

Koch Karina Evelin, Vasek Olga Myriam

Cátedra Fundamentos de Biotecnología. Facultad de Ciencias Exactas  
Universidad Nacional del Nordeste.

### RESUMEN

Los Caseinofosfopéptidos son fragmentos derivados de las caseínas. La mayoría de ellos, contienen una secuencia con tres residuos fosfoserina seguida de dos ácidos glutámicos. Las cadenas laterales negativas, en particular las correspondientes a los grupos fosfato, son las responsables de la unión a minerales, especialmente al calcio. Esta actividad es relevante para llevar a cabo funciones biológicas en la cavidad oral como promoción de la remineralización del esmalte dental y prevención de la desmineralización.

La mayoría de estudios *in vitro* e *in situ* evidencian el rol positivo que desempeñan los caseinofosfopéptidos como agentes profilácticos para la caries, erosión del esmalte y la regresión de lesiones de mancha blanca. Sin embargo, se conoce relativamente poco sobre su uso como adyuvantes para la salud oral, y más particularmente con respecto a sus efectos a largo plazo en este aspecto.

**Palabras clave:** Caseinofosfopéptidos, fosfato de calcio amorfo, caries-erosión, desmineralización, remineralización

### ABSTRACT

Caseinophosphopeptides are fragments derived from casein. Most of them contain a sequence with three phosphoserine residues followed by two glutamic acids. The negative side chains are responsible for the binding to minerals, especially calcium. This activity is important to perform biological functions in the oral cavity as promoting enamel remineralization and prevention of demineralization. Most *in vitro* and *in situ* studies show the positive role played by caseinophosphopeptides as caries prophylactic agents, enamel erosion and white spot lesion regressions. However, relatively little is known about their use as adjuvants for oral health, and more particularly with respect to their long-term effects.

**Key words:** Caseinophosphopeptides, amorphous calcium phosphate, caries, erosion, demineralization, remineralization

### Introducción

La salud oral es una parte de la salud general y por lo tanto afecta el bienestar total de las personas (1). La caries dental es una de las enfermedades orales que afecta a la mayoría de la población mundial a pesar del empleo de fluoruros y otros métodos preventivos. La erosión dental es otra patología de importancia a la cual se presta especial atención debido al aumento en su prevalencia (2).

La leche y los productos lácteos son considerados la mayor fuente de biopéptidos con actividad benéfica para la salud, incluida su habilidad anticariogénica. Este efecto de interés en la salud oral se

asocia al elevado contenido en iones calcio y fósforo, la capacidad amortiguadora de pH y la presencia de caseinofosfopéptidos (CPP) (3).

Los CPP son péptidos biológicamente activos debido a que ejercen, adicionalmente a su aporte nutricional proteico, un efecto fisiológico similar al de algunas hormonas. Se encuentran inactivos dentro de la secuencia de las proteínas precursoras y pueden ser liberados *in vitro* o *in vivo* por hidrólisis enzimática (4). Estos péptidos pueden asociarse con el fosfato de calcio sobre la superficie dental para formar reservorios de iones calcio y

fosfatos que mantienen un estado de saturación con respecto al esmalte. De esta forma inhiben la desmineralización a la vez que promueven la remineralización de dicho esmalte (5).

El objetivo de este trabajo es destacar la importancia de los caseinofosfopéptidos para promover la remineralización a través del mecanismo de intercambio iónico.

### **Productos lácteos y salud oral**

Desde hace muchos años se reconoce que la actividad anticariogénica de la leche y los productos lácteos se debe a la caseína, proteína mayoritaria de la leche y a las altas concentraciones de iones solubles de calcio y fosfato que contienen estos productos (6).

La caseína a concentraciones activas anticariogénicas en productos alimenticios o de higiene oral, causa mal sabor. Esta dificultad se eliminó rompiendo la caseína en péptidos más pequeños, que mantuvieron su efecto anticariogénico. Más tarde se identificó que la presencia de una secuencia conservada en estos péptidos de tres serinas fosforiladas y dos ácidos glutámicos (pSer-pSer-pSer-Glu-Glu) era la responsable de la actividad quelante, por su capacidad para asociarse con cristales de fosfato de calcio, estabilizándolos en forma de fosfato de calcio amorfo (ACP) (7).

La caries es una de las enfermedades cuyos índices la ubican entre las de más alta frecuencia; al punto de haberse constituido en el más grave y constante problema para los programas de salud oral en el mundo (8).

