

IMUNOLOGIA DA CÁRIE DENTÁRIA

Andreia G. PEREIRA, Ana M. NEVES, António C. TRINDADE

RESUMO

A cárie dentária é provavelmente a doença infecciosa mais frequente no ser humano. Nos últimos anos foram descritos múltiplos factores que influenciam o curso da doença, nomeadamente a dieta e a capacidade do sistema imunitário montar uma defensiva eficaz. Nessa perspectiva, os autores pretendem abordar os mecanismos que levam ao estabelecimento placa bacteriana, a resposta imunitária do hospedeiro a esta infecção, de que forma a maturação e os défices do sistema imune influem nessa resposta e as investigações, cada vez em maior número, no sentido de encontrar uma intervenção preventiva para a doença.

SUMMARY

IMMUNOLOGY OF DENTAL CARIES

Dental carie is the most common infectious disease in humans. In the past decades, it has been described as a multifactorial condition, where diet and the immune response are main factors for the establishment of the disease. The authors approach the formation of the bacterial biofilm, the host's immune response, according to its maturation and deficiencies, and the current research to find a preventive intervention for this disease.

A.G.P., A.M.N., A.C.T.: Consulta de Alergologia Pediátrica. Departamento da Criança e da Família. Hospital de Santa Maria. Lisboa

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença progressiva, caracterizada pela destruição em meio ácido do esmalte, dentina e cimento, iniciada por actividade microbiana à superfície do dente¹. O pH ácido, abaixo do qual ocorre a descalcificação do esmalte dentário, é de 5.5².

No final da década de 40 do século passado, a cárie dentária foi considerada como uma doença infecciosa e transmissível, mas os principais microrganismos responsáveis pela doença (estreptococos e lactobacilos) só foram identificados na década seguinte³. Na década de 80, foram finalmente identificados os mecanismos imunológicos da doença, considerando-se o impacto e o interesse na produção de uma vacina contra a cárie dentária, como medida de Saúde Pública¹.

Actualmente, a cárie dentária é descrita como uma patologia multifactorial, onde factores como a anatomia da cavidade oral, a resistência dentária, a composição da saliva, o líquido sucular e a dieta são tão importantes como a formação da placa bacteriana e os microrganismos que causam a doença³.

Segundo o Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral, publicado em Diário da República no dia 05 de Janeiro de 2005⁴, em Portugal ... o número de dentes cariados, perdidos e obturados por criança (CPOD) aos 12 anos de idade é de 2,95, e a percentagem de crianças livres de cárie dentária aos 6 anos é de 33%. O mesmo programa identifica a meta a atingir definida pela OMS (...no ano 2020, pelo menos 80% das crianças com 6 anos estejam livres de cárie e, aos 12 anos, o CPOD não ultrapasse o valor de 1,5) e estabelece como estratégias a promoção da saúde oral, no contexto familiar e escolar, a prevenção das doenças orais, o diagnóstico precoce e o tratamento dentário adequado. A Direcção Geral de Saúde, em Fevereiro de 2008, divulgou dados onde se avalia os resultados desta intervenção na população: 49% das crianças de seis anos tinham cárie dentária e o índice CPOD aos 12 anos era de 1.48⁵.

O papel dos cuidadores da criança começa antes mesmo dela nascer. A grávida deve cuidar da sua saúde oral, como forma de promoção da saúde oral do próprio(a) filho(a). Ao Pediatra/Médico Assistente da criança, cabe essencialmente o ensino de medidas de higiene adequadas, a observação da boca e dos dentes, em todas as consultas, desde os seis meses até aos 18 anos, por forma a diagnosticar precocemente a cárie dentária e a encaminhar a criança para Higienista Oral, Médico Dentista ou Estomatologista⁴.

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que levam à cárie dentária é fundamental para uma melhor pre-

venção e para uma intervenção atempada e eficaz. Deste modo, será feita uma abordagem da Imunologia da Cárie Dentária, incidindo em aspectos como a formação da placa dentária, a importância do aleitamento materno, o papel do sistema imunitário na doença e a possibilidade de uma intervenção imunológica preventiva.

