

ABSTRACT

Efter flere årtiers kliniske og molekylærbiologiske undersøgelser er patogenesen for caries stadig ufuldstændigt belyst. Nye undersøgelser tyder på, at caries ud over livsstilsfaktorer også kan forårsages af fejl i det medfødte immunsystem. Der kan fx være tale om mutationer i generne *PRH1* og *PRH2*, der koder for sure prolinrige proteiner. Sådanne mutationer hæmmer kontrollen med den orale mikrobiota. Allele variationer i *PRH1* og *PRH2* kan prædisponere for cariesudvikling og kan danne grundlag for inddeling af caries i subtyper, der er afhængige af henholdsvis immundefekter og livsstilsfaktorer. Der findes også højvirulente subtyper af *Streptococcus mutans*, som kan svække immunforsvaret og øge risikoen for cariesudvikling og systemisk sygdom. Der er undersøgelser i gang, som skal belyse udvikling af caries og andre kroniske sygdomme på tværs af generationer via epigenetiske forhold forårsaget af miljøpåvirkninger. En dybere forståelse af både genetiske og epigenetiske forhold vil være et skridt på vejen mod udvikling af personlig medicin mod caries.

EMNEORD

Genetics | epigenetics | chronic disease | innate immunity | microbiota



Korrespondanceansvarlig forfatter:
NICKLAS STRÖMBERG
nicklas.stromberg@umu.se

Caries kan betragtes som en defekt i det medfødte immunforsvar

NICKLAS STRÖMBERG, professor, odont.dr., Department of Odontology/Cariology, Umeå Universitet og region Västerbotten, Sverige

► Accepteret til publikation den 27. juli 2020

Tandlægebladet 2020;124:796-805

Caries dentalis er verdens mest udbredte kroniske sygdom, idet der er ca. tre milliarder voksne og 600 millioner børn, som har ubehandlet caries (1,2). Traditionelt betragter man caries som en tilstand, der er relateret til livsstil og socio-økonomisk status og forårsages af dårlig mundhygiejne og hyppig indtagelse af sukker, hvilket selekterer for *Streptococcus mutans* og andre syredannende bakterier. Der er imidlertid også indicier på, at genetiske forhold spiller en rolle. Dette underbygges af ældre tvillingeundersøgelser (3) og af Vipeholm-undersøgelserne, hvor det viste sig, at 20 % af forsøgspersonerne trods et stort indtag af slik ikke udviklede caries, hvilket kunne tyde på genetisk bestemt resistens (4). I den vestlige verden er der mange cariesfri personer og samtidig 10-15 % højrisikoindivider, som har recidiverende caries trods lav risikoprofil for sukkerindtag og mundhygiejne, og dette tyder også på, at genetiske faktorer har en potentiel rolle i cariesudviklingen (5,6) (Faktaboks 1).

Identifikation af sammenhængene mellem sunde hhv. syge fænotyper, genetik (variationer i DNA-sekvenser) og epigenetik (miljøpåvirkede modifikationer af DNA-strukturen) er første skridt på vejen til personlig oral medicin (Fig. 1, Faktaboks 2) (7-10). DNA udgør hovedbestanddelen af kromosomer og gener og bærer koder for den genetiske information ved hjælp af sekvenserne af de fire nukleotider: cytosin [C], guanin [G], adenin [A] og thymin [T]. Ved genetisk associeret sygdom vil der være forskelle i DNA-sekvenser mellem syge og raske personer (7,8), mens epigenetik handler om, hvordan miljøet påvirker geneexpressionen uden at ændre på DNA-sekvensen (9,10). Den genetiske kode er fordelt på gener, der koder for proteiner med specifikke funktioner. Hvert gen omfatter to alleler, et

fra hver af forældrene, og DNA-sekvensen kan ændres gennem mutationer (single-nucleotide polymorphisms, SNPs). Hvis en SNP ændrer et proteins aminosyresekvens, er det muligt, at proteinets fænotypiske funktioner også ændrer sig. Genotypen er på den måde knyttet til en fænotype via et proteinmønster. Det er dog ikke så ligetil at forbinde en cariesfænotype med en tilsvarende genotype. Det humane genom indeholder omkring 15 millioner SNP'er, og aktiv caries hænger sandsynligvis sammen med flere specifikke kombinationer af SNP'er samt epigenetiske mekanismer (fx DNA-metylering).

Den videnskabelige litteratur har ikke fundet nogen entydig arvegang for caries, og caries har været associeret med et stort antal alleler, mutationer og posttranslationelle polymorfismere (11-17). En konservativ fortolkning tyder på en multi-gen prædisposition, som involverer utallige genetiske og andre polymorfismere, der hver især kun indebærer en beskeden relativ risiko. Dette peger i retning af en multifaktoriel livsstilsafhængig sygdom, der ikke kan udredes genetisk på en klinisk relevant måde. Det er nødvendigt at identificere det gen, der forårsager selve sygdommen og ikke blot dens sekundære og tertiære konsekvenser (18). Årsagen kan imidlertid sagtens være polygen. Der er derfor behov for at identificere alleler eller mutationer, der kan forudsige fremtidig cariesudvikling, at inddæle caries i forskellige kausale subtyper, at identificere primære patogenetiske mønstre og afgivelser herfra samt at bestemme, hvordan genetiske markører kan anvendes til personlig oral medicin.

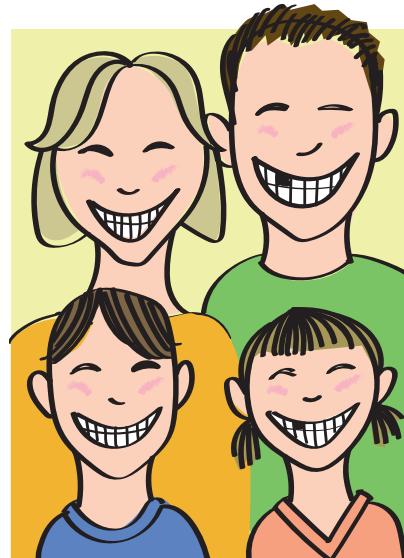
FREMSKRIFT OG FALDGRUBER I CARIESFORSKNINGEN

Der har været anvendt flere forskellige metoder til undersøgelse af genetiske markører for caries. Med genomsekventeringsteknik (genome-wide association study, GWAS) kan man screene op til 15 millioner SNP'er eller mutationer for association til caries eller andre polygene sygdomme (7,17); men metoden har desværre flere potentielle ulemper. Da der er tale om en tværsnitsundersøgelsesmetode, kan der ikke drages konklusioner vedrørende årsagssammenhænge, der som bekendt kræver prospektive undersøgelser. Dertil kommer, at de statistiske metoder kræver større antal prøver, når antallet af SNP'er stiger, og derfor bliver populationerne ofte mere heterogene med hensyn til alder og etnicitet. Endelig kan de enkelte polymorfismere tilsammen kun forklare en mindre del af sygdomsforekomsten, og SNP'er fanger kun en lille del af den humane variation (7).

En anden strategi er at koncentrere indsatsen omkring specifikke gener, der koder for medfødt eller adaptiv immunitet, fx er der i spytet både medfødte immunologiske faktorer og adaptive faktorer som sekretorisk IgA) (15,18). En mulig fordel ved denne strategi er, at den giver mulighed for at studere bestemte gener i prospektive undersøgelser af små populationer, der er homogene med hensyn til fx alder og etnicitet. Endvidere kan man afdække mutationsmønstre og underliggende mekanismer. I en undersøgelse af denne type har man gjort det overraskende fund, at biallelik variation af generne *PRH1* og *PRH2*, som koder for det sure prolinrige protein (PRP), kan anvendes til at forudsige en cariesudvikling over fem år og inddæle caries i undergrupper efter livsstil og immundefekter (15) (Fig. 2).

