



Revista Estomatológica Herediana

ISSN: 1019-4355

rev.estomatol.herediana@oficinas-
upch.pe

Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

Hidalgo Lostaunau, Rony Christian
Las metaloproteinasas y el progreso de la lesión cariosa en dentina
Revista Estomatológica Herediana, vol. 16, núm. 1, enero-junio, 2006, pp. 64-72
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=421539345012>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Las metaloproteinasas y el progreso de la lesión cariosa en dentina

Hidalgo R. Las metaloproteinasas y el progreso de la lesión cariosa en dentina. Rev Estomatol Herediana 2006; 16(1): 64 - 72.

RESUMEN

La caries dental es la enfermedad oral de más alta prevalencia e incidencia, y el mejor entendimiento de su histopatología nos conducirá a un mejor manejo preventivo y terapéutico. Tradicionalmente se ha entendido a la caries como un proceso desmineralizante de los tejidos dentales, donde el progreso es dependiente de bacterias que degradan carbohidratos y alteran el equilibrio químico de las superficies dentales. De hace unas décadas a la actualidad, la investigación de tipo histomolecular ha revelado la notable injerencia del sistema inmune enzimático del huésped como un coadyuvante en el progreso de las lesiones cariosas, especialmente las metaloproteinasas. Estas investigaciones nos direccionan a un nuevo entendimiento de la caries como enfermedad y abrirán nuevas posibilidades de prevención y tratamiento del proceso y de las lesiones en un futuro cercano.

Palabras clave: CARIES DENTAL / METALOPROTEINASAS.

Metalloproteinases and the progress of the carious lesion in dentin.

ABSTRACT

Dental caries is an oral disease with higher prevalence and incidence. The complete understanding of the caries pathologic process will allow improving therapeutic conduct. Traditionally we have understood caries as a demineralizing process where the progress is subordinated by bacteria that degrade carbohydrates and alter the chemical equilibrium of the dental surfaces. During many years, the studies on the histology and molecular aspects of caries have revealed the influence of the host immune system as a coadjuvant in the progress of the lesions, particularly the role of the metalloproteinase enzymes. These investigations provided a new understanding of the caries process as a disease and will turn on to new prevention and treatment possibilities in the near future.

Keywords: DENTAL CARIES / METALLOPROTEASES.

Rony Christian Hidalgo Lostaunau

Docente del Diplomado en Odontología Estética Funcional. Unidad de Segunda Especialización. Facultad de Estomatología. Universidad Inca Garcilaso de la Vega.

Correspondencia

Rony Christian Hidalgo Lostaunau
Alameda del Crepúsculo 195. Urb. Alborada.
Lima 33 - Perú.
Teléfono: 2718942
e-mail: hidalgo@endoroot.com

Aceptado para publicación :

28 de setiembre del 2006.

Introducción

La relación fisiológica de la pulpa y dentina, se hace notoria cuando la dentina, que además de ser un tejido conjuntivo duro, calcificado, avascular, sensible, metabólicamente activo y con capacidad reparativa, es dependiente de la reacción pulpar y las múltiples reacciones metabólicas que sus células pueden tener en reacciones defensivas.

Por ejemplo, en un proceso fisiológico, como puede ser la atrición, la formación de dentina esclerótica o hialina superficial; o en un proceso patológico carioso incipiente, que sin estar cavitado el esmalte, afecta dentina superficial e involucra cierto número de túbulos dentinarios, ocasiona una reacción inflamatoria de baja intensidad en la pulpa, donde son liberados neuropéptidos de las terminaciones nerviosas (1), que los receptores de la membrana celular de los odontoblastos captan, estimulándolos a la síntesis y deposición de dentina reaccional profunda (2,3), esto ocurre en un lapso de 4 a 6 semanas (más rápido que la formación de dentina secundaria), y establece una barrera entre

la noxa y la pulpa (4) (Tabla 1).

La evidente reacción de defensa de la pulpa y los odontoblastos originan una respuesta que pretende devolver el equilibrio, en una demostración fisiológica e histológicamente comprobable, donde la respuesta homeostática es superior a la injuria fisiológica o patológica. Sin embargo, cuando las fuerzas se invierten y el desequilibrio predomina, la respuesta del huésped inclusive podría coadyuvar el progreso de la enfermedad, como ocurre con patologías tipo artritis reumatoidea, úlceras gástricas, diabetes, etc.

La finalidad de esta revisión de la literatura, es evidenciar una nueva perspectiva, en base a la bibliografía citada, respecto al entendimiento del progreso de la lesión cariosa, donde activamente interviene la respuesta inmune del huésped (enfaticando en la respuesta enzimática de las metaloproteinasas), como un factor primordial en la evolución y desarrollo agresivo de la lesión, una vez que los factores desequilibran predominan.

La caries dental: Proceso y lesión

La caries como "proceso" toma lugar en la boca que tiene placa dental o biofilm (que incluye micro-organismos con fisiología colectiva). Las bacterias del biofilm están siempre metabólicamente activas, causando fluctuaciones de pH (5). Eso no significa que siempre tal metabolismo sea capaz de producir caries como "lesión"; ésta existe, se inicia y progresa si confluyen los factores primarios de la triada de Keyes durante tiempo suficiente para desmineralizar tejidos como el esmalte y dentina (6); entendemos tradicionalmente a la lesión cariosa como la secuela del proceso recurrente en el biofilm (placa dental), metabólicamente activo debido al desbalance microecológico de las bacterias que alberga, capaces de reducir el pH hasta niveles críticos a merced de la producción de ácido carboxílicos (láctico, acético, propiónico, fórmico, butírico) por tiempo suficiente como para causar cambios físicos y químicos en el sitio dental específico que se posiciona.

Se ha sugerido que por lo tanto, que

la modificación de la placa modificaría el proceso (7,8).

El organismo se enfrenta comúnmente a ciclos de desmineralización y remineralización (fisiológicos, terapéuticos y patológicos), siendo el balance entre estas fluctuaciones lo que determine el estado de la enfermedad (6). La caries como un proceso dinámico produce como respuesta reacciones diversas en la pulpa dentaria (9) y consecuentemente en la dentina.

