

ANÁLISIS GENÓMICO EN LA IDENTIFICACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD DE CARIES DENTAL

Data de aceite: 04/07/2023

Juan Carlos Santiago-Jiménez

Escuela Superior de Física y Matemáticas,
Instituto Politécnico Nacional.
Ciudad de México.

Ricardo Godínez-Aguilar

Ciudad de México, Ciudad de México.

Krisselby Ivonne Jiménez-Santiago

Academia de Electromecánica, Instituto
Tecnológico Superior de la Región Sierra.
Carretera Francisco Javier Mina, Tabasco.

Gabriel Ramírez-Damaso

Escuela Superior de Física y Matemáticas,
Instituto Politécnico Nacional.
Ciudad de México.

Fray de Landa Alvarado-Castillo

Escuela Superior de Física y Matemáticas,
Instituto Politécnico Nacional.
Ciudad de México.

RESUMEN: La caries dental (CIE-10 K02 Caries dental) es una enfermedad infecciosa oral multifactorial que provoca la destrucción de los órganos dentarios, la cual puede ser detenida en sus primeras etapas. Se han definido múltiples factores de riesgo en el proceso de aparición y desarrollo de caries, como el alto consumo en la

dieta de hidratos de carbono, capacidad de amortiguamiento de la saliva, falta de higiene bucal e incluso se ha relacionado con factores genéticos y la presencia de ciertas patologías crónicas como el asma y obesidad entre otras. En el último reporte del año 2022 de la organización mundial de la salud (OMS) calculan que casi la mitad de la población mundial (45% o 3,5 mil millones de personas) padece de enfermedades bucodentales, los casos mundiales de enfermedades bucodentales han aumentado unos mil millones durante los últimos 30 años. En años recientes se ha reportado diversos genes que posiblemente estén relacionados con la caries dental, sin embargo, estos reportes se han dado de manera aislada y no se ha realizado un análisis genómico que muestre una correlación significativa, por ello nos propusimos realizar una investigación con un enfoque genómico para identificar un conjunto de genes potenciales relacionados, tanto de factores predisponentes, como de factores protectores. Se realizó un análisis *in silico* mediante algoritmos bioinformáticos basado en minería de datos automatizada en la base de datos del Centro Nacional de Información sobre Biotecnología (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) de genes candidatos

implicados en el desarrollo caries dental, aquellos que codifican para proteínas que participan en la formación del esmalte dental, factores de protección presentes en la saliva y genes implicados en la respuesta inmune del huésped, así como el número de mutaciones de sentido equivocado SNP (Polimorfismo de Nucleótido Simple), se validaron mediante FunRich (<http://funrich.org/>) demostrando que existe una alta correlación con el fenotipo clínico de caries dental. Se identificaron 16 genes candidatos a ser marcadores de riesgo de caries. Las mutaciones pueden ser de relevancia ya que la proteína traducida de estas variantes pudiera tener cambios en su conformación, actividad y/o funcionalidad. Los cambios genéticos que se puedan encontrar en estos genes también pueden sugerir posibles interacciones dinámicas entre múltiples proteínas que nos arrojarían la variabilidad fenotípica en la historia natural de la caries dental.

PALABRAS CLAVES: Caries dental, marcadores genómicos y proteómicos, susceptibilidad, mutaciones, algoritmos bioinformáticos.

ÁREAS TEMÁTICAS: Caries dental, marcadores genómicos y proteómicos, algoritmos bioinformáticos.

ABSTRACT: Dental caries (ICD-10 K02 Dental caries) is a multifactorial oral infectious disease that causes the destruction of the dental organs, which can be stopped in its early stages. Multiple risk factors have been defined in the process of appearance and development of caries, such as high consumption of carbohydrates in the diet, buffering capacity of saliva, lack of oral hygiene, and it has even been related to genetic factors and the presence of certain chronic diseases such as asthma and obesity among others. In the last report of the year 2022 of the World Health Organization (WHO) they calculate that almost half of the world population (45% or 3.5 billion people) suffers from oral diseases, global cases of oral diseases have increased by about a billion over the last 30 years. In recent years, various genes have been reported that are possibly related to dental caries, however, these reports have been given in an isolated manner and a genomic analysis has not been carried out that shows a significant correlation, for this reason we set out to carry out an investigation with a genomic approach to identify a set of potential related genes, both predisposing factors and protective factors. An *in silico* analysis was performed using bioinformatic algorithms based on automated data mining on the National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) database of candidate genes involved in caries development dental, those that code for proteins that participate in the formation of tooth enamel, protection factors present in saliva and genes involved in the host's immune response, as well as the number of SNP (Simple Nucleotide Polymorphism) missense mutations, were validated by FunRich (<http://funrich.org/>) demonstrating that there is a high correlation with the clinical phenotype of dental caries. 16 candidate genes to be caries risk markers were identified. The mutations may be relevant since the protein translated from these variants could have changes in its conformation, activity and/or functionality. The genetic changes that can be found in these genes can also suggest possible dynamic interactions between multiple proteins that would give us the phenotypic variability in the natural history of dental caries.