FAKTABOKS 1

Genetics and epigenetics may solve caries dilemmas



- Dental care accounts for 5% of total health expenditures.
- Chronic caries infection confers a general health risk.
- High-risk individuals present with recurrent caries.
- High-risk individuals respond poorly to standard prevention.
- Secondary caries is the major reason for failure of operative treatment.
- Classification is based on age and location, but not on etiology.
- Past caries predicts future caries better than traditional biomarkers.
- Lifestyle markers show weak relative risk values.
- Fluoride has plausible side-effects related to neurophysiological development.
- Uniform distribution of prevention to low- and high-risk individuals.

I den ovennævnte undersøgelse blev 452 unge mennesker fulgt, fra de var 12, til de blev 17 år, og man fandt, at biallelik variation af *PRH1* og *PRH2* kunne inddæle populationen i fænotyper med høj (P4a), moderat (P6) og lav (P1) cariesfore- ►

FAKTABOKS 2

Glossary

DNA

Deoxyribonucleic acid is a molecule composed of two polynucleotide chains that coil around each other into a double helix carrying the genetic information or code. The nucleotides contain a phosphate group, a sugar (deoxyribose), and four nitrogen-containing nucleobases: cytosine (C), guanine (G), adenine (A), and thymine (T).

Chromosome

A DNA molecule containing part or all of the genetic material (genome) of an organism.

Chromatin

The nucleoprotein material of chromosomes that consists of DNA and proteins, such as the histones that pack the DNA into a compact form, fitting into the cell nucleus.

Gene

A small section of DNA in the genome that encodes proteins.

Allele

A variant form of a given gene.

PRH1, PRH2

The *Proline-Rich Protein Haelll Subfamily 1 and 2* genes on chromosome 12, position 13.2 (12p13.2), which encode the acidic proline-rich proteins (aPRPs).

Genome

All of the genetic material in an organism, both coding (exome) and non-coding (introne).

Exome

All exons in the genome, where an exon is any encoding part of the gene.

SNPs

Single-nucleotide polymorphisms (mutations in DNA).

Genotype

An organism's genetic set-up.

Phenotype

An organism's observable, physically expressed characteristics based on the genotype.

Genetics

The study of genes and their heredity - here focusing on caries susceptibility and resistance genes or alleles.

Epigenetics

The study of environmentally induced changes in gene expression and function via modification of the DNA structure but not its sequence.

CRISPR

Clustered regularly interspaced short palindromic repeats present in the genome of bacteria, which can be used to edit or change genes in humans.

Innate immunity

Immediate host defensive responses against microbes or other threats.

Adaptive immunity

Learned host defensive responses against microbes and other threats.

Inflammasome

An intracellular multiprotein complex that detects pathogenic microorganisms and other stressors, and directly activates a cascade of defensive mechanisms, including proinflammatory cytokines.

Saliva inflammasome

Here standing for a hypothetical multiprotein complex in saliva that detects pathogenic microorganisms and, similar to the inflammasome, activates a cascade of host defensive mechanisms.

Pattern recognition

The ability to recognize "self from nonself" and to guide appropriate host defensive responses based on this recognition. PRPs and DMBT1 are examples of pattern recognition molecules.

PRPs

Proline-rich proteins family of salivary acidic PRPs (aPRPs) encoded by *PRH1* and *PRH2*, and basic (bPRPs) and basic glycosylated PRPs (gPRPs) encoded by *PRB1-4*. The six encoding genes are clustered on chromosome 12p 13:2.

Major aPRP variants

Allelic aPRP variants Pa, Db, PIF (*PRH1*), and PRP1 and PRP2 (*PRH2*). Abbreviations are Pa, Parotid acidic, Db, Double band, PIF, Parotid Isoelectric Focusing, and PRP1/2, Proline-Rich Phosphoprotein 1/2 variant proteins.

DMBT1

Deleted in Malignant Brain Tumors 1 (or salivary agglutinin, Gp-340, SALSA).

Commonsal bacteria

Bacteria that colonize and co-exist with humans, without causing harm.

Pathogenic bacteria

Bacteria that harm humans. If such bacteria appear to colonize and co-exist with humans, they are referred to as commonsal pathogens.

Adhesin

Bacterial cell surface component that facilitates adhesion to other cells or surfaces.

SpaP

Surface protein adhesin P (or P1, AgI/II, PAc) expressed by *S. mutans*.

Cnm, Cbm

Collagen binding adhesins expressed by *S. mutans*.

komst (15) (Fig. 3). Unge med P4a fænotypen (immundefekt, *Db*, *PIF*, *PRP1*, *PRP2*) udviklede mere caries uanset livsstil og forekomst af *S. mutans* og på trods af ekstra fluoridbehandling i ungdomstandplejen. P4a fænotypen omfatter ca. 7 % af befolkningen. Fænotypen P1 (P4a-negativ, livsstilstype) hang derimod sammen med dårlig mundhygiejne, hyppigt sukkerindtag og infektion med *S. mutans*, men afføde ejendommeligt nok ikke ekstra ordination af fluorid. Disse resultater tyder på, at de behandelnde tandlæger uden at kende til de genetiske forhold alligevel identificerede den genetiske immundefekt-type som særligt cariesaktiv og derfor ordinerede ekstra fluorid. I øvrigt kan oplyses, at unge med fænotypen P6 (*PRH1*, *PRH2*) udviklede caries i forbindelse med infektion med laktobaciller.

IMMUNDEFEKTER SVÆKKER MØNSTERGENKENDELSEN OG KONTROLLEN MED DEN ORALE MIKROBIOTA

Salivas medfødte og adaptive immunsystemer bidrager til den orale sundhed og beskytter mod caries. Man kan betragte spytet som en slags inflammasom (se ordliste, Faktaboks 2). Mønstergenkendelsesmolekylerne PRPs og DMBT1 (se ordliste, Faktaboks 2) og multi-proteinkomplekser (fx sekretorisk IgA, laktoferrin og kollektinerne SP-A og -D) er i stand til at aktivere en kaskade af reaktioner, som kan forsvarer værtsorganismen mod mikrober og andre trusler (Fig. 4, Faktaboks 2).

klinisk perspektiv

Undersøgelser af det humane genom og den orale mikrobiota rummer nøglen til fremtidig personlig oral sundhedsfremme. Tidlig genetisk identifikation af personer med høj risiko for caries kan give mulighed for personligt tilpasset profilakse, inden læsioner udvikles, mens cariesfri personer og personer med lav risiko har mulighed for selv at holde sig sygdomsfri. Genetiske markører kan også skelne mellem kausale caries-subtyper, der kræver nye og intensive profilaksetiltag (immundefekt-type), antimikrobielle stoffer (højvirulent type) eller blot traditionel egenomsorg (livsstilstype). Øget viden om immundefekter og virulensfaktorer vil give anledning til udvikling af nye medikamenter eller probiotika, og epigenetisk udredning af miljøfaktorer kan forøge vores forståelse af forudsætningerne for caries og oral sundhed over flere generationer.

