

Estudio de línea de investigación (primer proyecto)

# “Evaluación de factores bioquímicos y moleculares para la determinación de biomarcadores de enfermedades periodontales y caries”

CD. Manuel Enrique Taboada Vega.

## RESUMEN

Breve descripción del proyecto incluido, destacando los aspectos relevantes del mismo y el plan de investigación y/o innovación implementado.

El mencionado Proyecto cofinanciado por el Banco Interamericano de Desarrollo BID, ha sido concluido muy satisfactoriamente y que constituye el inicio de investigaciones para muchos años de estudio y análisis con el fin de encontrar el origen de la enfermedad a nivel molecular y genético; así como también aplicar una metodología de prevención y Consejo Genético.

La carie y la periodontitis son enfermedades de la cavidad bucal prevalentes en nuestro medio. Poca atención ha recibido por parte de las autoridades competentes, tal es así que su incidencia en jóvenes y adolescentes es del 95% (carie) y 85% (periodontitis). La carie es un problema de higiene y los programas de fluorización han tenido un impacto cuando se aplica continuamente en la población, pero no siempre ha sido efectivo. La periodontitis provoca la destrucción del diente y agrava otros males tales como dolencias coronarias, enfermedades pulmonares, enfermedades gástricas, e inclusive alteraciones intrauterinas del recién nacido. Ninguna de estas enfermedades, caries y periodontitis, han recibido o reciben la atención oportuna, de manera tal que siguen vigentes, y por ello el estudio ha tenido el mérito de involucrarse en la realidad contribuyendo en tocar aspecto importante en el desarrollo del mismo. Se ha estudiado algunos componentes bioquímicos de la saliva a fin de indagar el papel de este fluido en la protección de la cavidad oral, y se ha indagado en la parte genética del individuo a fin de relacionar algún polimorfismo de un gen que este conllevando al progreso más pronto hacia la periodontitis. Como la periodontitis es netamente una enfermedad en el cual hay un metabolismo inflamatorio intenso, se han evaluado algunos genes de citocinas que nos permita responder si el desarrollo de la enfermedad periodontal tiene un factor genético latente. Este estudio nos ha permitido analizar conceptos nuevos y

hallazgos que por primera vez son mencionados para pacientes peruanos y se han encontrado que la saliva cumple un factor medianamente protector, que aparentemente el ácido úrico contribuye a una menor carie, y el flujo salival no se vincula necesariamente con el desarrollo de caries o periodontitis. Nuestros resultados concuerdan con otras investigaciones en el cual la carie aumenta conforme aumenta la edad, y entre jóvenes al parecer hay mayor incidencia de caries en mujeres. Según estudios por nivel de educación es la limpieza bucal el factor más importante que impide desarrollar carie o gingivitis. Estudios de 4 citocinas (IL1A, IL1B, TNF alfa e IL10) indican que hay mayor correlación del alelo AA del gen IL1B con el desarrollo de periodontitis, por lo cual haciendo un examen rutinario por PCR de este alelo en pacientes jóvenes, se puede indicar la mayor o mejor prevalencia de padecer de esta enfermedad.

El conocimiento de estos resultados ya es un aporte para todos los pobladores del Perú, y para las entidades gubernamentales la opción de tener para el campo odontológico un método preventivo para aquellas personas que lo soliciten, y así cuidar más su higiene bucal por razones de salud en general.

## Objetivo general:

El proyecto tuvo la finalidad de estudiar algunos componentes salivales tales como proteínas (amilasa, albumina, lactoperoxidasa) y proteínas totales de sujetos con enfermedad periodontal y caries, utilizando técnicas de electroforesis y de espectrofotometría, y de genotipar promotores de genes de TNF-alfa, IL-1, IL-10, por técnicas de PCR, para hallar algunos biomarcadores relacionados con el desarrollo de estas enfermedades en el ámbito de la prevención y de la salud oral de pobladores peruanos.

## Objetivos específicos:

1. Se estudiaron proteínas salivales como a-amilasa, albumina, lactoperoxidasa y proteínas totales utilizando técnicas de electroforesis y de espectrofotometría.
2. Se evaluaron promotores de los genes de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa) e inflamatorias (IL-1, IL-10) utilizando la técnica RFLP-PCR.

QF. Justina Najarro Vargas;  
Biolg. Marco Antonio Núñez Fonseca;  
Nut. Rosa Amelia Bardales Hoyos. et al

3. Se correlacionaron datos sialoquímicos y genéticos con índices de enfermedad periodontal e índice de dientes cariados, ausentes y obturados (según las siglas del inglés DMFT).
4. Se identificó un biomarcador genético involucrado en el desarrollo de periodontitis que puede ser empleado en el diagnóstico temprano de esta enfermedad.
5. Se produjo investigación básica sobre enfermedad periodontal y caries que han de ser publicados en revistas indexadas.