Formação da placa bacteriana dentária

No indivíduo saudável, a película que reveste os dentes é rica em glicoproteínas salivares, o que facilita a adesão bacteriana, inicialmente de cocos e bacilos Gram positivos, principalmente o *Streptococcus sanguis*². A acumulação progressiva de bactérias e o crescimento da placa bacteriana cria condições para o desenvolvimento de uma flora anaeróbia, contribuindo para o aumento da diversidade dos microrganismos presentes na placa. O ácido láctico, produzido pelo *Streptococcus mutans*, cataliza o crescimento da *Veillonella alcalescens*, que contribui para o desenvolvimento da placa dentária. Por outro lado, alguns microrganismos produzem dextrano (a partir da metabolização da sacarose), que funciona como molécula de adesão das bactérias entre si, nomeadamente do *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* e do *Actinomyces viscosus*, com alta afinidade para as glicoproteínas salivares^{2,6}.

A adesão dos microrganismos ao dente e aos tecidos moles adjacentes é determinada pela existência de moléculas de adesão (adesinas), que se fixam a receptores específicos, habitualmente açúcares simples. Este processo envolve os antigénios adesina I e II (Ag I/II, também referidos na literatura como proteína de superfície 185 kDa, PAc ou P1), a glucoriniltransferase (GTF) e a proteína de ligação ao glucano (GbpB)⁷.

Mais tarde, a placa bacteriana é colonizada por *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*, que produzem uma glucoriniltransferase. Esta enzima é capaz de cindir a sacarose, em glucose e frutose e de catalizar a polimerização das moléculas de glicose, em dextrano hidro-solúvel e em dextrano hidro-insolúvel, substâncias fundamentais para a agregação dos estreptococos entre si e à película dentária². No entanto, o *Streptococcus mutans* parece produzir essencialmente dextrano hidro-solúvel, o que explica a sua maior facilidade para formar a placa bacteriana e, conseqüentemente, cárie dentária. Por outro lado, o *Bacteroides gengivalis*, agente fundamental na patogenia da doença periodontal, apresenta fimbrias no seu revestimento de superfície, capazes de aderir às células epiteliais da mucosa oral e a outras bactérias, resultando na formação da placa dentária sub-gengival².

As diversas substâncias produzidas na placa dentária atingem o tecido conjuntivo gengival, difundem-se para o

líquido sulcular (também chamado crevicular) e atravessam o epitélio juncional, através dos espaços intercelulares, induzindo uma resposta imune local e uma resposta imune sistémica.

Resposta imune do hospedeiro

De todas as bactérias cariogénicas (capazes de colonizar, produzir ácidos e induzir cáries), o *Streptococcus mutans* é o principal agente responsável pela cárie dentária⁶. Trata-se de uma bactéria extracelular, anaeróbia facultativa, acidogénica, não hemolítica, capaz de produzir polissacáridos intra e extracelulares e que preenche todos os postulados de Koch, como agente da cárie dentária²:

- Encontra-se na placa dentária de dentes cariados, mas não é isolado na ausência de cárie;
- Induz a cárie dentária em animais criados e mantidos em ambiente estéril, livre de germens;
- Pode ser recuperado de cáries dentárias e cultivado em cultura pura;
- Verifica-se um aumento significativo de anticorpos específicos para os *Streptococcus mutans*, em doentes portadores de cárie.

Os mecanismos de resposta imune contra bactérias extracelulares podem ser distinguidos em imunidade inata ou natural e imunidade adquirida ou adaptativa, actuando de forma sinérgica. Os mecanismos efectores da imunidade inata são representados, essencialmente, pelas células macrofágicas (macrófagos e micrófagos ou polimorfonucleares neutrófilos) e pelo sistema do complemento, como factor representativo da imunidade humoral. Na imunidade adquirida intervêm sobretudo os factores humorais, nomeadamente todas as classes de imunoglobulinas, produzidas pelos plasmócitos (que resultam da activação dos linfócitos B, modulada pelos linfócitos T reguladores), assim como os factores celulares, os linfócitos T e B^{2,8}.

