

To cite this article:

Kula Łucja, Salachna Patryk, Żurakowska Ewa, Winnik Natalia, Erbel Agata: Samoorganizujący się peptyd P11-4 jako nowa nadzieja w walce o piękne, zdrowe zęby. Self-assembling peptide P11-4 as a new hope in the fight for beautiful, healthy teeth.

Nowa Stomatol 2024;29(2):43-46. DOI: 10.25121/NS.2024.29.2.43

To link to this article:

<https://doi.org/10.25121/NS.2024.29.2.43>

*ŁUCJA KULA, PATRYK SALACHNA, EWA ŻURAKOWSKA, NATALIA WINNIK, AGATA ERBEL

Samoorganizujący się peptyd P11-4 jako nowa nadzieja w walce o piękne, zdrowe zęby

Self-assembling peptide P11-4 as a new hope in the fight for beautiful, healthy teeth

Katedra Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Marta Tanasiewicz

SŁOWA KLUCZOWE

peptyd P11-4, biomimetyka, remineralizacja

STRESZCZENIE

W XXI wieku większość z nas chce mieć zdrowe zęby, jednak współcześnie zęby w sposób ciągły narażone są na czynniki próchnicogenne czy erozyjne, co niejednokrotnie wiąże się z towarzyszącą im nadwrażliwością. Substancją będącą lekiem na większość problemów stomatologicznych jest fluor i pomimo że jest on jednym z najpowszechniej występujących pierwiastków w przyrodzie i od zawsze kojarzony jest ze stomatologią, współcześnie na całym świecie narasta wobec niego nieuzasadniony sprzeciw. W związku z powyższym poszukuje się alternatyw będących tak samo skutecznymi, jak: NovaMin, CPP-ACP, CPP-ACPF czy biomimetyczny samoorganizujący się peptyd P11-4.

Wybór artykułów, w celu napisania przeglądu piśmiennictwa, obejmował przegląd dwóch baz danych: PUBmed oraz Medline pod kątem wpływu peptydu P11-4 na początkowe zmiany próchnicowe, erozyjne oraz nadwrażliwość. Zdecydowano się uwzględnić artykuły od 2013 roku, co w efekcie przyczyniło się do wyszukania 143 prac. Po przeanalizowaniu abstraktów oraz wykluczeniu artykułów zduplikowanych w przeglądzie uwzględniono 24 prace.

Badania wykazały pozytywny wpływ remineralizujący początkowe zmiany próchnicowe, również na zębach leczonych ortodontycznie. Ponadto analizy potwierdziły jego działanie wzmacniające zmiany erozyjne oraz efekt znoszący nadwrażliwość. Nie wykazuje działania przeciwoerozyjnego. Peptyd P11-4 działa synergistycznie z fluorem.

Peptyd P11-4 jest niewątpliwie preparatem, który w przyszłości potencjalnie może dokonać przełomu w sterowanej regeneracji szkliwa oraz w stomatologii biomimetycznej, jednakże należy przeprowadzić więcej badań *in vivo* potwierdzających jego pozytywne działanie.

KEYWORDS

P11-4 peptide, biomimetics, tooth remineralisation

SUMMARY

In the 21st century, most of us want to have healthy teeth, but nowadays teeth are constantly exposed to cariogenic and erosive factors, which is often associated with hypersensitivity. The substance that cures most dental problems is fluoride, and even though it is one of the most common elements in nature and has always been associated with dentistry, there is currently growing unjustified opposition to it all over the world. Therefore, equally effective alternatives are being sought, such as NovaMin, CPP-ACP, CPP-ACPF, or the biomimetic self-assembling peptide P11-4.

Selection of articles in order to write a literature review, a summary of the review of two databases: PUBmed and Medline in terms of the impact of the P11-4 peptide on primary carious and erosive lesions and hypersensitivity. It was decided to include articles from 2013, which resulted in the search for 143 articles. After examining the abstracts and excluding duplicate articles, 24 articles were included in the literature review.

