

# ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS NOS GENES DAS METALOPROTEINASES DE MATRIZ E A DOENÇA CÁRIE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

AUTORES

**Isabela Gertrudes BATALHÃO**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**Juliana ARID**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

## RESUMO

A cárie dentária é uma doença infecciosa crônica comum que é causada na cavidade bucal com uma microbiota desequilibrada. Sabe-se que a causa dessa doença é multifatorial e que o consumo de açúcares, carboidratos, são certamente, componentes dietéticos significativos na etiologia da doença cárie. Porém, estudos tem mostrado que a etiologia da doença cárie pode também estar relacionado com fatores genéticos. Com isso, o objetivo desta revisão de literatura é avaliar a relação dos polimorfismos genéticos da enzima metaloproteinase de matriz (MMP) com a doença cárie. Para isso, foi realizada uma busca de artigos científicos nas bases eletrônicas de dados: SCIELO, PubMed, e na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS) entre os anos de 2003 e 2022 . Nas pesquisas realizadas, estudos mostram que embora fatores biológicos, socioeconômicos e comportamentais sejam as principais variáveis que explicam a ocorrência e a distribuição da doença cáries, fatores genéticos podem ser uma influência intrínseca que fornece resistência ou suscetibilidade adicional a cárie dentária. Nesse sentido, polimorfismos genéticos , de subfamílias de MMPs tem influencia para a prevalência da doença cárie em diferentes populações. Desta maneira, conclui-se que a variações na prevalência de cárie pode ser explicada por fatores genéticos e, mais especificamente, que polimorfismos genéticos de algumas subfamílias das MMPs tem associação com a aparecimento da doença cárie. Porém, mais estudos são necessários afim de entender melhor a suscetibilidade da doença cárie e contribuir para o desenvolvimento de materiais e estratégias de prevenção da doença cárie nas diferentes populações.

## PALAVRAS - CHAVE

doença cárie, metaloproteinases de matriz, polimorfismos genéticos

## 1. INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença infecciosa crônica comum, que ocorre nos tecidos dentários duros (CHENG et. al., 2022). Essa doença é multifatorial, dinâmica e resultado de fases de desmineralização e remineralização dos tecidos dentais (PITTS et. al., 2017, VASCONCELOS, et. al., 2019). Suas complicações podem exacerbar ou induzir doenças sistêmicas, que reduzem seriamente a qualidade de vida humana. De acordo com a Balhaddad et. al. (2019), aproximadamente 60-90% das crianças e quase 100% dos adultos em todo o mundo já experienciaram a doença cárie.

As questões socioeconômicas e comportamentais são variáveis importantes que podem explicar a incidência e distribuição da cárie dentária a nível populacional (COSTA et. al., 2018). Dentre essas variáveis, autores demonstram que o consumo de açúcares, carboidratos, são certamente, componentes dietéticos significativos na etiologia da doença (JAYEDEVAN et. al., 2019).

Por outro lado, um número significativo de indivíduos, mesmo quando expostos ao mesmo grau de fatores de riscos ambientais, parece ser mais suscetível à essa doença do que outros (CHISINI et. al., 2018). Segundo Wang et. al. (2010), essa susceptibilidade da etiologia da doença cárie está 40% relacionado com fatores genéticos. Por isso que polimorfismos funcionais tem sido estudados para avaliar a associação gene-doença (SAYED-TABATABAEI et. al., 2006; DINDAROGLU et. al., 2021)

A lesão de cárie acontece devido a um desequilíbrio no biofilme dentário, que no processo de desmineralização-remineralização (DES-RE) ocorre uma maior perda de mineral do que uma reposição de íons, o que acaba por acarretar na progressão das lesões de cariosas que começam no esmalte, podendo progredir para o cemento e para a dentina (BALHADDAD et. al., 2019). A dentina é um tecido calcificado, que possui uma matriz orgânica e inorgânica e durante o processo de cárie, a parte mineral da dentina é dissolvido, expondo a matriz orgânica à decomposição por enzimas derivadas de bactérias, bem como por enzimas derivadas do hospedeiro como as metaloproteinases de matriz (MMPs) presentes na dentina (CHAUSSAIN-MILLER et. al., 2006)

