

# Polimorfismos asociados a la caries dental en poblaciones pediátricas: una revisión sistemática

Polymorphisms associated with dental caries in pediatric populations: a systematic review

Carlos González-Casamada<sup>1a</sup>, Nelly Molina-Frechero<sup>2b</sup>, León Francisco Espinosa-Cristóbal<sup>3c</sup>, Salvador García-López<sup>4d</sup>, Enrique Castañeda-Castaneira<sup>2e</sup>

## Resumen

Se ha reportado que los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) juegan un papel importante en la etiología de la caries dental. El objetivo de esta investigación fue, a través de una revisión sistemática, identificar los SNPs asociados recientemente a la caries dental en poblaciones pediátricas. Se incluyeron estudios realizados en humanos de hasta 18 años de edad que evaluaron la relación entre los SNPs y la caries dental, publicados desde el 2017 hasta el 2022. Se excluyeron los artículos que abarcaron otras variables de estudio. *PubMed*, *ScienceDirect* y *Web of Science* se utilizaron para la búsqueda de información y los artículos incluidos fueron evaluados con una de las herramientas del Instituto Joanna Briggs. Fueron seleccionados 25 artículos, al 60% de ellos se le otorgó calidad metodológica alta. En total participaron 10,743 sujetos de investigación, cuyas edades variaron de 20 meses a 17 años. Los SNPs considerados factores de riesgo fueron identificados en los genes miRNA202, VDR, AMELX, TUFT1, KLK4, MBL2, ENAM, DEFB1, HLA-DRB1, TAS1R1, DSPP, RUNX2 y MMP13, los considerados factores de protección se identificaron en los genes MMP20, AMBN, MMP9, TIMP2, TNF- $\alpha$ , VDR, IL1B, ENAM y HLA-DRB1. Esta revisión sistemática expone los polimorfismos genéticos que se encuentran asociados a la etiología de la caries en niños y adolescentes, algunos de los cuales actúan como factores de riesgo y otros como factores de protección ante la enfermedad.

## Abstract

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been reported to play an important role in the etiology of dental caries. The aim of this research was, through a systematic review, to identify SNPs recently associated with dental caries in pediatric populations. We included studies performed in humans up to 18 years of age that evaluated the relationship between SNPs and dental caries from 2017 to 2022. Articles that covered other study variables were excluded. PubMed, ScienceDirect and Web of Science were used to search for information and the included articles were evaluated with one of the Joanna Briggs Institute's tools. Twenty-five articles were selected, 60% of which were given high methodological quality. A total of 10,743 research subjects, ranging in age from 20 months to 17 years, participated in the study. The SNPs considered risk factors were identified in the genes miRNA202, VDR, AMELX, TUFT1, KLK4, MBL2, ENAM, DEFB1, HLA-DRB1, TAS1R1, DSPP, RUNX2 and MMP13; those considered protective factors were identified in the genes MMP20, AMBN, MMP9, TIMP2, TNF- $\alpha$ , VDR, IL1B, ENAM and HLA-DRB1. This systematic review presents the genetic polymorphisms that are associated with the etiology of caries in children and adolescents, some of which act as risk factors and others as protective factors against the disease.

<sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Maestría en Ciencias Odontológicas. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Atención a la Salud. Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ciencias Biomédicas, Departamento de Estomatología. Ciudad Juárez, Chihuahua, México

<sup>4</sup>Universidad Intercontinental, Departamento de Ortodoncia. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-3039-3242<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0002-3039-3242), [0000-0002-0435-053X<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0002-0435-053X), [0000-0002-9295-6928<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0002-9295-6928), [0000-0003-1391-738X<sup>d</sup>](https://orcid.org/0000-0003-1391-738X), [0000-0002-4283-7306<sup>e</sup>](https://orcid.org/0000-0002-4283-7306)

### Palabras clave

Caries Dental  
Genética  
Pediatria

### Keywords

Dental Caries  
Genetics  
Pediatrics

Fecha de recibido: 21/11/2022

Fecha de aceptado: 13/02/2023

### Comunicación con:

Nelly Molina Frechero

 [nmolina@correo.xoc.uam.mx](mailto:nmolina@correo.xoc.uam.mx)

 55 3794 4666

**Cómo citar este artículo:** González-Casamada C, Molina-Frechero N, Espinosa-Cristóbal LF *et al.* Polimorfismos asociados a la caries dental en poblaciones pediátricas: una revisión sistemática. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(4):502-8. doi: [10.5281/zenodo.8200501](https://doi.org/10.5281/zenodo.8200501)