La erosión dental es otro ítem de importancia en la salud oral, que se produce como consecuencia del contacto de los dientes con soluciones de pH bajo (1-3), tal como ocurre durante el consumo de alimentos o líquidos ácidos, o cuando fluidos gástricos acceden a la cavidad oral (9).

Debido a la ausencia de células, el esmalte no puede auto-regenerarse cuando su integridad se ve comprometida, no obstante, puede adquirir minerales a partir del medio acuoso circundante y así remineralizarse (10).

### **Caseinofosfopéptidos como agentes naturales remineralizantes**

En 1979 se describió por primera vez la presencia de péptidos bioactivos en la secuencia aminoácida de las proteínas lácteas. Aunque otras proteínas, tanto de origen animal como vegetal, contienen secuencias biológicamente activas; la leche constituye la principal fuente de péptidos bioactivos (11).

Los péptidos bioactivos son fragmentos de proteínas específicas que tienen un impacto positivo en las funciones o condiciones del organismo humano, además de su valor nutricional, y pueden influir en la salud (12).

Los caseinofosfopéptidos son fragmentos derivados de las caseínas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta$ . La mayoría de ellos, contienen una secuencia con tres residuos fosfoserina seguida de dos ácidos glutámicos. Las cadenas laterales negativas, en particular las correspondientes a los grupos fosfato son las responsables de la unión de los minerales tales como calcio, magnesio y hierro. Asimismo, pueden unirse y solubilizar otros elementos traza, tales como zinc, bario, selenio, níquel, cobalto y cromo (13).

Los CPP se han relacionado con una mejora en la salud oral, principalmente por su rol en la promoción de la remineralización del esmalte dental y, consecuentemente, en la lucha contra la aparición de caries dentales (14).

Cuando se mezclan los CPP con una solución de sales de fosfato y de calcio, los péptidos ayudan a organizar un cristal amorfo de fosfato de calcio. Este complejo CPP-ACP crece lentamente sin que se induzca la precipitación de los iones, que los mantiene estabilizados pero solubles, por ello funcionan como donantes de calcio y fosfato en las condiciones del medio oral.

El mecanismo anticariogénico propuesto para los CPP-ACP consiste en que estos nanocomplejos se incorporan en la placa dental y se adhieren a la superficie dental, actuando como reservorios de calcio y fosfato. Estas nanopartículas de péptidos de caseína y fosfato de calcio, durante condiciones ácidas que favorecen la liberación de iones calcio y fosfato del esmalte, son capaces de capturar este exceso de iones libres y mantienen un ambiente de sobresaturación de estos iones con respecto al esmalte, lo cual impide la desmineralización y promueve la remineralización (5).

Rose (15) describió en el año 2000 cómo el complejo CPP-ACP *in vitro* permanece asociado a la biopelícula, proporcionando un adecuado reservorio de calcio. Debido a la elevada afinidad de los péptidos por el calcio, una concentración del 0,1 % del péptido reduce el coeficiente de difusión de calcio en un 65 % a un pH de 7 y en un 35 % a un pH de 5, lo cual conduce a una restricción en la pérdida de minerales durante un episodio cariogénico y mantiene condiciones de sobresaturación en el ion  $\text{Ca}^{2+}$  que contribuye a la remineralización.

En estudios experimentales se pudo ver, que los minerales que se producen en las lesiones tratadas con CPP-ACP son más resistentes a la acción de los ácidos que los que no son tratados con CPP-ACP (16).

Los productos con CPP-ACP trabajan como agentes cariostáticos en el control de diferentes situaciones clínicas. Pueden disminuir la caries en pacientes con alto riesgo individual y la erosión dental en pacientes con reflujo gástrico. Favorecen la reparación del esmalte en las lesiones de mancha blanca y fluorosis. También contribuyen a desensibilizar los dientes cuando se ha realizado blanqueamiento

dental, o en presencia de lesiones radiculares (17). En la revisión sistemática de Azarpazhooh y Limeback (17) se compilan doce estudios sobre la eficacia de CPP-ACP en odontología clínica y están de acuerdo en el importante efecto en la remineralización que se evidencia en los modelos *in situ* aunque también se discuten las limitaciones de los estudios hasta ese momento, como las de no haber explorado la prevención a largo plazo o la de la ausencia de estudios clínicos controlados y aleatorizados.

Estudios *in vivo* contribuyen a respaldar la evidencia clínica del uso de CPP-ACP. Por ejemplo, en pacientes con aparatología ortodóntica se observó una disminución de la desmineralización del esmalte para los grupos que usaron CPP-ACP en comparación con el grupo control (18).