As MMPs constituem um importante família de enzimas dependentes de cálcio contendo zinco e são capazes de degradar de moléculas da matriz extracelular (LU et. al., 2011; DINDAROGLU et. al., 2021). Estudos recentes mostraram que polimorfismos genéticos identificados em MMPs foram associados com diferentes condições patológicas, incluindo da cavidade bucal (ROMUALDO et. al., 2019; TORRES et. al. 2020). Na cavidade bucal, as MMPs estão presentes na saliva, no biofilme, no esmalte e na dentina atuando, nos eventos fisiológicos e patológicos por meio de morfogênese, angiogênese, cicatrização e degradação da matriz extracelular (THOMÉ et. al., 2012).

Neste contexto, estudos tem mostrado que o polimorfismos genéticos nos genes que codificam as enzimas metaloproteinases de matriz (MMPs) estão associados à presença da doença cárie em diferentes populações (FILHO et. al., 2017). Vasconcelos et. al. (2019), ao investigar a associação entre polimorfismos genéticos em MMP8, MMP13 e MMP20 em crianças da região amazônica do Brasil, mostrou que o polimorfismo rs478927 na MMP13 está associada a doença cárie.

Com base nisso, o objetivo desta revisão de literatura é avaliar a relação dos polimorfismos genéticos da enzima metaloproteinase de matriz (MMP) com a doença cárie.

## 2. METODOLOGIA

A busca de artigos científicos para a revisão da literatura, foi realizada na base de dados da *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS). As palavras-chaves utilizadas na busca foram metaloproteínas de matriz, doença cárie, polimorfismos genéticos. Foram estabelecidos critérios de inclusão/exclusão dos artigos encontrados, dos quais foram selecionados apenas artigos publicados entre 2003 a 2022 e no idioma inglês.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A cárie dentária é uma das doenças mais estabelecidas dos tempos pré-históricos e atuais (JAYADEVAN et. al., 2019). É um importante problema de saúde bucal na maioria dos países industrializados, afetando muitas crianças e pré-adolescente (ARID et. al., 2020). De acordo com a WHO, aproximadamente 60-90% das crianças e quase 100% dos adultos em todo o mundo têm cárie. Dados epidemiológicos divulgados pela revista Lancet em 2017, mostram que a prevalência de cárie dentária ficou em primeiro lugar de 328 doenças analisadas.

A cárie dentária e suas complicações podem exacerbar ou induzir doenças sistêmicas, que reduzem seriamente a qualidade da vida humana e causam um grande ônus econômico (CHENG et. al., 2022). Diferenças na prevalência de cárie dentária em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, podem ser devido às diferenças nas faixas etárias estudadas, mas também pode ser devido a fatores étnicos, culturais, geográficos, raciais e diferenças de desenvolvimento, bem como acesso a tratamentos odontológicos, hábitos comportamentais, comportamentos de cuidados de saúde (GILCHRIST et. al., 2015).

Descrito pela primeira vez na literatura em 1634, o vocábulo cárie dentária é derivado do latim e foi inicialmente utilizado para descrever “buracos” nos dentes, sem conhecimento aprofundado tanto da etiologia como da patogênese da doença (BATISTA et. al., 2020). Em 1960, Keys mostrava que o surgimento da cárie dentária dependia de quatro fatores: hospedeiro, agente, placa dental e microflora, e que a interação prolongada desses fatores resulta no desenvolvimento de cáries e perda de estrutura dentária (JAYADEVAN et. al. 2019).

