







Artículo de Revisión

Polimorfismo asociado a la susceptibilidad a caries dental

Polymorphisms associated with susceptibility to dental caries

Pamela Lisbeth Alban Zambrano¹  , Apaica Sayaquima Allauca Anaguarqui¹  , Verónica Alejandra Salame Ortiz¹  

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

RESUMEN

La susceptibilidad a presentar y desarrollar caries dental está íntimamente ligada al genoma del huésped. El objetivo primordial de la presente investigación es identificar, categorizar y definir los genes y sus principales polimorfismos los cuales a través de métodos experimentales se han asociado a la susceptibilidad de caries dental. Los genes involucrados en el desarrollo del esmalte, así como los genes relacionados en la preferencia de los sabores dulces han sido asociados a la susceptibilidad de presentar caries dental. Entre los genes involucrados en el desarrollo del esmalte cuyos polimorfismos repercuten en dicha susceptibilidad, se encuentran AMEL, ENAM, AMBN, MMP TUFT1 y KLK4, y los genes asociados al gusto cuyos polimorfismos están asociados son TAS1R2 y TAS1R3. Además, dentro de estos genes se han descubierto polimorfismos que actúan de manera protectora ante lesiones cariosas.

Palabras clave: Polimorfismo; Genes; Susceptibilidad; Caries; Proteínas.

ABSTRACT

The susceptibility to present and develop dental caries is closely linked to the host genome. The main objective of this research is to identify, categorize and define the genes and their main polymorphisms which through experimental methods have been associated with susceptibility to dental caries. Genes involved in the development of enamel, as well as genes related to the preference for sweet tastes have been associated with susceptibility to dental caries. Among the genes involved in the development of enamel whose polymorphisms have an impact on this susceptibility are AMEL, ENAM, AMBN, MMP TUFT1 and KLK4, and the genes associated with taste whose polymorphisms are associated with TAS1R2 and TAS1R3. In addition, within these genes, polymorphisms have been discovered that act in a protective manner against carious lesions.

Keywords: Polymorphism; Genes; Susceptibility; Caries; Proteins.


Citar como: Alban Zambrano PL, Allauca Anaguarqui AS, Salame Ortiz VA. Polimorfismo asociado a la susceptibilidad a caries dental. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2023 [citado Fecha de Acceso]; 19:e965. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/965>

DOI: 10.5281/zenodo.7925575

Recibido: 20-12-2023

Aceptado: 08-03-2023

Publicado: 20-04-2023

Editor: Univ. Guillermo Alejandro Herrera Horta . Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

© 2023 Autor(es). Este es un artículo en acceso abierto, distribuido bajo los términos de una licencia Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio siempre que la obra original sea correctamente citada.



INTRODUCCIÓN

La genética es la ciencia que ha centrado sus bases de investigación en los patrones hereditarios, tanto en las características, variaciones y rasgos de individuos de diversas especies, y centrándose más específicamente en el ser humano, toda la información genética crea una diversidad de genoma haciendo que cada organismo sea particular, todos los aspectos que nos caracterizan están localizados en los genes mismos que están compuestos de secciones de ADN.⁽¹⁾

En el ámbito científico, el ADN ha sido descrito como una molécula fundamental que es capaz de codificar la información genética de absolutamente todas las células y la gran variedad de rasgos queda reflejada por marcadores moleculares denominados polimorfismos. Hay varios tipos dentro de los cuales destacan los polimorfismos génicos, los mismos que se localizan en la región codificante del genoma, es decir en regiones capaces de codificar para una proteína; por otro lado se presentan los polimorfismos genéticos los cuales se localizan en regiones no codificantes es decir que no están calificadas para la codificación de productos génicos, a pesar de ello pueden cumplir funciones reguladoras y estructurales. Por último encontramos al *Single-Nucleotide Polymorphism* (SNP), como su nombre lo indica este influye en un único nucleótido el mismo que es una unidad

manométrica secuencial del ADN.^(1,2)

En específico los polimorfismos génicos pueden tener o no efectos sobre el fenotipo, es aquí donde polimorfismos con alteraciones fenotípicas son capaces de transformar las características bioquímicas, fisiológicas e incluso morfológicas de la célula, teniendo la probabilidad de desembocar en procesos patológicos.⁽²⁾

Para detectar ciertas características se puede utilizar el análisis de polimorfismos con el fin de evidenciar ciertos cambios en estructuras moleculares específicas de importancia en Odontología. Ciertas estructuras como el esmalte y la dentina pueden tener cambios estructurales a nivel celular en determinados individuos mismos que pueden presentar predisposición a patologías a nivel de cavidad oral, de igual manera a través de los polimorfismos se ha detectado una gran variación en la percepción y atracción por ciertos alimentos con alto contenido de azúcar, esto sumado al tiempo de exposición a los ácidos producidos por microorganismos como *Streptococcus mutans* siendo la bacteria más representativa asociada a los procesos cariogénicos dan como resultado un deterioro progresivo de los órganos dentales.⁽³⁾

La caries dental se define, como la condición multifactorial dinámica y crónica que se da por el desequilibrio entre las piezas dentales y el medio bucal, la importancia de su estudio radica en la alta incidencia que se presenta. A nivel nacional se ha reportado una incidencia de caries dental de alrededor del 60 %; por otra parte a nivel de Sudamérica está alcanzando cifras superiores al 80 %, esto debido principalmente al alto consumo de azúcar, falta de programas de educación en salud oral junto con una inapropiada exposición a fluoruros.⁽⁴⁾

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, exploratoria y no experimental, cualitativa mediante una búsqueda de artículos en bases de datos como: Pubmed, SciELO, Dentistry and Oral, Science Direct. Fueron revisados un total de 60 artículos científicos que fueron obtenidos introduciendo los términos “polimorfismo”, “genética” y “caries dental” en el período enero de 2000 a enero 2021; en los buscadores mencionados. Una vez revisados los 60 artículos, fueron seleccionados 43 que contenían la información necesaria para cumplir con el objetivo principal de esta revisión.