KEY WORDS: Dental caries, genomic and proteomic markers, susceptibility, mutations, bioinformatic algorithms.

THEMATIC AREAS: Dental caries, genomic and proteomic markers, bioinformatics algorithms.

INTRODUCCIÓN

La caries dental (CIE-10 K02 Caries dental) [1] es una enfermedad infecciosa oral multifactorial que provoca la destrucción de los órganos dentarios, la cual puede ser detenida en sus primeras etapas [2,3]. Se han definido múltiples factores de riesgo en el proceso de aparición y desarrollo de caries, como el alto consumo en la dieta de hidratos de carbono, capacidad de amortiguamiento de la saliva, falta de higiene bucal e incluso se ha relacionado con factores genéticos y la presencia de ciertas patologías crónicas como el asma y obesidad, además de las condiciones socio-económicas más bajas, es ampliamente aceptado que la ocurrencia de caries depende de factores ambientales y del hospedero [3,4,5,6,7,8]. En el último reporte del año 2022 de la organización mundial de la salud (OMS) calculan que casi la mitad de la población mundial (45% o 3,5 mil millones de personas) padece enfermedades bucodentales, los casos mundiales de enfermedades bucodentales han aumentado unos mil millones durante los últimos 30 años, mientras que en el año 2007 aproximadamente 2430 millones de personas tenían caries dental en los dientes permanentes, representando el 36% de la población mundial, con respecto a los dientes de leche se calcula que afecta a unos 620 millones de personas (9% de la población mundial) [9, 10]. En años recientes se ha reportado diversos genes que posiblemente estén relacionados con la caries dental, sin embargo, se han dado de manera aislada [11, 12, 13,14] y se requiere un análisis genómico integral. Por ello, el realizarlo permitirá identificar genes potenciales relacionados, tanto de factores predisponentes, como de factores protectores.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta investigación fue el análisis genómico de un conjunto de genes y su correlación significativa, así como, posibles candidatos a ser marcadores genómicos y proteómicos que predisponen a la susceptibilidad de padecer la enfermedad de caries dental.

METODOLOGÍA

Se realizó un análisis *in silico* mediante algoritmos bioinformático basado en minería de datos automatizada en la base de datos del Centro Nacional de Información sobre Biotecnología (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) de genes candidatos implicados en el desarrollo caries dental, aquellos que codifican para proteínas que participan en la formación del esmalte dental, factores de protección presentes en la saliva y genes implicados en la respuesta inmune del huésped, así como el número de mutaciones de sentido equivocado SNP (Polimorfismo de Nucleótido Simple), a continuación con los genes y proteínas identificadas se construyó un interactoma con la herramienta de búsqueda para

la recuperación de interacciones de genes/proteínas STRING 10 (<http://string-db.org/>), se consideraron imágenes de proteínas cristalizadas (<http://www.rcsb.org/pdb>), así como imágenes de los modelos de proteínas (<http://swissmodel.expasy.org/>). La puntuación de confianza que se utilizó fue la más alta de -95% que corresponde a la probabilidad aproximada de que existe una relación predicha entre dos proteínas en el mismo mapa metabólico en la base de datos KEGG (Enciclopedia de Genes y Genomas Kioto <http://www.genome.jp/kegg/>), además se validaron con los procesos biológicos contenidos en KEGG y GO (Ontología de genes <http://geneontology.org/>).