Os linfócitos T e B do fluido sulcular e do estroma conjuntivo gengival são estimulados pelos antigénios existentes na placa bacteriana, levando-os a produzir inúmeras citoquinas. Estas moléculas actuam sinérgicamente, bloqueando a migração dos macrófagos e fixando-os no foco infeccioso, sobretudo pela acção da Interleucina 1 (IL 1)².

Muitos dos antigénios presentes na placa bacteriana são T-dependentes, o que implica o seu processamento pelas células apresentadoras de antigénio (macrófagos e células dendríticas), e a sua apresentação, no contexto do Complexo *Major* de Histocompatibilidade da classe I e II, aos linfócitos T citotóxicos (CD8+) e auxiliares (CD4+)^{1,2}. Simultaneamente, as bactérias Gram-negativas existentes na placa bacteriana libertam lipopolissacáridos (LPS), capazes de estimular, de forma policlonal, os linfócitos B¹.

Por seu lado, o sistema do complemento tem um leque alargado de intervenção no processo imunitário. O sistema do complemento desencadeia e mantém a reacção inflamatória, por intermédio das fracções C3a e C5a, que aumentam a permeabilidade vascular. A fracção C3b actua como forte opsonizante, facilitando a aderência das bactérias aos macrófagos e a sua fagocitose; o complexo final de activação de todo o sistema de complemento (de C1 a C9) tem um efeito lítico directo sobre a membrana celular das bactérias².

Verifica-se ainda que a Imunoglobulina A secretora (Ig A s) impede a adesão dos microorganismos à superfície do dente, processo fundamental no início da colonização bacteriana⁷. O aumento da concentração sérica de anticorpos IgA anti-*Streptococcus mutans* não é proporcional ao desenvolvimento da cárie dentária⁸; no entanto, sabe-se que se relaciona com o número de cáries estabelecidas, o que é consistente com a baixa memória imunológica da imunidade secretora². Concomitantemente, regista-se um aumento dos títulos de IgG específicos anti-*Streptococcus mutans* no fluido sulcular, que, em conjunto com a fracção C3b, vão facilitar a opsonização, a fagocitose e a destruição das bactérias pelos granulócitos polimorfonucleares neutrófilos e pelos macrófagos, atrasando a progressão da colonização bacteriana^{1,2}.

A resposta imune celular reside na estimulação de linfócitos T auxiliares CD4+, que activam os linfócitos B a diferenciarem-se em plasmócitos, células produtoras de anticorpos⁹. Outra via de imunidade celular assenta no pressuposto de que o *Streptococcus mutans* é deglutido, possibilitando uma resposta imunológica associada ao tecido linfóide intestinal (placas de Peyer). Estas células sensibilizadas podem migrar para as glândulas salivares, contribuindo para a produção de IgA encontrada na saliva².

Maturidade do sistema imune na mucosa oral

São necessárias apenas algumas horas, após o nascimento, para que a boca do recém-nascido fique colonizada por inúmeros microorganismos. No primeiro dia de vida, é já possível detectar lactobacilos, *Streptococcus salivarius*, *Veillonella alcalescens* e *Candida albicans*. Com o crescimento, a flora bucal altera-se e após a erupção dentária iniciam a colonização o *Streptococcus sanguis* e o *Streptococcus mutans*.

O desenvolvimento da flora bucal é influenciado quer por factores nutricionais¹⁰, quer pela especificidade imunológica de cada indivíduo². No entanto, é comumente aceite que a colonização da mucosa bucal depende da saúde oral materna durante a gravidez, da existência de aleitamento materno, do controlo dos agente patogénicos

ambientais e da imunização activa com *Streptococcus mutans*⁹.