The study showed a positive remineralizing effect on initial carious lesions, including on orthodontically treated teeth. In addition, analyses confirmed its strengthening effect on erosive lesions and its effect on abolishing hypersensitivity. It does not show an anti-erosion effect. Moreover, it acts synergistically with fluoride.

P11-4 peptide is undoubtedly a formulation that could potentially make a breakthrough in guided enamel regeneration and biomimetic dentistry in the future, however, more in vivo studies confirming its positive effects should be conducted.

WSTĘP

Zęby w sposób ciągły narażone są na czynniki próchnicogenne czy erozyjne, co niejednokrotnie wiąże się z towarzyszącą im nadwrażliwością.

Początkowa próchnica szkliwa spowodowana jest podpowierzchniową demineralizacją pod nienaruszoną powierzchnią warstwą szkliwa. W porównaniu ze zdrowym szkliwem, światło odbija się od zdemineralizowanych tkanek, co powoduje ich kredowobiały wygląd (1). Proces ten następuje, gdy flora bakteryjna utrzymuje się na powierzchni szkliwa zębów przez dłuższy czas, a obecne kwasy organiczne wytwarzane przez bakterie rozpuszczają kryształy apatytu, jonów wapnia i fosforanów (2). Z powodu ich wyglądu zmiany te są zwane „white spots”, czyli białe plamy, i stanowią pierwszy odwracalny etap próchnicy. Częstotliwość ich występowania w ostatnich latach wzrasta, zwłaszcza u pacjentów poddawanych leczeniu ortodontycznemu.

Istnieje wiele możliwości leczenia białych plam, które charakteryzują się dobrą skutecznością i długoterminowym rokowaniem; ponadto współcześnie znane są coraz to dokładniejsze metody wykrywające te początkowe stadia próchnicy (3). Wśród specyfików stosowanych do leczenia „white spots” wymienia się przede wszystkim produkty zawierające fluor. Pomimo że jest on jednym z najpowszechniej występujących pierwiastków w przyrodzie, od zawsze kojarzony ze stomatologią, w XXI wieku na całym świecie narasta wobec niego nieuzasadniony sprzeciw, mimo udowodnionego korzystnego działania przy zachowanych odpowiednich stężeniach (4). Alternatywą dla fluoru są bioaktywne preparaty zawierające fosfopeptyd kazeiny CPP-ACP, Nano-Ha czy NovaMin posiadający w swoim składzie jony sodu, fosforu, wapnia i krzemionki, które są szybko i efektywnie uwalniane (5). CPP-ACP to nanokompleks kazeiny fosfopeptydu (CPP) oraz fosforylowane pozostałości

aminokwasów seryny i glutaminy. Dodatkowo posiada prekursor hydroksyapatytu, czyli amorficzny fosforan wapnia (ACP), którego jony są fosforylowane przez pozostałości seryny obecne w CPP (6, 7). Nanohydroksyapatyt coraz częściej określany jest jako jeden z najbardziej biokompatybilnych i bioaktywnych materiałów, wykazujący bardzo duże podobieństwo do obecnych hydroksyapatytów w szkliwie (8).

Erozja zębów to chemiczna utrata zmineralizowanej tkanki zęba spowodowana kwasami pochodzenia niebakteryjnego. Przede wszystkim erozję zwalcza się poprzez znalezienie przyczyny, jednakże w celu wzmocnienia struktury zęba stosuje się fluor, preparaty amorficznego fosforanu wapnia i fosfopeptydu kazeiny, NovaMin lub laser (9, 10).

Aktualnie coraz częściej wspomina się o regeneracji biomimetycznej z wykorzystaniem samoorganizującego się peptydu P11-4. Czy jego wykorzystanie stanie się alternatywnym podejściem do minimalnie inwazyjnego leczenia nadwrażliwości, początkowych zmian próchnicowych czy ubytków erozyjnych (11)?

Celem pracy była analiza aktualnego, dostępnego piśmiennictwa dotyczącego wpływu peptydu P11-4 na początkowe zmiany próchnicowe, erozyjne oraz nadwrażliwość.