DESARROLLO

Se ha demostrado que la susceptibilidad a presentar y desarrollar caries dental está íntimamente ligado al genoma del huésped. A pesar de que el modelo genético no es un factor etiológico, su impacto en las estructuras dentales se ve evidenciado a través de cuatro grupos principales de genes que causan esta afección.⁽⁵⁾ En esta revisión bibliográfica se destacan dos factores genéticos considerados de los más importantes como son: los genes involucrados en el desarrollo del esmalte dental, el que se ha evidenciado en individuos una variabilidad que condiciona las características del mismo, de igual manera se describen los genes involucrados en la preferencia de algunos sabores que tienen un impacto en la dieta ya que el individuo tiene predilección hacia la ingesta de carbohidratos y azúcares de manera habitual.⁽⁶⁾

Genes Asociados en el desarrollo del esmalte dental

Esmalte dental

El esmalte dental es un tejido acelular con un elevado contenido mineral, de origen ectodérmico, que se localiza en la corona dental con el objetivo de proteger al complejo dentina pulpar. Esta es la primera barrera de protección que posee el órgano dental, su formación se da a partir de los ameloblastos los cuales presentan funciones fundamentales para que el diente adquiera sus características diferenciales externas una vez terminada su formación.⁽⁷⁾

Amelogénesis

Para comprender como los polimorfismos afecta a la estructura del esmalte en su fase de desarrollo se debe comprender la amelogénesis en la etapa específica en donde se forma el esmalte. La amelogénesis es la sucesión de eventos que culminan con la formación del esmalte, esto se da gracias a la secreción inicial de la fase orgánica de la matriz extracelular para después ser mineralizada a través la fase orgánica mediante depósitos de calcio y fosfato. La importancia de la amelogénesis se debe a que representa el ciclo vital del ameloblasto y la cual se desarrolla en seis diferentes estadios:

- Estadio morfogenético: el cual establece la forma de la corona dental y se produce en el estadio de campana.
- Estadio de diferenciación: en la cual las células del epitelio interno del esmalte se diferencian en ameloblastos.
- Estadio de síntesis y secreción del esmalte: involucra la génesis de vesículas secretoras en el aparato del Golgi del ameloblasto para su posterior liberación contra la dentina de manto, a medida que los ameloblastos se distancian de la dentina la secreción se da por medio de proceso ameloblástico.
- Estadio de maduración: es aquí donde el espesor final de la matriz del esmalte se conforma, presentado

perdida de componentes orgánicos y obteniendo un mayor depósito de componentes inorgánicos.

- Estadio de protección: el esmalte posee una configuración basada en estructura cristalina traslúcida conformada por prismas o varillas de esmalte, siendo esta la unidad básica del esmalte que se presenta como cristales alargados de forma cilíndrica dispuestos en forma radiada a partir de la unión amelodentinaria.
- Estadio de desmolisis: aquí el esmalte está completamente mineralizado y recubierto por ameloblastos en su exterior, los cuales constituyen la membrana de Nasmyth.⁽⁸⁾

De igual manera en la amelogénesis se describe la participación de diversas proteínas, encargadas de regular genéticamente la mineralización a partir de depósitos de hidroxiapatita en la matriz extracelular de tejidos mineralizados. Estas mismas proteínas genéticas intervienen en varios procesos de génesis que están relacionados al desarrollo de esmalte, dentina, cemento y hueso alveolar.⁽⁹⁾

Para que el esmalte adquiera sus características ópticas, estructurales y físicas requiere de un proceso esencial como es la mineralización de la matriz extracelular, misma que comprende la constitución biológica de los cristales de hidroxiapatita a partir de varios eventos de manera cronológica como la demarcación de espacio destinado a la estimulación de ameloblastos, donde inicia la secreción de la matriz extracelular a través de las prolongaciones de Tomes.^(8,9)

Constitución de un armazón estructural de proteínas preformado por la matriz orgánica: estas proteínas resaltando la amelogenina son secretadas por ameloblastos y ensambladas en nano-esferas. La matriz extracelular se satura para la producción de una solución con abundantes cantidades de iones fosfato y calcio, iones que son liberados por ameloblastos, control de la composición de núcleos de cristales de hidroxiapatita. Este proceso es controlado por una serie de proteínas específicas como enamulina, tuftelina, amelogeninas, ameloblastinas y sialofosfoproteínas dentinales, regulación morfológica, crecimiento y orientación de los cristales gracias a la matriz extracelular.⁽⁹⁾