Den polymorfe familie af sure PRP'er (aPRPs), som *PRH1* og *PRH2* koder for, og basiske glykosylerede PRP'er, som *PRB1-4* koder for, udgør 50-70 % af spytets proteiner ►

Genetik og epigenetik på tværs af generationer

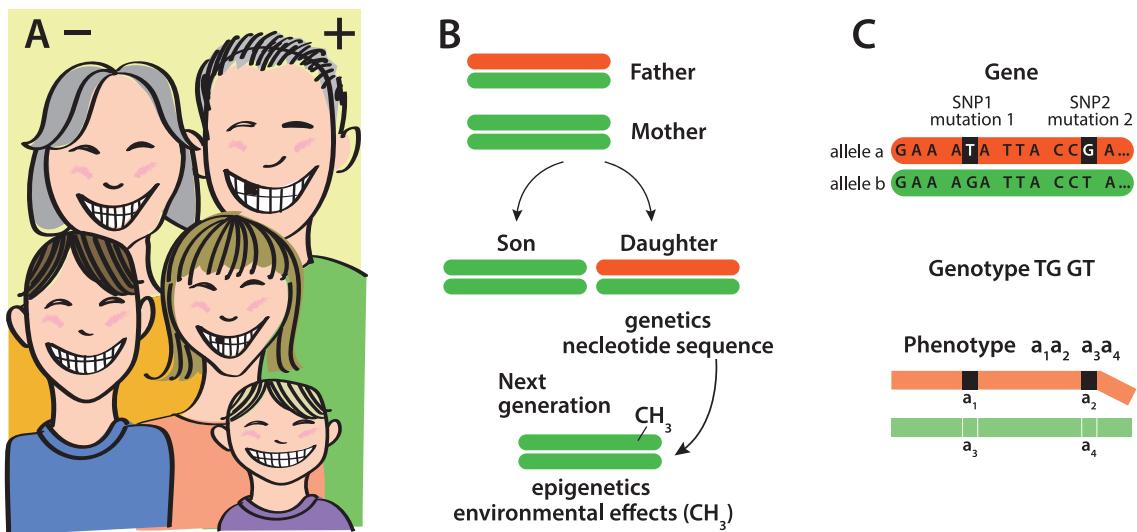


Fig. 1. Genetiske (variationer i DNA-sekvenser) og epigenetiske (strukturelle modifikationer af DNA som følge af miljøpåvirkninger) forhold på tværs af generationer hænger sammen med sunde og syge fænotyper. **A.** Cariesfænotyper i tre generationer og **B.** de tilsvarende genotyper. Det caries-assosierede alell (rød) nedarves fra far til datter, og begge udtrykker cariesfænotypen. Men cariesallelet udtrykkes ikke hos datterens børn, fordi miljøpåvirkninger medfører epigenetisk metylering af DNA. Det er altså både genetiske (DNA-sekvenser) og epigenetiske (miljøpåvirkninger), der former fænotypen og den familiære forekomst af caries. **C.** Et gen med to alleler og polymorfii af enkelte nukleotider (SNP'er) eller mutationer. SNP'erne ændrer aminosyresekvensen (a₁a₂, osv.) og kan dermed potentielt ændre proteinets struktur og funktion. Genotype og fænotype kan defineres ved hjælp af nukleotid- og aminosyresubstitutioner, der afviger fra en referencesekvens.

Fig. 1. Transgenerational genetics (DNA sequence variation) and epigenetics (environment-induced DNA structural modifications) are linked to healthy and disease phenotypes. **A.** Caries phenotypes in three generations and **B.** their corresponding genotypes. The caries-associated allele (red) is inherited by the daughter from the father, both of whom express the caries phenotype. However, the caries allele is silenced in the daughter's offspring by environment-induced epigenetic methylation of the DNA. Accordingly, both genetics (DNA sequence) and epigenetics (environmental input) shape the phenotype and the family history of caries. **C.** A gene with two alleles and single-nucleotide polymorphisms (SNPs) or mutations. The SNPs alter the amino acid sequence (a₁a₂, etc.) and thus potentially change the protein's folding and function. The genotype and phenotype can be defined by the nucleotide and amino acid substitutions that differ from a reference sequence.

Cariessubtyper

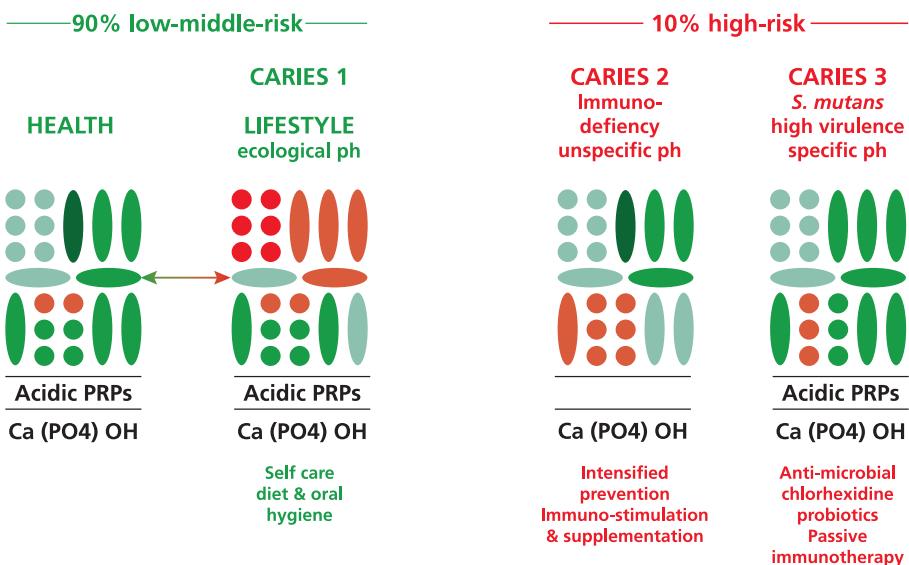


Fig. 2. Cariessubtyperne type 1 (livsstilsafhængig) og type 2 (immundefektafhængig) blev karakteriseret ved hjælp af human *PRH1* og *PRH2* profilering, og type 3 (virulensafhængig) ved hjælp af genetisk profilering af *S. mutans* (15, 16). En rask person med en kommensal mikrobiota (grøn) og få cariogene arter eller kloner (rød) kan transformeres til en cariesfænotype gennem overvækst af cariogene og syretolerante bakterier som følge af hyppigt sukkerindtag og dårlig mundhygiejne (caries 1). Denne tilstand kan reverteres gennem forbedret egenomsorg. Højrisikopatienter med recidiverende caries og immundefekt cariestype (caries 2) og manglende kontrol over den kommensale orale mikrobiota (rød) som følge af tab af PRP- og DMBT1-medieret mønstergenkendelse har behov for intensiveret profilakse, inden læsionerne opstår, eller behandling med nye behandlinger som probiotika, bakteriel substitution eller passiv immunisering. En højrisikotilstand kan også opstå på grund af infektion med højvirulente *S. mutans*-fænotyper (fx Cnm- og SpaP B subtype B-1-positive stammer), som kan kolonisere de underste pionerlag i biofilmen. Disse patienter kan have behov for antimikrobiel behandling (fx med klorhexidin) og passiv immunterapi. De tre cariessubtyper (livsstil, immundefekt og virulens) svarer til de tre klassiske plakhypoteser (henholdsvis den økologiske, den uspecifikke og den specifikke).

Fig. 2. The lifestyle (type 1) and immunodeficiency (type 2) subtypes of caries were resolved by human *PRH1* and *PRH2* profiling, and the virulence subtype (type 3) by *S. mutans* genetic profiling (15, 16). A healthy individual with a commensal microbiota (green) and few cariogenic species or clones (red) can be transformed into a caries phenotype through enrichment of cariogenic and acid-tolerant bacteria due to frequent sugar intake and poor oral hygiene (caries 1). This condition can be reversed by self-care prevention. High-risk individuals with recurrent caries, and with the immunodeficiency type of caries (caries 2) with loss of PRP- and DMBT1-mediated pattern recognition and control of the commensal oral microbiota (red), require intensified prevention before lesions develop, or treatment with novel supplementary, probiotic, or passive immune therapies. High-risk situations may also result from infection with high-virulence *S. mutans* phenotypes (such as Cnm- and SpaP B subtype B-1-positive strains), which, in the case of Cnm, may colonize the inner pioneer layer of the biofilm. These individuals may require antimicrobials, such as chlorhexidine, and passive immunotherapy to heal. The lifestyle, immunodeficiency, and virulence subtypes of caries correspond to the classic ecological, unspecific, and specific plaque hypotheses, respectively.

(15) (Fig. 4). aPRPs er involveret i tændernes homeostase, adhæsion og bortskaffelse af kommensale og patogene bakterier, neutralisering af toksiske stoffer samt smagsperception. Endvidere danner aPRPs en proteinfilm på tænderne, som beskytter mod bakterielle syrer og letter adhæsion af kommensale bakterier. I saliva danner aPRPs bioaktive peptider (fx RGRPQ), der påvirker streptokokkers fænotype (19). De vigtigste allelevarianter af aPRP er Pa, Db og PIF (*PRH1*) samt PRP1 og PRP2 (*PRH2*). Disse varierer på individniveau med få aminosyrer, men kan potentielt påvirke de ovenfor nævnte egenskaber (15).