RESULTADOS

Se identificaron 16 genes candidatos a ser marcadores de riesgo de caries, entre los que se encuentran genes que se expresan en el desarrollo dentario y genes de protección contra las infecciones. Esta información se sistematizó en la Tabla 1 que incluyen el número de mutaciones de sentido equivocado que se han reportado hasta ahora. En los interactomas construidos para genes, resaltan los genes del enriquecimiento por proceso biológico mediante GO de odontogénesis, resultando 6 candidatos altamente relacionados se muestran en rojo en la Figura 1. En los interactomas construidos para proteínas, se corroboró algunas proteínas reportadas por otros investigadores de manera experimental como RPS6KA2 y PTK2B, así como el proponer 10 proteínas no reportadas anteriormente, como son: BCAR1, PXN, SRC, MASP1, MASP2, FYN, CREB1, PTPN11, MAPK1, y TGFB III, las cuales en su mayoría participan en vías de señalización, los cuales se muestran en la Figura 2.

Nombre oficial del gen	Símbolo oficial del gen	ID del gen	Localización cromosómica	No., de mutaciones SNP	Función biológica.
Ameloblastin (enamel matrix protein)	AMBN	258	4q13.3	39	Proteína importante para la formación de la matriz del esmalte y su mineralización. Mutaciones en este gen están asociadas a amelogénesis imperfecta.
Amelogenin, X - linked	AMELX	265	4q13.3	4	Amelogeninas involucradas en biomineralización durante el desarrollo del esmalte dental. Mutaciones en este gen pueden causar amelogénesis imperfecta ligada al X.
Homo sapiens B-cell CLL/ lymphoma 11B	BCL11B	64919	4q32.2	15	Factor de transcripción necesario para la proliferación del epitelio labial que da origen a los ameloblastos a su vez suprime el desarrollo de ameloblastos en la cara lingual de los incisivos.
SLC2A2 solute carrier family 2 , member 2	SLC2A2	6514	3q26.1-q26.2	31	Transportador de glucosa integrado a la membrana plasmática, media y facilita el transporte bidireccional de glucosa. Por su baja afinidad, se ha sugerido como sensor de glucosa.
Kallikrein-related peptidase 4	KLK4 (EMSP1)	9622	19q13.41	20	Su expresión es similar a la proteína murina, participa en el desarrollo de los dientes degradando proteínas del esmalte dental.
Enamelin	ENAM	10117	4q13.3	86	El esmalte dental es la sustancia más dura encontrada en vertebrados. Enamelina es la proteína más grande en la matriz del esmalte. Está involucrada en la mineralización y organización estructural del esmalte. Mutaciones en este gen producen amelogénesis imperfecta tipo 1C.
Defensin beta 1	DEFB1	1672	8p23.1	26	Péptido antimicrobiano secretado por neutrófilos e implicado en la resistencia de superficies a la colonización microbiana. Este gen está implicado en la patogénesis de la fibrosis quística.
Statherin	STATH	6769	4q13.3	6	La estaterina en saliva humana inhibe tanto la precipitación de fosfato de calcio primaria y secundaria, uniéndose a la hidroxiapatita, asociado con una variedad de bacterias orales. Esta función es crucial en el mantenimiento de la integridad del esmalte.
Matrix metallo-peptidase 13	MMP13	4322	11q22.3	42	Proteína de la familia de las metaloproteinasas. Implicadas en la degradación de matriz extracelular en procesos normales.

Matrix metallo-peptidase 20	MMP20	9313	11q22.3	51	Proteína de la familia de las metaloproteinasas. Implicadas en la degradación de matriz extracelular en procesos normales. Esta proteína degrada amelogenina, el mayor componente de la matriz del esmalte dental. Mutaciones en este gen resultan en la terminación prematura de la traducción del este gen, y ha sido asociado a amelogénesis imperfecta.
Mannose-binding lectin (protein C) 2, soluble	MBL2	4153	10q11.2	34	Gen que codifica para una lectina de unión a manosa encontrada en suero. Es un elemento importante del sistema de inmunidad innata. Esta proteína reconoce manosa y N-acetilglucosamina de muchos microorganismos, siendo capaz de activar la vía del complemento. Deficiencias en este gen han sido asociadas a susceptibilidad a enfermedades autoinmunes e infecciosas.
Taste receptor, type 1, member 2	TAS1R2	80834	1p36.13	87	El receptor de sabor dulce es miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G que detectan moléculas dulces.
Tuftelin 1	TUFT1	7286	1q21	32	Proteína que juega un papel importante en el desarrollo y mineralización del esmalte dental.
Dermcidin	DCD	117159	12q13.1	12	Proteína esta constitutivamente expresada en sudor y posee actividad antibacteriana y antimicótica.
Cystatin S	CST4	1472	20q11.21	24	Gen que codifica para un inhibidor cisteína-peptidasa tipo 2 en saliva. Se ha observado actividad antibacteriana y antiviral, consistentes con una función protectora.
Collagen, type VII, alpha 1	COL7A1	1294	3q21.1	294	Funciona como fibra de anclaje en la membrana basal de epitelio escamoso estratificado. Mutaciones en este gen se asocian a todas las formas de epidermólisis bullosa. Se sugiere que colágeno 7 regula la diferenciación de ameloblastos y es esencial para la formación de procesos de Tomes en los dientes.