Genes que codifican para las proteínas involucradas en el esmalte

Existe una diversidad de genes que intervienen en el proceso de formación del esmalte, muchos de ellos son esenciales para que el esmalte tenga sus particulares características, cuando existen alteraciones mutaciones y translocaciones a nivel de estos genes la información que estos proporcionan a nivel celular resulta en procesos anormales patológicos o deficientes estructuralmente.⁽¹⁰⁾ Se ha demostrado que trastornos a nivel de estas proteínas no siempre derivan en amelogénesis imperfecta ya que pueden alterar la estructura normal del esmalte otorgando mayor susceptibilidad a presentar procesos cariosos, genes como AMEL, ENAM, AMBN, MMP TUFT1, KLK4 son polimorfismos recurrentes asociados a defectos al esmalte.⁽¹¹⁾

AMEL

Los genes de la Amelogenina X y Y AMLEX y AMLEY respectivamente son genes que se ubican en el brazo corto del cromosoma X y Y, este es el responsable de codificar la proteína hidrófoba amelogenina, esta proteína es esencial para la formación del esmalte.⁽¹²⁾ Específicamente esta interviene en el aglutinamiento de los cristales de hidroxiapatita para construir la varilla estructural que representa alrededor del 90 % de la constitución del esmalte (composición inorgánica), es una proteína básica para la conformación estructural más no para su formación.⁽¹³⁾

El gen que presenta la secuencia de ADN con la información de la Amelogenina puede presentar alteraciones o mutaciones que derivan en características inherentes en el individuo que la presente, una de ellas desemboca en la susceptibilidad a caries, a pesar de ello se han descrito mutaciones en este gen que no tienen un impacto directo en esta condición.⁽¹⁴⁾

A continuación, se describen las mutaciones y alteraciones de este gen que tiene relevancia en relación a la susceptibilidad a los desechos metabólicos producidos por grupos de bacterias del género *Streptococcus* especialmente el *Streptococcus mutans*.⁽¹⁵⁾

Dentro del gen que controla a la proteína Amelogenina se han descrito varias mutaciones, las cuales tienen un vínculo directo con la susceptibilidad a caries. El gen AMLEX se ubica específicamente en el cromosoma X en el brazo corto en la región 22 en la banda 3 (Xp 22.3), de igual manera este gen está acoplado al cromosoma X en el brazo corto región 22 banda 1 (Xp 22.1). El génesis de la mutación de este gen que causa que la proteína amelogenina no cumpla su cometido de manera apropiada o a su vez que cambie totalmente la función para la que esta predestinada tiene un mecanismo de acción complejo, el cual se establece cuando existe una permutación dentro de la secuencia de ácidos nucleicos presentes en el ADN, el gen muta cuando un solo nucleótido se altera o por defecto cuando se altera una secuencia de tres nucleótidos (codones).⁽¹⁶⁾ El ADN tiene una cadena específica y perfecta de nucleótidos que proveen de información precisa a la célula para que pueda producir la Amelogenina en la fase de composición del esmalte.^(16,17)

En lo que a genética se refiere el gen de la amelogenina se caracteriza por ser un gen codominante esto debido a que presenta un genotipo dominante, es por ello que el polimorfismo del AMELEX al tener esta característica

puede aumentar la susceptibilidad en un individuo si sus progenitores presentan un polimorfismoidéntico o una versión que difiere mínimamente del mismo, este es el caso del polimorfismo del AMLEX rs5933871; rs5934997 los cuales diversos autores han reportado que su asociación con la susceptibilidad a caries no tiene un impacto relevante a pesar de estar presente con una frecuencia moderada (MFA = 0,27).^(15,18,19)

AMELX hCV2190967, rs178784860 poseen un MFA de 0,06 y 0,08 respectivamente a pesar de que se puede categorizarse como una variante genómica inusual en personas portadoras del gen se ha descrito una mayor susceptibilidad a caries cuando presenta un alelo T y C.^(20,21,22)

Dentro de los polimorfismos del gen de la proteína Ameloblastina existe una variante que toma especial relevancia en nuestra investigación, este gen de carácter dominante, recesivo, codominante y sobredominante, tiene una repercusión directa sobre la predisposición del individuo a presentar caries. El gen rs946252 tiene una frecuencia de MFA 0,31 índice que destaca a esta variante como “usual” alrededor de este gen en específico se han realizado varios estudios experimentales en poblaciones específicas los cuales han arrojado resultados similares y han demostrado que este gen tiene una predisposición por el género, actuando de una forma protectora en el género masculino al presentar el alelo T. Sin embargo, en el género femenino se ha reportado una tendencia a generar susceptibilidad directa a caries sin importar la variación de alelos.⁽²³⁾

ENAM

ENAM se define como gen codificante de Enamelina, una proteína destacable en el proceso de formación del esmalte específicamente en la amelogénesis. Las propiedades físicas del mismo dependen de la expresión de esta proteína en conjunto con la AMLEX y AMBN. Se ha considerado que la enamelina es un coadyuvante en el proceso de alargamiento de los cristales de hidroxiapatita en el esmalte en desarrollo. Los cristales de hidroxiapatita poseen una forma cristalina prismática hexagonal la cual se presenta una configuración perpendicularmente a la superficie externa del diente, la enamelina contribuye a que los cristales de hidroxiapatita formen una estructura perfecta y sólida, la cual confiere el grosor de este armazón que cubre al complejo dentino pulpar, ubicándose en el brazo largo del cromosoma 4 en la región 11 y 21.^(24,25,26)