Hace dos décadas, estudios de Katz S et al. (10) demostraron in vitro q la dentina expuesta a ácidos carboxílicos, no produce lesiones cariosas; mientras que in vivo, los resultados revelaron lesiones progresivas en dentina, ya que se relacionaba la adicional actividad enzimática de las bacterias y el huésped.

En el año 1986, Lormee P et al. (11) estudiando aspectos morfológicos e histoquímicos de la dentina cariada, reveló que son los componentes no colagenosos de la dentina (fosforina, AG1 proteína; factores de crecimiento - TGF β 1, FGF2, ILGF-, proteínas morfogenéticas, osteocalcina, osteopontina, osteonectina, proteínas ricas en leucina, fosfosialoproteínas y sialoproteínas - SIBLING-, proteoglicanos, glucosaminoglicanos, proteínas derivadas del suero, glicoproteínas, fosfolípidos y metaloproteínas) los que se ven alterados durante el progreso de la caries inclusive antes de la invasión bacteriana,

mientras que el colágeno se halla "protegido" por los minerales. Cinco años más tarde en 1991, Klont B (12), comprueba in vitro, que la matriz de colágeno es ulteriormente susceptible a las colagenasas, después de su desmineralización. Se sabe por los estudios que en 1994 publicó Kleter GA et al. (13) que la degradación de la matriz orgánica de la dentina facilita la desmineralización de la misma y el proceso destructivo se vuelve fásico. Por lo tanto en el progreso insidioso de las lesiones cariosas, la desmineralización ocurre, pero también un proceso de degradación de la matriz orgánica (componentes no colagenosos y colagenosos).

Factores etiológicos de la caries dental

A mediados de los años 60 del siglo pasado, la concepción quimioparasitaria (propuesta por Miller WD, en 1890) (14) alcanzó consenso como base etiológica primordial de la caries dental. Sabemos que los factores etiológicos primarios son los ligados a determinados microorganismos (tales como el *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus oris*, *Actinomyces israelis*, *Actinomyces naeslundii*, *Candida albicans*) dieta y huésped. Respecto a este último, el conocimiento e investigación se ha concentrado en el conocimiento del rol de la saliva (niveles de secreción, compo-

nentes antimicrobianos y nutricionales, dilución y clivaje, neutralización y amortiguación de la placa dental, provisión de iones para la remineralización y producción de anticuerpos) y en las características que le otorgan proclividad al diente para que se produzcan en él, lesiones cariosas (15).

Los *Streptococcus mutans* han mostrado producción de metaloproteinasas gelatinasas, las cuales degradan péptidos de colágeno sintético (16) y los colágenos de piel y tendón (17). La *Candida albicans* también posee una enzima colagenolítica, la cual es capaz de degradar colágeno de dentina en condiciones acídicas (18, 19). Sin embargo, hay también información científica contradictoria respecto a la flora denominada "cariogénica", ya que se ha demostrado que posee una menor actividad contra de colágeno nativo o aún en una forma desnaturalizada (20,21). Contrariamente, en estudios in situ, no se ha encontrado correlación entre colagenólisis de la dentina y actividad colagenolítica / gelatinolítica de la flora microbiana predominante en dentina mineralizada como en dentina desmineralizada. (22,23).

Por otro lado, recientemente la revaloración de implicancias inmunológicas en el proceso carioso parece despertar las más antiguas concepciones referentes a la naturaleza etiológica de la caries. Hipócrates (465 AC), consideraba que la lesión de caries dental era

Tabla 1. Mecanismos de Esclerosis Dentinaria

Estímulo	Reacción	Esclerosis dentinaria
Atrición (LNC)	Desplazamiento del fluido dentinario entre la prolongación citoplasmática y la pared del túbulo dentinario en dirección centrífuga	Depósitos / Sedimentación de minerales en el interior de los túbulos dentinarios.
Lesiones Cariosas - Proteínas Solubilizadas (TGBF β s, BMPs, IGFs) - Enzimas bacterianas - Acidez patológica	Activación de los receptores de membrana de los odontoblastos y/o sus prolongaciones citoplasmáticas por las proteínas solubilizadas, enzimas bacterianas y las variaciones de pH. Secreción odontoblástica de proteínas específicas de dentina (DPP, DSP, AG1) o no específicas (NE) glicoproteínas y glucosaminoglicanos, conducidas por vesículas de transporte a través de las prolongaciones citoplasmáticas hasta la región adyacente a la dentina en proceso de desmineralización por los ácidos carboxílicos.	Obstrucción de los túbulos dentinarios por estas proteínas que se asocian a los cristales del fluido dentinario (iones de calcio y fosfato), dentina descalcificada y componentes propios de la pared tubular.

Literatura revisada: Fusayama, 1993(63), Pashley, 1996(60), Huuemonen, 1999(82), Mjör, 2001(4), Costa, 2003(2).

LNC : Lesión no cariosa.

TGBF β s : Transforming Growth Factors

BMPs : Bone Morphogenic Proteins

IGFs : Insulin - like growth factors

DPP : Fosforina, osteopontina, osteonectina.

DSP : Sialoproteína de dentina, DSPP (Fosfosialoproteína de dentina)

AG1 : Proteína específica de dentina

NE : osteocalcina, osteopontina, osteonectina, BSP (Sialoproteína ósea)

SLRP : Proteínas ricas en leucina: biglycan, decorina, fibromodulina, lumican y osteoadherina.

producto de una disfunción orgánica que condicionaba la acumulación de fluidos perjudiciales en el interior de los dientes (24).

Se ha comprobado que las pequeñas modificaciones del colágeno dentinal por los ácidos bacterianos, lo hacen más susceptible a la degradación por proteasas no específicas (25,26), o enzimas (metaloproteinasas) del mismo huésped.

Las colagenasas bacterianas a pH neutral son capaces de degradar colágeno y proteínas no colágenas en dentina cariada (27-29). Al no resistir un pH inferior a 4.3 (30), se ha sugerido que estas enzimas no son las únicas importantes en los procesos cariosos, atribuyéndole un rol más importante en la degradación de la matriz orgánica de la dentina a las enzimas proteolíticas del huésped, como lo señalan las investi-

gaciones a nivel molecular de Dumas J et al. (31), Kawasaki K y Featherstone JD (32) y Dung TZ y Liu AH. (33).