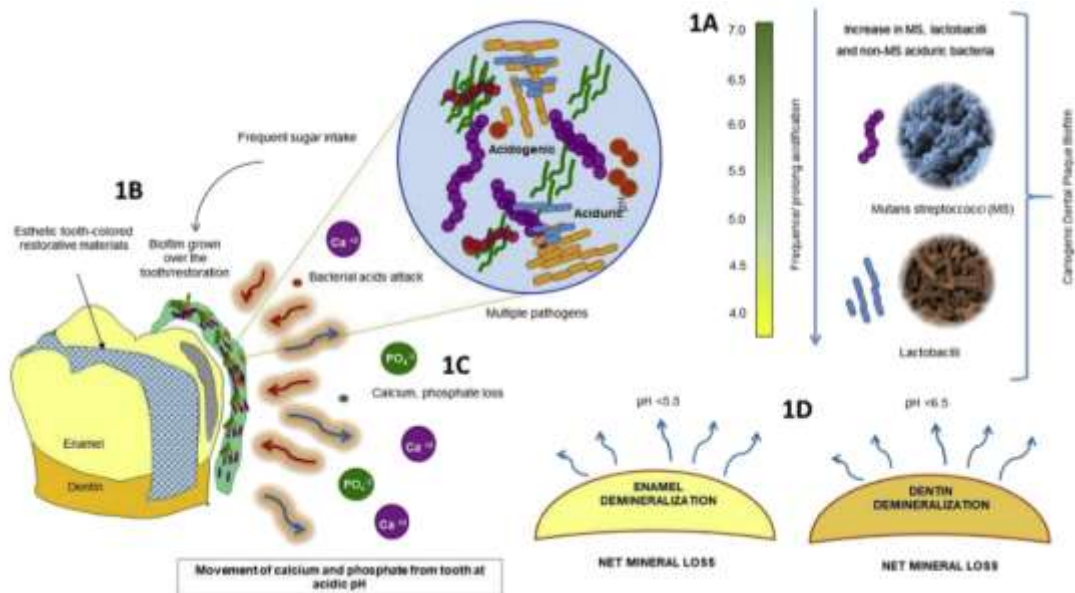
Atualmente, a cárie dentária é definida como uma doença marcada por uma alteração ecológica e/ou metabólica no ambiente do biofilme dentário, ocasionada por episódios frequentes de exposição a carboidratos alimentares fermentáveis (KILIAN et. al., 2016). Além disso, outros fatores como desnutrição, predisposição genética, deficiência de vitamina D, consumo excessivo de açúcar e prolongada alimentação com mamadeiras, são eficazes em causar cáries dentárias (KAZEMINIA et. al., 2020).

De acordo com a hipótese da placa ecológica, a cárie dentária ocorre em uma cavidade bucal com a microbiota desequilibrada (DINDAROGLU et. al., 2021). Ou ainda, pode-se dizer que a cárie é advinda da mudança do ambiente intra-oral, alterando a homeostase da microbiota oral residente e do hospedeiro. A partir disso, as alterações na composição do biofilme favorecem crescimento de espécies acidogênicas e acidúricas, devido a mudanças prolongadas, como por exemplo de baixo pH, alta ingestão de carboidratos e açúcares e diminuição do fluxo salivar (SILVA & LUND, 2016).

A principal bactéria relacionada com a doença cárie é a *Streptococcus mutans*, que ao produzirem os ácidos orgânicos, principalmente ácido láctico, contribuem com a queda no pH, que quando

permanece cerca de 6,5 para dentina e 5,5 para esmalte, causam uma desmineralização da camada superficial do dente (Figura 1) (BALHADDAD et. al., 2019).

Figura 1. Desenho esquemático ilustrando a formação do biofilme cariogênico



Fonte: BALHADDAD et. al., 2019

Embora, sabe-se que fatores biológicos, socioeconômicos e comportamentais sejam as principais variáveis que explicam a ocorrência e a distribuição da doença cárie, estudos mostram que fatores genéticos podem ser uma influência intrínseca que fornece resistência ou suscetibilidade adicional a cárie dentária (VIEIRA et. al., 2014). Nesse sentido, pesquisadores notaram que o grau de suscetibilidade à cárie varia entre os indivíduos, mesmo quando expostos aos mesmos desafios ambientais, como higiene oral, frequência de escovação dentária ou hábitos alimentares (PATIR et. al., 2008).