#### Resultados alcanzados

1. Para el estudio se determinaron grupos de personas con caries, con gingivitis y con periodontitis en ambos sexos comprendiendo edades entre 16 y 65 años. Un grupo de personas que no presentaron carie según el índice CPOD fueron considerados como controles para nuestro estudio. Todas las personas participaron en forma voluntaria y firmaron un consentimiento informado.
2. Se analizaron algunos componentes de la saliva (sialoquímica) como proteínas totales, albúmina a-amilasa, lactoperoxidasa y del metabolito ácido úrico, para determinar el ambiente preponderante que tiene una persona en relación con el grado de caries o de grados más avanzados de enfermedad (gingivitis). Estos componentes teóricamente son parte importante de la calidad de una saliva para mantener, entre otras cosas, el pH constante, y contrarrestar los radicales libres. Se tomaron en cuenta otros datos además, tal como el flujo salival y el pH total durante la toma de muestra, que fue entre las 8 y las 11 am. Los análisis indican poca correlación con el aumento de caries y la salivación, poca correlación entre el pH total y la cantidad de proteínas y de enzimas, pero mayor incidencia de caries en personas con menor nivel de instrucción. Lo cual indica a la higiene como un factor determinante porque la mayoría señaló haberse cepillado una sola vez al día, o nunca se cepillaron. Solo los niveles de ácido úrico parecen estar ligados a menor caries o gingivitis, sin embargo nuevos estudios deben llevarse a cabo.
3. Se encontró que el alelo CC del gen promotor de IL1b, tiene una estrecha relación con pacientes que sufren periodontitis. Por lo tanto podemos señalar que el alelo AA puede ser considerado un biomarcador genético de periodontitis de la población peruana, dato que nos serviría para profundizar aun más y continuar hasta llegar a la meta final.
4. La investigación llevada a cabo en el área molecular se mantiene al haber formado vínculo para seguir estudios genéticos de la periodontitis y la caries con el Centro de Salud de Salamanca, al haber firmado un acuerdo de cooperación con la DISA IV Lima Este, para seguir estudios de investigación en el año 2011. Esto desde ya creemos es un logro porque antes del proyecto no contábamos con ninguna Institución Nacional interesada en el tema. Asimismo estamos seguros, en un próximo futuro el abordar una enfermedad es

mediante la Prevención al servicio en beneficio de las mayorías; debido a la información y los reportes.

5. La adquisición de estos equipos y otros, cofinanciados, significa un valioso aporte a la Universidad; es decir, fortalece la investigación básica aplicada a nivel de la Biología Molecular, fundamentalmente para continuar estudio en el campo de la Odontología y de la Medicina. Así como también en la formación de nuevos investigadores para la elaboración de sus tesis o de Título, Grado (Doctorado) o Posgrado respectivamente.

#### METODOLOGÍA PARA LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La elaboración del estudio de Línea de Salida se basó principalmente en la búsqueda de fuentes bibliográficas de ámbito nacional relacionadas con el tema. Las fuentes fueron el MINSA, OPS y las bibliotecas virtuales localizadas en Internet de las Universidades como San Marcos, Cayetano Heredia, Villarreal y otros.

#### HALLAZGOS

##### a. Dinámica del contexto

La investigación básica en el tema de atacar a la caries y periodontitis es muy pobre y no ha variado con respecto al inicio del proyecto. De acuerdo a la base de datos del PubMed en los últimos 10 años solo se registran 3 publicaciones en el tema de la caries y ninguno en el tema de Periodontitis. Una de estas causas, es la no existencia de laboratorios especializados, sobre todo para desarrollar investigación básica, en especial en las universidades. En este contexto, el aporte de la investigación llevada a cabo contribuye en este aspecto, en llevar a cabo una investigación en el área de odontología, formar un equipo humano de jóvenes investigadores, y equipar con instrumentos básicos un laboratorio que conducirá más adelante en nuevos trabajos de investigación en biología molecular.

Al finalizar el proyecto se tiene información básica relacionada a factores salivales asociados a la presencia de caries, e información básica de alelos asociados al desarrollo de periodontitis. En las campañas de salud realizadas, se encontró que la población esta apta y asidua de recibir información que le permitan evitar males futuros, en definitiva intuyen que prevenir es la mejor manera de esquivar enfermedades y para eso es necesario tener respuestas. Los resultados apuntan a ello, y por ello el proyecto ha contribuyen de manera importante en obtener información con respecto a la caries y la periodontitis.