## Introducción

La caries dental es una enfermedad dinámica, no transmisible, multifactorial, mediada por biopelículas y modulada por la dieta, que produce una pérdida neta de minerales de los tejidos dentales duros.<sup>1</sup> Más específicamente, la caries de la primera infancia se define como la presencia de una o más superficies dentales cariadas, faltantes u obturadas en cualquier diente primario en niños de hasta 71 meses de edad.<sup>2</sup> En relación con la prevalencia global de la caries dental en niños, se ha reportado 46.2% en dientes primarios y 53.8% en dientes permanentes.<sup>3</sup>

Décadas atrás, el estudio de Vipeholm evidenció la resistencia de un individuo a la caries a pesar de seguir una dieta cariogénica.<sup>4</sup> Partiendo de esto, se dedujo que la susceptibilidad o resistencia a esta enfermedad podría ser el resultado de influencias genotípicas, fenotípicas y ambientales. La combinación de la alta prevalencia de caries en ciertos grupos y la evidencia de que la exposición al fluoruro no protege a todos los individuos de igual forma ha motivado la investigación hacia la identificación de contribuyentes genéticos al desarrollo de la caries.<sup>5</sup>

Un polimorfismo de nucleótido único (SNP) es una variante genómica en la posición de una base única en el ácido desoxirribonucleico. Se ha estudiado si los SNPs en un genoma influyen en la salud, la enfermedad y otros rasgos.<sup>6</sup> Además, los SNPs pueden utilizarse para seguir patrones de herencia y son herramientas poderosas en el estudio de los factores genéticos asociados a las enfermedades humanas.<sup>7</sup> Los estudios recientes se han mostrado prometedores en la identificación de biomarcadores con potencial de contribuir a determinar y personalizar el tratamiento para las personas con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad.<sup>5</sup>

De hecho, a partir de la literatura científica se ha concluido que los genes desempeñan un papel importante en el desarrollo de la caries dental.<sup>8,9,10,11</sup> La evidencia sobre la influencia de los factores genéticos en el desarrollo de la caries generalmente proviene de cuatro grupos de genes que participan en el desarrollo del esmalte, en la formación y composición de la saliva, así como en la respuesta inmunológica y en el metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, otros estudios han revelado que los genes también pueden provenir de grupos de genes que anteriormente no se esperaba que participaran en la caries dental.<sup>9</sup>

La importancia de los factores genéticos en el origen de la caries tanto en la dentición decidua como en la permanente está establecida; sin embargo, se desconoce en gran medida si los genes difieren entre la población pediátrica

y la adulta.<sup>12</sup> A partir de esto, el objetivo de esta revisión sistemática es presentar el conocimiento reciente de los polimorfismos de nucleótido único asociados a la etiología de la caries en poblaciones pediátricas e identificarlos como factores de riesgo y/o protección ante la enfermedad.

## Metodología

La revisión sistemática fue desarrollada siguiendo las directrices de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>13</sup> Se incluyeron artículos que evaluaron la relación entre los SNPs y la caries dental en humanos de hasta 18 años de edad, publicados en inglés desde enero de 2017 hasta agosto de 2022. Se excluyeron artículos que abarcaron enfermedades distintas a la caries dental, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios piloto.

La búsqueda se realizó en *PubMed*, *ScienceDirect* y *Web of Science* durante agosto del 2022, se utilizaron los términos: “dental caries”, “gene”, “genetic” y “polymorphisms”. Se excluyeron los artículos duplicados, posteriormente se analizaron títulos y resúmenes. Los artículos seleccionados se evaluaron a texto completo para determinar cuáles serían útiles para la elaboración de la revisión. Los datos extraídos fueron: autor, año de publicación, país, número de participantes, prevalencia de caries, genes, polimorfismos y alelos/genotipos.