Las variaciones de ENAM pueden estar dadas por varias mutaciones a nivel de la secuencia de nucleótidos del ADN las cuales radican en cambios de bases ya sea por transición que es el mecanismo que se cambia de una base purínica o pirimidínica por otra base de las misma EJM AG, así como transversiones término que se refiere al cambio de una base purínica a una pirimidínica EJM AT.⁽²³⁾

Otro tipo de mutación se evidencia en la delección o inserción como es la pérdida o adición en donde la secuencia cambia radicalmente dando como resultado a una proteína erróneamente expresada. Otra mutación presente en el ENAM es la transposición en la cual se cambia de posición de una cadena de nucleótidos modificando a la proteína tanto en estructura y función.⁽²⁷⁾

Cuando el genotipo es recesivo genotipo GG la mutación a nivel de ENAM puede presentarse como un factor protector ante el ECC (Caries de la Primera infancia), lo que evidencia la gran variedad de susceptibilidad a caries en niños que presentan factores predisponentes similares en relación a esta patología, dando como resultado una tendencia alta a presentar esta lesión, el polimorfismo específico de este gen es rs1264848, MFA = 0,11 siendo este un marcador frecuente.⁽²⁸⁾

En relación a las mutaciones que predisponen la susceptibilidad a caries se encuentran, ENAM rs2609428 el cual por sí solo se asocia a la caries dental y por otro lado encontramos al rs767128, rs3796704 los cuales son haplotipos es decir si estos dos polimorfismos son heredados en conjunto causará mayor susceptibilidad a caries dental, en el caso del primer polimorfismo se puede afirmar que es infrecuente, por otro lado, el haplotipo puede considerarse común (MFA = 0,12).⁽²⁹⁾

Por último, los polimorfismos de ENAM rs12640848, rs3790506 los cuales presentan una mutación a nivel de la cadena de ácidos nucleicos, repercutiendo directamente en su funcionamiento al presentar transversión en un solo nucleótido. Cabe destacar que cuando existe una haploinsuficiencia a nivel de esta proteína el resultado global es una reducción significativa en la cantidad de enamelina disponible durante el proceso de amelogénesis derivando una hipoplasia dental.^(23,30)

AMBN

La AMBN es el gen que codifica la glicoproteína fosforilada ameloblastina encargada de la cohesión de los cristales de hidroxiapatita,⁽³¹⁾ la misma es secretada por los ameloblastos de la matriz del esmalte y una de sus funciones principales radica en adherir a los ameloblastos a la membrana basal. Ante la presencia de alteraciones a esta proteína se ocasiona la segregación de los ameloblastos comprometiendo, su polaridad y su función de secretar amelogenina.⁽⁸⁾

Las mutaciones que sufre este gen generalmente van a estar relacionadas a la cadena de ácidos nucleicos ya sea por delección, duplicaciones y transición. Los polimorfismos que se nombran a continuación van a tener una influencia directa en procesos cariosos: específicamente estos polimorfismos rs4694075 rs34538475 presentan una alteración por transición al cambio de base C a T contando con una frecuencia MFA=0,48 y MFA=0,17

respectivamente. El haplotipo AMBN hCV496502 al unirse con la variante de AMELX: hCV2190967 potencia la susceptibilidad a caries MFA=0,22 (común).⁽³⁰⁾

Resaltamos también un polimorfismo que tiene relevancia dentro de la práctica clínica como es el AMBN rs7439186, ya que es un marcador relacionado con el desarrollo de fluorosis su mecanismo de acción es exactamente idéntico a los polimorfismos AMBN antes mencionados a pesar de tener una MFA=0,12 común la relación de esta patología dependerá directamente de un factor ambiental como es la exposición al flúor que se somete al individuo.⁽³¹⁾

MMP

La Metaloproteinasa 20 (MMP-20) es un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 11 región 22 banda 3 (11q22.3). Codifica a una proteína de la matriz extracelular como es la enamelinina la cual es secretada tanto por los ameloblastos como por odontoblasto, este participa en la fase del desarrollo del esmalte cumpliendo dos funciones esenciales: se encarga de eliminar el exceso de componentes orgánicos y su segunda función es facilitar la mineralización tanto en esmalte como en dentina cuando secciona las proteínas de la matriz extracelular.^(32,33)

El MMP-20 tiene una relación directa con las demás proteínas que actúan en la formación del esmalte especialmente con la amelogenina ya que MMP-20 procesa el N-Terminal de esta proteína y actúan en el punto más hidrosoluble de esta formación del cual se conoce como el TRAP (Tiamina Rica en Péptido De Amelogenina Rico En Tirosina). Las mutaciones a nivel de este gen provocan que la enamelinina no cumple con la escisión y eliminación de los residuos generados por las proteínas implicadas en el proceso de formación del esmalte, mismas que ya mencionamos anteriormente, se han identificado al menos 7 mutaciones en este gen, a pesar que este crea un esmalte anormal, áspero, decolorado, propenso a rupturas y a caries, se considera infrecuente al ser un genotipo recesivo.^(34,35,36)