Metaloproteinasas (MMPs)

También llamadas Matrixins, son una subclase de Péptido Hidrolasas, enzimas de la familia Zinc-dependiente que están involucradas en la degradación de los componentes proteicos de las matrices extracelulares (34). También participan en la elaboración y activación de otras moléculas, por ejemplo otras proteinasas, factores de crecimiento latentes, receptores de la superficie de la célula, y moléculas quimiotácticas. Las MMPs contribuyen a los procesos fisiológicos diversos, por ejemplo remo-delado normal de tejidos, angiogénesis, el desarrollo embrionario, del tejido conjuntivo, la ovulación y la cicatrización de heridas (35).

Los fibroblastos, osteoblastos, odontoblastos, y varias otras células producen MMPs, incluidas células de defensa como los leucocitos (polimorfonucleares y macrófagos); estas metaloproteinasas se expresan generalmente en diversos procesos biológicos, como desarrollo y remodelado de tejidos normales (36), y son también mediadores químicos (por ejemplo, regulando la función de moléculas bioactivas como las citoquinas y quimioquinas) (37, 38) y diversas proteínas inhiben o detienen su accionar, siendo su metabolismo altamente relacionado al pH (29, 39). La transcripción de las MMPs puede ser inducida por varias señales, incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, estrés mecánico y cambios en la matriz extracelular que conduzcan a interacciones distintas entre la matriz y las células (40) (Tabla 2).

Tabla 2. Metaloproteinasas relacionadas al complejo dentino-pulpar.

Metaloproteinasas	Producción	Sustrato	Referencia
MMP -1 (colagenasa -1) MMP -2 (gelatinasa A)	Varios tipos de células, incluidos los Odontoblastos.	Colágeno III, I, II Colágeno IV, gelatín, I, II, III, uniones de proteoglicanos	Randall y Hall (83) Heikinheimo y Salo (84); Nagase y Woessner (54).
MMP -3 (stromelysina -1)	Odontoblastos	Colágeno III, NSLRP	Hall R et al. (85); Martin-De Las Heras et al.48; Randall y Hall (83).
MMP -8 (colagenasa -2)	Leucocitos (PMN) Odontoblastos Fibroblastos	Colágeno I, III	Tjäderhane (20); Palosaari et al. (50).
MMP -9 (gelatinasa B)	Leucocitos (PMN) Odontoblastos	Colágeno IV, gelatín, fibronectina	Heikinheimo y Salo (84); Tjäderhane (20); Randall y Hall (83).
MMP -10 (stromelysina -2)	Varios tipos de células, incluidos los Odontoblastos.	Colágeno III, IV, V, gelatín, laminina, fibronectina, uniones de proteoglicanos	Visse y Nagase (36).
MMP -11 (stromelysina -3)	Odontoblastos	Otras enzimas humanas	Palosaari (50).
MMP -13 (colagenasa -3)	Fibroblastos y Osteoblastos periodontales	Colágeno II, I, III	Stahle-Backdahl et al. (88); Palosaari et al. (86).
MMP -14 (MT1)	Osteoblastos, Odontoblastos	Colágeno I, II, III, gelatín, proteoglicanos	Karsdal et al. (37); Palosaari et al. (86).
MMP -15 (MT2)	Odontoblastos	Fibronectina, MMP -2	Palosaari et al. (86).
MMP -17 (MT4)	Fibroblastos	Gelatín, TNF - α	Palosaari et al. (86).
MMP -20 (Enamelysin)	Ameloblastos Odontoblastos	Gelatín	Martin-De Las Heras et al (48); Sulkala et al. (49); Bourd-Boittin et al. (87).
MMP -23 (cisteín MMP)	Odontoblastos	Gelatín	Palosaari et al. (86).

Encontramos enzimas proteolíticas de este tipo en: la saliva, (41-44), el fluido crevicular (42, 45) la matriz extracelular del complejo dentino-pulpar (35, 46-50), y en el fluido dentinario intratubular (49, 51).

Las MMPs producidas e incorporadas durante la dentinogénesis a la matriz extracelular del complejo dentino pulpar, se encuentran en estados inactivos (39). Muchas MMPs son secretadas como precursores enzimáticos, zymógenos; in vitro, la conversión del precursor (proMMP) en una forma activa puede ser lograda por la extracción proteolítica de propéptido que compone un extremo de su molécula, la pertur-

bación de la interacción de la cisteína y el zinc, o la modificación del grupo del sulfhidril, permitiendo la interacción del zinc del sitio activo con una molécula de agua y la expresión de su dominio catalítico (52,53). Agentes tiol-modificados, agentes SH-reactivos, desnaturalizantes, agentes caotrópicos, oxígeno reactivo, calor, compuestos mercuriales, ácidos y fluctuaciones de pH han demostrado la expresión de MMPs in vitro (39,47,54,55), así como las fluctuaciones de pH propias de un proceso activo de desmineralización de la dentina por invasión bacteriana (29, 35, 39). Algunas MMPs son activadas por proteínas séricas (como plasmina,

calicreina, furina), proteasas bacterianas, otras MMP (39) e inclusive factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento 1 (TFG 1), factor de crecimiento afín a la insulina (ILGF I y II) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF 2) (56, 57).

Como se ha mencionado antes, la proteólisis de los componentes colagenosos y no colagenosos podría estar mediada por las enzimas del huésped, pero estas pueden provenir no solamente del fluido dentinario, ni ser las proMMP presentes en dentina, sino también metaloproteinasas provenientes de la saliva y fluido crevicular propiamente dicho (Fig. 1).