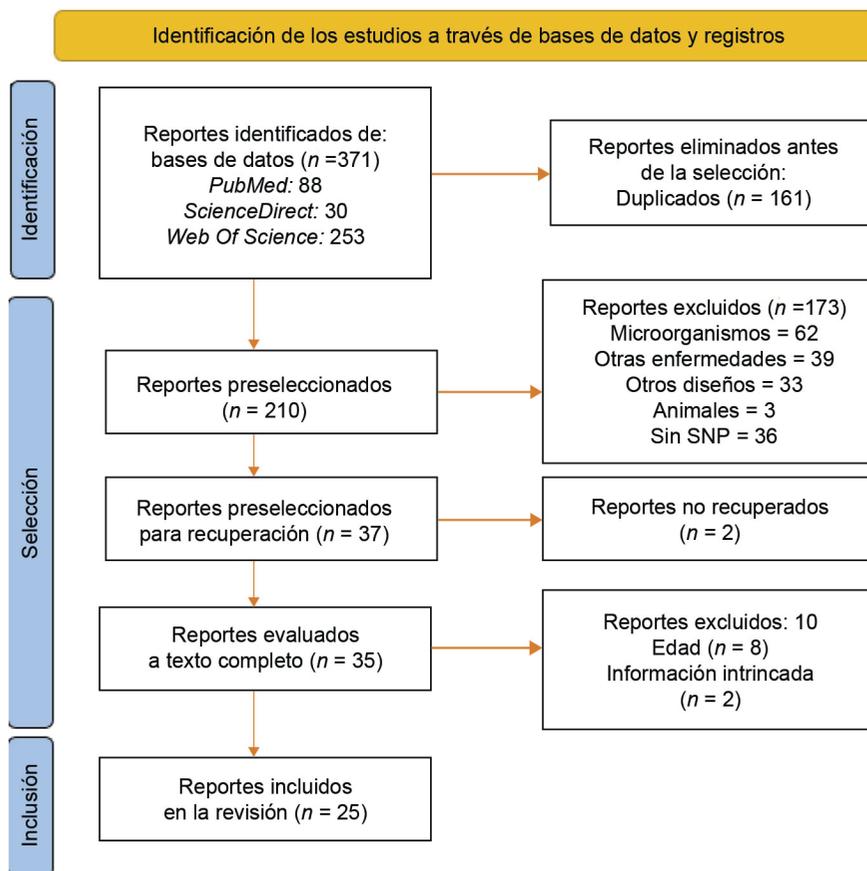
Para la evaluación de la calidad metodológica se utilizó la lista de verificación para estudios de casos y controles del Instituto Joanna Briggs.<sup>14</sup> Los artículos con puntuaciones de 1 a 4 se consideraron de baja calidad, de 5 a 7 media y de 8 a 10 alta. La selección de los artículos, la recolección de los datos y la evaluación de la calidad fueron realizadas por dos revisores de manera independiente, un tercer revisor participó en caso de desacuerdos.

## Resultados

La figura 1 presenta el proceso de selección de los artículos. Se obtuvieron 371 artículos, de los cuales 25 fueron seleccionados para la revisión. En relación con la calidad metodológica, el 60% de los artículos demostró calidad alta y el 40% calidad media.

El cuadro I presenta las características generales de los estudios. Son nueve los países de procedencia de los artículos seleccionados. Un total de 10,734 sujetos de investigación participaron en los 25 artículos, la edad mínima fue de 20 meses y la máxima de 17 años. Los casos representaron el 56% y los controles el 44%.

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA, 2020



El cuadro II presenta a los polimorfismos que fueron considerados factores de riesgo o asociados a los fenotipos severos de la caries dental.

El cuadro III presenta a los polimorfismos que fueron considerados factores de protección o asociados con la disminución del riesgo de la caries dental.

## Discusión

Veinticinco artículos se han seleccionado para la presente revisión sistemática, en los cuales se han identificado veintiocho polimorfismos, de veinte genes distintos, asociados a la caries dental. Los SNPs considerados factores de riesgo fueron encontrados en: miRNA202, VDR, AMELX, TUFT1, KLK4, MBL2, ENAM, DEFB1, HLA-DRB1, TAS1R1, DSPP, RUNX2 y MMP13. Los SNPs considerados factores de protección fueron encontrados en: MMP20, AMBN, MMP9, TIMP2, TNF- $\alpha$ , VDR, IL1B, ENAM y HLA-DRB1. En general, los artículos no han mencionado diferencias en los resultados ligadas al sexo de los sujetos de investigación.