Tabla 1. Genes candidatos a ser marcadores de riesgo asociado al desarrollo de caries dental.

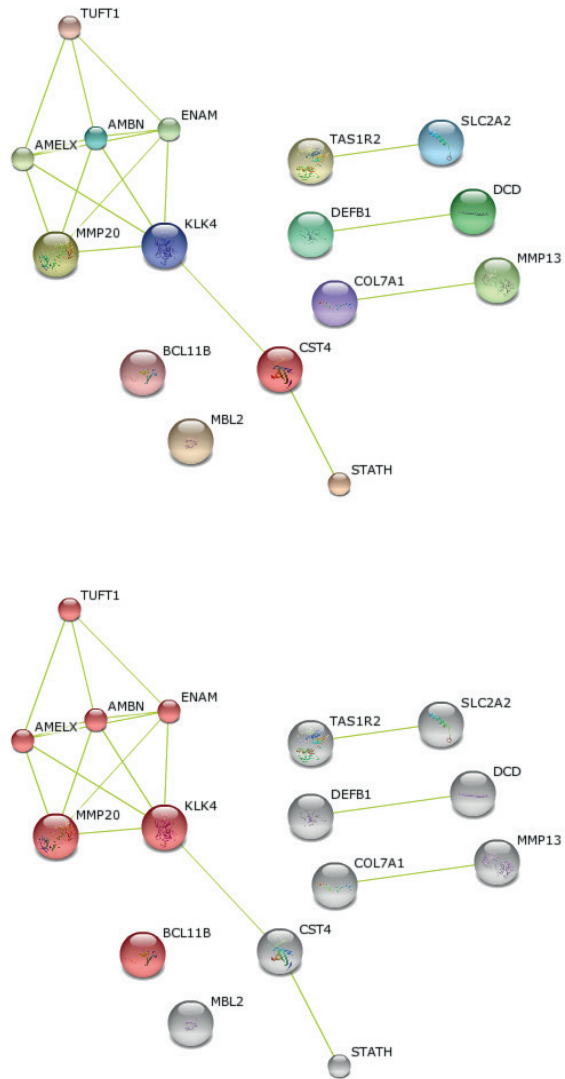


Figura 1. Interactoma de genes candidatos a ser considerados como Biomarcadores.

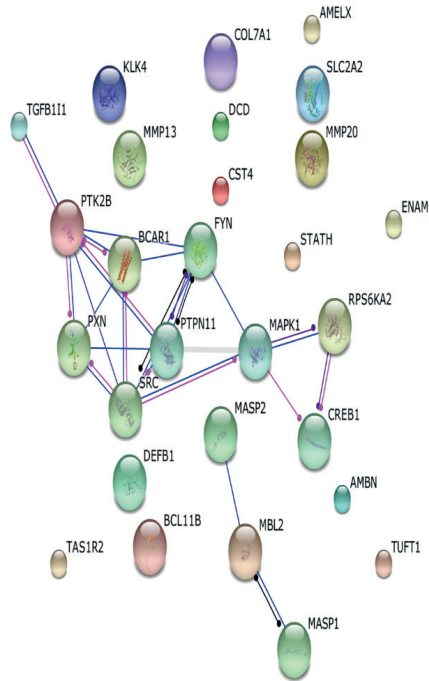
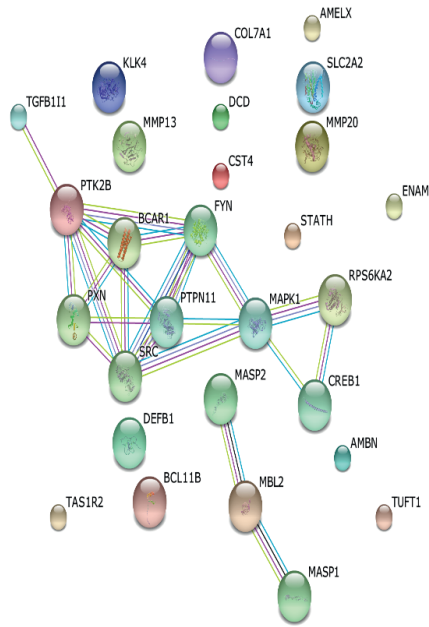