Wybór artykułów, w celu napisania przeglądu piśmiennictwa, obejmował przegląd dwóch baz danych: PUBmed oraz Medline pod kątem wpływu peptydu P11-4 na początkowe zmiany próchnicowe, erozyjne oraz nadwrażliwość. Przeglądu piśmiennictwa dokonano z wykorzystaniem kombinacji następujących słów kluczowych: „P11-4”, „peptide P11-4”, „self-assembling peptide P11-4”. Artykuły zostały poddane ocenie na podstawie tytułu, abstraktu i pełnej treści. Zdecydowano się uwzględnić artykuły od 2013 roku, co w efekcie przyczyniło się do wyszukania 143 prac. Po przeanalizowaniu abstraktów oraz wykluczeniu artykułów zduplikowanych w przeglądzie literatury uwzględniono 24 prace.

BUDOWA PEPTYDU P11-4

Na początku warto zadać sobie pytanie, czym tak właściwie jest i jak powstał tajemniczo brzmiący peptyd P11-4. Zhang odkrył segment aminokwasów mający właściwości samoorganizacji i nazwał go EAK16. Dzięki przyjmowaniu stabilnej struktury β , posiada zdolność do tworzenia dobrze uporządkowanego rusztowania z nanowłókien, co w efekcie przyczynia się do bycia punktem wyjścia dla biomateriałów (12). Peptyd P11-4 Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe-Glu-Gln-Gln-NH₂ poprzez oddziaływania pomiędzy ujemnie naładowanym kwasem glutaminowym i dodatnio naładowaną arginina jest w stanie ulec samoorganizacji (13). Peptyd posiada zbliżoną budowę do hydroksyapatytu, a dzięki czterem ujemnie naładowanym resztom glutaminy stanowi miejsce wiązania wapnia (14). Ponadto nowo powstałe trójwymiarowe rusztowanie peptydowe oddziałuje silnie chemicznie z powierzchnią zęba, stanowiąc matrycę do tworzenia i odkładania się hydroksyapatytu w obrębie początkowej zmiany próchnicowej. Swoim działaniem peptyd naśladuje i przejmuje rolę białek macierzy szkliwa (15).

POCZĄTKOWE ZMIANY PRÓCHNICOWE

Zgodnie z najnowszą metaanalizą opublikowaną w 2023 roku prawdą jest, że peptyd P11-4 wywiera pozytywny wpływ remineralizujący na początkowe zmiany próchnicowe (16). Stosowanie samodzielnie preparatu mającego w składzie peptyd P11-4 według badań *in vitro* sprzyja regeneracji wczesnej próchnicy (17, 18); taki sam efekt terapeutyczny zaobserwowano również *in vivo* w 2013 roku (19). Według metaanalizy z 2020 roku, opracowanej przez Welk i wsp. (20), u 45,8% pacjentów z aparatami ortodontycznymi rozwinęły się „white-spots”, czyli próchnica początkowa. W badaniach peptyd P11-4 wykazał potencjał remineralizujący wobec zmian podpowierzchnowych, kiedy ich źródłem było leczenie ortodontyczne (15, 20). W analizie, w której porównywano wpływ remineralizujący preparatów fluoru, CPP-ACP, NovaMin, wykazano, że to właśnie peptyd P11-4 ma największą skuteczność pod tym względem; na drugim miejscu znalazł się CPP-ACP, następnie SDF i NovaMin (21). Przy użyciu Diagnodent oraz microCT wykryto *in vitro*, że zastosowanie P11-4 jest skuteczniejsze w leczeniu próchnicy szkliwa na trzecich trzonowcach niż CPP-ACP i NaF (22). Ponadto połączenie peptydu P11-4 i lakieru fluorkowego

lub CPP-ACP przynosi lepszy efekt terapeutyczny niż użycie poszczególnego środka osobno (23).