La beta defensiva uno (DEFB1) se ha asociado a la caries en la dentición permanente.<sup>40</sup> En la presente revisión, este gen fue evaluado en tres artículos.<sup>15,28,39</sup> En el rs11362, Oliveira *et al.*<sup>28</sup> y Wu *et al.*<sup>39</sup> observaron una asociación con el aumento del riesgo de caries dental; a diferencia de Lips *et al.*,<sup>15</sup> quienes no reportaron asociación. En relación con el rs1799946, Wu *et al.*<sup>39</sup> demostraron una asociación con la susceptibilidad a la enfermedad en los grupos con fenotipos severo y moderado/severo, a diferencia de Lips *et al.*,<sup>15</sup> quienes no observaron asociación.

La exposición a la vitamina D en los primeros años de vida puede desempeñar un papel importante en la prevención de la caries dental.<sup>41</sup> Con respecto al gen receptor de la vitamina D (VDR), Kong *et al.*<sup>18</sup> reportaron que el genotipo Bb del rs1544410 aumentó el riesgo de caries en dientes deciduos, a diferencia de Yu *et al.*<sup>24</sup> y Raivisto *et al.*,<sup>27</sup> quienes coincidieron en la ausencia de asociación.

La calicreína cuatro (KLK4) es una proteasa, secretada durante la amelogénesis, que degrada a las proteínas del esmalte.<sup>42</sup> Gerreth *et al.*<sup>19</sup> demostraron un aumento de la incidencia del rs198969 de KLK4 en los grupos con caries, por lo cual fue considerado un factor de riesgo. Además, los

**Cuadro I** Características generales de los estudios

Referencia	Año	País	Edad	n	Ca	Co
Lips <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2017	Brasil	2-6	510	168	342
Filho <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2017	Brasil	4-7	184	103	81
Olszowski <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2017	Polonia	15	260	82	178
Kong <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2017	China	4-7	380	249	131
Gerreth <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2017	Polonia	20-42*	262	48	214
Izakovicova <i>et al.</i> <sup>20</sup>	2017	R. Checa	13-15	388	235	153
Alyousef <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2017	Arabia S.	5-13	202	100	102
Wang <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2017	China	< 4	1005	505	500
Kastovsky <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2017	R. Checa	2-15	914	655	259
Yu <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2017	China	12	400	200	200
Borilova <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2018	R. Checa	2-15	905	650	255
Wang <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2018	China	2-4	910	507	403
Raivisto <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2018	Finlandia	15-17	87	30	57
Oliveira <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2018	Brasil	6-12	312	254	58
Hu <i>et al.</i> <sup>29</sup>	2019	China	12-15	357	161	196
Devang <i>et al.</i> <sup>30</sup>	2019	India	2-15	361	168	193
Wang <i>et al.</i> <sup>31</sup>	2019	China	6-12	165	42	123
Arid <i>et al.</i> <sup>32</sup>	2020	Brasil	3-12	525	255	270
Borilova <i>et al.</i> <sup>33</sup>	2020	R. Checa	13-15	782	575	207
Hu <i>et al.</i> <sup>34</sup>	2020	China	12-15	360	162	198
Sanhueza <i>et al.</i> <sup>35</sup>	2021	Chile	2-11	125	125	0
AlMarshad <i>et al.</i> <sup>36</sup>	2021	Arabia S.	3-5	360	262	98
Cagirir <i>et al.</i> <sup>37</sup>	2021	Turquía	6-14	200	133	67
Olszowski <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2022	Polonia	15	261	82	179
Wu <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2022	China	3-5	519	254	265