DMBT1 (også kaldet agglutinin) er et mucinhybridprotein med domæner for polymerisering (ZP), cellulære funktioner (CUB), glykosylering (SID) og interaktion med sekretorisk IgA og andre proteiner, som indgår i spytts medføgte eller adaptive immunsystem (20) (Fig. 4). DMBT1 er også i stand til mør-

stergenkendelse af mikroorganismér (pattern recognition, se ordliste, Faktaboks 2) og kan dermed styre et immunsvar med neutralisering af og kontrol med en lang række kommensale og patogene bakterier. På individniveau findes fire varianter af DMBT1 (I-IV), og ekspression af variant I falder sammen med øget cariesfølsomhed (14, 21).

Den immundefekte fænotype P4a udviser forholdsvis høj cariesudvikling og samtidig meget lavt niveau for DMBT1-medieret adhæsion af *S. mutans* (15). Dette tyder på en immundefekt i kombination med tab af mønstergenkendelse for aPRP og DMBT1, formodentlig på grund af DMBT1 variant I, og dermed manglende evne til at kontrollere den orale mikrobiota. Man har dog endnu ikke identificeret alle de komponenter, der indgår i PRP- og DMBT1-medierede immunreaktioner, og man ved heller ikke, hvilke mutationer, der er bestemmende for, om fænotypen bliver sund eller syg (Fig. 4).

DEN S. MUTANS-RELATEREDE, HØJVIRULENTE

CARIESSUBTYPE

Der er to hovedspor inden for den mikrobiologiske udforskning af caries (1). I det ene spor undersøger man *S. mutans* som en kommensal cariespatogen bakterie; men det er endnu ikke lykkedes at identificere subtyper, kloner eller virulensfaktorer, der kan forklare de store individuelle forskelle i cariesudviklingen. I det andet spor udforsker man hele spektret af syredannende og syretolerante arter, der kan associeres med forekomst og udvikling af caries (22).

I den tidligere omtalte femårige undersøgelse af 452 unge mennesker studerede man genetiske variationer i bl.a. adhæsiner fra *S. mutans* i relation til cariesudvikling og fandt, at *S. mutans* omfatter biotyperne A, B og C, der er indbyrdes forskellige med hensyn til SpaP-adhæsin (med affinitet for DMBT1) samt cariogen profil og adfærd (16). Desuden kan hver *S. mutans*-biotype udtrykke et Cnm- eller Cbm-adhæsin med affinitet for collagen og DMBT1. Adhæsin-biotypen SpaP B (især subtype B-1) og Cnm-fænотyperne er associeret med forholdsvis høj cariogenitet. Endvidere er SpaP B- og Cnm-fænотypernes bindingsstyrke til DMBT1 og saliva positivt korreleret til de individuelle cariesniveauer, hvilket tyder på, at stærk binding hæmmer de immunreaktioner, der medieres af DMBT1.

Biotype	A	B	C
SpaP adhesin	A	B	C
Cariogenicity	Low	High	Low
Subtype	B-1		
Virulence	Cnm	Cnm	Cnm

Tabel 1. *Streptococcus mutans* biotyper samt cariogene forhold og virulenstræk (16).

Table 1. *Streptococcus mutans* biotypes and cariogenic and virulence traits (16).

I løbet af den femårige forsøgsperiode var hver af de unge forsøgsdeltagere typisk koloniseret med en enkelt dominérerende fænotype (SpaP A, B eller C og Cnm eller Cbm).

Omkring 6 % af personerne var inficeret med *S. mutans* Cnm-fænотypen (16). Denne fænotype angives også at hænge sammen med systemisk risiko for endocarditis og slagtilfælde (23,24), idet Cnm-adhæsinet hæmmer de collagenepitoper, der eksponeres ved sårheling i endotel og andre væv (23). Det er værd at bemærke, at tandtab på grund af kronisk infektion og inflammation udgør en risikofaktor for hjerte-kar-sygdomme ▶

Karakteristika for den genetiske og den livsstilsafhængige cariessubtype

Criteria	PRH1, PRH2 children		
	P4a	P6	P1
Caries type	Genetic	Genetic/ Lifestyle	Lifestyle
Expected prevalence	7%	38%	34%
Composition PRH1 PRH2	Db, PIF PRP1, PRP1	Pa, PIF PRP1, PRP2	PIF, PIF PRP1, PRP1
Caries DeFS Score	High	Moderate	Low
Susceptibility	High	Moderate	Low
Dependence on Lifestyle	No	No	Yes
Infection status <i>S. mutans</i>	No	Yes	Yes
Lactobacilli	No	Yes	No
Orthodontic treatment	Yes	No	No
DMBT1 immunity	Yes	No	No
PRB4 immunity	Yes	Yes	No

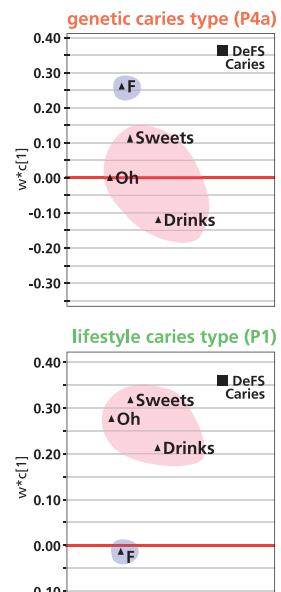


Fig. 3. 452 unge mennesker blev fulgt fra 12-årsalderen til 17-årsalderen (15). De fundne karakteristika for høj (P4a), moderat (P6) og lav (P1) cariesfænotype tyder sammen med adfærdens på, at det drejer sig om immunodefektafhængige og livsstilsafhængige cariessubtyper. Den genetisk bestemte immunodefektafhængige cariesfænotype (P4a) udviser høj carieserfaring, og cariesudviklingen er uafhængig af livsstil og infektionsstatus, men afhænger af ortodontisk behandling og DMBT1-immunitet. Den livsstilsafhængige P1 fænotype modsatte karakteristika. Grafen til højre viser, at sukkerindtag og mundhygiejne udelukkende relaterer til den livsstilsafhængige cariestype, mens der kun ordineres fluorid til børn/unge med den genetisk bestemte immunodefektafhængige cariestype.

Fig. 3. A total of 452 adolescents were followed from 12-17 years of age (15). The summary characteristics of the high (P4a), moderate (P6), and low (P1) caries phenotypes and their behaviours suggest immunodeficiency and lifestyle subtypes of caries. The genetic immunodeficiency caries phenotype (P4a) exhibits high caries experience, and caries development that is independent of lifestyle or infection status, but dependent on orthodontic treatment and DMBT1 immunity. The lifestyle P1 phenotype exhibits opposite characteristics. The plot on the right shows that sugar intake and oral hygiene are uniquely associated with the lifestyle type of caries, whereas fluoride is clinically prescribed only to children with the genetic immunodeficiency type of caries.

(25), og at denne risiko kan forværres ved både den *S. mutans*-relaterede og den immundefekte cariestype.