O leite materno é rico em aminoácidos essenciais e de azoto, indispensáveis à síntese proteica, é fonte de factores de crescimento e de maturação fisiológica e transporta proteínas com capacidades fisiológicas específicas, nomeadamente a defesa antimicrobiana². Aproximadamente 20% do conteúdo proteico total do leite materno é constituído pela IgA; a produção máxima desta proteína verifica-se por volta do 5º dia de vida (1-2 g/L), declinado progressivamente até aos 3 meses de idade. Apesar da diminuição da quantidade de IgA no leite materno, o aporte para o lactente mantém-se estável (0.5-1 g/L) ao longo do tempo, já que a quantidade de leite ingerido também aumenta progressivamente¹¹.

A importância do aporte de IgA é confirmada por bibliografia diversa que refere o facto dos recém-nascidos alimentados com leite materno serem menos susceptíveis às infecções, nomeadamente à cárie dentária, quando comparados com aqueles que são alimentados com fórmulas adaptadas¹¹⁻¹⁴. Outros estudos demonstraram a existência de anticorpos específicos para o *Streptococcus mutans*^{2,7,15}.

De salientar ainda a riqueza do leite materno em células fagocitárias, polimorfonucleares e macrófagos, que, pela sua capacidade de fagocitar agentes extracelulares, são capazes de modelar a colonização microbiana na cavidade oral. Os macrófagos, enquanto células apresentadoras de antígeno, *orquestram* a imunidade inata e adquirida, cumprindo na totalidade as funções primordiais do sistema imunitário: especificidade, diversidade e memória^{2,9,12}.

Os macrófagos representam 55-60% das células presentes no colostro (número total estimado de 4×10^9 células/mm³), enquanto no leite maduro, a sua percentagem é de 80-90%, para um número estimado de células de 10^9 - 10^8 células/mm³.

Assim, o leite materno funciona como um verdadeiro suplemento imunológico; na verdade, diversos estudos confirmam este papel protector, já que a composição do leite materno é diferente em mães de recém-nascidos de termo e prematuros, estando descrita uma adaptação fisiológica da secreção láctea às necessidades nutricionais e imunológicas do recém-nascido^{11,12}.

Défice imunitário e cárie dentária

A imunodeficiência primária mais frequente é o défice de IgA (prevalência estimada de 1:700 nascimentos na raça caucasiana). Embora a maioria dos doentes seja assintomática, a incidência de cárie dentária parece ser mais elevada neste grupo da população². Contudo, verifica-se fre-

quentemente uma secreção compensatória de IgM salivar. Os indivíduos que têm défice de IgA, mas que apresentam secreção compensatória de IgM têm significativamente menos cáries, quando comparados com os que têm défice de IgA, mas sem secreção compensatória de IgM^{1,2}. No entanto, um estudo recente⁷ encontrou uma diferença estatisticamente significativa no número de cáries na dentição decídua, mas não na dentição definitiva, em crianças com défice de IgA, sendo que estas crianças apresentavam um maior risco para o desenvolvimento de cáries dentárias.

A cárie dentária pode também ser manifestação de outras imunodeficiências primárias, particularmente as que são caracterizadas por défice de anticorpos (eg, hipogamaglobulinemia ligada ao X – tipo Doença de Bruton e a hipogamaglobulinemia transitória da infância) e a imunodeficiência comum variável (um tipo de imunodeficiência combinada, em que estão afectadas as células B e T, em simultâneo). Na doença de Bruton, verifica-se diminuição quantitativa das imunoglobulinas e atrofia do tecido linfóide associado às mucosas. A patologia oral pode ser influenciada por estas imunodeficiências, embora o espectro de manifestações clínicas seja amplo e incharacterístico^{2,9}.

Quanto às imunodeficiências secundárias, a malnutrição calórico-proteica assume particular importância em determinadas zonas do mundo, contribuindo largamente para o estabelecimento de patologia multisistémica, sendo a cárie dentária uma manifestação a ter em conta^{2,9}.