El polimorfismo destacado en relación al gen MMP20: rs1784418 el cual aumenta el riesgo de caries cuando presenta una transición de su secuencia provocando así la hipomaduración del esmalte.⁽³⁷⁾

KLK4

KLK4 corresponde a la Calicreína 4, la cual es una serina proteasa que libera serinasa a través de los odontoblastos y ameloblastos, juega un rol destacable durante los procesos de formación del esmalte ya que se encarga de degradar la proteína amelogenina antes de que finalice el endurecimiento del esmalte. Se ubica en el cromosoma 19, y sus principales mutaciones en la práctica odontológica son rs198968 las mismas que evitan la aparición de caries de primera infancia rs2235091, por otro lado con un mecanismo muy similar la acción de la rs2235091 aumenta la resistencia a caries cuando presenta una transición en la secuencia de nucleótidos.⁽⁸⁾

TUFT1

Al igual que los genes que se describen anteriormente, los cuales están relacionados con la conformación estructural del esmalte, el gen de la TUFT1 posee una particularidad, ya que participa en los procesos estructurales del esmalte, así como en el desarrollo del mismo. Este gen codifica la proteína Tuftelina la cual se considera que es indispensable para la calcificación, específicamente en la fase de desnucleación y crecimiento de los cristales.⁽³⁸⁾

Wang et al.⁽⁴³⁾ argumentaron la posibilidad que esta proteína interviene en el transporte y la secreción celular, localizándose en el cromosoma 1 en el brazo largo en la región 21 (1q21) y su expresión se da en fases muy tempranas a la odontogénesis, donde las interacciones ectodérmicas/mesenquimales culminan en la producción de ameloblastos y odontoblastos.

Las mutaciones notables de este gen son rs2337359, la cual está ligada a caries en adultos; por otro lado, la rs3790506 al presentar un genotipo codominante GG causa caries en la primera infancia. Cuando existe una transversión en las bases pirimidínicas y purínicas en los polimorfismos rs2337359 y rs3790506 aumenta la susceptibilidad a caries, se consideran variaciones comunes presentando un índice MFA de 0,22 y 0,14 respectivamente.⁽²⁸⁾

Existe un polimorfismo del gen TUFT1 que es producto de una transposición de la cadena de nucleótidos original, al presentar estas dos variantes (CTTCTCAAGGT / CTGTAGGAAGA) sumado al acumulo de placa, impulsan al *Streptococcus mutans* predisponen la aparición de lesiones cariosas.⁽³²⁾

Polimorfismos relacionados a la percepción del gusto

Existen una mutación involucrada hacia la predilección de ciertos individuos al consumo de una dieta rica en azúcares y carbohidratos con una frecuencia moderada, el mismo que influye en el índice de masa corporal. Los genes TAS1R2, TAS1R3 influyen en la recepción específica de sabores dulces con alto contenido de sacarosa, esto fue comprobado a través de experimentación en jóvenes adultos, considerado como un agente causal directo en el incremento de caries. El mecanismo de acción radica en la codominancia, ya que esto influirá

de manera directa e indirecta a que el individuo tenga una preferencia por estos alimentos y los consume de manera habitual en su dieta diaria, en los sujetos que presente estos polimorfismos la curva de Stephan prolonga el tiempo para que la saliva recupere su pH normal después de haber descendido a un pH crítico.^(39,40)

Por otro lado, la genética también influye en el desarrollo y forma de percepción de las papilas gustativas, ya que en varios individuos se ha observado que las papilas gustativas poseen muy poca sensibilidad a la percepción de sabores dulces, por lo que la ingesta aumenta ya que el individuo requiere mayores cantidades de sacarosa para llegar a un punto de satisfacción. Dentro de los polimorfismos asociados a la percepción del gusto encontramos TAS1R2 rs35874116, rs3935570, rs4920566, rs9701796, y del TAS1R3 rs307355.^(41,42)

La caries es un proceso multifactorial, dinámico y crónico que afecta a una gran parte de la población mundial, a nivel de países Sudamericanos representa una de la afección con las cuales los odontólogos lidian frecuentemente en su consulta, alcanzando una incidencia de hasta 60% en la población, su etiología es variable pero el apartado genético tiene gran relevancia ya que a principios del siglo XXI adquirió notoriedad con estudios elaborados por Deeley en el año 2008, quien sentó las bases con uno de sus estudios denominado “Los genes de formación del esmalte están asociados con una alta experiencia de caries en los niños turcos”.⁽³⁰⁾

Con el pasar de los años y diversos análisis se fueron descartando ciertos polimorfismos los cuales se creía que tenían susceptibilidad, y a su vez, fueron descubriendo nuevos polimorfismos que influyen directamente en este proceso. En relación con AMELX y sus polimorfismos rs946252 y rs17878486 se han descrito su relación directa con la susceptibilidad a caries cuando sufren una transversión que impide la codificación de la proteína amelogenina, en contraste, Roohollah Sharifi en su metaanálisis afirma que estos dos polimorfismos no influyen en la susceptibilidad a presentar lesiones cariosas esto debido al factor étnico.⁽²¹⁾