##### b. Situación actual de los beneficiarios de los productos del proyecto

Creemos los beneficiarios del producto es la población en general directamente porque el producto de la investigación será utilizado por profesionales que atienden personas, e indirectamente por que hay un laboratorio dentro de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos equipado para que jóvenes estudiantes y profesionales opten por desarrollar investigación en temas de salud a

DIMENSIONES	INDICADORES	DESCRIPCIÓN DE INDICADOR	SITUACIÓN INICIAL	SITUACIÓN FINAL (ELS)
Innovación	Inversión en innovación	El Fincyt ha destinado aproximadamente S/ 33 mil soles en la implementación de equipos de laboratorio para el proyecto de investigación consistiendo en alrededor del 47 % del aporte monetario del proyecto.	No había un laboratorio especializado para estudios de Biología Molecular en temas odontológicos. Por mucho tiempo tampoco se daba importancia de los estudios moleculares en odontología.	Se han implementado herramientas y equipos de investigación para el desarrollo de PCR y de técnicas menores destinadas a elaborar áreas de investigación en Genética Molecular, con énfasis en estudios odontológicos. Actualmente hay temas en odontología vinculados al uso técnicas moleculares en la UNMSM.
	Recursos humanos	En el proyecto participaron 13 profesionales, todos docentes de la UNMSM pertenecientes a 3 distintas facultades: Odontología, Farmacia y Medicina Humana. Los demás incluyeron estudiantes de pre y postgrado.	Al inicio del proyecto se contaba solo con estudiantes practicantes de pregrado.	Al término del proyecto ha habido 3 tesis, todos de postgrado involucrados con el avance del proyecto, y 6 practicantes de pregrado que participaron pero que no concretaron en un tema de tesis pero si ayudaron mucho en los trabajos de campo.
	Característica de la innovación	El proyecto ejecutado dio posibilidad de interactuar con diversas instituciones públicas y privadas, quienes apoyaron la idea de estudiar las enfermedades periodontales y caries desde el punto de vista molecular. Una de estas entidades tiene un vínculo estrecho con la Entidad Ejecutora para seguir estudios de este tipo en el 2011.	Al inicio del proyecto no había ningún vínculo con ninguna Institución pública o privada. Tal es así el proyecto es presentado al Fincyt a concurso por la Entidad Ejecutora sin ningún socio. Este detalle provocó una observación que fue subsanado durante las audiencias de negociación para la aprobación del proyecto por parte del Fincyt.	El proyecto permitió interactuar con Instituciones gubernamentales de salud tal como la DISA IV Lima Este, la clínica Universitaria de la San Martín de Porres a través de la Escuela de Postgrado, el hospital San Bartolomé, a través de .....Instituciones privadas como la Clínica Odontológica de Salud Dental, en especial por el interés de conseguir pacientes para el proyecto, y también por el interés de realizar investigaciones más adelante, tal como se viene realizando con la DISA IV Lima Este en estos momentos, en el que tenemos un proyecto que culminará en Diciembre del 2011.
Ambiental	Impactos negativos	No corresponde		
	Conservación de recursos	No corresponde		
Económico	Proceso de innovación en pymes y sectores no involucrados en el proyecto	No corresponde		
Social	Empleo	No corresponde		

#### d. Conclusiones finales

La caries y la periodontitis son enfermedades multifactoriales, y complejas prevalentes en nuestro medio pero que puede ser atacada conociendo la etiología del mismo, por lo cual mayores estudios al respecto debe llevarse a cabo. Los resultados obtenidos contribuyen en gran manera en esta lucha de revocar estas enfermedades bucal que no matan pero que repercuten a largo plazo en la salud, en la autoestima y en la economía de los pobladores que la padecen. Se ha identificado al alelo AA del gen IL1b que se asocia con el desarrollo de la periodontitis, sin embargo, dado que estas enfermedades son multifactoriales, haya mucho por investigar para identificar otros genes y otros factores con la intención de prevenir sobretodo en épocas tempranas del crecimiento del individuo.

La investigación básica ciertamente es necesario esté presente en las Universidades, y para ello es necesario se ayude equipando a los centros de investigación con equipos modernos, en ese sentido el aporte del Fincyt ha sido valioso porque no solamente garantizará el desarrollo de mas investigación con la participación de nuevos estudian-

tes, sino también ha abierto las puertas de otras Instituciones que se interesen en el tema y de esta manera podrán haber más actores en escena trabajando para solucionar los problemas de la salud oral en el Perú.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud 2004. Salud en las Américas.
2. Organización Panamericana de la Salud 2007. Salud en las Américas
3. [Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
4. Heredia C, Alva F. 2005. Relación entre la prevalencia de caries y desnutrición crónica en niños de 5 a 12 años de edad. Rev Estomatol Herediana 15 (2) : 124-127.
5. Takane, M, Sugano, N, Ezawa, T, Ushiyama T, Ito, K. A marker oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a prognosis. J Oral Sci. 2005 47: 53-57.
6. Rai, B, Kharb S, Jain R, Anand S. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. J Oral Sci. 2008 50: 53-56.
7. Miller, C, King, Ch, Langub, Ch, Kryscio, R, Thomas, M. Salivary biomarkers of existing periodontal disease. JADA; 2006 137: 324-329.