n: número de participantes, Ca: casos, Co: controles

\*edad en meses

**Cuadro II** Alelos/genotipos asociados con el aumento del riesgo de caries

Referencia	Gen: SNP	Resultados
Lips <i>et al.</i> <sup>15</sup>	miRNA202: rs12355840	El genotipo TT estuvo asociado ( $p = 0.021$ )
Kong <i>et al.</i> <sup>18</sup>	VDR: rs1544410	El genotipo Bb aumentó el riesgo ( $p = 0.007$ )
Gerreth <i>et al.</i> <sup>19</sup>	AMELX: rs17878486	El alelo T aumentó el riesgo ( $p < 0.0001$ )
	TUFT1: rs2337360	El alelo A aumentó el riesgo ( $p = 0.0001$ )
	KLK4: rs198969	El alelo G aumentó el riesgo ( $p = 0.0049$ )
Alyousef <i>et al.</i> <sup>21</sup>	MBL2: rs7096206	El GT se asoció con alta prevalencia ( $p < 0.05$ )
	MBL2: rs11003125	El GT se asoció con alta prevalencia ( $p = 0.0022$ )
Wang <i>et al.</i> <sup>22</sup>	ENAM: rs3796703	El genotipo CT aumentó el riesgo ( $p = 0.026$ )
Oliveira <i>et al.</i> <sup>28</sup>	DEFB1: rs11362	El alelo T duplicó el riesgo ( $p = 0.043$ )
	miARN202:rs12355840	El alelo C triplicó el riesgo ( $p = 0.021$ )
Devang <i>et al.</i> <sup>30</sup>	ENAM: rs7671281	El alelo T aumentó el riesgo ( $p = 0.001292$ )
Wang <i>et al.</i> <sup>31</sup>	HLA-DRB1: DRB1*13	DRB1*13 aumentó el riesgo ( $p = 0.024$ )
Arid <i>et al.</i> <sup>32</sup>	TAS1R1: rs17492553	El alelo C aumentó la prevalencia ( $p = 0.030$ )
Sanhueza <i>et al.</i> <sup>35</sup>	DSPP: rs36094464	El genotipo T/T aumentó la severidad ( $p = 0.033$ )
	RUNX2: rs566712	El genotipo T/T aumentó la severidad ( $p = 0.025$ )
Cagirir <i>et al.</i> <sup>37</sup>	MMP13: rs2252070	El alelo A aumentó la gravedad ( $p = 0.012$ )
Wu <i>et al.</i> <sup>39</sup>	DEFB1: rs11362	El alelo T se asoció con el riesgo ( $p = 1.165 \text{ E-}04$ )
	DEFB1: rs1799946	Se asoció con los grupos severos ( $p = 3.70 \text{ E-}03$ )

Cuadro III Alelos/genotipos asociados con la disminución del riesgo de caries

Referencia	Gen: SNP	Resultados
Filho <i>et al.</i> <sup>16</sup>	MMP20: rs1784418	El genotipo TT prevaleció en los controles
Gerreth <i>et al.</i> <sup>19</sup>	AMBN: rs34538475	El alelo T fue un factor protector ( $p = 0.0001$ )
Alyousef <i>et al.</i> <sup>21</sup>	MMP9: rs17576	El alelo A tiene efecto protector ( $p < 0.05$ )
	TIMP2: rs7501477	El alelo G tiene efecto protector ( $p < 0.05$ )
Wang <i>et al.</i> <sup>22</sup>	TNF- $\alpha$ : rs1800629	El genotipo AG disminuyó el riesgo ( $p = 0.023$ )
Yu <i>et al.</i> <sup>24</sup>	VDR: rs10735810	El alelo T fue un factor protector ( $p < 0.001$ )
Hu <i>et al.</i> <sup>29</sup>	IL1 B: rs1143627	El genotipo CT disminuyó el riesgo ( $p = 0.032$ )
Devang <i>et al.</i> <sup>30</sup>	ENAM: rs3796704	El alelo A fue un factor protector ( $p = 0.0192$ )
	ENAM: rs12640848	El alelo G fue un factor protector ( $p = 0.00642$ )
Wang <i>et al.</i> <sup>31</sup>	HLA-DRB1: DRB109	DRB1*09 disminuyó el riesgo ( $p = 0.004$ )
Al Marshad <i>et al.</i> <sup>36</sup>	MMP20: rs1784418	El genotipo AG fue protector ( $p = 0.018$ )

mismos investigadores observaron una diferencia significativa en la distribución de alelos del rs2235091, resultado antagónico al obtenido por Wu *et al.*<sup>39</sup> En cuanto al rs198968, fue estudiado en poblaciones chilenas<sup>35</sup> y chinas,<sup>39</sup> y ambas investigaciones coincidieron en la ausencia de asociación.

Junto con la amelogenina, las proteínas del esmalte más abundantes son la ameloblastina y la enamelin, expresadas a partir de los genes AMBN y ENAM, respectivamente.<sup>43</sup> En relación con el ENAM, Wang *et al.*<sup>22</sup> reportaron que el rs3796703 aumentó la susceptibilidad a la caries, cabe mencionar que este artículo no mencionó la edad mínima de los participantes. Por otra parte, Devang *et al.*<sup>30</sup> demostraron que el alelo menor A y el heterocigoto AG del rs3796704 fueron factores de protección contra la enfermedad. Además, el rs12640848 fue evaluado por cuatro grupos de investigación, siendo que tres de ellos<sup>25,36,39</sup> no observaron asociación. En cambio para Devang *et al.*<sup>30</sup> el alelo menor G y el heterocigoto AG se asociaron con la protección ante la enfermedad. Otro SNP estudiado por distintos equipos es el rs12640848; Devang *et al.*<sup>30</sup> reportaron que el alelo menor G y el heterocigoto AG se asociaron con la protección ante la caries y, por el contrario, otros grupos de investigación<sup>25,36,39</sup> no lo asociaron a la enfermedad.