GENETISKE OG EPIGENETISKE STUDIER

Hvor genetiske undersøgelser søger at identificere gener og arvegange, der koder for cariesfølsomhed, er epigenetiske undersøgelser optaget af, hvordan miljøfaktorer påvir-

ker genekspression og -funktion via modificering af DNA's struktur (fx metylering af nukleotider) eller konfiguration (fx organisering af kromatin) (7-10). Disse sammenhænge analyseres især ved hjælp af markører for DNA-metylering (epigenome-wide association studies, EWASs). Epigenetiske virkninger kan nedarves over flere generationer, så moderens eller faderens mønster overføres til børnene. Under gravidi-

Hypoteze: Sptyt betragtet som et inflammasom

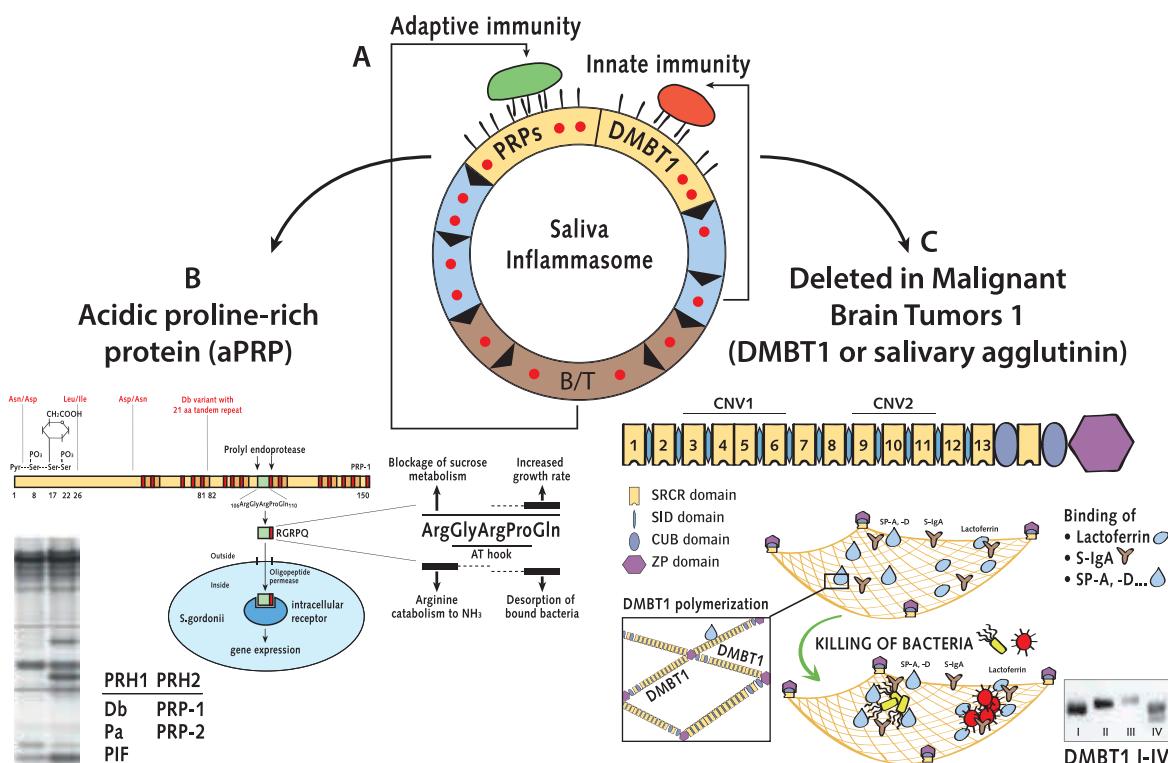


Fig. 4. A. PRP- og DMBT1-medieret mønstergenkendelse af kommensale og patogene bakterier (gul) for værtsorganismens medfødte (blå) og adaptive (brun) immun-respons inden for et hypotetisk sptytinflammasom. Funktionstab ved den immundefekte P4a cariestype kan opstå via forudsigelige mutationer (rød) i forskellige komponenter i sptytinflammasomet. Tab af DMBT1- og PRP-medieret mønstergenkendelse kan opstå via tab af specifikke SID/SRCR-enheder i DMBT1 variant I og den allele aPRP-sammensætning af P4a fænotypen. Det humane leukocytantigen (HLA) og histokompatibilitetskomplekset (MHC) kan påvirke og regulere dele af sptytinflammasomet. **B.** Illustration af aPRP-proteinet og de vigtigste *PRH1*, *PRH2* allelvarianter Db, Pa, PIF, PRP1 og PRP2, som afviger ved nogle få aminosresubstitutioner eller ved en 21-aminosyre acid tandemgenetage; endvidere ses individuelle forskelle (plettede område i to persons elektroforesemonster). Desuden ses det multifunktionelle peptid RGRPQ (ArgGlyArgProGln), som udskilles fra aPRPs ved bakteriel proteolys og efterligner det peptidsignal, som streptokokker bruger (blå cirkel). aPRP-variante indeholder flere PQ (ProGln, rød kasse) adhænsionssteder for kommensale bakterier. **C.** Multidomæneproteinet DMBT1 afbildes som et fiskenet med medfødte (fx laktoferrin, og kollektinerne SP-A og -D) og adaptive (sekretorisk IgA) immunproteiner, som kan neutralisere mikroorganismen. Endelig ses western blots med sptytmønstre for størrelsesvarianterne I-IV af DMBT1-samt DMBT1-regioner, der undergår variationer (copy number variation, cnv) på SID/SRCR-domæner. Forkortelser: SRCR, scavenger receptor cysteine-rich domæne; SID, SRCR-interspersed domæne; CUB, C1r/C1s, urchin embryonic growth factor og bone morphogenetic protein-1-domæne; ZP, zona pellucida-domæne.

Fig. 4. A. PRP- and DMBT1-mediated pattern recognition of commensal and pathogenic bacteria (yellow) for host innate (blue) and adaptive (brown) immune responses within a hypothetical saliva inflammasome. Loss of function of the immunodeficiency P4a caries type may arise from predictive mutations (red) in various components of the saliva inflammasome pathway. Loss of DMBT1- and PRP-mediated pattern recognition may arise from the lack of specific SID/SRCR repeats in DMBT1 variant I, and the allelic aPRP composition of the P4a phenotype. The human leukocyte antigen (HLA) and major histocompatibility complex (MHC) may influence and regulate portions of the saliva inflammasome. **B.** Illustration of the aPRP protein and major *PRH1*, *PRH2* allele variants Db, Pa, PIF, PRP1, and PRP2, which differ in a few amino acid substitutions or in a 21-amino acid tandem repeat, and between individuals (dotted part of the electrophoresis pattern for two individuals). Also shown is the multifunctional peptide RGRPQ (ArgGlyArgProGln), which is released from aPRPs by bacterial proteolysis and mimics the peptide signals used by streptococcal cells (blue circle). The aPRP variants contain multiple PQ (ProGln, red box) adhesion sites for commensal bacteria. **C.** The DMBT1 multidomain protein is depicted as polymerized into a fishnet with innate (e.g. lactoferrin, and collectins SP-A and -D) and adaptive (secretory IgA) immunity proteins that neutralize microbes. The individual saliva patterns of DMBT1 size variants I-IV from western blots are shown, as well as DMBT1 regions subject to copy number variation (cnv) of SID/SRCR repeat domains. Abbreviations: SRCR, scavenger receptor cysteine-rich domain; SID, SRCR-interspersed domain; CUB, C1r/C1s, urchin embryonic growth factor and bone morphogenetic protein-1 domain; ZP, zona pellucida domain.

teten kan moderens mønstre desuden påvirke fostrets genotype og fænotype.

Epigenetikken udstyrer os kort sagt med redskaber til at undersøge og kontrollere opståen og udvikling af sundhed og sygdomme, herunder caries, tidligt i livet og på tværs af generationer (9,10). Eksponering for miljøpåvirkninger som fx kemikalier, lægemidler, stress, ernæring og infektion tidligt i livet kan prædisponere for sygdomme som cancer, diabetes, fedme og neurologiske og aldersrelaterede forandringer i voksenlivet (9,10). Forskere er begyndt at undersøge, hvordan cariesudvikling kan programmeres i barndommen eller fostertilværelsen via miljømæssige, epigenetiske forhold, som er knyttet til ernæring, toksiske stoffer og mikrobiota (26); men den epigenetiske odontologiske forskning er endnu på et tidligt stadiu, og man mangler at identificere kausative gener og epigenetiske mekanismer, som fremmer eller hæmmer disse gener.