Diversas investigaciones convergen en una misma premisa: AMELX (rs946252, rs17878486), ENAM (rs3790506, rs12640848), AMBN (rs4694075, rs34538475), MMP, TUFT1 (rs4970957, rs3796704) y KLK4 (rs2235091) todos estos al presentar una mutación aumenta la susceptibilidad de presentar caries y por otro lado existen factores protectores que disminuyen la susceptibilidad de caries al portador sin importar los hábitos que posea refiriendo a dos polimorfismos protectores ENAM rs1264848 KLK4 rs198968 TUFT1 rs3790506.^(23,43,30)

Tabla 1. Genes implicados en la susceptibilidad a caries⁽⁴²⁾

Genes asociados a la caries	Locus	Proteína	Presentación clínica
AMELX	Xp22.3-Xp22.1	Amelogenina	Hipopláxico Hipomaduro
ENAM	4q11- 4q21	Enamelina	Hipopláxico
AMBN	4q13.3	Ameloblastina	Hipopláxico
MMP	11q22.3	Enamelisina	Hipomaduración
KLK4	19q13.2	Calicreina	Hipomaduración
TUFT1	1q21	Tuftelina	Hipopláxico

En el apartado de los polimorfismos asociados a la percepción del gusto, donde se describe el TAS2R38 gen que codifica una proteína de la sensación del gusto, correlacionado con la susceptibilidad a caries, simultáneamente en otros estudios se describe que este gen y sus polimorfismos tiene una influencia directa sobre la creación de hábitos alimenticios en la edad adulta. Sin embargo, se ha planteado que este gen presenta una asociación con la percepción de los sabores amargos y con el consumo de vegetales. Por lo que se infiere que este gen no posee un vínculo estrecho a la susceptibilidad a caries a diferencia de TAS1R2 y TAS1R3 (tabla 2), que influyen directamente ya que presenta un nexo con la percepción de sabores dulces y su frecuencia de consumo, factor que condiciona al índice de masa corporal.⁽⁴²⁾

Con respecto a la información recolectada, se infiere que a pesar de diversas investigaciones donde se destacan una variedad de genes mutados los cuales participan en el desarrollo de procesos cariosos, los más destacables son AMEL, ENAM, AMBN, MMP, TUFT1 y KLK4 con sus polimorfismos específicos.

Tabla 2. Genes implicados en la percepción del gusto⁽³⁹⁾

Genes	Polimorfismo	MfaMFA (frecuencia)	Mutación
TAS1R2	rs35874116	0,27	Mayor intensidad decaries en homocigotos TT
	rs3935570	0,25	Genotipo GG más frecuente en caries de alta intensidad
	rs4920566	0,44	Alelo C relacionado con alto y bajo riesgo de caries
TAS1R3	rs9701796	0,27	Mayor intensidad decaries en homocigotos TT
	rs307355	0,24	Mayor intensidad decaries en homocigotos TT

CONCLUSIONES

Los factores genéticos tienen influencia sobre la susceptibilidad a las caries, evidenciado en el polimorfismos que producen mutaciones a nivel de la estructura básica del ADN de los genes ENAM, AMBN, MMP, TUFT1, KLK4. Esto provoca variaciones en la información particular para la codificación de las proteínas implicadas en el desarrollo, mineralización y estructura del esmalte. A pesar de que su aparición, la caries depende de factores etiológicos como la dieta, tiempo, edad y microorganismo, lo que explica que personas con hábitos similares difieren en la susceptibilidad a la aparición de lesiones cariosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hegde M, Crowley MR. Genome and Gene Structure. En: Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW (Ed). Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics [Internet]. 7ma ed. Academic Press; 2019 [citado 14/06/2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812537-3.00004-4>.
- Antonarakis SE, Cooper DN. Human Genomic Variants and Inherited Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Consequences En: Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW (Ed). Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics [Internet]. 7ma ed. Academic Press; 2019 [citado 14/06/2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812537-3.00006-8>.
- Pandey B, Belnap N, Balak Ch, Huentelman M, Ramsey K, Narayanan V, et al. Progressive bilateral nuclear cataracts associated with cerebellar-facial-dental syndrome: case report, literature review, and identification of a new genetic variant. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus [Internet]. 2021 [citado 14/06/2022]; 25(6):370-373. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.07.006>.
- Parise-Vasco JM, Zambrano-Achig P, Viteri-García A, Armas-Vega A. Estado de la salud bucal en el Ecuador. Odontol Sanmarquina [Internet]. 2020 [citado 14/06/2022]; 23(3):327-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/os.v23i3.18133331>
- Krasse B. The Vipeholm dental caries study: Recollections and reflections 50 years later [Internet]. Vol. 80, Journal of Dental Research [Internet]. 2001 [citado 14/06/2022]; 80:1785-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926233/>
- Sanhueza J, Bustos L, Rodríguez N, Borie-Echeverría E, Salinas P. Polymorphisms in DSSP (rs36094464) and RUNX2 (rs566712) Genes Contribute to the Susceptibility of Dental Caries in Childhood. Int. J. Morphol. [Internet]. 2021 [citado 14/06/2022]; 39(3):802-808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022021000300802>
- Olszowski T, Milona M, Janiszewska-Olszowska J, Safranow K, Uzar K, Walczak A, et al. FCN1 polymorphisms are not the markers of dental caries susceptibility in Polish children: A case-control study. Oral Dis [Internet]. 2022 [citado 14/06/2022]; 28: 771- 776. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.13806>
- Santos MCLG dos, Line SRP. The genetics of amelogenesis imperfecta: a review of the literature. J Appl Oral Sci [Internet]. 2005 [citado 14/06/2022]; 13(3):212-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20878018/>