Intervenção imunológica preventiva

A imunização passiva tem registado alguns avanços, nomeadamente pela introdução, na alimentação infantil, de leites adaptados contendo pré-bióticos, pró-bióticos, simbióticos ou pela administração sistémica ou local de IgG anti-*Streptococcus mutans*^{16,17}.

Sendo a cárie dentária uma doença infecciosa, a vacinação como método preventivo, parece ser uma ideia consistente¹⁸⁻²⁰. Ao longo dos anos, diversos grupos de investigadores têm reproduzido experimentalmente este conceito, ensaiando diversas vias de imunização.

A imunização activa consiste na possibilidade de induzir, antes da erupção dentária, a formação de anticorpos anti-*Streptococcus mutans*². Diversas experiências têm sido feitas, utilizando diferentes vias de administração da vacina²¹.

A imunização oral não demonstrou ser eficaz na produção de quantidades significativas de IgA; portanto, também não foi eficaz na redução da incidência de cárie dentária, provavelmente pela fraca memória imunológica da resposta da Ig A secretora²².

A imunização parentérica, por via sub-cutânea, com *Streptococcus mutans* com adjuvante incompleto de Freund, ou hidróxido de alumínio, demonstrou ser eficaz na produção de anticorpos séricos, IgM, IgA e IgG (em particular este último) e de linfócitos T auxiliares, com efeito protector contra a cárie dentária²³. Foram utilizados, como agentes imunizantes, bactérias intactas mortas, fracções da parede celular bacteriana e o antigénio 185 KD do *Streptococcus mutans*²³⁻²⁵. De um modo geral, verificou-se redução em 60-80% do número de cáries dentárias.

Apesar destes resultados encorajadores, alguns estudos relatando reactividade cruzada do *Streptococcus mutans* com antigénios do miocárdio humano (possivelmente causada por antigénios da membrana celular da bactéria ou por estimulação inespecífica do sistema imune)²⁶⁻²⁸, obrigaram a novas investigações^{14,29-31}, no sentido de encontrar antigénios bacterianos ausentes do tecido cardíaco, eliminando assim um possível efeito da vacina anti-cárie.

A imunização local activa gengivo-salivar, com anti-génios isolados do *Streptococcus mutans*, resultou num aumento da IgA salivar, da IgG e uma menor colonização bacteriana, sem efeitos colaterais indesejáveis³².

No ser humano, foram utilizados anticorpos murinos monoclonais específicos, quer contra a GTF, quer contra o antigénio de superfície do *Streptococcus mutans*, 185 kDa ou Ag I/II³².

A utilização da tecnologia recombinante e da sequenciação do ADN permitiu obter péptidos com sequências de aminoácidos predefinidas, seleccionando os determinantes imunogénicos ideais, capazes de induzir uma resposta imunológica eficaz, e eliminando os determinantes responsáveis pelos efeitos colaterais prejudiciais^{25,33,34}.

Experiências mais recentes abordaram os epitopos das moléculas de adesão do *Streptococcus mutans*, como o GTF²³⁻²⁵, os antigénios adesina I/II²⁵ e a GpbB^{24,25}. Os resultados parecem indicar uma travagem na progressão da colonização da placa bacteriana, limitando o efeito cariogénico do *Streptococcus mutans*^{7,23-24}.

Estão ainda a ser investigados anticorpos monoclonais contra determinantes antigénicos de Actinomyces e Bacteroides, até à data ainda sem resultados conclusivos^{32,35}.

No nosso país, está em curso, até 2010, o desenvolvimento de uma vacina com proteínas imuno-moduladas do *Streptococcus mutans* e do *Streptococcus sobrinus*⁵.

CONCLUSÃO

A cárie dentária é um problema de Saúde Pública, pelo seu carácter quase ubiqüitário nas sociedades modernas e pelo facto de se tratar de uma doença infecciosa.