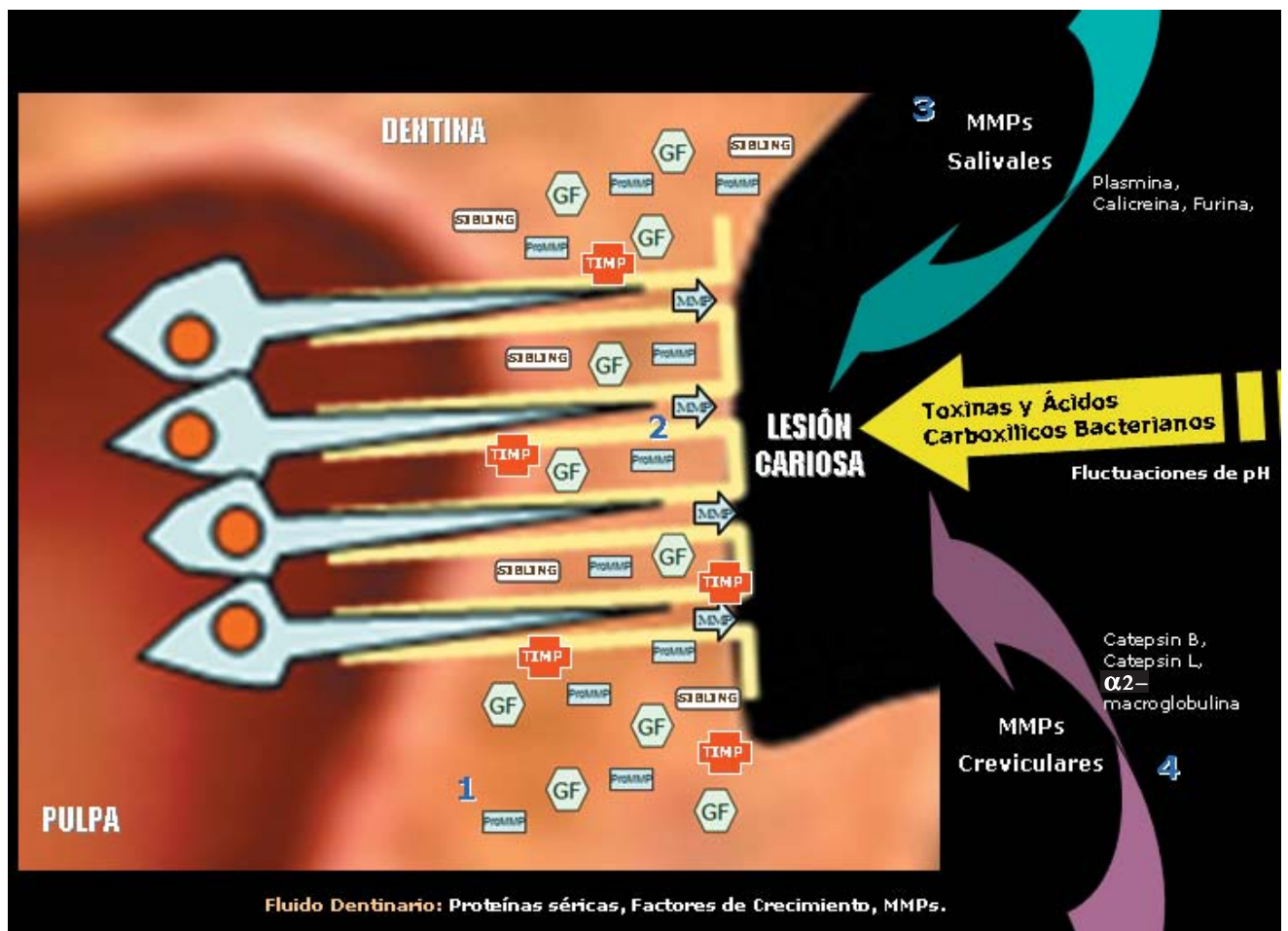


Fig. 1. Diagrama del proceso de interacción entre enzimas del huésped (metaloproteinasas), 1) MMP de la matriz Dentinaria, 2) MMP del fluido dentinal, 3) MMP de la saliva, 4) MMP del fluido crevicular, y la matriz dentinaria de una lesión cariosa. Desmineralización dentinaria y presencia proteasas bacterianas, toxinas y ácidos que alteran el equilibrio y reactividad de componentes no colagenosos (factores de crecimiento -GF-, Inhibidores tisulares de metaloproteinasas -TIMP-, Glicoproteínas con pequeñas adhesiones de integrina y ligaduras de cadenas N -SIBLING-, proteoglicanos, glucosaminoglicanos, entre otros) y desorganizan subsecuentemente las fibras colágenas, a su vez que alteran el equilibrio químico (pH) de la dentina, estimulando el desplazamiento de componentes séricos y enzimáticos (vía fluido dentinario) que influenciarán en la degradación de los componentes colagenosos y no colagenosos. La perpetuación de las fluctuaciones críticas de pH en el medio oral activan enzimas colagenolíticas, salivales y del fluido crevicular, que también activan zymógenos de la dentina u otras metaloproteinasas aún inactivas, perpetuando y coadyuvando en el progreso de la lesión cariosa.

Lesión cariosa y MMP's

La reacción inflamatoria en la pulpa durante la progresión cariosa involucra un incremento local en la presión intersticial y un incremento en el flujo sanguíneo de los vasos capilares en el área de la lesión (4), movimiento exterior de fluido dentinal (58,59), que podría restringir el movimiento interior de sustancias nocivas (60,61).

Se ha postulado que en lesiones muy severas o avanzadas se puede estimular tal disturbio en la capa odontoblástica como para originar el desplazamiento de diversos componentes séricos, proteinasas y células inflamatorias en los túbulos dentinarios (62).

Por lo tanto, las MMPs del huésped, de origen odontoblástico (pulpar), actuarían en la capa profunda de la lesión cariosa coadyuvando al proceso proteolítico de la matriz orgánica de la dentina, (ligeramente alterada por las colagenasas bacterianas), e interactuando y perpetuándose su actividad proteolítica gracias a diversos factores de crecimiento (presentes en la matriz orgánica de la dentina) que estimulan su transcripción (a partir de los odontoblastos implicados), y activación por adicionales factores de crecimiento y proteínas séricas, presentes en el fluido dentinal exteriorizado, alternándose y sucediendo simultáneamente a los momentos altamente desmineralizantes consecuencia de la producción bacteriana de toxinas y ácidos carboxílicos. Pues se sabe, que la degradación de la matriz orgánica y la desmineralización de la dentina pueden ocurrir simultáneamente debido a las oscilaciones en el pH crítico de la dentina (30,63,64) (Figura 1).