9. Lesot H, Brook AH. Epithelial histogenesis during tooth development. Arch Oral Biol [Internet]. 2009 [citado 14/06/2022]; 54(SUPPL. 1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18656852/>
10. Hurtado PM, Tobar-Tosse F, Osorio J, Orozco L, Moreno F. Amelogenesis imperfecta: Literature review. Rev Estomatol [Internet]. 2015 [citado 14/06/2022]; 23(1):32-41. Disponible en: https://estomatologia.univalle.edu.co/index.php/revista_estomatologia/article/view/2968
11. Wu L, Li Z, Zhou J, Ma B, Yu F, Zheng X, et al. An association analysis for genetic factors for dental caries susceptibility in a cohort of Chinese children. Oral Dis [Internet]. 2022 [citado 14/06/2022]; 28: 480- 494. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.13758>
12. Amrollahi P, Shah B, Seifi A, Tayebi L. Recent advancements in regenerative dentistry: A review. Vol. 69, Materials Science and Engineering C [Internet]. 2016 [citado 14/06/2022]; 69:1383-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612840/>
13. Wilt FH. Developmental biology meets materials science: Morphogenesis of biomineralized structures. Developmental Biology [Internet]. 2005 [citado 14/06/2022]. 280:15-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766744/>
14. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile W V. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. Journal of Dental Research [Internet]. 2016 [citado 14/06/2022]; 95:255-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608580/>
15. Piekoszewska-Ziętek P, Turska-Szybka A, Olczak-Kowalczyk D. Single nucleotide polymorphism in the aetiology of caries: Systematic literature review [Internet]. Caries Res. [Internet]. 2017 [citado 14/06/2022]. 2017:425-35. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/476075>
16. Ouryouji K, Imamura Y, Fujigaki Y, Oomori Y, Yanagisawa S, Miyazawa H, et al. Analysis of mutations in the amelogenin and the enamelin genes in severe caries in Japanese pediatric patients. Pediatr Dent J. 2008 Jan 1;18(2):79-85.
17. Urzúa B, Ortega-Pinto A, Morales-Bozo I, Rojas-Alcayaga G, Cifuentes V. Defining a new candidate gene for amelogenesis imperfecta: From molecular genetics to biochemistry. Biochem Genet [Internet]. 2011 [citado 14/06/2022]; 49(1-2):104-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127961/>
18. Reza Khami M, Asgari, Valizadeh S, Karami J, Rezae A, Rezaei N. AMELX and ENAM Polymorphisms and Dental Caries. Int Jour. Of Dent. [Internet]. 2022 [citado 14/06/2022]; 2022:8501179. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/8501179>
19. Kang S, Yoon I, Lee H, Cho J. Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans. Oral Dis [Internet]. 2011 [citado 14/06/2022]; 17(4):399-406. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21114591/>
20. Owen M, Auerkari EI, Pergamus Gultom F. Genetic variants of amelogenin and non-amelogenin genes and its association with dental caries. AIP Conference Proceedings [Internet]. 2022 [citado 14/06/2022]; 2537(1):030006. Disponible en: <https://doi.org/10.1063/5.0098088>
21. Sharifi R, Jahedi S, Mozaffari HR, Moslem Imani M, Sadeghi M, Golshah A. Association of LTF, ENAM, and AMELX polymorphisms with dental caries susceptibility: a meta-analysis. BMC Oral Health [Internet]. 2020 [citado 14/06/2022]; 20:132. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01121-7>
22. Koohpeima F, Derakhshan M, Mokhtari MJ. AMELX gene association with dental caries in Iranian adults. Int J Mol Cell Med [Internet]. 2019 [citado 14/06/2022]; 8(4):294-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305461/>
23. Shimizu T, Ho B, Deeley K, Briseño-Ruiz J, Faraco IM, Schupack BI, et al. Enamel Formation Genes Influence Enamel Microhardness Before and After Cariogenic Challenge. PLoS One [Internet]. 2012 [citado 14/06/2022]; 7(9):e45022-e45022. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045022>