A prevenção desta doença deve começar no ventre materno e manter-se durante toda a infância e adolescência, com recurso a profissionais de saúde capazes de promover a educação para a saúde oral, para a alimentação saudável e para o tratamento da placa bacteriana e das cáries dentárias de forma atempada.

A interacção entre os microrganismos patogénicos e o sistema imune pauta-se por um equilíbrio frágil, em que as defesas do hospedeiro são inúmeras, mas por vezes insuficientes, mercê dos factores externos que condicionam a instalação e a progressão da doença.

Nos últimos anos, tem-se assistido à investigação de numerosas vacinas, a maioria delas ainda nas fases de experimentação laboratorial ou de investigação clínica. Os rápidos progressos na área da biologia e da genética molecular perspectivam avanços promissores no campo da preparação de novas vacinas, instrumentos decerto valiosos na prevenção da cárie dentária.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Ivo da Piedade Álvares Furtado, pelas informações pessoais fornecidas, no contexto do seu Doutoramento em Medicina, que possibilitaram a realização deste trabalho.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- SILVERSTONE, LM; JOHNSON, NW; HARDIE, JM; WILLIAMS, RAD: Dental Caries: Aetiology, Pathology and Prevention. Londres: The Macmillan Press Ltd 1985
- PACHECO FC: Imunologia da Cavidade Oral. In: Arosa, FA; Cardoso, EM; Pacheco FC. Fundamentos de Imunologia. 1ª Edição. Lisboa: Lidel – Edições Técnicas, Lda. 2007;301-26
- FEJERSKOV, O; KIDD EAM: Dental Caries. The Disease and its Clinical Management. 1ª edição. Oxford: Ed. Blackwell Munksgaard 2003:5
- Diário da república: Despacho n.º 153/2005 – 2ª série: Programa Nacional de Promoção da Saúde oral; n.º 3, de 5 de Janeiro de 2005
- FURTADO IPA: Informação pessoal: Reações Imunológicas na Cárie Dentária. Prova Complementar de Doutoramento em Medicina. Especialidade de Anatomia. Lisboa 2008
- CAWSON RA, ODELL EW: Oral Pathology and Oral Medicine. 7th edition. Elsevier 2002
- NOGUEIRA RD, ALVES AC, NAPIMOGA MH, MATTOS-GRANER RO: Characterization of salivary immunoglobulin A re-