En la capa más profunda de la dentina cariada, donde casi no existe invasión bacteriana y la matriz está parcialmente desmineralizada, es posible la remineralización sobre los cristales residuales (12), y si la producción ácida bacteriana se reduce y el pH se incrementa, se precipitan cristales de fosfato tricálcico y bloquean temporalmente los túbulos, suprimiéndose grandemente la actividad bacteriana, los odontoblastos podrían incrementar su respuesta favorable, secretando colágeno y los cristales

de hidroxiapatita nuevamente reconstituyen la dentina y obliteran los túbulos (65). En estas condiciones de lesión detenida, caracterizada por una incrementada resistencia a los ácidos y a las proteasas (66), se ha sugerido que existirían modificaciones moleculares en la fase mineral y en la matriz orgánica de la lesión detenida (35) (Tabla 1).

La historia natural de la enfermedad en dientes no vitales con tratamiento de conductos muestra que carecen de una capa de dentina cariada interna (dentina intermedia ablandada, remineralizable y de degeneración reversible, o simplemente dentina afectada) según los estudios de Fusayama (67); esto se entiende ahora porque los mediadores químicos del fluido dentinario y la respuesta pulpar ya no puede suceder y por lo tanto la actuación de los factores de crecimiento y metaloproteinasas provenientes del fluido dentinal o producidas por los odontoblastos está suprimida.

Sin embargo el progreso carioso no ocurre únicamente a expensas del metabolismo patológico de las bacterias cariogénicas, ya que también coadyuvan las enzimas proteolíticas del huésped, pero por medio de una humectación externa de la superficie dentaria cariada, con la saliva y el fluido crevicular. Las MMPs de la saliva demuestran actividad colagenolítica *in vitro* en respuesta a las variaciones de pH típicas de proceso carioso (20).

El hecho de que la caries en dientes no vitales tenga un proceso destructivo mucho más lento que en dientes vitales (68,69), sugiere que las enzimas colagenolíticas del huésped que llegan a la lesión cariosa por medio de la saliva y el fluido crevicular, actuarían sinérgicamente con las MMP de la propia dentina, más no con las provenientes de la reacción inflamatoria pulpar, pues se carece de ella.

Recientemente, en el año 2003, van Strijp et al. (70), han propuesto que las MMPs, catepsin B y catepsin L (cistein metaloproteinasas) de la saliva y el fluido crevicular, que tienen acceso a la dentina desmineralizada podrían estar involucradas en la destrucción de la matriz orgánica de la dentina. Dado que las

cistein proteinasas salivales se activan en las fluctuaciones del pH (5-6,5) y tienen la capacidad de degradar el colágeno nativo tipo I, se ha propuesto que esta situación de interacción de la saliva con la matriz orgánica, podría activar otras MMP derivadas del huésped (71).

Los fibroblastos gingivales, macrófagos, células epiteliales y leucocitos polimorfonucleares contribuyen a la producción de colagenasas encontradas en fluido crevicular. De la misma manera, se ha encontrado activada la MMP-8 en encías con gingivitis; las MMP-1, MMP-3 y MMP-9 en encías sanas e inflamadas (42,44,72,73), la MMP-2, y predominantemente la MMP-9, en saliva de pacientes con periodontitis (74,75).

Se sabe que en algunas condiciones patológicas asociadas a la caries dental, las MMPs salivales están incrementadas, por ejemplo en el síndrome de Sjögren, donde aumentan las colagenasas (76), y la actividad de la MMP-9 específicamente (77,78,79). Así mismo, en casos de irradiación de cabeza y cuello por terapia anticancerosa, la MMP-9 incrementa su actividad a la vez que decrece el pH salival, concomitante al incremento de bacterias acidogénicas (80).

Estudiando la activación específica de la MMPs, en el año 2004 Fedarko NS et al. (81) han encontrado que la proteína 1 de la matriz dentinaria (DMP1), la osteopontina (OPN) y la sialoproteína ósea (BSP), todas catalogadas como SIBLING (Glicoproteínas vinculadas a la unión entre los N Ligandos y la Integrina) y presentes en la dentina, tienen un rol en la respuesta funcional o actividad de las preformas de MMP (proMMPs), formando complejos específicos con diferentes MMPs que se encuentran latentes, activas o inclusive inhibidas por TIMPs (Inhibidores tisulares de metaloproteinasas), reactivando sus funciones proteolíticas.

Se cree que el equilibrio entre MMPs y sus inhibidores endógenos o TIMPs, es un determinante crítico para el control de la integridad de la matriz extracelular. Pero aunque el huésped controle el proceso carioso en dentina, activando TIMPs para detener las

colagenasas y gelatinasas, la saliva puede proveer suficientes MMPs para que interactúen con otras proteínas de la dentina (SIBLING) y restaurar la actividad de las MMPs degradantes de la matriz orgánica, por ejemplo en asociaciones de lesiones cariosas y enfermedad gingivo-periodontal, lesiones en áreas de contacto interproximal donde la papila gingival está en estrecha proximidad o implicancias sistémicas desfavorables, como las anteriormente mencionadas.

En el fluido crevicular existe una γ 2-macroglobulina, que es un inhibidor inespecífico de las MMPs, la cual en condiciones normales (cuando las MMPs no están elevadas) puede mantenerlas en forma inactiva (52). De manera semejante, el CMT-3 (tetraciclina químicamente modificada, que es un inhibidor sintético de las MMPs), dado a masticar en láminas de carboximetil celulosa, resultó en una reducción de la actividad cariogénica, en un estudio in vivo llevado a cabo en ratas, bajo condiciones ácidas de la saliva (ph 4.5) alcanzadas por el consumo de sucrosa y la inoculación de *streptococos* (35). Investigaciones como esta nos llevan a pensar en el futuro del control de la caries dental por medio de inhibidores de MMP.