DE KLASSISKE PLAKHYPOTESER OG DE NYE CARIESSUBTYPER

Den immundefekt-relaterede cariestype stemmer overens med den non-specifikke plakhypotese, da de begge understreger, at sygdommen forårsages af forøget mængde af eller ubalance (dysbiose) i den kommensale orale mikrobiota (Fig. 2). Denne subtype kan hænge sammen med svigtende kontrol med visse kommensale streptokokker, som fx de caries-associerede non-mutans streptokokker (27).

Den højvirulente *S. mutans*-relaterede subtype stemmer til gengæld overens med den specifikke plakhypotese og berettiger brugen af antimikrobielle midler som klorhexidin.

Endelig stemmer den livsstilsrelaterede cariestype overens med den økologiske plakhypotese, idet cariesudvikling forud-

sætter mange belastninger i form af dårlig mundhygiejne, hypogic indtagelse af sukker og infektion med *S. mutans*. På den måde kan alle tre plakhypoteser være sande. Det afhænger af cariestypen og værtsorganismens genetiske beredskab.

ORTODONTI SOM MODEL FOR CARIES

Et af problemerne inden for cariesforskningen er, at man mangler eksperimentelle modeller, der tillader hurtig cariesudvikling. Der er ingen dyreeksperimentelle modeller, der kan efterligne menneskets cariessubtyper. Men i forbindelse med ortodontisk behandling ses en cariesudvikling, der er langt hurtigere (6-12 måneder) end i populationer med lav cariesforekomst (3-5 år) (15,28). Anbringelse af brackets på cariesfrie flader fremmer opståen af caries. Sammenlignet med unge med subtypen P1 (livsstilscaries) har unge med subtypen P4a (immundefekt-typen) fire gange så stor risiko for cariesudvikling de første fem år efter behandling med fast apparatur (15) (Tabel 2). Det skal bemærkes, at unge med subtypen P1 og ortodontisk apparatur havde betydeligt mindre cariesudvikling end P1-gruppen som helhed, idet de responderede positivt på det profylakseprogram, de fik tilbuddt i behandlingsperioden (Tabel 2). Dette understreger, at kvaliteten af spytts immunologiske virkninger i biofilmen har større betydning for cariesudvikling efter ortodontisk behandling end plakophobning *per se*.

KONKLUSIONER OG FREMTIDIGE UDFORDRINGER

Den genetiske og epigenetiske æra kan bane vejen for en individualiseret oral sundhedspleje. Vi er godt i gang med at definere specifikke mønstre af alleler og mutationer, der kan forudsige fremtidig cariesudvikling, og dette vil gøre det muligt at identificere personer med høj eller lav cariesrisiko og tilrette individuelle profylaktiske tiltag i overensstemmelse hermed. ►

PRH1,2 genotype	DeFS 12y			ΔDeFS 12-17y		
	n	mean±SD	p	n	mean±SD	p
P4a	75	3.1±3.1	0.008	65	4.7±6.6	0.102
P6	102	2.3±2.5	0.285	93	3.6±5.8	0.477
P1	115	1.9±2.3	Ref.	96	3.0±4.7	Ref.
Orthodontic brackets						
P4a	11	4.6±3.9	0.032	11	5.5±5.0	0.021
P6	14	2.4±2.4	0.382	14	2.7±5.4	0.923
P1	20	1.9±2.4	Ref.	18	1.4±2.2	Ref.

- P4a = Db-PIF-PRP1-PRP1 (immunodeficiency caries type)
- P6 = Pa-PIF-PRP1-PRP2
- P1 = PIF-PIF-PRP1-PRP1 (lifestyle caries type)

Tabel 2. Høj (4a), moderat (P6) og lav (P1) caries fænotyper med eller uden behandling med ortodontiske brackets (15).

Table 2. High (P4a), moderate (P6), and low (P1) caries phenotypes with or without treatment with orthodontic multibrackets (15).

De sundhedsøkonomiske gevinstre ved at satse på egenomsorg for personer med dokumenteret lav risiko kan gøre det muligt at tilføre øgede resurser til personer med dokumenteret høj cariesrisiko og genetisk bestemt risiko for orale og systemiske sygdomme.

Genetisk profilering vil gøre det muligt at inddæle caries i forskellige kausale subtyper. Vi antager, at den immundefektrelaterede cariestype vil kræve intens profylakse, inden læsionerne dannes, eller brug af nyudviklede immunoterapeutika. Derimod kan den højvirulente, *S. mutans*-afhængige cariestype have gavn af behandling med antimikrobielle midler (fx klorhexidin eller antibiotika) eller passiv immunterapi. Livsstilsafhængig caries kan måske holdes i skak med forbedret egenomsorg. Det kan således være en god idé at revurdere de traditionelle forebyggende tiltag for hver cariessubtype.

Nærmere udredning af immundefekterne *PRH1*, *PRH2* og *dmbt1* på molekylært niveau med fokus på kausale mutationer kan skabe grundlag for udvikling af en ny generation af diagnostiske og terapeutiske hjælpemidler, der kan holde caries under kontrol. Fremtiden kan måske byde på neonatal diagnostik, immunsupplerende behandling med de bioaktive peptider PRP og DMBT1 eller passiv immunterapi mod non-*mutans* streptokokker (8,29). Genkirurgi ved hjælp af CRISPR er en kontroversiel metode, men kan blive nyttig i fremtiden, især hvis den immundefekte cariestype viser sig at føre til generel modtagelighed for infektioner (30).

Dybere indsigt i virulensmekanismerne hos *S. mutans* vil føre til nye antimikrobielle behandlingsmuligheder. Nærmere

karakterisering af den orale mikrobiota – især streptokokkerne og laktobacillerne – vil gøre det muligt at afdække humane og bakterielle genetiske profiler (31) og familiære mønstre for cariesudvikling og oral sundhed. Identifikation af en universelt gavnlig kernegruppe af arter i den orale mikrobiota kan styrke diagnostikken af sunde forhold og skabe mulighed for at behandle med probiotika eller erstatte skadelige organismer med uskadelige (32). Fx kan man forestille sig en dag at bruge en narresut til at overføre en gavnlig flora til spædbarnets mund og dermed forhindre infektion med *S. mutans* Cnm patogener, som er associeret med øget cariesforekomst og systemisk sygdomsrisiko i barneårene (33).

Genetisk sekventering af familiemedlemmer med og uden caries kan måske afsløre de gener og mekanismer, der primært er årsager til immundefekter hos enkeltindividet og inden for familier (7,8). Endvidere vil epigenetiske studier afsløre, hvordan miljøfaktorer påvirker genotypen, fænotypen og responset på behandling (9,10). Evnen til at aktivere gener, der koder for resistens, og slukke for gener, der øger cariesmodtageligheden, ved hjælp af epigenetiske eller andre miljømæssige mekanismer kan skabe forebyggelsesstrategier, der rækker over flere generationer.

Generelt kan genetisk og epigenetisk kortlægning føre til udvikling af personlig oral medicin. Det kræver dog, at yderligere detailundersøgelser karakteriserer de gener, epigenetiske mekanismer og miljøfaktorer, der er involverede i sygdomsudviklingen. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

REVISITING DENTAL CARIES AS A PRIMARY INNATE IMMUNODEFICIENCY

Despite several decades of clinical and molecular biology studies, the pathogenesis of dental caries remains elusive. New translational investigations suggest that, in addition to the effects of lifestyle, recurrent caries may be caused by inborn errors of innate immunity. Such errors include mutations in the acidic proline-rich protein genes *PRH1* and *PRH2*, which may impair control of the oral microbiota. *PRH1* and *PRH2* allelic variation predicts prospective caries development,

and allows characterization of caries into immunodeficiency and lifestyle subtypes. Additionally, high-virulence subtypes of *Streptococcus mutans*, which can inhibit immunity, coincide with caries development and risk for systemic dissemination and diseases. Emerging studies are also addressing trans- and inter-generational programming of dental caries and other chronic diseases through epigenetic effects from environmental exposures. An enhanced understanding of both genetics and epigenetics may pave the way for personalized oral medicine.