- sponses in children heavily exposed to oral bacterium *Streptococcus mutans*: influence of specific antigen recognition in infection. *Infect Immun* 2005;73(9):5675-84
8. KOGA-ITO CY, MARTINS CA, BALDUCCI I, JORGE AO: Correlation among *Streptococcus* counts, dental caries and IgA to *Streptococcus* in saliva. *Braz Oral Res* 2004;18(4):350-5
9. ROITT IM, LEHNER T: *Immunology of Oral Diseases*. 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications, 1983:371
10. SHEIHAM A: Dietary effects on dental disease. *Public Health Nutr*, 2001;4(2B):569-591
11. LÖNNERDAL B: Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003;77 (suppl):1537S-43S
12. FIELD CJ: The Immunological Components of Human Milk and Their effect on Immune Development in Infants. *J Nutrition* 2005 ;135:1-4
13. JACKSON KM, NAZAR AM: Breastfeeding, the Immune Response and the Long-term Health. *J Am Osteopath Assoc* 2006; 106:203-7
14. ISAACS CE: Human Milk Inactivates Pathogens Individually, Additively and Synergistically. *J Nutrition* 2005;135:1286-8
15. CANETTIERI AC, KRETCHTOFF FY, KOGA CYI, MOREIRA D, FUJARRA FJ UNTERKIRCHER CS: Production of monoclonal antibodies against *Streptococcus mutans* antigens. *Braz Oral Res* 2006;20(4):297-302
16. WEI H et al: Stability and activity of specific antibodies against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in bovine milk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* strain GG or treated at ultra-high temperature. *Oral microb immunol* 2002;17(1):9-15
17. MEHRA R, MARNILA P, KORHONEN H: Milk immunoglobulins for health promotion. Acessível em: <http://www.aseanfood.info/Articles/11016696.pdf> [Acedido em 20 de Dezembro de 2008]
18. TAUBMAN MA, NASH DA: The scientific and public-health imperative for a vaccine against dental caries. *Nat Rev Immunol* 2006;6(7):555-563
19. SMITH DJ: Dental Caries Vaccines: Prospects and Concerns. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(4):335-349
20. SMITH DJ: Caries vaccines for the twenty-first century. *J Dental Educ* 2003;67(10):1130-9
21. GUO JH, JIA R, FAN MW, BIAN Z, CHEN Z, PENG B: Construction and Immunogenic Characterization of a fusion Anticaries DNA Vaccine against Pac and Glucosyltransferase I of *Streptococcus mutans*. *J Dental Res* 2004;83(3): 266-270
22. CHILDERS NK, TONG G, LI F, DASANAYAKE, KIRK K, MICHALEK SM: Humans Immunized with *Streptococcus mutans* Antigens by Mucosal Routes. *J Dent Res* 2002;81(1):48-52
23. SMITH DJ, TAUBMAN MA, KING WF, EIDA S, POWELL JR, EASTCOTT J: Immunological characteristics of a synthetic peptide associated with a catalytic domain of *Streptococcus mutans* glucosyltransferase. *Infect Immun* 1994;62(12):5470-6
24. SMITH DJ, KING WF, RIVERO J, TAUBMAN MA: Immunological and Protective Effects of Diepitopic Subunit Dental Caries Vaccines. *Infect Immun* 2005;73(5):2797-804
25. GUO JH, JIA R, FAN MW, BIAN Z, CHEN Z, PENG B: Construction and immunogenic characterization of a fusion anti-carries DNA vaccine against Pac and glucosyltransferase I of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res* 2004;83(3):266-270
26. FERRETTI JJ, SHEA C, HUMPHREY MW: Cross-reactivity of *Streptococcus mutans* antigens and human heart tissue. *Infect Immun* 1980;30(1):69-73
27. Russel MW: Analysis of heart-reactive antibodies induced in rabbits by immunization with *Streptococcus mutans*. *J Oral Pathol* 1987;16(5):234-240
28. WU HY, RUSSELL MW: Immunological cross-reactivity between *Streptococcus mutans* and human heart tissue examined by cross-immunization experiments. *Infect Immun* 1990;58(11): 3545-52
29. RUSSEL MW, WU HY, WHITE PL, KILIAN M, HENRICHSEN J: Serum antibody responses to *Streptococcus mutans* antigens in humans systemically infected with oral streptococci. *Oral Microbiol Immunol* 1992;7(6):321-5
30. NOMURA R et al: Isolation and characterization of *Streptococcus mutans* in heart valve and dental plaque specimens from patient in infective endocarditis. *J Med Microbiol* 2006;55 (Pt 8):1135-40
31. HAN TK, ZHANG C, DAO ML: Identification and characterization of collagen-binding activity in *Streptococcus mutans* wall-associated protein: a possible implication in dental root caries and endocarditis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343(3): 787-792
32. RUSSEL MW, CHILDERS NK, MICHALEK SM, SMITH DJ, TAUBMAN MA: A Caries Vaccine? The State of the Science of Immunization against Dental Caries. *Caries Res* 2004;38:230-5
33. XU QA et al: Immunogenicity and Persistence of a Targeted Anti-carries DNA Vaccine. *J Dent Res* 2006;85(10):915-8
34. SMITH DJ, MATTOS-GRANER RO: Secretory immunity following *Streptococcus mutans* infection or immunization. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;319:131-156
35. LEVINE M, OWEN WL, AVERY KT: Antibody response to actinomyces antigen and dental caries experience: implications for caries susceptibility. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(6):764-9