La investigación actual en campos genéticos y biomoleculares, está permitiendo el mejor entendimiento de muchas enfermedades, entre ellas la caries dental. La perspectiva presentada, consecuencia de una revisión crítica de la literatura, propone considerar la reacción autoinmune del huésped como un factor preponderante en el desenvolvimiento y progreso de la enfermedad y de las lesiones cariosas.

Conclusiones

- Bajo la perspectiva de entendimiento de la lesión cariosa no sólo como un proceso de desmineralización progresiva sino también desde el punto de vista proteolítico/degradante, son los mecanismos de inflamación y defensa del huésped los que se comportarían como coadyuvantes del progreso de las lesiones cariosas, en otras palabras,

el organismo entra en un estado de desequilibrio, inclusive de su respuesta endógena ante la infección, formando parte de una función metabólicamente negativa, participando activamente en el proceso destructivo del diente que es la caries, donde la formación de esclerosis dentinaria o dentina reccional no es suficientemente rápida para detenerla.

- La lesión cariosa activa en dentina, debería entenderse como la secuela del proceso dinámico de caries, donde los factores patológicos predominan y ocurre una disolución de cristales minerales por una disminución del pH y una eventual exposición de la matriz orgánica de la dentina, que es degradada por la interacción de enzimas bacterianas y enzimas del huésped, que participan en la hidrólisis de la parte orgánica del diente. Es decir, es una enfermedad infecciosa, progresivamente destructiva y coadyuvada por procesos inflamatorios del huésped.

Referencias Bibliográficas

1. Caviades-Bucheli J, Lombana N, Azuero-Holguin MM, Munoz HR. Quantification of neuropeptides (calcitonin gene-related peptide, substance P, neurokinin A, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide) expressed in healthy and inflamed human dental pulp. *Int Endod J* 2006; 39(5):394-400.
2. Costa CAS, Hebling J. Biología del complejo dentino-pulpar en relación a su protección mediante adhesivos. En: Henostroza G, ed. *Adhesión en Odontología Restauradora*. Curitiba: Editora Maio; 2003.
3. Tziafas D. The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration. *Caries Res* 2004; 38(3):314-20.
4. Mjor IA, Sveen OB, Heyeraas KJ. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 1: normal structure and physiology. *Quintessence Int* 2001; 32(6):427-46.
5. Kidd EA, Fejerskov O. What constitutes dental caries?

Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *J Dent Res* 2004; 83(Spec No C):C35-8.

6. Ruben J, Arends J, Christoffersen J. The effect of window width on the demineralization of human dentine and enamel. *Caries Res* 1999; 33(3):214-9.
7. Ekstrand KR, Ricketts DN, Kidd EA. Occlusal caries: pathology, diagnosis and logical management. *Dent Update* 2001; 28(8):380-7.
8. Perez A. La Biopelícula: una nueva visión de la placa dental. *Rev Estomatol Herediana* 2005; 15(1):82-88.
9. Smith AJ. Pulpal responses to caries and dental repair. *Caries Res* 2002; 36(4):223-32.
10. Katz S, Park KK, Palenik CJ. In-vitro root surface caries studies. *J Oral Med* 1987; 42(1):40-8.
11. Lormee P, Weill R, Septier D. Morphological and histochemical aspects of carious dentine in Osborne-Mendel rats. *Caries Res* 1986; 20(3):251-62.
12. Klont B, ten Cate JM. Susceptibility of the collagenous matrix from bovine incisor roots to proteolysis after in vitro lesion formation. *Caries Res* 1991; 25(1):46-50.
13. Kleter GA, Damen JJ, Everts V, Niehof J, ten Cate JM. The influence of the organic matrix on demineralization of bovine root dentin in vitro. *J Dent Res* 1994; 73(9):1523-9.
14. Miller WD. *The micro-organism of the human mouth*. Philadelphia: SS White Dental Mtg Co. 1890. En: Horsted-Bindslev P, Mjor IA. *Modern Concepts in Operative Dentistry*. 1ra Ed. Copenhagen: Munksgaard. 1988.
15. Henostroza G, Henostroza N. Concepto, Teorías y Factores Etiológicos de la Caries Dental. En: Henostroza G. *Diagnóstico de la Caries Dental*. 1ra Ed. Lima: UPCH 2005. p 13-28.
16. Jackson RJ, Lim DV, Dao ML. Identification and analysis of a collagenolytic activity in *Streptococcus mutans*. *Curr*