Figura 2. Interactoma de proteínas candidatas a ser consideradas como Biomarcadores.

CONCLUSIONES

Estos análisis bioinformáticos de las mutaciones presentes en genes, son de relevancia ya que la proteína traducida de estas variantes pudiera tener cambios en su conformación, actividad y/o funcionalidad. Los cambios genéticos que se puedan encontrar en estos genes también pueden sugerir posibles interacciones dinámicas entre múltiples proteínas que nos arrojarían la variabilidad fenotípica en la historia natural de la caries dental. La secuenciación masiva de genomas completos, además de la cantidad y generación de información científica obliga al investigador a integrar y analizar desde una perspectiva global integradora de sistemas la información que se genera de manera reducida por la necesidad de controlar las variables al aplicar el método científico, es por ello que métodos de investigación como la bioinformática permiten descubrir lo que se encuentra escondido en este universo de información contenida en bases de datos. Se proponen 6 genes y 10 proteínas como posibles biomarcadores para detectar anticipadamente la predisposición a sufrir la enfermedad de caries dental.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ICD-10-CM Official Guidelines for Coding (2023). Reporting. Recuperado: <https://www.cdc.gov/nchs/index.htm> (Consultado: 21/05/23).
2. Aubrey Sheiham. (2005). Bulletin of the World Health Organization, Oral health, general health and quality of life. Volume 83: 2005 Volume 83, Number 9, September 2005, 641-720.
3. Vázquez-Rodríguez A. et al. (2011). Prevalence of dental caries, asthma and obesity: short analysis of its relationship. Electronic Journal Medicine, Health and Society. 1 (2):1-15.
4. Keyes, P. H. (1960). The infectious and transmissible nature of experimental dental caries: findings and implications. Archives of Oral Biology, 1. 304.
5. Evans RW, Lo EC, Darvell. (1993). Determinants of variation in dental caries experience in primary teeth of Hong Kong children aged 6-8 years. BW Community Dent Oral Epidemiol. Feb; 21(1):1-3.
6. Featherstone JD. (2004). The continuum of dental caries-evidence for a dynamic disease process. J Dent Res. 2004; 83 Spec No C: C39-42.
7. Duckworth RM (1993). The science behind caries prevention. Int Dent J. 1993 Dec; 43(6 Suppl 1):529-39.
8. Peres KG., et al. (2009) Social and dental status along the life course and oral health impacts in adolescents: a population-based birth cohort. Health and Quality of Life Outcomes; 7:95.
9. Bratthall D. et al. (2007). Disease Control Priorities in Developing Countries 2007; Cap 38: Table 38.1.

- 10.** World Health Organization (2023). La OMS destaca que el descuido de la salud bucodental afecta a casi la mitad de la población mundial. Comunicado. Recuperado: <https://www.who.int/es/news/item/18-11-2022-who-highlights-oral-health-neglect-affecting-nearly-half-of-the-world-s-population> (Consultado: 21/05/23).
- 11.** Wang X. et al. (2012). Genome-wide association scan of dental caries in the permanent dentition. *BMC Oral Health*. Dec 21; 12:57.
- 12.** Qiong Zhou., et al. (2023). Impact of maternal caries risk on children's caries susceptibility. *Shanghai Journal of Stomatology*. Feb 32(1):63-68.
- 13.** Rania Al-Mahdi., et al. (2023). Associations of the activity and concentration of carbonic anhydrase VI with susceptibility to dental caries: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. Apr; 9 (2): 358-367.
- 14.** Daniela Gachova et al. (2023). Polymorphisms in genes expressed during amelogenesis and their association with dental caries: a case-control study. *Clin Oral Investig*. Apr; 27 (4): 1681-1695.