NADWRAŻLIWOŚĆ ZĘBINY

Peptyd P11-4 stosowany jest również w przypadku nadwrażliwości zębiny; wykazano jego duże powinowactwo do powierzchni zębiny, co przyczynia się w znaczący sposób do zamykania kanalików zębinowych (15). Badanie przeprowadzone w 2018 roku porównywało efektywność preparatu zawierającego peptyd oraz past do zębów, które miały w swoim składzie 8% argininy i węglanu wapnia. Oba preparaty wykazały pozytywny wpływ polegający na zmniejszeniu nadwrażliwości zębiny, jednakże według kwestionariusza pacjenta to właśnie P11-4 spowodował większą satysfakcję pacjentów w 7. dniu oraz większą liczbę pacjentów bez bólu w 7. i 90. dniu (24). Wynik został potwierdzony w 2020 roku poprzez badanie *in vitro*, w którym za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) porównano średnicę i liczbę kanalików zębinowych po zastosowaniu żelu z P11-4 oraz past znoszących nadwrażliwość. Wyniki sugerują, że nowy, samoorganizujący się żel matrycy peptydowej skutecznie blokuje kanaliki zębinowe i może stać się konkurencyjnym preparatem na wyżej wymieniony problem (25).

EROZJA SZKLIWA

W 2018 roku przeprowadzono *in vitro* badanie, które porównywało wpływ P11-4 oraz innych związków przeciwerozyjnych, jak: Duraphat, Mi Past Plus czy Elmex Erosion Protection. Z jego wyników można wyciągnąć wniosek, że zastosowanie pochodnych macierzy szkliwa i samoorganizujących się peptydów na zmiany erozyjne może poprawić ich remineralizację, jednakże proteina sama z siebie nie wykazuje działania przeciwerozyjnego (15, 26).

WNIOSKI

Peptyd P11-4 jest niewątpliwie preparatem, który w przyszłości potencjalnie może dokonać przełomu w sterowanej regeneracji szkliwa oraz w stomatologii biomimetycznej. Wiele przeprowadzonych badań udowadnia jego remineralizujący wpływ na początkowe zmiany próchnicowe oraz erozyjne. Ponadto zostało udowodnione działanie znoszące nadwrażliwość zębiny przez proteinę. Należy jednak zwrócić uwagę na konieczność przeprowadzenia większej ilości badań *in vivo*.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

PIŚMIENICTWO

1. Khoroushi M, Kachuie M: Prevention and Treatment of White Spot Lesions in Orthodontic Patients. *Contemp Clin Dent* 2017; 8(1): 11-19.
2. Temel SS, Kaya B: Diagnosis, Prevention and Treatment of White Spot Lesions Related to Orthodontics. *Int J Oral Dent Health* 2019; 5(2): 85.
3. Lopes P, Carvalho T, Gomes A et al.: White spot lesions: diagnosis and treatment – a systematic review. *BMC Oral Health* 2024; 24: 58.
4. Aoun A, Darwiche F, Al Hayek S et al.: The Fluoride Debate: The Pros and Cons of Fluoridation. *Prev Nutr Food Sci* 2018; 23(3): 171-180.
5. Dhanya K, Chandra P, Anandakrishna Li et al.: A Comparison of NovaMin™ and Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate Fluoride on Enamel Re-

ADRES DO KORESPONDENCJI

*Łucja Kula
Katedra Stomatologii Zachowawczej
i Endodoncji
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Nowomiejska 19/3
42-470 Siewierz
tel.: +48 662-184-112
lucja.kula@outlook.com