- Microbiol 1997; 34(1):49-54.
17. Rosengren L, Winblad B. Proteolytic activity of *Streptococcus mutans* (GS-5). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42(6):801-9.
 18. Kaminishi H, Hagihara Y, Hayashi S, Cho T. Isolation and characteristics of collagenolytic enzyme produced by *Candida albicans*. *Infect Immun* 1986; 53(2):312-6.
 19. Hagihara Y, Kaminishi H, Cho T, Tanaka M, Kaita H. Degradation of human dentine collagen by an enzyme produced by the yeast *Candida albicans*. *Arch Oral Biol*. 1988; 33(8):617-9.
 20. Tjäderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T. The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *J Dent Res* 1998; 77(8):1622-9.
 21. Dung TZ, Liu AH. Molecular pathogenesis of root dentin caries. *Oral Dis* 1999; 5(2):92-9.
 22. van Strijp AJ, van Steenberg TJ, ten Cate JM. Bacterial colonization of mineralized and completely demineralized dentine in situ. *Caries Res* 1997; 31(5):349-55.
 23. van Strijp AJ, van Steenberg TJ, de Graaff J, ten Cate JM. Bacterial colonization and degradation of demineralized dentin matrix in situ. *Caries Res* 1994; 28(1):21-7.
 24. Ring ME. *Historia de la Odontología*. 1ra Ed. Barcelona: Doyma. 1993.
 25. Larmas M. Response of pulpodentinal complex to caries attack. *Proc Finn Dent Soc* 1986; 82(5-6):298-304.
 26. Klont B, Damen JJ, ten Cate JM. Degradation of bovine incisor root collagen in an in vitro caries model. *Arch Oral Biol* 1991; 36(4):299-304.
 27. Goldberg M, Septier D. Visualization of predentine matrix components and endocytic structures in rat incisor odontoblasts with tannic acid. *J Biol Buccale* 1989; 17(4):245-54.
 28. Schüpbach P, Guggenheim B, Lutz F. Human root caries: histopathology of initial lesions in cementum and dentin. *J Oral Pathol Med* 1989; 18(3):146-56.
 29. Nyvad B, Fejerskov O. An ultrastructural study of bacterial invasion and tissue breakdown in human experimental root-surface caries. *J Dent Res* 1990; 69(5):1118-25.
 30. Clarkson BH, Hall DL, Heilman JR, Wefel JS. Effect of proteolytic enzymes on caries lesion formation in vitro. *J Oral Pathol* 1986; 15(8):423-9.
 31. Kawasaki K, Featherstone JD. Effects of collagenase on root demineralization. *J Dent Res* 1997; 76(1):588-95.
 32. Dumas J, Hurion N, Weill R, Keil B. Collagenase in mineralized tissues of human teeth. *FEBS Lett* 1985; 187(1):51-5.
 33. Dung TZ, Liu AH. Molecular pathogenesis of root dentin caries. *Oral Dis* 1999; 5(2):92-9.
 34. Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(3):207-14.
 35. Sulkala M. Matrix metalloproteinases (MMPs) in the dentin-pulp complex of healthy and carious teeth. Faculty of Medicine, Institute of Dentistry, University of Oulu, Finland. 2004 Academic Dissertation to be presented with the assent of the Faculty of Medicine, University of Oulu, for public discussion in Auditorium 1 of the Institute of Dentistry, on December 10th, 2004.
 36. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92(8):827-39.
 37. Karsdal MA, Larsen L, Engsig MT, Lou H, Ferreras M, Lochter A, Delaisse JM, Foged NT. Matrix metalloproteinase-dependent activation of latent transforming growth factor-beta controls the conversion of osteoblasts into osteocytes by blocking osteoblast apoptosis. *J Biol Chem* 2002; 277(46):44061-7.
 38. Strand S, Vollmer P, van den Abeelen L, Gottfried D, Alla V, Heid H, Kuball J, Theobald M, Galle PR, Strand D. Cleavage of CD95 by matrix metalloproteinase-7 induces apoptosis resistance in tumour cells. *Oncogene* 2004; 23(20):3732-6.
 39. Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *J Dent Res* 2006; 85(1):22-32.
 40. Overall CM, Lopez-Otin C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(9):657-72.
 41. Sorsa T, Ding YL, Ingman T, Salo T, Westerlund U, Haapasalo M, Tschesche H, Kontinen YT. Cellular source, activation and inhibition of dental plaque collagenase. *J Clin Periodontol* 1995; 22(9):709-17.
 42. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Kontinen YT, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23(12):1127-32.
 43. Ogbureke KU, Fisher LW. Expression of SIBLINGs and their partner MMPs in salivary glands. *J Dent Res* 2004; 83(9):664-70.
 44. Uitto VJ, Suomalainen K, Sorsa T. Salivary collagenase. Origin, characteristics and relationship to periodontal health. *J Periodontol* 1990; 25(3):135-42.
 45. Uitto VJ. Gingival crevice fluid--an introduction. *Periodontol* 2000 2003; 31:9-11.
 46. Tjäderhane L, Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Sorsa T, Salo T. Human odontoblast culture method: the expression of collagen and matrix metalloproteinases (MMPs). *Adv Dent Res* 2001; 15:55-8.
 47. Tjäderhane L, Salo T, Larjava H, Larmas M, Overall CM. A novel organ culture method to study the function of human odontoblasts in vitro: gelatinase expression by odontoblasts is differentially regulated by TGF-beta1. *J Dent Res* 1998; 77(7):1486-96.
 48. Martin-De Las Heras S, Valenzuela A, Overall CM. The matrix metalloproteinase gelatinase A in human dentine. *Arch Oral Biol* 2000; 45(9):757-65.
 49. Sulkala M, Larmas M, Sorsa T, Salo