24. Nimako-Boateng J, Owusu-Antwi M, Nortey P. Factors affecting dental diseases presenting at the University of Ghana Hospital. Springerplus [Internet]. 2016 [citado 14/06/2022]; 5(1):1709. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757378/>
25. Hu XP, Song TZ, Zhu YY, Ling-Li W, Zhang X, Zhou JY. Association of ENAM, TUFT1, MMP13, IL1B, IL10 and IL1RN gene polymorphism and dental caries susceptibility in Chinese children. Journal of International Medical Research [Internet]. 2019 [citado 14/06/2022]; 47(4):1696-1704. Disponible en: <https://orcid.org/10.1177/0300060519828450>
26. Cuéllar Rivas E, Pustovrh Ramos MC. El papel de la enamelinina (MMP-20) en el desarrollo dentario. Revisión sistemática. Rev Fac Odontol [Internet]. 2015 [citado 14/06/2022]; 27(1):154-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v27n1a8>
27. Alaraudanjoki VK, Koivisto S, Pesonen P, Männikkö M, Leinonen J, Tjäderhane L, et al. Genome-Wide Association Study of Erosive Tooth Wear in a Finnish Cohort. Caries Res [Internet]. 2019 [citado 14/06/2022]; 53(1): 49-59. <https://doi.org/10.1159/000488208>
28. Abbasoğlu Z, Tanboğa I, Küchler EC, Deeley K, Weber M, Kaspar C, et al. Early childhood caries is associated with genetic variants in enamel formation and immune response genes. Caries Res [Internet]. 2015 [citado 14/06/2022]; 49(1):70-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531160/>
29. Chaussain C, Bouazza N, Gasse B, Laffont AG, Opsahl Vital S, Davit-Béal T, et al. Dental caries and enamelin haplotype. J Dent Res [Internet]. 2014 [citado 14/06/2022]; 93(4):360-5. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24487377>
30. Patir A, Seymen F, Yildirim M, Deeley K, Cooper ME, Marazita ML, et al. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. Caries Res [Internet]. 2008 [citado 14/06/2022]; 42(5):394-400. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18781068/>
31. Liang T, Hu Y, Smith CE, Richardson AS, Zhang H, Yang J, et al. AMBN mutations causing hypoplastic amelogenesis imperfecta and Ambn knockout-NLS-lacZ knockin mice exhibiting failed amelogenesis and Ambn tissue-specificity. Mol Genet Genomic Med [Internet]. 2019 [citado 14/06/2022]; 7(9):929. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mgg3.929>
32. Molaei Z, Motahari P. Association of MMP9, MMP13 and MMP20 genes polymorphism with dental caries: A meta-analysis. Pediatric Dental Journal [Internet]. 2022 [citado 14/06/2022]; 32(3):131-140. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pdj.2022.09.002>
33. McGuire JD, Mousa AA, Zhang BJ, Todoki LS, Huffman NT, Chandrababu KB, et al. Extracts of irradiated mature human tooth crowns contain MMP-20 protein and activity. J Dent [Internet]. 2014 [citado 14/06/2022]; 42(5):626-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300571214000633>
34. Simmer JP, Hu JCC. Expression, structure, and function of enamel proteinases. Connect Tissue Res [Internet]. 2002 [citado 14/06/2022]; 43(2-3):441-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489196/>
35. Li W, Gibson CW, Abrams WR, Andrews DW, DenBesten PK. Reduced hydrolysis of amelogenin may result in X-linked amelogenesis imperfecta. Matrix Biol [Internet]. 2001 [citado 14/06/2022]; 19(8):755-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11223334/>
36. Li W, Gao C, Yan Y, DenBesten P. X-linked amelogenesis imperfecta may result from decreased formation of tyrosine rich amelogenin peptide (TRAP). Arch Oral Biol [Internet]. 2003 [citado 14/06/2022]; 48(3):177-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12648554/>
37. Tannure PN, Küchler EC, Lips A, Costa MDC, Luiz RR, Granjeiro JM, et al. Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience. J Dent [Internet]. 2012 [citado 14/06/2022]; 40(5):381-6. Disponible en:
38. Campos-Navarro PM, Guerrero-Barrera AL, Avelar-González FJ, Navarro-Rincón- Gallardo ME, Mariel-

Murga H, Mariel-Cárdenas J, et al. Expresión de tuftelina en gérmenes dentales humanos. *Int J Morphol* [Internet]. 2017 [citado 14/06/2022]; 35(1):293-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022017000100046&lng=es&nrm=iso&tlng=es

39. Han P, Keast RSJ, Roura E. Salivary leptin and TAS1R2/TAS1R3 polymorphisms are related to sweet taste sensitivity and carbohydrate intake from a buffet meal in healthy young adults. *Br J Nutr* [Internet]. 2017 [citado 14/06/2022]; 118(10):763-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0007114517002872>

40. Armas-Vega A, Parise-Vasco JM. ICDAS: una herramienta para el diagnóstico de la caries dental. *Analysis* [Internet]. 2020 [citado 14/06/2022]; 27:(6). Disponible en: <https://studiahumanitatis.eu/ojs/index.php/analysis/article/view/2020-armas>

41. Mennella JA, Nicklaus S, Jagolino AL, Yourshaw LM. Variety is the spice of life: Strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. *Physiol Behav* [Internet]. 2008 [citado 14/06/2022]; 94(1):29-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18222499/>

42. Chisini LA, Varella de Carvalho R, dos Santos Costa F, Salvi LC, Demarco FF, Britto Correa M. Genes and single nucleotide polymorphisms in the pathway of saliva and dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Biofouling* [Internet]. 2023 [citado 14/06/2022]; 39(1):8-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00016357.2019.1694977>

43. Wang X, Shaffer JR, Zeng Z, Begum F, Vieira AR, Noel J, et al. Genome-wide association Scan of dental caries in the permanent dentition. *BMC Oral Health* [Internet]. 2012 [citado 14/06/2022]; 12(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259602/>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para el desarrollo de la presente.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la conceptualización, redacción - borrador inicial, redacción - revisión y edición.