La ameloblastina es la segunda proteína más abundante en el esmalte y durante la maduración de este tejido su expresión cae a niveles significativamente más bajos.<sup>44</sup> Con respecto al gen de la ameloblastina (AMBN), tanto Gerreth *et al.*<sup>19</sup> como Wu *et al.*<sup>39</sup> evaluaron al rs4694075 y a rs34538475. Ambos equipos de investigación coincidieron en la ausencia de asociación del primer SNP con la caries dental. El segundo SNP fue considerado un factor de protección en niños polacos<sup>19</sup> y, por el contrario, no fue asociado en niños chinos.<sup>39</sup>

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son enzimas responsables de la degradación de las proteínas estructu-

rales de la matriz extracelular del esmalte.<sup>45</sup> Resultados dispares son los reportados en cuanto al rs17576 de MMP9; en un primer estudio<sup>21</sup> se detectó que el alelo A tuvo un efecto protector ante la caries dental en una población de hasta 13 años de edad, y en un estudio posterior<sup>33</sup> no se manifestó asociación en una población cuya edad mínima fue de 13 años de edad. El rs2252070 de MMP<sup>13</sup> aumentó la gravedad de la enfermedad de acuerdo con el informe de Cagrir *et al.*,<sup>37</sup> sin embargo, otras tres publicaciones<sup>21,29,33</sup> que abarcaron el mismo SNP no observaron asociación. Con relación al rs1784418 de MMP20, dos investigaciones<sup>16,36</sup> coincidieron en que tendría efecto protector ante la caries en poblaciones brasileñas y árabes, sin embargo, otras cuatro investigaciones<sup>19,33,37,39</sup> no encontraron asociación.

Como limitaciones debemos mencionar que dos artículos<sup>19,27</sup> no informaron con claridad el método de diagnóstico de la caries dental y otro<sup>22</sup> no especificó la edad mínima de los sujetos de investigación. Desde una perspectiva más amplia, los artículos seleccionados presentan una heterogeneidad metodológica (tamaños de muestra, edad de los participantes, prevalencia de caries) que podría explicar en cierta medida los resultados dispares y, a la vez, generar comparaciones sesgadas. La falta de replicación de las evaluaciones de algunos SNPs privan de determinar con exactitud las funciones que cumplen durante el desarrollo de la enfermedad. A pesar de que la caries dental es de etiología multifactorial, la mayoría de los artículos seleccionados integran solo los factores genéticos. Por lo cual, será de suma importancia que los estudios futuros profundicen el estudio de los diversos factores que desencadenan el proceso de la caries, para, de esa manera, mejorar su prevención y tratamiento.

## Conclusiones

Distintos polimorfismos participan en la etiología de la caries dental, algunos como factores de riesgo y otros como