- T, Tjäderhane L. The localization of matrix metalloproteinase-20 (MMP-20, enamelysin) in mature human teeth. *J Dent Res* 2002; 81(9):603-7.
50. Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Rönka H, Sorsa T, Salo T, Tjäderhane L. The expression of MMP-8 in human odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF-beta1. *J Dent Res* 2000; 79(1):77-84.
 51. Larmas M. Odontoblast function seen as the response of dentinal tissue to dental caries. *Adv Dent Res* 2001; 15:68-71.
 52. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4(2):197-250.
 53. Springman EB, Angleton EL, Birkedal-Hansen H, Van Wart HE. Multiple modes of activation of latent human fibroblast collagenase: evidence for the role of a Cys73 active-site zinc complex in latency and a "cysteine switch" mechanism for activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(1):364-8.
 54. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274(31):21491-4.
 55. Davis GE. Identification of an abundant latent 94-kDa gelatin-degrading metalloprotease in human saliva which is activated by acid exposure: implications for a role in digestion of collagenous proteins. *Arch Biochem Biophys* 1991; 286(2):551-4.
 56. Mu D, Cambier S, Fjellbirkeland L, Baron JL, Munger JS, Kawakatsu H, Sheppard D, Broaddus VC, Nishimura SL. The integrin alpha(v)beta8 mediates epithelial homeostasis through MT1-MMP-dependent activation of TGF-beta1. *J Cell Biol* 2002; 157(3):493-507.
 57. Sadowski T, Dietrich S, Koschinsky F, Sedlacek R. Matrix metalloproteinase 19 regulates insulin-like growth factor-mediated proliferation, migration, and adhesion in human keratinocytes through proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-3. *Mol Biol Cell* 2003; 14(11):4569-80.
 58. Vongsavan N, Matthews B. The permeability of cat dentine in vivo and in vitro. *Arch Oral Biol* 1991; 36(9):641-6.
 59. Vongsavan N, Matthews RW, Matthews B. The permeability of human dentine in vitro and in vivo. *Arch Oral Biol* 2000; 45(11):931-5.
 60. Pashley DH. Dynamics of the pulpo-dentin complex. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996; 7(2):104-33.
 61. Heyeraas KJ, Berggreen E. Interstitial fluid pressure in normal and inflamed pulp. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10(3):328-36.
 62. Turner DF, Marfurt CF, Sattelberg C. Demonstration of physiological barrier between pulpal odontoblasts and its perturbation following routine restorative procedures: a horseradish peroxidase tracing study in the rat. *J Dent Res* 1989; 68(8):1262-8.
 63. Hoppenbrouwers PM, Driessens FC, Borggreven JM. The vulnerability of unexposed human dental roots to demineralization. *J Dent Res* 1986; 65(7):955-8.
 64. Hoppenbrouwers PM, Driessens FC, Borggreven JM. The mineral solubility of human tooth roots. *Arch Oral Biol* 1987; 32(5):319-22.
 65. Daculsi G, LeGeros RZ, Jean A, Kerebel B. Possible physico-chemical processes in human dentin caries. *J Dent Res* 1987; 66(8):1356-9.
 66. Young MA, Massler M. Some physical and chemical characteristics of carious dentine. *Br Dent J* 1963; 115:406-12.
 67. Fusayama T. New concepts in the pathology and treatment of dental caries A simple pain-free adhesive restorative system by minimal reduction and total etching. 1993; Ishiyaku Euro America Inc, St Louis, MO p 1-16.
 68. Feldman BL, Lefkowitz W. Evaluation of dental caries in vital and pulpless teeth. *J Dent Res* 1942; 21:332.
 69. Steinman RR, Leonora J, Singh RJ. The effect of desalivation upon pulpal function and dental caries in rats. *J Dent Res* 1980; 59(2):176-85.
 70. van Strijp AJ, Jansen DC, DeGroot J, ten Cate JM, Everts V. Host-derived proteinases and degradation of dentine collagen in situ. *Caries Res* 2003; 37(1):58-65.
 71. Eley BM, Cox SW. Cathepsin B/L-, elastase-, tryptase-, trypsin- and dipeptidyl peptidase IV-like activities in gingival crevicular fluid: a comparison of levels before and after periodontal surgery in chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 1992; 63(5):412-7.
 72. Sorsa T, Suomalainen K, Uitto VJ. The role of gingival crevicular fluid and salivary interstitial collagenases in human periodontal diseases. *Arch Oral Biol* 1990; 35(Suppl):193S-196S.
 73. Ingman T, Sorsa T, Lindy O, Koski H, Kontinen YT. Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1994; 21(1):26-31.
 74. Teng YT, Sodek J, McCulloch CA. Gingival crevicular fluid gelatinase and its relationship to periodontal disease in human subjects. *J Periodontol Res* 1992; 27(5):544-52.
 75. Makela M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *J Dent Res* 1994; 73(8):1397-406.
 76. Kontinen YT, Kangaspunta P, Lindy O, Takagi M, Sorsa T, Segerberg M, Tschesche H, Eisen AZ. Collagenase in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(12):836-9.
 77. Wu AJ, Lafrenie RM, Park C, Apinhasmit W, Chen ZJ, Birkedal-Hansen H, Yamada KM, Stetler-Stevenson WG, Baum BJ. Modulation of MMP-2 (gelatinase A) and MMP-9 (gelatinase B) by interferon-gamma in a human salivary gland cell line. *J Cell Physiol* 1997; 171(2):117-24.
 78. Hanemaaijer R, Visser H, Kontinen YT, Koolwijk P, Verheijen JH. A novel and simple immunocapture assay for determination of gelatinase-B (MMP-9) activities in

- biological fluids: saliva from patients with Sjogren's syndrome contain increased latent and active gelatinase-B levels. *Matrix Biol* 1998; 17(8-9):657-65.
79. Konttinen YT, Halinen S, Hanemaaijer R, Sorsa T, Hietanen J, Ceponis A, Xu JW, Manthorpe R, Whittington J, Larsson A, Salo T, Kjeldsen L, Stenman UH, Eisen AZ. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 type IV collagenase/gelatinase implicated in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Matrix Biol* 1998; 17(5):335-47.
80. Vuotila T, Ylikontiola L, Sorsa T, Luoto H, Hanemaaijer R, Salo T, Tjaderhane L. The relationship between MMPs and pH in whole saliva of radiated head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(6):329-38.
81. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Fisher LW. Three small integrin binding ligand N-linked glycoproteins (SIBLINGs) bind and activate specific matrix metalloproteinases. *FASEB J* 2004; 18(6):734-6.
82. Huuonen S. The effect of impaired dentin formation on dental caries. Academic Dissertation to be presented with the assent of the Faculty of Medicine, University of Oulu, for public discussion in Auditorium 1 of the Institute of Dentistry (Aapistie 3), on April 24th, 1999.
83. Randall LE, Hall RC. Temporospatial expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, and 9 during early tooth development. *Connect Tissue Res* 2002; 43(2-3):205-11.
84. Heikinheimo K, Salo T. Expression of basement membrane type IV collagen and type IV collagenases (MMP-2 and MMP-9) in human fetal teeth. *J Dent Res* 1995; 74(5):1226-34.
85. Hall R, Septier D, Embery G, Goldberg M. Stromelysin-1 (MMP-3) in forming enamel and predentine in rat incisor-coordinated distribution with proteoglycans suggests a functional role. *Histochem J* 1999; 31(12):761-70.
86. Palosaari H, Pennington CJ, Larmas M, Edwards DR, Tjaderhane L, Salo T. Expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in mature human odontoblasts and pulp tissue. *Eur J Oral Sci* 2003; 111(2):117-27.
87. Bourd-Boittin K, Septier D, Hall R, Goldberg M, Menashi S. Immunolocalization of enamelysin (matrix metalloproteinase-20) in the forming rat incisor. *J Histochem Cytochem* 2004; 52(4):437-45.
88. Stahle-Backdahl M, Sandstedt B, Bruce K, Lindahl A, Jimenez MG, Vega JA, Lopez-Otin C. Collagenase-3 (MMP-13) is expressed during human fetal ossification and re-expressed in postnatal bone remodeling and in rheumatoid arthritis. *Lab Invest* 1997; 76(5):717-28.