LITTERATUR

1. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007;369:51-9.
2. Listl S, Galloway J, Mossey PA et al. Global economic impact of dental diseases. *J Dent Res* 2015;94:1355-61.
3. Boraas JC, Messer LB, Till MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion, and morphology as demonstrated by twins reared apart. *J Dent Res* 1988;67:1150-5.
4. Krasse B. The Vipeholm Dental Caries Study: Recollections and reflections 50 years later. *J Dent Res* 2001;80:1785-8.
5. Kälestål C. The effect of five years' implementation of caries-preventive methods in Swedish high-risk adolescents. *Caries Res* 2005;39:20-6.
6. NATIONELLA PROGRAMOMRÅDET (NPO) FÖR TANDVÅRD. Nationell arbetsgrupp (NAG) – Behandling av okontrollerad kariessjukdom. Rapport 2020.
7. Gonzaga-Jauregui C, Lupski JR, Gibbs RA. Human genome sequencing in health and disease. *Annu Rev Med* 2012;63:35-61.
8. Seelman M, Hoyos-Bachiloglu R, Geha RS et al. Uses of next-generation sequencing technologies for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Front Immunol* 2017;8:847.
9. Feinberg AP. The role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. *N Engl J Med* 2018;378:1323-34.
10. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 2019;578:489-99.
11. Werneck RI, Mira MT, Trevilatto PC. A critical review: an overview of genetic influence on dental caries. *Oral Dis* 2010;16:613-23.
12. Vieira AR, Maritza ML, Goldstein MCHenry T. Genome wide scan finds suggestive caries loci. *J Dent Res* 2008;87:435-9.
13. Nordlund Å, Johansson I, Kälestål C et al. Improved ability of biological and previous caries multimarkers to predict caries disease as revealed by multivariate PLS modelling. *BMC Oral Health* 2009;9:28.
14. Jonasson A, Eriksson C, Jenkins HF et al. Innate immunity glycoprotein gp-340 variants may modulate human susceptibility to dental caries. *BMC Infect Dis* 2007;7:57.
15. Strömberg N, Esberg A, Sheng N et al. Genetic- and lifestyle-dependent dental caries defined by the acidic proline-rich protein genes PRH1 and PRH2. *EBioMedicine* 2017;26:38-46.
16. Esberg A, Sheng N, Mårell L et al. Streptococcus mutans adhesion biotypes that match and predict individual caries development. *EBioMedicine* 2017;24:205-15.
17. Haworth S, Shungin D, Van der Tas JT et al. Consortium-based genome-wide meta-analysis for childhood dental caries traits. *Hum Mol Gen* 2018;27:3113-27.
18. Maródi L, Casanova JL. Novel primary immunodeficiencies relevant to internal medicine; novel phenotypes. *J Intern Med* 2009;266:502-6.
19. Drobni M, Olsson I-M, Eriksson C et al. Multivariate design and evaluation of a set of RGRPQ-derived innate immunity peptides. *J Biol Chem* 2006;281:15164-71.
20. Reichhardt MP, Holmskov U, Meri S. SALSA – A dance on a slippery floor with changing partners. *Mol Immunol* 2017;89:100-10.
21. Polley S, Louzada S, Forni D et al. Evolution of the rapidly mutating human salivary agglutinin gen (DMBT1) and population subsidence strategy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:5105-10.
22. Teng F, Yang F, Huang S et al. Prediction of early childhood caries via spatial-temporal variations of oral microbiota. *Host Cell Microbe* 2015;18:296-306.
23. Nakano K, Hokamura K, Taniguchi N et al. The collagen-binding protein of Streptococcus mutans is involved in haemorrhagic stroke. *Nat Commun* 2011;2:485.
24. Watanabe I, Kuriyama N, Miyatai F et al. Oral Cnm-positive Streptococcus mutans expressing collagen binding activity is a risk factor for cerebral microbleeds and cognitive impairment. *Sci Rep* 2016;6:38561.
25. Vedin O, Hagström E, Gallup D et al. Periodontal disease in patients with chronic coronary heart disease: Prevalence and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:771-8.
26. Barman M, Murray F, Bernardi AI et al. Nutritional impact on immunological maturation during childhood in relation to the environment (NICE): a prospective birth cohort in northern Sweden. *BMJ Open* 2018;8:e022013.
27. de Soet JJ, Nyvad B, Kilian M. Strain-related acid production by oral streptococci. *Caries Res* 2000;34:486-90.
28. Ren Y, Jongasma MA, Mei L et al. Orthodontic treatment with fixed appliances and biofilm formation – a potential public health threat? *Clin Oral Invest* 2014;18:1711-8.
29. Tokuhara DT, Alvarez B, Mejima M et al. Rice-based oral antibody fragment prophylaxis and therapy against rotavirus infection. *J Clin Invest* 2013;123:3829-38.
30. Scott DA, Zhang F. Implications of human genetic variation in CRISPR-based therapeutic genome editing. *Nat Med* 2017;23:1095-101.
31. Gomez A, Espinoza JL, Harkins DM et al. Host genetic control of the oral microbiome in health and disease. *Cell Host Microbe* 2017;223:269-78.
32. Blanton L, Barratt MJ, Carbonneau MR et al. Childhood under-nutrition, the gut microbiota, and microbiota-directed therapeutics. *Science* 2016;352:1533.
33. Hesselmar B, Sjöberg F, Saalman R et al. Pacifier cleaning practices and risk of allergy development. *Pediatric* 2013;131:e1829-37.

Giv hver patient mulighed for at opnå uovertruffen biofilmkontrol^{1,2,*}

Ukontrolleret biofilm kan udsætte enhver for risiko³

Orale biofilm er komplekse, velorganiserede bakteriesamfund, der lever overalt i munden på tænderne, tungen, kinderne og tandkødet. Akkumulering af biofilm, der fører til dysbiose, anses for at være hovedsagen til almindeligt forekommende orale sygdomme som caries og tandkødssygdomme samt problemer med tandsten og dårlig ånde. Kontrolleres biofilmen ikke, kan man være i farezonen. Så hvordan kan den kontrolleres?

Effektiv biofilmkontrol er den vigtigste forebyggelsesstrategi til at opretholde en sund mund.

Oral biofilm er udstyret med visse forsvarsmekanismer, der gør det svært at kontrollere dem. En af forsvarsmekanismerne er syntesen af ekstracellulære polysakkarkerider (EPS), som mange bakterier udskiller.



Et nærbillede af EPS:
EPS får bakterierne til at klistre sammen og beskytter biofilmen mod antibakterielle angreb.

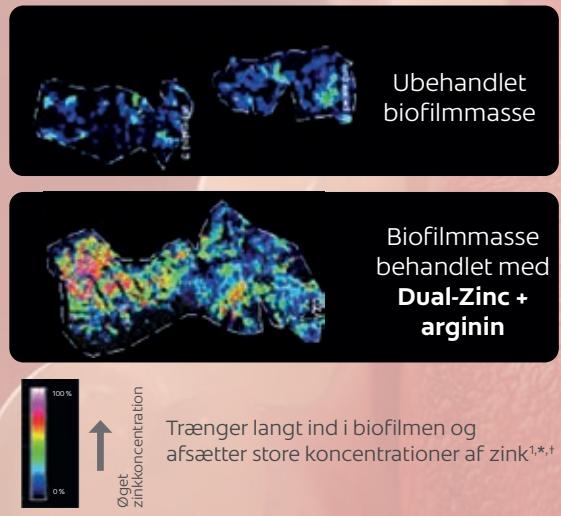
Colgate Total®, formuleret med Dual-Zinc + arginin, bryder disse stoffer op og giver således adgang til øget **penetration** og **retention** af zink i biofilmen, hvilket **disrupter** biofilmen, **reducerer** biomassen og **hæmmer** bakteriegenvæksten og i sidste ende sikrer **uovertruffen kontrol af biofilmen**. Denne tredelte fremgangsmåde er dokumenteret af følgende laboratorieundersøgelser:

1 Unik penetration dybt ind i biofilmen

Argininen i Colgate Total® griber ind i de ekstracellulære polysakkarkerider og destabiliserer biofilmen. Dette baner vejen for, at zinken kan trænge ind og akkumuleres dybt inde i biofilmen, hvor den kan udøve sin antibakterielle effekt. Visualisering af zinkpenetrations- og -retention er bekræftet med billeder fra masspektrometri af *in vitro*-biofilm i spyt.