factores de protección. En los genes VDR, ENAM y HLA-DRB1 se han identificado alelos y genotipos de diferentes SNPs con funciones antagónicas. En consecuencia, los factores genéticos deben ser considerados protagonistas en el desarrollo de la enfermedad y continuar con su estudio será fundamental.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Machiulskiene V, Campus G, Carvalho JC, et al. Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. *Caries Res.* 2020; 54(1): 7-14. Doi: 10.1159/000503309.
- Anil S, Anand PS. Early Childhood Caries: Prevalence, Risk Factors, and Prevention. *Front Pediatr.* 2017; 5: 157. doi: 10.3389/fped.2017.00157.
- Kazemina M, Abdi A, Shohaimi S, et al. Dental caries in primary and permanent teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis. *Head Face Med.* 2020; 16(1): 22. doi: 10.1186/s13005-020-00237-z.
- Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS, et al. The Vipeholm dental caries study; the effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand.* 1954; 11(3-4): 232-64. doi: 10.3109/00016355308993925.
- Vieira AR, Modesto A, Marazita ML. Caries: review of human genetics research. *Caries Res.* 2014; 48(5): 491-506. doi: 10.1159/000358333.
- National Human Genome Research Institute. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. [base de datos en internet]. [consultado el 7/11/2022]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico>
- Kwok PY, Chen X. Detection of single nucleotide polymorphisms. *Curr Issues Mol Biol.* 2003; 5(2): 43-60. doi: 10.21775/cimb.005.043
- Opal S, Garg S, Jain J, et al. Genetic factors affecting dental caries risk. *Aust Dent J.* 2015; 60(1): 2-11. Doi: 10.1111/adj.12262.
- Piekoszewska-Ziętek P, Turska-Szybka A, Olczak-Kowalczyk D. Single Nucleotide Polymorphism in the Aetiology of Caries: Systematic Literature Review. *Caries Res.* 2017; 51(4): 425-35. doi: 10.1159/000476075.
- Cavallari T, Arima LY, Ferrasa A, et al. Dental caries: Genetic and protein interactions. *Arch Oral Biol.* 2019; 108: 104522. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104522.
- Lips A, Antunes LS, Antunes LA, et al. Salivary protein polymorphisms and risk of dental caries: a systematic review. *Braz Oral Res.* 2017; 31: e41. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0041.
- Wang X, Shaffer JR, Weyant RJ, et al. Genes and their effects on dental caries may differ between primary and permanent dentitions. *Caries Res.* 2010; 44(3): 277-84. doi: 10.1159/000314676.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Joanna Briggs Institute (JBI). JBI Critical Appraisal Tools (Checklist for Case Control Studies). [bases de datos en internet]. [Consultado el 12/09/2022]. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
- Lips A, Antunes LS, Antunes LA, et al. Genetic Polymorphisms in DEF1 and miRNA202 Are Involved in Salivary Human  $\beta$ -Defensin 1 Levels and Caries Experience in Children. *Caries Res.* 2017; 51(3): 209-15. doi: 10.1159/000458537.
- Filho AV, Calixto MS, Deeley K, et al. MMP20 rs1784418 Protects Certain Populations against Caries. *Caries Res.* 2017; 51(1): 46-51. doi: 10.1159/000452345.
- Olszowski T, Milona M, Janiszewska-Olszowska J, et al. The Lack of Association between FCN2 Gene Promoter Region Polymorphisms and Dental Caries in Polish Children. *Caries Res.* 2017; 51(1): 79-84. doi: 10.1159/000455054.
- Kong YY, Zheng JM, Zhang WJ, et al. The relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and deciduous tooth decay in Chinese children. *BMC Oral Health.* 2017; 17(1): 111. doi: 10.1186/s12903-017-0398-x.
- Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, et al. Chosen single nucleotide polymorphisms (SNPs) of enamel formation genes and dental caries in a population of Polish children. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(6): 899-905. doi: 10.17219/acem/63024.
- Izakovicova-Holla L, Borilova-Linhartova P, Kastovsky J, et al. Vitamin D Receptor TaqI Gene Polymorphism and Dental Caries in Czech Children. *Caries Res.* 2017; 51(1): 7-11. doi: 10.1159/000452635.
- Alyousef YM, Borgio JF, AbdulAzeez S, et al. Association of MBL2 Gene Polymorphism with Dental Caries in Saudi Children. *Caries Res.* 2017; 51(1): 12-16. doi: 10.1159/000450963.
- Wang M, Qin M, Xia B. The association of Enamelin, Lactoferrin, and Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms with high caries susceptibility in Chinese children under 4 years old. *Arch Oral Biol.* 2017; 80: 75-81. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.023.
- Kastovsky J, Borilova-Linhartova P, Musilova K, et al. Lack of Association between BMP2/DLX3 Gene Polymorphisms and Dental Caries in Primary and Permanent Dentitions. *Caries Res.* 2017; 51(6): 590-95. doi: 10.1159/000479828.
- Yu M, Jiang QZ, Sun ZY, et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Permanent Tooth Caries Susceptibility to Permanent Tooth Caries in Chinese Adolescent. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 4096316. doi: 10.1155/2017/4096316.
- Borilova-Linhartova P, Deissova T, Musilova K, et al. Lack of association between ENAM gene polymorphism and dental caries in primary and permanent teeth in Czech children. *Clin Oral Investig.* 2018; 22(4): 1873-7. doi: 10.1007/s00784-017-2280-2.
- Wang M, Qin M. Lack of association between LTF gene polymorphisms and different caries status in primary dentition. *Oral Dis.* 2018; 24(8): 1545-53. doi: 10.1111/odi.12939.
- Raivisto T, Heikkinen A, Kovanen L, et al. SNP Analysis of