Las potenciales aplicaciones de los CPP han generado gran interés en los últimos 30 años, tras una mayor conciencia de la salud pública en relación con las consecuencias de la mala salud ósea y patologías dentales. Con el reciente desarrollo de los tratamientos mínimamente invasivos, el interés en los agentes remineralizantes naturales como los CPP son cada vez más relevantes para la odontología (19).

## Conclusión

El entendimiento actual de la caries dental y el surgimiento de nuevos sistemas para su diagnóstico y manejo integral impulsaron a los profesionales a reconocer lesiones iniciales o subclínicas y a realizar tratamientos no operatorios que detengan la pérdida o induzcan la ganancia de minerales. En respuesta a esta necesidad, se propusieron a los agentes remineralizantes como alternativa de tratamiento. Diversos estudios realizados para comprobar la eficacia de los CPP evidencian el importante efecto en la remineralización que ejercen sobre el esmalte dental.

Con esta perspectiva, las estrategias y los productos remineralizantes son de gran importancia, para impactar en menor tiempo en los índices de incidencia y prevalencia de caries. Conocerlos y estudiarlos debe ser una prioridad en el ámbito de salud bucal, con el fin de integrar su uso a las herramientas de tratamiento que los odontólogos puedan ofrecer.

## Referencias Bibliográficas

- 1- Hamissi J, Ramezani GH, Ghodousi A (2008). Prevalence of dental caries among high school attendees in Qazvin, Iran. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 26 Supl 2:S53-5.
- 2- Wang X, Megert B, Hellwig E, Neuhaus KW, Lussi A (2011). Preventing erosion with novel agents. *J Dent* 39:163-170.
- 3- Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD (2003). Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *J Dent Res* 82: 206-211.
- 4- Meisel H, Frister H, Schlimme E (1989). Biologically active peptides in milk proteins. *Z. Ernährungswiss* 28(4):267-278.
- 5 - Reynolds EC (1998). Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Spec Care Dentis* 18(1):8-16
- 6- Tung MS, Eichmiller FC (1999). Dental applications of amorphous calcium phosphates. *J Clin Dent* 10(1): 1-6.
- 7- Cross KJ, Huq NL, Reynolds EC (2007). Casein phosphopeptides in oral health-chemistry and clinical applications. *Curr Pharm Des* 13(8):793-800.
- 8- Henostroza G et al. *Caries Dental Principios y procedimientos para el diagnóstico*. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2007.
- 9- Barbour ME, Lussi A, Shellis RP (2011). Screening and prediction of erosive potential. *Caries Res* 45: 24-32.
- 10- Mihiu CM, Dudea D, Melincovici C, Bocsa B (2008). Tooth enamel, the result of the relationship between matrix proteins and hydroxyapatite crystals. *Applied Medical Informatics* 23 (3-4):68-72.
- 11- Baró L, Jiménez J, Martínez-Férez A, Bouza J (2001). Bioactive Milk Peptides and Proteins. *Ars. Pharmaceutica* 42(3-4): 135-145.
- 12- Kitts DD, Weiler, K. (2003). Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Current Pharmaceutical Design* 9:1309-1323.
- 13- FitzGerald RJ (1998). Potential uses of caseinophosphopeptides. *Int Dairy J* 8: 451-457.
- 14- Elsayad I, Sakr A, Badr Y (2009). Combining casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate with fluoride: synergistic remineralization potential of artificially demineralized enamel or not? *J Biomed Opt* 14: 044039.
- 15- Rose RK (2000). Binding characteristics of *Streptococcus mutans* for calcium and casein phosphopeptide. *Caries Res* 34(5): 427-31.
- 16- Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC (2010). New Approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *J Dent Res* 89(11): 1187-97.
- 17- Azarpazhooh A, Limeback H (2008). Clinical efficacy of casein derivatives. A systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* 139(7): 915-24.
- 18- Robertson MA, Kau CH, English JD, Lee RP, Powers J, Nguyen JT (2011). MI Paste Plus to prevent demineralization in orthodontic patients: a prospective randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 140(5): 660-8.
- 19- Gupta R, Prakash V (2011). CPP-ACP complex as a new adjunctive agent for remineralisation: a review. *Oral Health Prevent Dent* 9: 151-165.

### Agradecimientos:

Dr. Alfredo Rigalli por  
lectura y corrección del artículo.

### Correspondencia:

Karina Evelin Koch. Av. 9 de julio 3497. Resistencia- Chaco.  
Tel: 362-4415019; 362-154814887. Kochkarina@hotmail.com