Figur 1 viser resultaterne af *in vitro*-undersøgelser^{1,2} af, hvordan Colgate Total® med Dual-Zinc + arginin trænger dybt ind i biofilmmassen i spyt og aflejer større koncentrationer af den antibakterielle zink end ved ubehandlet kontrol. Ligesom ved termisk kortlægning – jo kraftigere farverne er, desto højere er zinkkoncentrationen.

Fig. 1 Penetration

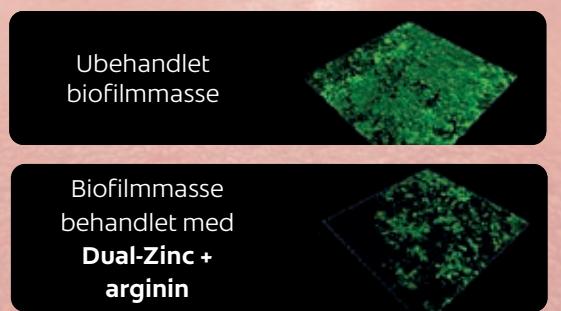


2 Disruption af biofilm for at reducere biofilmmassen

Når først de er trængt ind i biofilmen, begynder Dual-Zinc + arginin at disrupte biofilmens arkitektur. Dette er påvist i et *in vitro*-studie, hvor en biofilm blev behandlet med en oplosning af en traditionel fluoridtandpasta eller Colgate Total® med Dual-Zinc + arginin.

Resultaterne kan ses på **Figur 2**, der viser, at Dual-Zinc + arginin nedbryder biofilmen med en statistisk signifikant reduktion i den tilbageværende biofilmmasse (62 %) efter 12 timer².

Fig. 2 Disruption

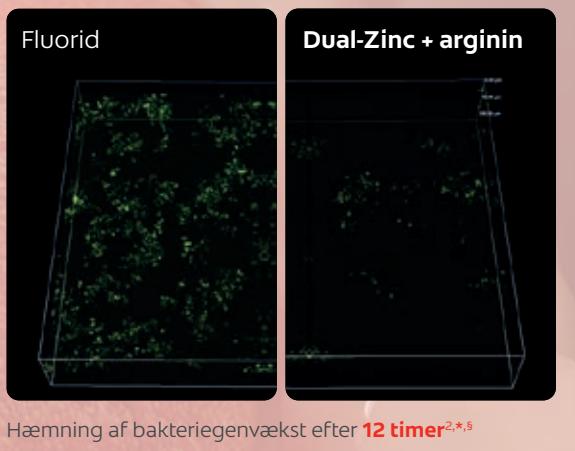


3 Hæmning af bakteriegenvækst over tid

For at vise at Colgate Total® med Dual-Zinc + arginin sikrer en konstant lav biofilmmasse, blev der foretaget et *in vitro*-studie. Efter påføring af forskellige typer tandpastaopslemlninger på den bakterielle biofilm kunne der ved konfokal mikroskopi måles mængden af genvækst af bakterierne efter en 12-timers periode.

Resultatet på **Figur 3** viser, at en tandpasta med Dual-Zinc + arginin giver mindre genvækst af bakterier efter 12 timer vs. en traditionel fluoridtandpasta.^{2,*}

Fig. 3 Hæmning



Disse *in vitro*-studier understøtter, at Colgate Total® med Dual-Zinc + arginin er med til at kontrollere biofilmen ved på unik vis at penetrere, disrupte og hæmme biofilm i 12 timer.

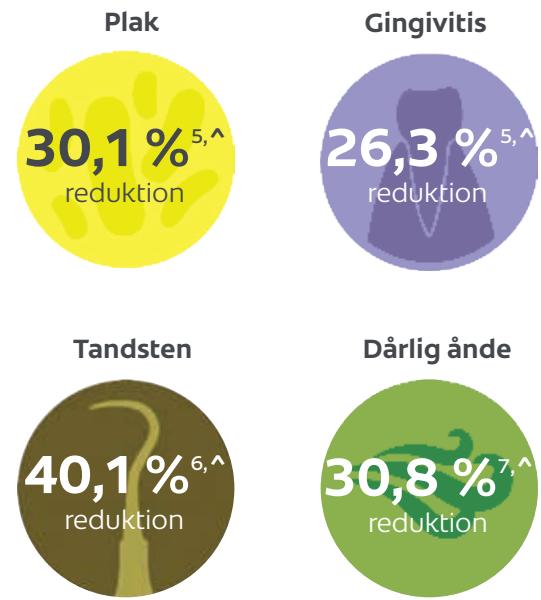
Overlegne kliniske resultater^{#,*}

Colgate Total® med Dual-Zinc + arginin gør det muligt at opnå uovertruffen kontrol af biofilmen^{*,†,‡}. Et *in vitro*-studie viser, at Colgate Total® er yderst effektiv til at kontrollere bakterier i hele munden. Kliniske fund har vist op til 41 % større reduktion end det, der opnås ved kun at børste med en almindelig fluoridtandpasta.⁴

Desuden har flere kliniske studier kunnet bekræfte signifikant bedre kontrol af plak, gingivitis, tandsten og dårlig ånde vs. en almindelig ikke-antibakteriel natriumfluoridtandpasta.⁵⁻⁷

Giv hver patient mulighed for at opnå uovertruffen biofilmkontrol med Colgate Total® og hjælp dem med at begrænse de orale udfordringer som plak, gingivitis, tandsten og dårlig ånde.⁵⁻⁷

Uovertrufne resultater med Colgate Total® vs. en almindelig fluoridtandpasta



Colgate Total® er en sofistikeret måde at sikre en generel sund mund ved proaktivt at kontrollere og beskytte mod bakterievækst på 100 % af mundens overflader: tænder, tunge, børster og tandkød.^{††}

Ved at anbefale Colgate Total® til dine patienter vil de opnå en uovertruffen grad af biofilmkontrol^{1,2,††} og dermed en generelt sundere mund.



* Colgate Total® giver uforlignelig tilførsel, penetration og retention *in vitro* af zink ved brug af arginin-teknologi til reduktion af biomasse vs. en kontrolltandpasta med zink.
† Billeder af spyt taget med massespektroskopi fra 10-dages biofilm behandlet én gang med tandpastaskum og dyrket igen natten over under en konstant flow af kunstigt spyt (10 ml/t).
‡ Konfokale billeder af spyt påvist fra 40-timers biofilm dyrket *in vitro* under flow og derefter behandlet én gang i 2 minutter med vandkontrol (øverst) eller Dual-Zinc + arginin (nederst).

§ Billeder af bakterielle biofilm efter én behandling med enten en ikke-antibakteriel fluoridtandpasta eller Dual-Zinc + arginin tandpastaskum efterfulgt af endnu 12-timers dyrkning.
Vs. en ikke-bakteriel natriumfluoridtandpasta. ^ Statistisk signifikant reduktion vs. en ikke-antibakteriel fluoridtandpasta.
†† Vs. en ikke-antibakteriel fluoridtandpasta.

Referencer: 1. Manus L, et al. *J Clin Dent* 2018;29(Spec Iss A):A10-19. 2. Daep C, et al. August 2019, data i arkiv. 3. Sanz et al, *J Clin Periodontol*. 2017;44(Suppl 18):S5-S11. 4. Prasad K et al, *J Clin Dent* 2018;29 (Spec Iss A). 5. Delgado E, et al. *J Clin Dent* 2018;29(Spec Iss A):A33-40. 6. Seriwatanachai & Mateo, sept 2016, data on file. 7. Hu D, et al. *J Clin Dent* 2018;29 (Spec Iss A) A41-45.