- mineralization – An In vitro Study Using Scanning Electron Microscope and DIAGNOdent®. *Contemp Clin Dent* 2021; 12(3): 301-307.
6. Alexandrino LD, Alencar CM, Silveira ADS et al.: Randomized clinical trial of the effect of NovaMin and CPP-ACPF in combination with dental bleaching. *J Appl Oral Sci* 2017; 25(3): 335-340.
 7. Kula Ł, Mocny-Pachońska K: CPP-ACP Complex As a Solution to the Problem of Complications After Teeth Bleaching – a Literature Review: Usage of PP-ACP Complex After Teeth Bleaching. *J Educ Health Sport*. 2022; 12(8): 366-377.
 8. Berczyński P, Gmerek A, Buczkowska-Radlińska J: Remineralizing methods in early caries lesions – review of the literature. *Pomeranian J Life Sci* 2015; 61(1): 68-72.
 9. Né YGS, Souza-Monteiro D, Frazão DR et al.: Treatment for dental erosion: a systematic review of in vitro studies. *Peer J* 2022; 8: 10.
 10. Sadabadi Y, Mehran M, Rezvani MB et al.: Evaluation of the Effect of NovaMin and Er,Cr:YSGG Laser on Remineralization of Erosive Lesions of Primary Enamel Teeth: An In Vitro Study. *J Lasers Med Sci* 2023; 14: 56.
 11. Aparna BK, Yashoda R, Puranik MP: Self-Assembling Peptide P11-4 as a New Approach in Biomimetic Enamel Remineralization: A Review. *RGUHS J Dent Sciences* 2022; 14: 17-24.
 12. Zhang S: Discovery and design of self-assembling peptides. *Interface Focus* 2017; 7(6): 1-6.
 13. Warre J, Culbert M, Miles D et al.: Controlling the Self-Assembly and Material Properties of β -Sheet Peptide Hydrogels by Modulating Intermolecular Interactions. *Gels* 2023; 9: 441.
 14. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S et al.: Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *J Dent Res* 2017; 96: 790-797.
 15. Dawasaz AA, Togoo RA, Mahmood Z et al.: Effectiveness of Self-Assembling Peptide (P11-4) in Dental Hard Tissue Conditions: A Comprehensive Review. *Polymers (Basel)* 2022; 14(4): 792.
 16. Xie Z, Yu L, Li S et al.: Comparison of therapies of white spot lesions: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Oral Health* 2023; 23: 346.
 17. Silvertown JD, Wong BPY, Sivagurunathan KS et al.: Remineralization of natural early caries lesions in vitro by P11-4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. *J Investig Clin Dent* 2017; 8: 122-157.
 18. Soares R, De Ataíde IN, Fernandes M et al.: Assessment of Enamel Remineralisation After Treatment with Four Different Remineralising Agents: A Scanning Electron Microscopy (SEM) Study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: 136-141.
 19. Brunton P, Davies RPW, Burke JL et al.: Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides – A clinical safety trial. *Br Dent J* 2013; 215(4): 6.
 20. Welk A, Ratzmann A, Reich M et al.: Effect of self-assembling peptide P11-4 on orthodontic treatment-induced carious lesions. *Sci Rep* 2020; 10(1): 6819.
 21. Tripathi P, Mengi R, Gajare SM et al.: Evaluation of Remineralizing Capacity of P11-4, CPP-ACP, Silver Diamine Fluoride, and NovaMin: An In Vitro Study. *J Contemp Dent* 2021; 22: 357-360.
 22. Üstün N, Aktören O: Analysis of efficacy of the self-assembling peptide-based remineralization agent on artificial enamel lesions. *Microsc Res Tech* 2019; 82: 1065-1072.
 23. Kamal D, Hassanein H, ElKassas D et al.: Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: An in vitro study. *J Clin Exp Dent* 2020; 12: 161-168.
 24. Schlee M, Rathe F, Bommer C et al.: Self-assembling peptide matrix for treatment of dentin hypersensitivity: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2018; 89(6): 653-660.
 25. Hill RG, Chen H, Lysek DA et al.: An in vitro comparison of a novel Self-Assembling Peptide Matrix Gel and selected desensitizing toothpastes in reducing fluid flow by dentine tubular occlusion. *J Dent Maxillofac Res* 2020; 3: 1-11.
 26. Attin T, Becker K, Wiedemeier DB et al.: Anti-erosive effect of a self-assembling peptide gel. *Swiss Dent J* 2017; 127(10): 857-864.

nadesłano:

13.05.2024

zaakceptowano do druku:

27.05.2024