derived from *Streptococcus mutans* GbpB. *Oral Microbiology Immunology* [Internet]. 2005; 20: 60-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2004.00191.x>
69. Jia R, Yan L, Guo J. Enhancing the immunogenicity of a DNA vaccine against *Streptococcus mutans* by attenuating the inhibition of endogenous miR-9. *Vaccine* [Internet]. 2019; 38(6): 1424-1430. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.083>
70. Jiang H, Hu Y, Yang M, Liu H, Jiang G. Enhanced immune response to a dual-promoter anti-caries DNA vaccine orally delivered by attenuated *Salmonella typhimurium*. *Immunobiology* [Internet]. 2017; 222(5): 730-737. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.01.007>
51. Sun J, Yang X, Xu QA, Bian Z, Chen Z, Fan M. Protective efficacy of two new anti-caries DNA vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2009; 27(52): 7459-7466. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.007>
52. Li Y, Jin J, Yang Y, Bian Z, Chen Z, Fan M. Enhanced immunogenicity of an anti-caries vaccine encoding a cell- Surface protein antigen of *Streptococcus mutans* by intranasal DNA prime-protein boost immunization. *The Journal of Gene Medicine* [Internet]. 2009; 11(11): 1039-1047. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jgm.1386>
53. Chen L, Zhu J, Li Y, Lu J, Gao L, Xu H, Fan M, Yang X. Enhanced nasal mucosal delivery and immunogenicity of Anti-caries DNA vaccine through Incorporation of anionic liposomes in Chitosan

DNA complexes. PLoS ONE [Internet]. 2013; 8(8): e71953.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071953>

71. Liu ZF, Chen JL, Li WY, Fan MW, Li YH. FimH as a mucosal adjuvant enhances persistent antibody response and protective efficacy of the anti-caries vaccine. Archives of Oral Biology [Internet]. 2019; 101: 122-129. Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.02.009>
72. Li F, Michalek SM, Dasanayake AP, Li Y, Kirk K, Childers NK. Intranasal immunization of humans with Streptococcus mutans antigens. Oral Microbiology Immunology [Internet]. 2003; 18(5): 271-277. Disponibile en: <https://doi.org/10.1034/j.1399-302X.2003.00067.x>