Segundo estudos de WANG e colaboradores (2010), cerca de 40 a 60% da susceptibilidade à cárie poderia ser determinada geneticamente. Adicionalmente, a esses estudos, pesquisadores relataram que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em proteínas, como as metaloproteínas de matriz (MMPs), podem contribuir para a iniciação e progressão da cárie dentária (DINDAROGLU et. al., 2021).

O polimorfismo genético é a variação genética que pode ser na sequência de alelos, na sequência de bases nucleotídicas ou na estrutura cromossômica, que ocorre com uma frequência maior que 1% na população. Com isso, a presença de um polimorfismo pode implicar em mudança no código genético, que é a relação entre a sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) e a sequência da proteína correspondente, levando a alterações no genótipo (sequência de bases), alterando ou não o fenótipo, que determinará a função proteica. Ou seja, pode influenciar o nível de secreção de substâncias e variações nas respostas imunológica e inflamatória individuais frente a uma agressão bacteriana (HOÇOYA & JARDINI, 2010).

Neste sentido, sabendo-se que, a atividade das MMPs no substrato da matriz extracelular é regulada por quatro vias: 1) por regulação na transcrição nos genes das MMPs; 2) por ativação de precursores; 3) por diferenças de especificidade de substrato; 4) por inibidores de MMPs (NAVARRO et. al., 2006). No entanto, o fato de polimorfismos de DNA terem sido encontrados na região promotora de várias MMPs contribui com para a prevalência da doença cárie em diferentes populações (FILHO et. al., 2017).

A família metaloproteinases de matriz (MMPs) humanas é composta por 23 enzimas que são classificadas em collagenases, estromelisinases, gelatinases e subfamílias de metaloproteinase de matriz tipo membrana (HANNAS et. al., 2007), e são capazes de degradar a maioria dos componentes da matriz extracelular (MEC) e das membranas basais da célula (EVANGELISTA et. al. 2019).

Quanto à participação das MMPs em diferentes eventos biológicos deve-se ao fato de que elas podem influenciar potencialmente o comportamento celular através de algumas ações, como clivagem de proteínas que fazem a adesão célula-célula, liberação de moléculas bioativas na superfície celular ou por clivagem de moléculas presentes na superfície celular, as quais transmitem sinais no ambiente extracelular (ARAÚJO et. al., 2010).

Segundo estudos com modelos animais, as MMPs têm uma função importante no processo de erupção dentária, que envolve extensa degradação e reorganização dos componentes da MEC (EVANGELISTA, et. al. 2019). Além disso, MMPs têm uma função importante no desenvolvimento do esmalte, permitindo a substituição ordenada da matriz orgânica por mineral, gerando uma camada de esmalte que é mais duro, menos poroso e sem manchas de esmalte retido proteínas (LU et. al., 2008). Contudo, muitos estudos também propuseram que as MMPs estão envolvidas na progressão da lesão de cárie (CHAUSSAIN-MILLER et. al., 2006).

Neste contexto, Vasconcelos e colaboradores (2019), ao investigarem a associação entre polimorfismos genéticos em MMP8, MMP13 e MMP20 com o desenvolvimento de cárie e defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) em crianças da região amazônica do Brasil concluíram que apenas o polimorfismo genético na MMP13 foi associado ao aparecimento da doença cárie.

Outros estudos também mostraram a associação entre polimorfismos genéticos em MMP13 e MMP20 com a doença cárie, porém, em crianças de 06 a 14 anos, apenas a MMP13 estava associada com o aparecimento da doença (DINDAROGLU et. al., 2021).