- Caries and Initial Caries in Finnish Adolescents. *Int J Dent.* 2018; 1586762. doi: 10.1155/2018/1586762.
28. Oliveira DSB, Segato RAB, Oliveira S, et al. Association between genetic polymorphisms in DEFB1 and microRNA202 with caries in two groups of Brazilian children. *Arch Oral Biol.* 2018; 92: 1-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.04.010.
  29. Hu XP, Song TZ, Zhu YY, et al. Association of ENAM, TUFT1, MMP13, IL1B, IL10 and IL1RN gene polymorphism and dental caries susceptibility in Chinese children. *J Int Med Res.* 2019; 47(4): 1696-704. doi: 10.1177/0300060519828450.
  30. Devang-Divakar D, Alanazi SAS, Assiri MYA, et al. Association between ENAM polymorphisms and dental caries in children. *Saudi J Biol Sci.* 2019; 26(4): 730-5. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.01.010.
  31. Wang L, Li B, Tie X, et al. Association between HLA-DRB1\* allele polymorphism and caries susceptibility in Han Chinese children and adolescents in the Xinjiang Uygur Autonomous Region. *J Int Med Res.* 2020; 48(4): 300060519893852. doi: 10.1177/0300060519893852.
  32. Arid J, Antunes LAA, Koch LFA, et al. Association of taste receptor gene polymorphisms with dental caries. *Braz Oral Res.* 2020; 19: e055. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0055.
  33. Borilova-Linhartova P, Deissova T, Kukletova M, et al. Matrix metalloproteinases gene variants and dental caries in Czech children. *BMC Oral Health.* 2020; 20(1): 138. doi: 10.1186/s12903-020-01130-6.
  34. Hu XP, Zhou HJ, Li ZQ, et al. Lack of associations between lactoferrin (LTF) and mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene polymorphism and dental caries susceptibility. *J Int Med Res.* 2020; 48(7): 300060520943428. doi: 10.1177/0300060520943428.
  35. Sanhueza J, Bustos L, Rodríguez N, et al. Polymorphisms in DSSP (rs36094464) and RUNX2 (rs566712) Genes Contribute to the Susceptibility of Dental Caries in Childhood. *Int. J. Morphol.* 2021; 39(3): 802-8. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022021000300802>.
  36. Al Marshad LK, AlJobair AM, Al-Anazi MR, et al. Association of polymorphisms in genes involved in enamel formation, taste preference and immune response with early childhood caries in Saudi pre-school children. *Saudi J Biol Sci.* 2021; 28(4): 2388-95. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.01.036.
  37. Çağırır F, Eronat N, Durmaz A, et al. The association between genetic polymorphisms in matrix metalloproteinases and caries experience. *Clin Oral Investig.* 2021; 25(9): 5403-10. doi: 10.1007/s00784-021-03848-1.
  38. Olszowski T, Milona M, Janiszewska-Olszowska J, et al. FCN1 polymorphisms are not the markers of dental caries susceptibility in Polish children: A case-control study. *Oral Dis.* 2022; 28(3): 771-6. doi: 10.1111/odi.13806.
  39. Wu L, Li Z, Zhou J, et al. An association analysis for genetic factors for dental caries susceptibility in a cohort of Chinese children. *Oral Dis.* 2022; 28(2): 480-94. doi: 10.1111/odi.13758.
  40. Hatipoğlu Ö, Saydam F. Association between rs11362 polymorphism in the beta-defensin 1 (DEFB1) gene and dental caries: A meta-analysis. *J Oral Biosci.* 2020; 62(3): 272-9. doi: 10.1016/j.job.2020.06.004.
  41. Hujuel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013; 71(2): 88-97. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x.
  42. Lu Y, Papagerakis P, Yamakoshi Y, et al. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. *Biol Chem.* 2008; 389(6): 695-700. doi: 10.1515/BC.2008.080.
  43. Hu JC, Yamakoshi Y. Enamelin and autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(6): 387-98. doi: 10.1177/154411130301400602.
  44. Moradian-Oldak J. Protein-mediated enamel mineralization. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012; 17(6): 1996-2023. doi: 10.2741/4034.
  45. Jain A, Bahuguna R. Role of matrix metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation: An overview. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2015; 5(3): 212-8. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.06.015