A MMP-13 também é chamada de degradação extracelular de collagenase-3 componentes da matriz, como gelatina, colágenos, é expressa em dentes polpa, dentina hígida e cariada e lesões periapicais (LEE et. al. 2003). Alguns estudos sugeriram que a expressão de MMP13 na dentina aumenta com a progressão da cárie, consequentemente na dentina cariada (HANNAS et. al., 2007). Em relação as MMP20, é sugerido que variações podem causar anormalidades na estrutura do esmalte e da dentina e, assim, afetar a início e progressão da cárie dentária, pois tem efeitos importante na formação da mineralização do esmalte, além do MMP20 ter sido demonstrado na dentina e camada odontoblástica (DINDAROGLU et. al., 2021).

#### **4. CONCLUSÃO**

De acordo com a revisão bibliográfica realizada, conclui-se que a doença cárie é uma doença multifatorial, relacionada com fatores ecológicos e comportamentais. Porém, alguns estudos mostram que variações na prevalência de cárie pode ser explicada por fatores genéticos e, mais especificamente, que polimorfismos genéticos na região promotora de algumas subfamílias das MMPs tem associação com a aparecimento da doença cárie.

Sabendo-se que as MMPs tem uma importância funcional em diversos eventos biológicos, como a degradação da MEC e das membranas basais, mais estudos são necessários para avaliar polimorfismos genéticos em diferentes subfamílias das MMPs, a fim de entender melhor a suscetibilidade da doença cárie

e contribuir para o desenvolvimento de materiais e estratégias de prevenção da doença cárie nas diferentes populações.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, E.V.S.; OLIVEIRA SILVA, F.O.; MELO-JÚNIOR, M.R.; PORTO, A.L.F. Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na Cicatrização. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, 2010.

ARID, J. et.al. Association of taste receptor gene polymorphisms with dental caries Braz. **Oral Res.** 2020.

BALHADDAD, A. A.; KANSARA, A. A.; DENISE, H.; WEIR, M. D.; XU, H.H.K.; MELO, M. A. S.Toward dental caries: Exploring nanoparticle-based platforms and calcium phosphate compounds for dental restorative materials. **Caries Research**, 2019.

BATISTA, T.R.M., VASCONCELOS, M.G., VASCONCELOS R.G. Fisiopatologia da cárie dentária: entendendo o processo carioso. **Salusvita**, Bauru, v.39, n 1, p. 169-187, 2020.

CHAUSSAIN, C. et al., Dental caries and enamelin haplotype. **J Dent Res.** 93:360-365, 2014.

CHAUSSAIN-MILLER, C.; FIORETTI, F.; GOLDBERG, M.; MENASHI, S. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Caries. **Journal Dent Research**, 2006.

CHENG, L. et.al., Expert consensus on dental caries management. **International Journal of Oral Science**, 2022.

CHEN, X. et. al. Review Microbial Etiology and Prevention of Dental Caries: Exploiting Natural Products to Inhibit Cariogenic Biofilms. **Pathogens**, 2020.

CHISINI, L.A.; NORONHA, T.G.; RAMOS, E.C.; DOS SANTOS-JUNIOR, R.B.; SAMPAIO, K.H.; FARIA, E.S.A.L. Does the skin color of patients influence the treatment decision-making of dentists? A randomized questionnaire-based study. **Clinical oral investigations**. 2018.

CONRY, J.P.; MESSER, L.B.; BORAAS, J.C.; AEPPLI, D.P.; BOUCHARD, T.J. JR. Dental caries and treatment characteristics in human twins reared apart. **Arch Oral Biol.** 38:937-943, 1993.

COSTA, S.M.; MARTINS, C.C.; PINTO, M.Q.C.; VASCONCELOS, M.; ABREU, M. Socioeconomic Factors and Caries in People between 19 and 60 Years of Age: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Int J Environ Res Public Health**, 2018.

DINDAROĞLU, F. C.; ERONAT, N.; DURMAZ, A.; ÇOĞULU, D.; DURMAZ, B.; ÇOĞULU, O. The association between genetic polymorphisms in matrix metalloproteinases and caries experience. **Clinical Oral Investigations**, 2021.

EVANGELISTA, S.S. et. al. Association Between Genetic Polymorphisms in Metalloproteinases of the Matrix and Delayed Tooth Emergence: A Cross-sectional Study. **Journal of Advanced Oral Research**. 10(2) 91–96, 2019.

FILHO, A.V.; CALIXTO, M.S.; DEELEY, K.; SANTOS, N.; ROSENBLATT, A.; VIEIRA, A.R. MMP20 rs1784418 Protects Certain Populations against Caries. **Caries Res**. 51(1): 46–51, 2017.

GILCHRIST, J.J.; CALMAN, A.; MACLENNAN, A. V. S. H. **Genetic susceptibility to invasive Salmonella disease** *Nature reviews immunology*. Jul;15(7):452-63, 2015.

HANNAS, A.R.; PEREIRA, J.C.; GRANJEIRO, J.M.; TJÄDERHANE, L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. **Acta Odontol Scand** Raivisto T. Heikkinen A., 2007.

HOÇOYA, L.S.; JARDINI, M. A. N., Polimorfismo genético associado à doença periodontal na população brasileira: revisão de literatura. **Rev Odontol UNESP**, Araraquara, 2010.

JAYADEVAN, A.; CHAKRAVARTHY, D.; PADMARAJ, S.N.; RAJA, V.; BAL, L.; DIMPLE, N.; Dental Caries and Sugar Substitutes: A Review OSR. **Journal of Dental and Medical Sciences** (IOSR-JDMS) 18, p.13-23, 2019.

KAZEMINIA, M. et. al. Dental caries in primary and permanente teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and metaanalysis. **Head & Face Medicine**, 2020.

KILIAN, M.; CHAPPLE, I.L.C.; HANNIG MARSH, P.D.; MEURIC, V.; PEDERSEN, A.M.L.; TONETTI M, S.; WADE, W.G.; ZAURA, E. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. **Br Dent J**. 221:657–666, 2016.

LEE, T.Y.; JIN, E.J.; CHOI, B. MMP-13 expression in coronal and radicular dentin according to caries progression - a pilot study. **Tissue Eng Regen Med**. 10:317–321, 2013.

LU, Y.; PAPAGERAKIS, P.; YAMAKOSHI, Y.; HU, J.C.; BARTLETT, J.D.; SIMMER, J.P. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. **Biol Chem**. Jun; 389(6): 695–70, 2008.

LU, P.; TAKAI, K.; WEAVER, V.M.; WERB, Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. Cold Spring. **Harb Perspect Biol**, 2011.

PATIR, A. et. al. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. **Caries Res**. 42:394–400, 2008.

PITTS, N.B.; ZERO, D.T.; MARSH, P.D.; EKSTRAND, K.; WEINTRAUB, J.A.; RAMOS-GOMEZ, F. Dental caries. **Nat Rev Dis Primers**. 2017.

SAYED-TABATABAEI, F.A. et. al. Polymorphisms. **Circ Resarc**, 2006.

SILVA, A.F.; LUND, R.G. **Dentística restauradora: do planejamento à execução**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Santos; 2016.

THOMÉ, E. M. O. S.; VOGEL, R. B.; CORVINO, M. P. F.; GOUVÊA, C. V. D; SCELZA, M. Z. Análise da expressão das metaloproteinases no tecido pulpar – revisão sistemática. **International Journal of Science Dentistry**. 2012.

TORRES, A. F. C.; ANTUNES, L. S.; OLIVEIRA, N. F.; KUCHLER, E. C.; GOMES, C. C.; ANTUNES, L. A. A. Genetic Polymorphism and Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Periapical Lesions: Systematic Review, **Journal of Endodontics**, v.46, n. 1, 2020.

VASCONCELOS, K. R. et. al., MMP13 Contributes to Dental Caries Associated with Developmental Defects of Enamel, **Caries research**, 2019.

VIEIRA, A.R.; MODESTO, A.; MARAZITA, M.L. Caries: review of human genetics research. **Caries Res.** 48:491, 2014.

WANG, X. Et. al. Genes and their effects on dental caries may differ between primary and permanent dentitions. **Caries Res**, v. 44, n. 3, p. 277-84, 2010.